

414796

26



F.C. 28-IV-75

P.- 54.438

POS-30828
FUJICHEM

Int. Cl.: COLB // A61B

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 55, Yokohonji, Kamiichimachi, Nakaniikawa-
gun, Toyama-ken, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ALUMINOSI-
LICATO DE MAGNESIO" (Clase Internacional COLf)

11.7.73
H.M.C.

- 1 -

414796



Esta invención se refiere a alúminosilicato de magnesio y a un procedimiento para su fabricación. Más particularmente, esta invención se refiere a un nuevo alúminosilicato de magnesio como agente antiácido, que se caracteriza por una estructura de siloxano de un grado de polimerización de 10^2 a 10^4 , y cuyo ácido silícico puede no ser absorbido a través de los tractos digestivos al ser administrado, y a un nuevo procedimiento para la fabricación del mismo.

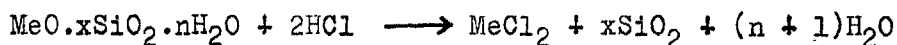
10 El alúminosilicato de magnesio se ha usado durante mucho tiempo ampliamente con fines antiácidos para tratar la hiperacidez y la úlcera gástrica. Se requiere que los antiácidos tengan una gran capacidad neutralizadora de ácidos, que actúen rápidamente, y que tengan un efecto mantenido, pero que no induzcan una respuesta de secreción de ácido, que es una secreción de ácido favorecida como una reacción resultante de la neutralización excesiva del contenido del jugo gástrico por el antiácido administrado.

15 El alúminosilicato de magnesio muestra unas excelentes propiedades antiácidas que satisfacen los requerimientos antes citados. Asimismo, se usan para sus respectivos fines compuestos de ácido silícico tales como el trisilicato de magnesio ($2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot xH_2O$) y el silicato de aluminio sintético ($Al_2O_3 \cdot 10SiO_2 \cdot xH_2O$).

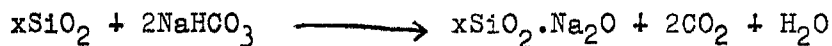
25 El dióxido de silicio, que es un material consti-



tuyente de estos compuestos, es indispensable para el cuerpo humano, y particularmente para el desarrollo de los huesos. Sin embargo, si la cantidad de los compuestos absorbidos excede de una cierta proporción, se considera que es perjudicial en algunos casos, y que causan, por ejemplo, arterioesclerosis. También se ha indicado que el silicio puede formar cálculos como el colesterol o los fosfolípidos. Aún no se ha aclarado si el dióxido de silicio causa o no estas enfermedades. Se estima que el mecanismo de absorción de ácido silícico en los silicatos es el siguiente:



donde Me es un átomo de metal alcalino-térreo divalente. Después de su administración, el silicato es descompuesto por el jugo gástrico en cloruro de metal alcalino-térreo y ácido silícico coloidal. La mezcla es conducida después al intestino delgado, donde es convertida, por el jugo intestinal alcalino, en silicato de sodio soluble, que puede ser absorbido.

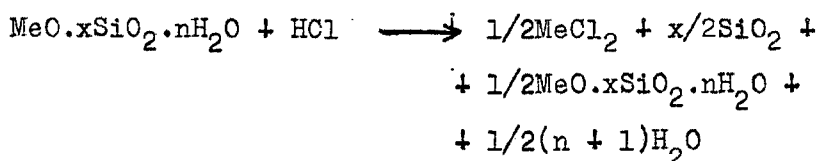


En este momento, si las sales formadas como subproducto y el silicato que no ha reaccionado son básicos, el fluido corporal está en estado de alcalosis, y el ácido

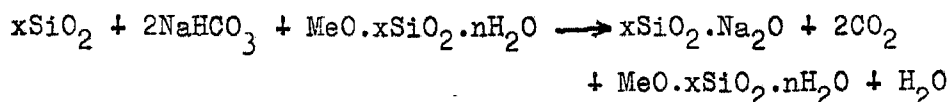
414796



silícico coloidal es apto para hacerse soluble y absorbible.



