



1947

117-3375(7)

165080

165080

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

Presentada el 8 de Marzo de 1944, bajo el N°. 165086,

en

ESPAÑA

por VEINTE años

en nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Lamasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE EMULSIONES DE VITAMINAS, DE PROVITAMINAS Y DE CONCENTRADOS DE VITAMINAS O DE PROVITAMINAS, EN AGUA O EN UN MEDIO ACUOSO".

Es conocida la preparación en agua de emulsiones de aceite de hígado de bacalao que contienen vitaminas A y D o un concentrado de aceite de hígado de bacalao disuelto en aceite, utilizando como emulgente adraganto, goma arábica o una sustancia análoga.

También se conoce la mezcla íntima del aceite que contiene vitaminas con leche cuajada, nata o leche en polvo,



165080

y la introducción en la leche de la sustancia así obtenida para preparar leche vitaminada. La leche cuajada, la nata o la leche en polvo ejercen entonces un efecto emulgente.

Además se ha descrito la preparación en agua de una emulsión de aceite que contiene vitaminas A en la cual se utiliza como emulgente colesteno-3-ácido sulfónico-6.

Según el invento, una emulsión en agua o en un medio acuoso de bitaminas, provitaminas o concentrados de vitaminas o provitaminas solubles en grasa, se prepara utilizando como emulgente una sustancia compuesta de un esteroide cuyo átomo de carbono 17 tiene una cadena alifática lateral compuesta por lo menos de 4 átomos de carbono; esteroide en el cual se introducen, por esterificación o eterificación de un grupo hidróxilo con combinaciones adecuadas, uno o más grupos hidrófilos. Las combinaciones apropiadas al efecto son las que dan un emulgente no insoluble en agua; una solubilidad demasiado grande en agua, como la que posee, por ejemplo, la colesteno-3-ácido sulfónico-6, debe evitarse con preferencia, porque afecta el efecto emulgente.

Al preparar una emulsión según el invento, debe tenerse en cuenta en la elección del emulgente, las propiedades de las sustancias que no son la materia a emulsionar ni el emulgente, contenidas en la emulsión o que existirán cuando la misma se utilice, dado que pueden producirse reacciones nocivas entre las sustancias mencionadas y el emulgente.

Un emulgente según el invento tiene la ventaja siguiente: está estrechamente afiliado a las combinaciones en-



1947 165080

contradas en el cuerpo humano, de manera que cuando se emplea una emulsión según el invento, para vitaminizar sustancias alimenticias tales como la leche, estas sustancias no contienen materias extrañas al cuerpo. Otra ventaja es que, basta una pequeña cantidad de emulgente según el invento, en muchos casos 5% de la cantidad de la materia a emulsionar, y no es nunca necesario utilizar sino cantidades iguales de emulgente y de materia a emulsionar. Otra ventaja es que el invento permite preparar con una cantidad también pequeña de emulgentes emulsiones estables muy concentradas, incluso para emulsionar vitaminas o provitaminas o sus concentrados, no disueltos en aceite o que contengan poco de éste, y que el aceite no puede por tanto utilizarse como portador de la sustancia a emulsionar.

Estas emulsiones concentradas son de grandísima importancia para vitaminizar la leche, porque permiten distribuir desde un punto central emulsiones prontas para vitaminizar la leche, que se pueden mezclar sin más con la leche a tratar y esto sin que los gastos de expedición resulten prohibitivos.

En comparación con la preparación individual en el lugar de la producción de leche, una preparación central de la emulsión vitaminizante a mezclar con la leche tiene entre otras la ventaja de que basta una sola instalación de emulsionamiento, y de que la preparación de la emulsión puede confiarse a especialistas.

Al preparar una emulsión según el invento, se puede

-2 JUL.



