

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUM. RG	484103	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	4-9-1979		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
9384/78	7-9-1978	SUIZA
5890/79	22-6-1979	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C01B33/22, 33/26; A61K31/695	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN SILICATO SINTETICO DE MAGNESIO Y DE ALUMINIO"		
71 SOLICITANTE (ES)		
LABORATOIRES OM S.A., entidad suiza.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MEYRIN (Suiza), Bois-du-Lan, 22		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Adrian SCHULTHESS, Dr. Jean-Claude FARINE		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Don JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO		

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un silicato sintético de magnesio y de aluminio.

5 Se conocen ya silicatos de magnesio y de aluminio fabricados de manera sintética, que encuentran particularmente aplicación medicinal, así como procedimientos para su fabricación. Los criterios aplicables para definir un producto ventajosamente utilizable son esencialmente: una superficie específica lo más grande posible, una buena acción
10 anti-ácida, y un gran poder adsorbente. A título de ejemplo, en la Patente británica Nº 1.385.158 se describe un procedimiento del tipo en cuestión para la fabricación de un silicato de magnesio y de aluminio.

De acuerdo con la presente invención se propone ahora
15 un nuevo procedimiento sencillo para la fabricación de un silicato de magnesio y de aluminio con una composición determinada y que presenta excelentes propiedades terapéuticas.

El silicato de magnesio y de aluminio obtenido por
20 el procedimiento según la invención consiste esencialmente, en peso, en un 47 - 57 % de SiO_2 , un 9 - 11 % de Al_2O_3 , un 3 - 5 % de MgO , un 1 - 3 % de CaO , y <5 % de Na_2O , calculados analíticamente.

Su composición es comparable a la de las arcillas naturales de la familia de las palygorskitas. Presenta la ventaja de ser un producto de síntesis química y físicamente bien definido. Se trata por tanto de un compuesto mineral, y no de una mezcla física de silicato de magnesio y de silicato de

aluminio.

Este estado amorfo se traduce en una ausencia de estructura organizada a escala del cristal, y proporciona un espectro de difracción de los rayos X que no presenta raya
5 característica alguna.

El procedimiento según la invención, para la fabricación del silicato de magnesio y de aluminio en cuestión, se caracteriza porque se introduce, bajo agitación, en una solución acuosa conteniendo las cantidades correspondientes de
10 sulfato de magnesio y de sulfato de aluminio, una segunda solución acuosa conteniendo silicato de sodio e hidróxido de sodio, se adiciona a continuación una solución acuosa conteniendo una cantidad correspondiente de cloruro de calcio, se continúa la agitación, se recoge el precipitado por fil-
15 trado, se lava el precipitado, y se seca a continuación el precipitado obtenido a una temperatura inferior a 100°C, o bien se utiliza, en lugar de la introducción de la solución acuosa de cloruro de calcio, agua calcárea en el proceso de fabricación y para el lavado.

20 A continuación se describirán posibles formas de puesta en práctica del procedimiento según la invención, con ayuda de un ejemplo al cual no queda naturalmente limitada la invención.

En una cuba de 1000 l de acero inoxidable se disuelven
25 30,76 kg de sulfato de magnesio de calidad farmacéutica en 100 l de agua tibia purificada, manteniéndose una temperatura comprendida entre 30 y 40°C. Esta disolución debe ser completa.

El líquido es luego filtrado a fin de obtenerse una solución perfectamente límpida y exenta de impurezas. A la solución obtenida se adicionan 97,5 l de una solución acuosa de sulfato de aluminio de calidad farmacéutica con una titulación del 8 % de Al_2O_3 . Se homogeneiza el conjunto bajo agitación vigorosa, manteniéndose una temperatura comprendida entre 30 y 40°C.

Por otra parte, se prepara una segunda solución mezclando 182 kg de silicato de sodio con una titulación del 27,5 % de SiO_2 y previamente filtrada, 25 l de lejía de sosa de calidad farmacéutica con una titulación del 48 % de NaOH y 100 l de agua purificada.

Bajo agitación lenta se adiciona la segunda solución a la primera, bajo calentamiento lento hasta 60 - 65°C.

Por otra parte, se disuelven 7,8 kg de cloruro de calcio cristalizado farmacéutico en 10 l de agua purificada tibia. Una vez completada la disolución, el líquido es filtrado a fin de obtenerse una solución perfectamente límpida, la cual es seguidamente adicionada lentamente a la mezcla que es mantenida bajo vigorosa agitación durante aproximadamente una hora hasta la obtención de una mezcla homogénea con un pH próximo a 9, siendo determinado el pH aproximadamente cada 10 minutos. El precipitado así obtenido es filtrado en filtro-prensa o filtro rotativo bajo vacío y después lavado abundantemente con agua durante aproximadamente 14 horas.