5



El alúminosilicato de magnesio que puede usarse como antiácido tiene una relación molar de MgO a Al₂O₃ de 1,0 - 2,0 : 1 y una relación molar de SiO₂ a Al₂O₃ de 2,0 - 1,0:1.

Esta composición muestra el efecto inmediato del magnesio juntamente con el efecto duradero del aluminio, y compensa los defectos respectivos de los átomos de magnesio y aluminio, tales como la actividad diarreica y la actividad de estreñimiento. Además, el ácido silícico hace amorfa la estructura del compuesto, mejora el poder de absorción del compuesto, muestra una acción de revestimiento protectora de la mucosa gástrica, y evita que el compuesto se altere con el paso del tiempo, como se encuentra en compuestos del sistema Al₂O₃ - MgO o sus compuestos co-precipitados. Entre estos componentes, el silicio es particularmente importante. Si puede producirse un compuesto de ácido silícico, cuyo ácido silícico como elemento

15

20

25



constituyente indispensable no es absorbido, el producto así obtenido no sólo evitará los posibles defectos citados anteriormente, sino que también será un antiácido muy efectivo y seguro para tratamiento médico.

5 Se describen procedimientos de la técnica anterior para fabricación de alúminosilicato de magnesio para usos médicos en la Publicación de la Patente Japonesa Nº 618/59 (Patente Japonesa Nº 252.030), correspondiente a la Memoria de la Patente de los EE.UU. Nº 2.970.889, Memo-
10 ria de la Patente Británica Nº 834.934 y Memoria de la Patente de la República Federal Alemana Nº 1.061.754, en la Publicación de Patente Japonesa Nº 514/59 (Patente Ja-
 ponesa Nº 252.032), Publicación de la Patente Japonesa
 Nº 23.163/61 (Patente Japonesa Nº 296.410), correspondien-
15 te a la Memoria de la Patente de los EE.UU. Nº 3.032.394, y en la Publicación de patente Japonesa Nº 7.719/67 (Pa-
 tente Japonesa Nº 501.644). El alúminosilicato de magne-
 sio producido por estas técnicas conocidas tiene una es-
 tructura de siloxano monómero, o una estructura de silo-
20 xano de un grado de polimerización de aproximadamente
 2 - 10. Corresponde al grado de polimerización del ácido
 silícico en el silicato de sodio usado como material de
 partida.

 Como resultado de unos estudios amplios sobre la
25 producción de alúminosilicato de magnesio cuyo ácido silí-

414796



cico no es absorbido, los autores del presente invento han encontrado ahora que puede producirse alúminosilicato de magnesio cuyos elementos respectivos están firmemente unidos unos con otros, y cuya cadena de siloxano aún no
5 está descompuesta por los jugos gástrico e intestinal, aun cuando las porciones de aluminio y magnesio hayan sido descompuestas por el jugo gástrico, y cuyo ácido silícico no es absorbido a través de los tractos digestivos, producción que puede hacerse usando un silicato alcalino
10 polímero producido por la neutralización parcial del silicato alcalino como fuente de ácido silícico. La presente invención se ha desarrollado con base en este descubrimiento.

Dicho de otro modo, esta invención se refiere a
15 alúminosilicato de magnesio que tiene una estructura de siloxano de un grado de polimerización de 10^2 a 10^4 , y preferiblemente de $4,5 - 5,0 \times 10^3$, y a un procedimiento para la fabricación del mismo. En el alúminosilicato de magnesio obtenido según esta invención, la cadena de siloxano no es descompuesta por un fluido digestivo, y el ácido silícico no es absorbido.
20

Según esta invención, se añade un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico a una disolución acuosa de silicato de sodio que tiene una relación
25 molar de SiO_2 a Na_2O de $1,0 - 3,3 : 1$, a una temperatura



de 20^o-80^oC, y preferiblemente 40-50^oC, para neutralizar parcialmente el silicato de sodio hasta una relación molar de SiO₂ a Na₂O de 8-20 : 1. De este modo se produce silicato de sodio polímero que tiene una estructura de siloxano de un grado de polimerización del ácido silícico de 10² a 10⁴. En este momento, la presencia de una sal neutra, tal como sulfato de sodio o cloruro de sodio, y particularmente una disolución acuosa al 1-3% de la misma, permite la producción de silicato de sodio polímero que tiene un grado uniforme de polimerización.

