

Warszawa, 22 listopada 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



1401j 21/20

A 61k 27/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 22145.

Kl. 30 h, 3.

Ferenc Körösy
(Budapeszt, Węgry).

Sposób wytwarzania środka do regulowania kwasowości soku żołądkowego.

Zgłoszono 1 marca 1934 r.

Udzielono 11 września 1935 r.

Pierwszeństwo: 29 kwietnia 1933 r. (Węgry).

Żołądek pracuje prawidłowo tylko wtedy, gdy stopień kwasowości zawartości żołądka jest wyższy od najmniejszej wartości ($p_H = 4$), potrzebnej do działania pepsyny, ale nie przekracza wartości stężenia jonów wodorowych, działającego szkodliwie na tkankę żołądka ($p_H = 1,5$). W celu regulowania zawartości kwasu w żołądku przy nadkwasowości powstrzymuje się wydzielanie się kwasu zapomocą dawek silnych trucizn, np. atropiny, albo zubożeniu się już wydzielony kwas, np. zapomocą stosunkowo silnych środków zasadowych (dwuwęglanu sodu, tlenku magnezu, węglanu magnezu albo węglanu wapnia), albo częściowo wiąże się go ze stosunkowo słabiej działającymi związkami, zawierającymi tlenek glinu lub krzemu.

Silne środki zasadowe przynoszą co prawda w przeważającej liczbie przypadków chwilową ulgę, jednakże zalkalizowany żołądek nie może bez kwasu skutecznie funkcjonować i reaguje wskutek tego jeszcze silniejszym wydzielaniem kwasu, tak iż przy stałym stosowaniu takich środków wywołuje się wzrost nadkwasowości żołądka.

Krzywa na fig. 1 wykazuje zmianę wartości p_H stężenia jonów wodorowych w 50 cm³ 0,1 normalnego kwasu solnego w razie dodania dwuwęglanu sodu względnie tlenku magnezu. Rzędne oznaczają wartości p_H . Wartość $p_H = 7$ oznacza stężenie jonów wodorowych w roztworze obojętnym, tak że powyżej linii Z istnieje odczyn alkaliczny, poniżej — odczyn kwaśny. Mię-

dzy liniami X i Y znajdują się wartości p_{H^+} wyższe od 1,5 względnie niższe od $p_{H^+} = 4$. Granice powyższe są granicami normalnymi, w których wahają się stopnie kwasowości soku żołądkowego. A zatem wartość p_{H^+} stężenia jonów wodorowych zawartości żołądka musi się znajdować między liniami X i Y . Krzywe A względnie B wykazują zmiany p_{H^+} , wywoływane przez dodanie dwuwęglanu sodu względnie tlenku magnezu. Krzywe te wykazują, że przy dawce 0,08 g tlenku magnezu wartość p_{H^+} nie dochodzi jeszcze do linii X , podczas gdy mały wzrost dawki do 0,1 — 0,12 g powoduje przekroczenie górnej granicy Y normalnej kwasowości, wskutek czego roztwór staje się obojętnym, a nawet zasadowym. Nieco korzystniej przedstawiają się te stosunki przy użyciu dwuwęglanu sodu, ponieważ kwasowość początkowo zmniejsza się nieco wolniej, niż przy użyciu tlenku magnezu, i tylko przy dawce 0,3 g osiąga się stan normalnej kwasowości. Lecz również i w tym przypadku już nieznaczny wzrost dawki dwuwęglanu sodu powoduje gwałtowny wzrost wartości p_{H^+} stężenia jonów wodorowych, tak iż już 0,43 g wystarczą do przekroczenia granicy dopuszczalnej kwasowości. Już nieznaczne nadmiary tego rodzaju środków alkalinizujących obniżają stopień kwasowości poniżej dolnej granicy dopuszczalnej, ponieważ przy nadmiarze wymienionych środków wartość p_{H^+} zdąża do wartości właściwej roztworowi tlenku magnezu względnie $NaHCO_3$, która to wartość wynosi w odniesieniu do $NaHCO_3$ więcej niż 7,5, a w odniesieniu do MgO nawet więcej niż 10. Rozumie się przeto, że nawet przy dokładnie odmierzonych ilościach tego rodzaju środków alkalinizujących można tylko wtedy sprowadzić stopień kwasowości zawartości żołądka do wartości normalnej, jeśli znana jest ilość zawartości żołądka oraz stopień kwasowości tej zawartości w chwili wprowadzania danego środka. Jednak i to nie wystarcza, ponieważ przy