165080

de obtener una división muy entranada, lo que es de gran importancia en cuanto a la posibilidad de diluir la emulsión. Los ensayos han probado que cuando se vitaminiza la leche por medio de una solución de vitaminas en aceite a homogeneizar en aquélla, a concentraciones relativamente pequeñas de las 5 vitaminas (superiores a 20.000 U.I./gramos) la dispersión de la emulsión es demasiado gruesa para permitir la dilución 10 suficientemente homogénea hasta la concentración requerida para el ensayo animal, de manera que el indispensable control resulta muy difícil. El procedimiento según el invento de emul- siones que contienen 500.000 U.I. de vitaminas D₃ por gramo de emulsión, que pueden diluirse de manera perfectamente homogé- 15 nea. En comparación con el producto obtenido por la mezcla de aceite de vitaminas y leche en polvo, las emulsiones obtenidas según el invento tienen la ventaja de estropearse menos rápidamente.

Según el invento, se pueden obtener emulsiones estables tales que la leche vitaminizada con estas emulsio- 20 nes se pueda pasteurizar y hervir sin el menor inconveniente, y además a consecuencia de las dimensiones muy restringidas de las partículas hay poco riesgo de que en el desnatado todas las vitaminas se quiten con la capa de nata.

Un experimento muy sencillo permite determinar si un emulgente según el invento conviene o no para preparar 25 una emulsión que se quiere mezclar con leche: se disuelven 10 mg. del emulgente en 1 cm³ de agua destilada, a lo que se añaden algunas gotas de etanol; se añaden luego 0,3 cm³ de una



165080

solución recién preparada homogeneizada y aireada de 10 gr. de leche desnatada en polvo en 25 cm³ de agua destilada, se mezcla todo y al cabo de algunas horas se examina el líquido. A título de control se realiza un ensayo análogo pero sin emulgente. Cuando el examen la solución de ensayo tiene el mismo aspecto que la de control, el emulgente es utilizable para la aplicación deseada; en cambio, cuando la solución de ensayo ofrece una separación más o menos en capas, es inutilizable.

Así es que este ensayo demostró que la sal triésica del mono-éster de colesterol y de ácido tetracarbónico-1, 2,3,4 de butano, la sal cálcica del mono-éster de colesterol y el ácido cítrico de acetilo y la sal cálcica del mono-éster de colesterol y de ácido succínico mezclados con la leche, no provocan modificación visible.

Así también se preparadas con estos emulgentes pueden diluirse con leche sin afectar a las propiedades de esta última.

En cambio, el ensayo practicado sobre (carbo-colesteroni)-metil-tristil-cloruro amónico, provoca un depósito que puede explicarse por la acción de los cationes de dicha sustancia sobre la albúmina de la leche cargada negativamente.

Cuando se utiliza la sal potásica del mono-éster de colesterol y de ácido bicarbónico-1,2-de ciclo-hexano 4, el mono-éster de colesterol y de ácido glicerol-fosfónico, así como la sal cálcica de este último mono-éster, se forma



1947 65080

inmediatamente una separación en copos; la sal sódica del mono-ester del colesterol y de ácido fólico y la sal sódica del mono-ester de ácido fólico y de una mezcla de esterol de la parte no saponificable de la grasa de mejillones (*Mytilus edulis*) provocó, después de algunas horas una separación en copos perfectamente visible.

según este ensayo las emulsiones de vitaminas preparadas por medio de estas sustancias utilizadas como emulgentes aunque por sí mismas adecuadas por ejemplo para el reparto homogéneo de las vitaminas en las sustancias sólidas o para la utilización directa no eran mezclables con la leche sin modificación.

El procedimiento es también especialmente ventajoso para preparar productos convenientes para la inyección de vitaminas solubles en grasa. Sabido es que la inyección de una solución de vitaminas en aceite tiene muchos inconvenientes de manera que este método apenas es utilizable en terapéutica. La terapéutica llamada por choque requiere un producto indoloro muy manejable, de concentración muy extremada. Los resultados obtenidos por las experiencias efectuadas en animales han probado que emulsiones según el invento, por ejemplo, a base de ésteres de esteroles y de ácido tetracarbónico-1,2,3,4 de butano, convienen perfectamente al efecto.

En la bibliografía, se menciona que varios éteres o ésteres de esterol tienen un buen poder emulgente. Se ignoraba, no obstante, el hecho de que convienen perfectamente para emulsionar productos vitaminizados. En particular, se

165080

- 7 -



ignoraba que una parte de estas sustancias, determinada por un ensayo simple, convenía para preparar emulsión mezclable con leche.