El silicato de sodio polímero así obtenido se usa como fuente de ácido silícico, a la que se añade un aluminato alcalino, por ejemplo aluminato de sodio (una relación molar de Na₂O a Al₂O₃ de 1,5 - 3,0 : 1) en una relación molar de SiO₂ a Al₂O₃ de 1,0 - 2,0 : 1. Con ello, el aluminato de sodio se une al silicato de sodio polímero por la estructura reticular del siloxano, como matriz para producir aluminosilicato de sodio, (1,0-2,0)SiO₂.Al₂O₃. (2,0-1,0)Na₂O. Aquí se aísla parte de hidróxido de sodio según la cantidad de ión aluminio fijado. Además, se añade una cantidad de una sal de magnesio soluble en agua, por ejemplo cloruro de magnesio, correspondiente a la cantidad de álcali del aluminosilicato de sodio, en una relación molar de MgO a Al₂O₃ de 1,0-2,0 : 1, para efectuar una doble descomposición. Así pues, se obtiene el alúmino-

414796



silicato de magnesio deseado.

La característica esencial de la presente invención reside en la forma de polimerización de la estructura de siloxano del silicato de sodio usado como fuente de ácido silícico. En el caso del alúminosilicato de magnesio producido usando silicato de sodio que tiene un grado de polimerización de la cadena de siloxano de 10^2 o menos, es decir, una relación molar de SiO_2 a Na_2O de 8 : 1 o menos, el ácido silícico producido por la descomposición por el jugo gástrico se hace coloidal y es solubilizado fácilmente por el jugo intestinal. En el caso, por ejemplo, del aluminosilicato de magnesio sintetizado a partir de un silicato de sodio polímero de inferior grado que tiene una relación molar de SiO_2 a Na_2O de 3,3 : 1 y el grado de polimerización de siloxano de 5-6, como se describe en la Publicación de la Patente Japonesa Nº 23.163/61 (Patente Japonesa Nº 296.410), del 60 al 100% del contenido de ácido silícico es descompuesto por los jugos gástrico e intestinal, y convertido en silicato de sodio soluble en agua. Asimismo, si el grado de polimerización del ácido silícico es de 10^4 o más (Solicitud de Patente Japonesa Nº 47.875/71), el enlace del silicio con el aluminio o el magnesio a través del oxígeno se hace débil, se produce parcialmente aluminato de magnesio libre, y se pierden las ventajas del sistema de tres com-



ponentes con respecto, por ejemplo, al cambio de actividad antiácida con el paso del tiempo.

Para estudiar las cantidades absorbidas y excretadas del alúminosilicato de magnesio producido por la presente invención, se determinó la cantidad de ácido silícico contenido en la orina y en la sangre de los animales sometidos a ensayo, después de la administración oral del producto del Ejemplo 1, como se describe más adelante. Los animales usados en este ensayo eran perros sabuesos de 6-7 meses de edad, que pesaban 8-10 kg. La muestra se administró dos veces por día. Una cantidad correspondiente a 0,5 g. de SiO_2 /kg/día de la muestra era diluida con agua hasta 80 ml., y administrada por intubación oral. La administración se continuó durante una semana. El séptimo día después de iniciada la administración, se determinó la cantidad de ácido silícico contenido en la orina y la sangre de los animales, y los resultados se muestran en la Tabla 1. La determinación de ácido silícico se hizo descomponiendo la orina y la sangre recogidas con ácido clorhídrico concentrado, calentando hasta sequedad, lavando y tratando con ácido fluorhídrico. La determinación del grado de polimerización del ácido silícico en el alúminosilicato de magnesio se hizo descomponiendo la muestra con hexametildisiloxano y ácido clorhídrico, y analizando el trimetilpolisilicato resultante por cromatografía de gases