chorobach żołądka na tle nerwowem nadkwasowość zmienia się na niedokwasowość i odwrotnie w ciągu stosunkowo krótkich okresów czasu, przyczem objawy w obu przypadkach są bardzo do siebie zbliżone, wskutek czego chory stosuje stale takie samo lekarstwo, pomimo zmian, jakie w jego żołądku nastąpiły. Tego rodzaju nieodpowiednie leczenie może mieć oczywiście niepożądane skutki. Wady tej nie usuwają również słabo alkaliczne środki glinokrzemianowe, zaproponowane zamiast środków silnie alkalicznych; posiadają one natomiast tę wadę, że muszą być stosowane w celu wywołania kwasowości normalnej w nadzwyczaj dużych ilościach — aż do 10 g. Oczywiście mogą środki te również obniżyć kwasowość soku żołądkowego poniżej dopuszczalnej granicy, ponieważ reagują alkalicznie ($p_{H^+} = 8$).

W przeciwieństwie do powyższego wynalazek niniejszy dotyczy wytwarzania środka, który zarówno przy nadkwasowości, jak i przy niedokwasowości żołądka ustala w każdych warunkach normalną kwasowość soku żołądkowego niezależnie od początkowego stanu kwasowości zawartości żołądka oraz niezależnie od ewentualnego nadmiaru stosowanego środka.

Istota wynalazku niniejszego polega na tem, że ze związków, podobnych do soli i działających jak kwasy, wytwarza się mieszaninę regulującą, której wartość p_{H^+} stężenia jonów wodorowych zarówno w roztworze stężonym, jak i w stanie największego rozcieńczenia w żołądku znajduje się w granicach normalnej kwasowości soku żołądkowego, czyli w granicach do 1,5 — 4. Ponieważ wartość p_{H^+} stężenia jonów wodorowych mieszaniny regulującej nie zależy ani od stopnia rozcieńczenia, ani od ilości kwasu, znajdującego się w roztworze, utrzymując się w granicach normalnej kwasowości soku żołądkowego, musi mieszanina regulująca, odpowiadająca powyższym warunkom, nastawiać stopień kwasowości

zawartości żołądka na wartość, odpowiadającą samej mieszaninie regulującej, to znaczy na normalną kwasowość. Jako składnik kwaśny można w mieszaninach regulujących w myśl wynalazku niniejszego stosować dowolny kwas lub mieszaninę kwasów, niedziałającą fizjologicznie trująco, której stała dysocjacji znajduje się między $10^{-1,5}$ oraz 10^{-4} , podczas gdy drugi składnik mieszaniny regulującej może być solą tychże kwasów lub inną solą. Zamiast kwasów lub soli można również stosować sole kwaśne.