La velocidad de agitación durante la precipitación condiciona la textura física del producto. El respeto de las temperaturas permite la obtención de los poderes físico-quí-

micos.

El precipitado es luego secado muy suavemente a una temperatura lo más baja posible y en todo caso no superior a 100°C, a fin de reducir aproximadamente un 28 - 32 % de su peso de agua.

Se ha descubierto que en lugar de introducir el calcio bajo forma de cloruro de calcio, puede igualmente adicionarse el calcio con las aguas utilizadas en el proceso de fabricación y para el lavado. A título de ejemplo, el empleo de 10.000 l de agua calcárea con un contenido en iones cálcicos de por ejemplo 0,01 % permite obtener un contenido de aproximadamente 1,4 % de CaO, calculado analíticamente, en el producto final.

El producto obtenido según uno de los procedimientos arriba citados es seguidamente molido por pasadas sucesivas en un molino de martillos.

De este modo se obtiene un rendimiento de aproximadamente 95 kg de polvo fino cuya composición analítica es la siguiente: 51 % SiO₂, 10 % Al₂O₃, 4 % MgO, 2 % CaO y 1 % Na₂O, calculados analíticamente.

Preferentemente, el molido se efectúa de tal modo que 99 % del polvo atraviesen un tamiz de 100 micras (ASTM 140) y 95 % atraviesen un tamiz de 63 micras (ASTM 215).

Una suspensión acuosa de 5 g del polvo en 50 ml de agua destilada presenta un pH de 8 - 10, mientras que una calcinación a 800°C comporta una pérdida de peso de aproximadamente 28 - 32 %.

El producto en forma de polvo así obtenido presenta una

superficie específica muy grande, una buena acción anti-ácida y gran poder adsorbente, todo lo cual hace particularmente adecuada una utilización farmacéutica de este producto contra trastornos gástricos e intestinales. El producto puede ser utilizado solo, como medicamento, o bien puede ser tratado para ser englobado en cualquier forma galénica deseada, las cuales son en sí conocidas para esta utilización. El silicato de magnesio y de aluminio obtenido por el procedimiento según la invención puede ser formulado, de manera convencional, con ayuda de aditivos tales como ligantes, agentes aumentadores de la viscosidad, gelificantes, agentes antiespumantes como el polidimetilsiloxano (Dimeticona, DCI), sustancias aromáticas, y sustancias similares, a fin de ser presentado en forma de comprimidos, de polvo, de granulado o de preparados en forma de gel.

Una forma de preparado particularmente ventajosa para administración por vía oral consiste en un gel acuoso que puede ser fabricado mediante adición de sustancias usuales para la formación de geles, tales como por ejemplo la carboximetilcelulosa y las sustancias aromáticas, y agregación de aproximadamente 30 % del silicato de magnesio y de aluminio obtenido según la invención.

A continuación se describirá más detalladamente un ejemplo de fabricación de un tal gel.

25 Fabricación de un preparado en forma de gel:

Materias primas para una carga de 300 kg

Silicato de Mg y Al según la invención 90 kg

Sacarosa 32 kg

	Carboximetilcelulosa sódica	1,5 kg
	Agentes conservadores	0,5 kg
	Composición aromática	33 g
	Etanol	1,2 kg
5	Agua desmineralizada q.s.p.	300 kg

La fabricación se efectúa en una cuba provista de un mezclador y de un homogeneizador. Se disuelve bajo agitación la sacarosa en 160 l de agua desmineralizada. Después de filtrado se introducen los agentes conservadores y se lleva
10 el contenido de la cuba a ebullición durante 5 minutos. Después de enfriamiento se introduce la carboximetilcelulosa y se mezcla hasta la obtención de una dispersión completa. Entonces se introduce el silicato de Mg y Al fabricado por el procedimiento según la invención, se calienta a 90°C durante
15 una hora, y se mantiene la agitación durante 30 minutos. Se obtiene así un gel que es introducido en saquitos monodosis o en frascos, siendo la posología habitual de 10 a 60 g de gel por día para un adulto.

Según se ha dicho ya, el silicato de magnesio y de aluminio obtenido según la invención puede igualmente presentarse
20 bajo otras formas de preparados galénicos, y en particular en forma de comprimidos, de polvo o de gránulos.

El interés terapéutico del producto obtenido por el procedimiento según la invención viene determinado por sus características físico-químicas, es decir por: (a) una superficie específica
25 muy grande que se traduce en un efecto de cura parecido al de las sales de bismuto utilizadas en terapéutica, (b) una buena acción anti-ácida, es decir un efecto neutralizante rápido y un poder

tampón prolongado, (c) un gran poder adsorbente.