414796



y análisis elementales. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 1

5	2SiO ₂ .Al ₂ O ₃ .MgO.xH ₂ O Perros Sabuesos			
10	Silicato de sodio de partida, relación molar de SiO ₂ /Na ₂ O	Grado de polimerización del ácido silícico en el aluminosilicato de magnesio	Cantidad de sílice en la orina (mg/día)	Cantidad de sílice en la sangre (ppm)
Control	1,0	1,2	362,0	48,5
Control (Publicación de Patente Japonesa Nº 23.163/61	3,3	5,9	138,7	27,4
Control	5,2	16,3	93,3	23,9
15 Control	8,0	94	61,5	22,2
Ejemplo 1 de esta invención	11,9	4700	42,8	17,0
Control	22	10 ⁴ <	39,4	16,3
Control	50	10 ⁴ <	45,7	18,1
20				

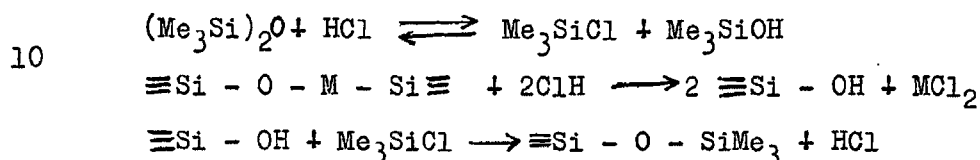
Según el método de Charles W. Lentz [C. W. Lentz, "Inorganic Chemistry", Vol. 3, pág. 574 (1964)], la estructura del aluminosilicato de magnesio se analizó como sigue:

25 Se mezclaron hexametildisiloxano, alcohol isopro-



pílico y ácido clorhídrico, y la mezcla fué agitada durante una hora, mientras la temperatura era ajustada a 18-20°C. Se añadió a la misma polvo de alúminosilicato de magnesio en forma de una suspensión del polvo y agua.

5 La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas para que reaccionase bien. En este caso, el hexametildisiloxano reaccionó como sigue:



M: metal alcalino-térreo

El trimetilpolisilicato así producido fue dividido en silicatos solubles e insolubles con un exceso de hexametildisiloxano. Una vez separado por destilación el exceso de hexametildisiloxano, el residuo fue destilado a 160-180°C a una presión de 17 mm de Hg. De este modo, el silicato soluble pudo ser dividido después en porciones volátiles

20 y no volátiles. Estas sustancias fueron analizadas por cromatografía de gases.

El análisis del alúminosilicato de magnesio por la técnica de lixiviación con ácido simultánea a un bloqueo de fines de cadena con trimetilsililo, dió la siguiente

25 distribución de la estructura del silicato.

414796



Tabla 2

	Ortosilicato (%)	Disilicato (%)	Polisilicato soluble (%)	Polisilicato insoluble (%)
5 Ejemplo 1 de esta invención	0,61	0,04	3,25	96,1
Ejemplo 2 de esta invención	0,40	0,07	2,13	97,4
Patente de los EE.UU. 2.970.889	29,7	3,8	60,7	5,8
10 Patente de los EE.UU. 3.032.394	32,6	3,3	64,1	0
Publicación de Patente Japonesa Nº 7719/67	30,9	0,4	65,4	3,3
Publicación de Patente Japonesa Nº 618/59	37,8	6,8	55,4	0

15

Como se determinó por este método analítico, el alúminosilicato de magnesio obtenido por el procedimiento de esta invención tiene la siguiente distribución de la estructura del silicato:

20

Ortosilicato	hasta 0,9%
Disilicato	hasta 0,1%
Polisilicato soluble	2,0 - 3,5%
Polisilicato insoluble	95,5 - 98,0%

25

Esta distribución es afectada por la temperatura, la concentración de silicato de sodio y la presencia de

414796



una sal neutra en la neutralización parcial del silicato de sodio de partida, y está determinada finalmente por una relación molar de SiO_2 a Na_2O .