Sole, otrzymane przez podstawienie mniejszej lub większej liczby jonów wodorowych kwasów wielozasadowych zasadami, mogą tworzyć zarówno kwas, jak i składnik soli mieszaniny regulującej. Jako składniki soli mieszanin regulujących można również stosować elektrolity amfoteryczne, kwasy aminowe lub połączenia polipeptydowe. Ponieważ cząsteczki powyższych związków zawierają zarówno kwaśne, jak i zasadowe grupy, więc związki takie zachowują się pod względem wartości stężenia jonów wodorowych p_H jak sole. Sole powyższych związków z kwasami działają jako silnie kwaśne sole i mogą w mieszaninach regulujących działać jako kwasy. Można zatem zestawiać mieszaniny regulujące w następujący sposób: kwas ortofosforowy i pierwszorzędowe fosforany; kwas pyrofosforowy albo pyrofosforany pierwszorzędowe i drugorzędowe; kwas dwutiosiarkowy i dwutiosiarczany pierwszorzędowe; dwusiarczany i siarczany, dwutiosiarczany i tiosiarczany; kwas aminofosforowy i aminofosforany pierwszorzędowe; kwas cytrynowy i cytryniany pierwszorzędowe; kwas mlekowy, jabłkowy, kwas glikolowy, glicerynowy, fumarowy, malonowy, winowy, ortoacetoksybenzoesowy, migdałowy, kwas adenylofosforowy, kwas inozynowy, kwas kreatynynofosforowy oraz sole względnie sole pierwszorzędowe tychże kwasów; wyżej wspomniane

aminokwasy oraz ich kwaśne sole, np. glikokol i jego chlorowoderek lub siarczany, ponadto fenyloglikokol, alanina, leucyna, kwas asparaginowy, alanyloglicyna, glicyloglicyna, leucyloglicyna oraz ich sole. Zaznacza się, że nie jest rzeczą konieczną mieszanie w każdym przypadku składników kwasowych z ich własnymi solami. Tak np. nie musi być pierwszorzędowy fosforan zmieszany z płynnym kwasem fosforowym, lecz można zamiast tego stosować kwas albo kwaśne sole silniej zdysocjowane od kwasu fosforowego, np. dwusiarczany, chlorowoderek glicyny lub chlorowodorki betainy, które po rozpuszczeniu mieszaniny wydzielają kwas fosforowy. Przy wyborze składników mieszanin regulujących można również uwzględniać specyficzne działanie anjonów składników mieszaniny, jeżeli działanie tych anjonów występuje oprócz działania regulującego mieszaniny.

Stosunek ilościowy składników mieszaniny musi być ustalony w ten sposób, aby wartość p_H roztworu mieszaniny zarówno w stanie stężonym jak i w stanie największego rozcieńczenia, możliwego w soku żołądkowym, przypadła w granicach normalnej kwasowości soków żołądka. Jeśli środek według wynalazku niniejszego wytwarza się ze stałej mieszaniny dwusiarczanu sodu ($NaHSO_4$) oraz fosforanu jednosodowego ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$), to można stosunek składników określić na podstawie krzywej według fig. 2. Odcięte wykazują procentową zawartość dwusiarczanu sodu i monofosforanu sodu, podczas gdy rzędne podają wartość p_H roztworów odpowiednich mieszanin. Krzywa C uwiadcza w odniesieniu do roztworu stężonego, a krzywa D — do 0,5%-owego roztworu związek między stosunkiem składników w mieszaninie i wartościami p_H . Linie X i Y stanowią granice dopuszczalnej kwasowości soku żołądkowego. Z powyższych krzywych wynika, że do regulowania zawartości kwasu w żołądku nadaje się każ-

dy stosunek składników mieszaniny, którego wartość p_H znajduje się na płaszczyźnie, ograniczonej linjami X, Y, C, D.