Estas propiedades físico-químicas, comparadas con las de productos conocidos en el comercio, se ilustran en la siguiente Tabla 1.

5

TABLA 1

Designación	Superficie específica m ² /g	Poder neutralizante ml HCl 0,1 N/g	Poder adsorbente a 37° mg azul de metileno/g	Poder dispersante %
1. Silicato de magnesio y de aluminio según la invención (polvo)	410	85	109	92
2. Producto del comercio (silicato de magnesio y de aluminio natural, polvo)	94	42	107	74
3. Producto del comercio conteniendo bismuto (polvo)	5	6	25	45

Según puede constatararse, los poderes físico-químicos del compuesto según la invención son superiores a los de otras especialidades examinadas.

Además se han efectuado ensayos (in vitro) del efecto neutralizante y del poder tampón en ambiente gástrico.

Según Schnekenburger, un antiácido es un buen neutralizante gástrico cuando el tiempo de reacción para alcanzar el pH = 3,0 es inferior a un minuto, y cuando la duración de la actuación, es decir el tiempo durante el cual el pH

permanece superior a 3,0, es al menos igual a 45 minutos. Se designa también como "efecto tampón" la duración de la actuación.

5 Los ensayos han demostrado que la elevación inicial del pH a 3,0 es muy rápida con el compuesto fabricado según la invención con una concentración próxima a 3 g. De entre 7 otras sustancias (productos del comercio) examinadas, solamente una permite una elevación del pH a 3,0 en menos de un minuto. La duración de la actuación del compuesto obtenido por el procedimiento según la invención es comparable a la del producto 2 de la Tabla 1. El efecto tampón de los otros productos utilizados es netamente menos bueno.

15 En base de las propiedades ventajosas arriba citadas, el preparado obtenido según la invención puede encontrar aplicación en los siguientes campos:

Patología gástrica: gastritis, úlceras gástricas y duodenales, esofagitis con reflujo, hernia hiatal, pirosis del embarazo, hiperclorhidria, dispepsia con meteorismo.

20 Patología intestinal: diarrea de cualquier origen en los adultos y en los niños, fermentación intestinal, síndrome colítico con fermentación.

Merced a su escasa toxicidad, el producto puede ser utilizado en pediatría.

Estudios de toxicidad

25 Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica realizados con la rata y el perro, 3 meses p.o., han demostrado una excelente tolerancia del producto. Ningún efecto tóxico ha podido ser puesto en evidencia, incluso a dosis

elevadas.

Propiedades farmacológicas

A fin de controlar las propiedades farmacológicas del producto se ha efectuado un estudio de estas propiedades protectoras respecto a úlceras experimentales provocadas por un régimen hiperglucídico.

40 ratas macho Sprague-Dawley, de 350 a 380 gramos, fueron repartidas en 4 lotes de 10 animales y sometidas durante 10 días a un régimen glucosado. El onceavo día fueron sacrificados los animales y se extrajeron los estómagos. Después de ligada la parte esofagiana, los estómagos fueron vaciados y cortados a lo largo de la pequeña curvatura, y después extendidos sobre una placa de corcho. Cada estómago fue clasificado de 1 a 3: (0) ninguna úlcera, (1) una a dos úlceras, (2) tres o cuatro úlceras, y (3) más de cuatro úlceras.

TABLA 2

LOTE	Número de ratas	Número de estómagos clasificados				Media de las clasificaciones	% de ratas presentando una úlcera	índice *) de ulceración
		0	1	2	3			
Muestra de comparación	10	0	1	0	9	2,8	100	280
Compuesto No 2 de la Tabla 1	9	0	6	1	2	1,56	100	156
Compuesto según la invención (polvo)	9	5	4	0	0	0,44	44	196
Compuesto según la invención (gel)	10	8	2	0	0	0,2	20	4

*) suma de clasificaciones x % de estómagos presentando una úlcera
número de animales

5 Conclusión: respecto a la prueba de la úlcera por glucosa en la rata, el compuesto según la invención (gel) ha demostrado ser mucho más activo que el producto tomado como referencia (compuesto Nº 2 de la Tabla 1), y ligeramente más activo que el principio activo de suspensión en agua destilada.

10 Las propiedades ventajosas que han podido ser establecidas durante los ensayos arriba citados, efectuados con animales, han podido ser confirmados por ensayos clínicos. La acción del producto es rápida sobre el dolor y las pirosis, y la actividad es notable en las úlceras, gastritis, y esofagitis. El producto es muy bien tolerado.

15 Estudios clínicos

En farmacología clínica se han efectuado mediciones de pH gástrico con la cápsula de Heidelberg, mediante registro telemétrico en continuo.