5 Por el contrario, en el aluminosilicato de magnesio obtenido por los procedimientos de la técnica anterior, la proporción total de ortosilicato, disilicato y polisilicato soluble asciende a más del 90%. El grado de polimerización del silicato insoluble puede determinarse a partir de una relación de silicio a sustancias orgáni-
10 cas unidas al mismo, obtenida por análisis elemental.

Los resultados de los ensayos con animales muestran que todo el ortosilicato y el disilicato, y parte del polisilicato soluble, son absorbidos a través de la pared del estómago y de los tractos intestinales. El aluminosi-
15 licato de magnesio obtenido por el procedimiento de esta invención contiene una cantidad muy pequeña de polisilicato soluble, que corresponde a 1/20 a 1/40 de la del alúminosilicato de magnesio de las Patentes de los EE.UU. Nos. 2.970.889 ó 3.032.394.

20 Asimismo, cuando el alúminosilicato de magnesio es simplemente descompuesto por un ácido tal como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, se divide en dos fracciones. Una consta de monómero soluble en ácido y ácidos silícicos polímeros de bajo grado, tal como el dímero o el silo-
25 xano escalariforme polímero de bajo grado. La otra consta

414796

20



de ácidos silícicos polímeros de alto grado, insolubles en ácido. El análisis se realiza como sigue:

Una muestra de alúminosilicato de magnesio es descompuesta por un exceso de ácido clorhídrico 0,5 N, y la
 5 mezcla de reacción es filtrada después a través de un papel de filtro para hacer un análisis cuantitativo. A una cantidad definida del filtrado se le añade ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla es evaporada hasta sequedad. Se determina la sílice en el residuo en forma de ácido
 10 silícico soluble por análisis gravimétrico con ácido fluorhídrico.

Los resultados experimentales obtenidos por este método son como siguen:

Tabla 3

15

	Sílice soluble, %	Sílice insoluble, %
Ejemplo 1 de esta invención	2,54	97,46
Ejemplo 2 de esta invención	4,76	95,24
Patente de los EE.UU. 2.970.889	93,65	6,35
20 Patente de los EE.UU. 3.032.394	97,89	2,11
Publicación de Patente japonesa Nº 7719/67	95,31	4,69
Publicación de patente japonesa Nº 618/59	99,08	0,92

25

Incluso por medio de un ensayo tan simple, es evi-



dente que el alúminosilicato de magnesio obtenido por el procedimiento de esta invención no es sólo distinto en cuanto a propiedades, sino también de estructura completamente diferente del alúminosilicato de magnesio obtenido por los procedimientos de la técnica anterior.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la práctica de la invención con más detalle.

Ejemplo 1

En 1.800 litros de agua se disolvieron 380 kg de silicato de sodio del grado N° 3 especificado en JIS (relación molar de SiO_2 a Na_2O = 3,2 : 1; contenido de SiO_2 = 27%) y 45 kg de sulfato de sodio. A la disolución calentada a 40°C se le añadieron lentamente con agitación vigorosa, 370 litros de una disolución de ácido sulfúrico al 10%. El pH de la mezcla era 10,6. Después de la adición de la disolución de ácido sulfúrico, la mezcla fue envejecida durante una hora, y después mezclada con una disolución de 540 kg de aluminato de sodio (relación molar de Na_2O a Al_2O_3 = 1,72 : 1; contenido de Al_2O_3 = 19,0%) diluídos con 1.050 litros de agua, en aproximadamente una hora. Se añadió también una disolución de 204 kg de cloruro de magnesio para aditivo a alimentos (contenido de MgO = 19,8%) en 660 litros de agua, y la mezcla fue agitada durante una hora. El pH final era de 12,3. Según el método convencional, el producto de reacción fue lavado con

414796



aproximadamente 400 veces el peso del producto, de agua para eliminar impurezas, filtrado y secado por pulverización a una temperatura de aire entrante de 200° a 215°C. La producción fue de 360 kg. Los valores analíticos del
 5 producto seco eran los siguientes:

	Al_2O_3	29,2%
	MgO	11,5%
	SiO_2	29,6%
	Pérdidas por combustión	27,1%
10	Capacidad de consumo de ácido	208 ml/g
	Duración de Fuchs	63 min.