Roztwór 0,5% -owy odpowiada największemu rozcieńczeniu soku w żołądku, wartość p_H nie może przytem być większa od 4,0, to znaczy, że mieszanina regulująca nie może zgodnie z punktem przecięcia się krzywej D i Y zawierać mniej niż 3% dwusiarczuanu sodu. Ponieważ jednak należy liczyć się z tem, że środek według wynalazku niniejszego zażyty w stanie stałym, tworzy początkowo roztwór stężony, a wartość p_H nie może w tych warunkach również opasać poniżej 1,5, więc zawartość dwusiarczuanu sodu mieszaniny regulującej odpowiednio do punktu przecięcia się krzywych C i X nie powinna przekraczać 17%. Im więcej dwusiarczuanu zawiera mieszanina regulująca, to znaczy im więcej wykazuje ona charakter kwasu, tem większe potrzebne są jej ilości do zmniejszenia danej nadkwasowości, podczas gdy przy niedokwasowości następuje tem łatwiej zakwaszenie. W podanych granicach można dobierać dowolnie stosunek składników w mieszaninie, w zależności od tego, czy efekt usiłuje się osiągnąć z mniejszymi lub większymi ilościami mieszaniny, oraz w zależności od żądanej wartości p_H , jaką zamierza się ustalić w granicach od 1,5 — 4,0.

Fig. 3 uwidocznia skutek, osiągnięty przez dodanie mieszaniny, zawierającej np. 14% dwusiarczuanu względnie 17% dwusiarczuanu, do 50 cm³ roztworu kwasu solnego o wartości $p_H = 1,1$, odpowiadającej silnej kwasowości zawartości żołądka. Linje X i Y stanowią granice normalnej kwasowości żołądka. Krzywe E i F odpowiadają mieszaninom regulującym o zawartości 14% względnie 17% dwusiarczuanu sodu. Ne oraz Nf oznaczają wartości p_H stężenia jonów wodorowych 20%-owego roztworu mieszaniny regulującej, zawierającej 14% względnie 17% dwusiarczuanu sodu. Z podanych krzywych wynika, że przy doda-

niu roztworu regulującego wartość p_H stężenia jonów wodorowych wzrasta początkowo równomiernie, to znaczy, że kwasowość odpowiednio się zmniejsza. Powyżej linii X, to znaczy z chwilą osiągnięcia zakresu normalnej zawartości kwasu kwasowość nie zmniejsza się proporcjonalnie do dodawanej ilości roztworu regulującego, lecz krzywa wartości p_H zbliża się stopniowo do wartości p_H samego roztworu regulującego, a więc do wartości Ne oraz Nf, czyli utrzymuje się w granicach normalnej kwasowości soku żołądkowego.

Mieszaninę według wynalazku niniejszego można wytwarzać w stanie stałym lub w postaci płynu. W ostatnim przypadku wartość p_H stężonego roztworu nie musi być = 1,5, lecz winna znajdować się w granicach, odpowiadających roztworowi o stężeniu używanem, ponieważ powyższe stężenie jest największem możliwem stężeniem w żołądku.

Do środka, regulującego kwasowość soku żołądkowego, można dodawać według wynalazku niniejszego obojętnych środków, poprawiających smak, ponadto środków odżywczych lub środków leczniczych, np. pepsyny, ponieważ normalna kwasowość zawartości żołądka, zabezpieczona mieszaniną regulującą, podnosi skuteczność działania równocześnie wprowadzanych innych środków.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania środka do regulowania kwasowości soku żołądkowego, znamienny tem, że ze związków, działających podobnie jak sole lub kwasy, wytwarza się mieszaninę regulującą, której wartość p_H stężenia jonów wodorowych przy najwyższem możliwem w żołądku stężeniu oraz rozcieńczeniu soku znajduje się w granicach normalnej kwasowości soku żołądkowego, to jest między 1,5 i 4,0.

2. Sposób według zastrz 1, znamien-

ny tem, że do mieszaniny regulującej dodaje się środków leczniczych, których działanie jest skuteczniejsze dzięki utrzymanej normalnej kwasowości soku żołądkowego.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że z dwusiarczanu sodu oraz fosforanu jednosodowego (NaH_2PO_4) wytwarza

się mieszaninę, zawierającą co najmniej 3% a najwyżej 17% dwusiarczanu sodu.

Ferenc Körösy.
Zastępca: Inż. F. Winnicki,
rzecznik patentowy.