Ejemplos de ejecución.

5

Ejemplo I.

En una solución de 400 mg. de sal trisódica de mono-éster de colesterol y de ácido tetracarbónico 1,2,3,4 de butano en 100 cm³ de agua destilada exenta de aire, calentada a 60° C, se vertió a gotas, en una atmósfera de nitrógeno, sin dejar de bracer, una solución de 8 g. de producto de irradiación bruto que contenía 50 millones de U.I. vitamina D₃ en 100 cm³ de etanol. Después de destilar el etanol y de concentrar en el vacío se obtuvo una emulsión acuosa estable que por cm³ contenía 550.000 U.I. de vitamina D₃.
10 Los ensayos animales probaron que esta emulsión podía diluirse fácilmente con una cantidad arbitraria de leche sin que esto afecte a la dispersión.

15

Ejemplo II.

Una solución de 0,5 g. de (carbo-colesteroxi)-metil-trietil-cloruro amónico en 3 cm³ de etanol se diluyó en 18 cm³ de agua destilada. 2 g. de una solución en aceite de cacahuet de vitaminas D₂ de intensidad de 3 millones U.I. de vitamins D por gramo, se disolvieron en 100 cm³ de éter y esta solución se emulsionó por agitación en la primera solución acuosa mencionada. Después de destilar el éter y el etanol a presión reducida se obtuvo una emulsión estable que contenía
20 400 U.I de vitamina D₂ por cm³.

25



165080

Ejemplo III.

En una solución de la sal sódica de 500 mg. de mono-ester de colesterol y de ácido ftálico en 800 cm³ de agua destilada exenta de aire y calentada a 60° C, se vertió a gotas, sin dejar de agitar, una solución de 0.5 de ergosterol en 100 cm³ de etanol. Después de destilar el etanol a presión reducida se añadieron de igual manera 0,5 g. de ergosterol en 100 cm³ de etanol. La concentración en el vacío hasta un volumen de 17 cm³ da una emulsión estable que contiene 5,9% de ergosterol.

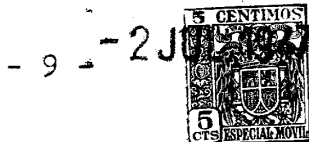
Ejemplo IV.

2 g. de un concentrado de carotina que contenía 69 mg. de ésta, se disolvieron en 100 cm³ de acetona, y sin dejar de bracear esta solución se vertió a gotas en una solución calentada a 60° de 200 mg. de sal tricódica del mono-ester de colesterol y de ácido tetracarbónico 1, 2, 3, 4 de butano en 400 cm³ de agua destilada evaporada. La emulsión obtenida se concentró en el vacío con paso de nitrógeno, y se evaporó así sin dejar de conservar la dispersidad, hasta un volumen de 25 cm³.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada, en Holanda, el 4 de Marzo de 1943, bajo el número 110.107, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

 ---- N O T A ----

Los puntos



165080

de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

5 1º. Un procedimiento de preparar en agua o en medio acuoso vitaminas, provitaminas y concentrados de vitaminas y provitaminas solubles en grasa, caracterizado por el hecho de que se emplea como emulgente un esteroide que, delante del átomo de carbono 17 tiene una cadena alifática lateral de por lo menos 4 átomos de carbono, esteroide en el cual se han introducido, por esterificación o por eterificación
10 de un grupo hidróxilo con combinaciones adecuadas al efecto, uno o más grupos hidrófilos.

15 2º. Un procedimiento de vitaminizar productos alimenticios por medio de una emulsión obtenida por el procedimiento reivindicado en el punto 1º.

3º. Un procedimiento de vitaminizar leche, caracterizado por el hecho de que en solución acuosa el emulgente utilizado no reacciona de manera visible con la leche.

20 4º. Un procedimiento de preparación de emulsiones de vitaminas, de provitaminas y de concentrados de vitaminas o de provitaminas, en agua o en un medio acuoso.

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

Esta Memoria



165080

consta de ocho hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a

2 JUL 1947

P. A.

Alberto de Eizaburu

Por Medio

[Handwritten signature]