El alúminosilicato de magnesio obtenido fue tratado con jugo gástrico artificial a 37°C durante una hora,
 15 y después tratado con jugo intestinal artificial a 37°C durante 5 horas. Después, una vez filtrado a través de papel de filtro para análisis cuantitativo, se encontró que la proporción de ácido silícico contenido en el filtrado era de 0,84% del peso del producto.

20 Ejemplo 2

A una disolución de 220 kg de silicato de sodio del grado N° 3 especificado en JIS (relación molar de SiO_2 a $Na_2O = 3,2 : 1$; contenido de $SiO_2 = 27,0\%$) diluidos con 900 litros de agua, se le añadieron gradualmente 200 li-
 25 tros de una disolución de ácido sulfúrico al 10%, a 55°C,

414796



con agitación vigorosa. La mezcla fue envejecida durante aproximadamente una hora. El pH de la mezcla era de 11,2. Después se añadió, en aproximadamente una hora, una disolución de aluminato de sodio producida añadiendo una disolución de 400 kg de hidróxido de sodio en 1.200 litros de agua a una disolución de 593 kg de sulfato de aluminio del grado N° 1 especificado en JIS (contenido de $Al_2O_3 = 17,2\%$) en 2.000 litros de agua, y se añadió una disolución de 407 kg de cloruro de magnesio para aditivo de alimentos (contenido de $MgO = 19,8\%$) en 900 litros de agua. La mezcla fue agitada durante una hora. El pH final era de 10,8. Según el método convencional, el producto de reacción fue lavado con aproximadamente 400 veces el peso del producto de agua para eliminar las impurezas, filtrado y secado por pulverización a una temperatura del aire entrante de 200° a $215^{\circ}C$. La producción fue de 383 kg. Los valores analíticos del producto seco eran los siguientes:

	Al_2O_3	26,2%
20	MgO	20,8%
	SiO_2	15,6%
	Pérdidas por combustión	35,8%
	Capacidad de consumo de ácido	251 mg/g
	Duración de Fuchs	75 min.
25	El alúminosilicato de magnesio así obtenido fue	

414796



administrado a un perro sabueso de 6 meses de edad, que pesaba 9,3 kg, dos veces diarias, en una proporción de 4,65 g de SiO_2 por día por intubación oral, y se determinó la cantidad de ácido silícico en la orina. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 4

	Antes de la administración	Días después de la administración						
		1	2	3	4	5	6	7
10 Cantidad de ácido silícico excretado (mg/día)	43,9	37,7	48,2	39,3	32,3	51,8	43,3	49,4

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 22 de Mayo de 1972, bajo el Nº 50506/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

414796



de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la fabricación de alú-
minosilicato de magnesio, que comprende hacer reaccionar
5 silicato de sodio polímero que tiene una estructura de
siloxano de un grado de polimerización de 10^2 a 10^4 , con
aluminato de sodio en una relación atómica de Al a Si de
1-2 : 1, y después hacer reaccionar el producto de reac-
ción con una sal de magnesio soluble en agua en una rela-
10 ción atómica de Mg a Al de 0,5-1 : 1.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que dicho silicato de sodio polímero tiene una es-
tructura de siloxano de un grado de polimerización de
4,5-5,0 x 10^3 .

15 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que dicho silicato de sodio polímero es producido
añadiendo un ácido mineral a una disolución acuosa de si-
licato de sodio que tiene una relación molar de SiO_2 a
 Na_2O de 1,0-3,3 : 1 a una temperatura de 20-80°C para neu-
20 tralizar parcialmente el silicato de sodio hasta una re-
lación molar de SiO_2 a Na_2O de 8-20 : 1.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª,
en el que la neutralización parcial de dicho silicato de
sodio es efectuada en presencia de una sal neutra.

25 5ª.- Un procedimiento para la fabricación de alúmi-

CFE

414796



nosilicato de magnesio.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

20 JUL 1973

Madrid,

P.A.

SECRETARIA DE ECONOMIA
Per 12000

Arta

ME

11.7.73
H.M.C.

- 20 -