20 11 pacientes afectados de diversos trastornos gástricos fueron analizados.

El pH básico medio fue de 1,16.

Después de administración de 10 g de gel, el pH máximo fue en promedio de 4,6.

25 El tiempo requerido para alcanzar el pH máximo fue en promedio de 5,7 minutos.

La duración de actuación media, hasta el retorno al pH básico, fue de 29,6 minutos.

5 estudios clínicos referidos a 171 casos demuestran el

interés terapéutico del producto fabricado por el procedimiento según la invención.

5 69 pacientes afectados por diversas afecciones gástricas (úlceras duodenales, úlcera gástrica, gastritis, esofagitis, dispepsia) fueron tratados durante 2 a 3 meses con el producto obtenido según la invención, en forma de gel, a razón de 4 - 6 saquitos de 10 g de gel por día.

La acción del producto fue rápida sobre el dolor y la pirosis.

10 La actividad fue remarcable en las úlceras, gastritis, y esofagitis.

El producto fue muy bien tolerado y el gusto fue bien aceptado.

15 Otro grupo de 40 pacientes afectados por diversas afecciones gástricas fue tratado a razón de 3 a 4 saquitos de 10 g de gel por día durante 30 días.

Los resultados mostraron un efecto excelente y bueno en un 75 % de los casos. Solamente un 10 % (4 casos) fueron juzgados nulos.

20 La mejora fue constatada ante todo en síntomas tales como: pirosis, hinchazón del vientre, y dolor.

La tolerancia fue excelente.

20 casos de diarrea de diversas etiologías fueron tratados con la misma posología durante 14 días.

25 Los resultados fueron buenos en 80 % de los casos y nulos en un 10 % de los casos.

La tolerancia fue excelente.

Sobre 16 pacientes que se pronunciaron, 13 de ellos

juzgaron el producto mejor que las medicaciones precedentes y 3 lo juzgaron de igual valor.

En un cuarto grupo (16 casos tratados) se obtuvieron los siguientes resultados: 13 excelentes, 2 buenos, 1 nulo.

5 El producto fue juzgado como excelente, tanto en lo que respecta a su actuación a nivel gástrico como a su tolerancia. El gusto fue apreciado por los enfermos.

En general, el enfermo juzgó el producto como superior a las medicaciones anteriores.

10 26 pacientes fueron tratados por indicación gástrica.

Los resultados dieron 15 excelentes, 9 buenos y 2 medianos. No hubo fracaso en la medicación. El alivio subjetivo del dolor fue muy rápido: 8,4 minutos después de la toma, como promedio sobre los 26 casos.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita
20 en las Solicitudes de Patentes Nos. 9384/78 y 5890/79, depositadas en Suiza en 7 de Septiembre de 1978 y 22 de Junio de 1979, respectivamente, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por
25 veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la fabricación de un silicato sintético de magnesio y de aluminio, consistente esencialmente, en peso, en un 47 - 57 % de SiO_2 , un 9 - 11 % de Al_2O_3 ,
5 un 3 - 5 % de MgO , un 1 - 3 % de CaO , y <5 % de Na_2O , calculados analíticamente, caracterizado porque se introduce, bajo agitación, en una solución acuosa conteniendo las cantidades correspondientes de sulfato de magnesio y de sulfato de aluminio, una segunda solución acuosa conteniendo silicato de sodio e hidróxido de sodio, se adiciona seguidamente una solución acuosa conteniendo una cantidad correspondiente de cloruro de calcio, se continúa la agitación, se recoge el precipitado por filtrado, se lava el precipitado y se seca a continuación el precipitado obtenido a una temperatura inferior a 100°C ,
10 o bien se utiliza, en lugar de la introducción de la solución acuosa del cloruro de calcio, agua calcárea en el proceso de fabricación y para el lavado.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el precipitado obtenido se engloba, como principio activo, en un preparado farmacéutico de acción anti-ácida y gran poder adsorbente.
20

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque dicho preparado se presenta en forma de gel acuoso.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque dicho preparado se presenta en forma de comprimidos, de polvo o de granulado.
25

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque en asociación con dicho precipitado se engloba

el polidimetilsiloxano.

6^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN SILICATO
SINTETICO DE MAGNESIO Y DE ALUMINIO,
tal como queda descrito y reivindicado en la presente
5 memoria que consta de catorce hojas mecanografiadas por una
sola cara.

BARCELONA, 4 de Septiembre de 1979.

LABORATOIRES OM S.A.

P.P.

J. M. GOMEZ-ACÉBO Y PUMBO

a. p. Fdo. J. M. Valente-Fernández

