



204750

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N 204750

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SOLUCIONES, PUDIENDO DISPERSARSE ESPONTANEAMENTE, DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES", a favor de la firma suiza F. Hoffmann-La Roche & Cie., S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de soluciones, pudiendo dispersarse espontáneamente, de vitaminas liposolubles.

5 Para muchas aplicaciones es deseable el poder disponer de vitaminas liposolubles, bajo forma de emulsiones.

10 La invención se refiere a la preparación de soluciones dispersables de vitaminas liposolubles, tales como las vitaminas A, D, E y K, que no deben, como es habitual, ser repartidas con ayuda de medios mecánicos en un substrato acuoso, sino que se repartan espontáneamente por si mismas.

Se há encontrado, según la invención, que disolviendo vitaminas solubles en grasas y cuerpos de acción emulsificante, en un disolvente anhidro, pero miscible con el agua, se pueden obtener tales soluciones pudiendo dispersarse espontáneamente.

15 Teniendo en cuenta que la invención debe servir para vitaminizar



204750

alimentos y para preparados de utilización parental, se pueden considerar los emulsificantes siguientes bien soportables y poco tóxicos:

Fracciones de fosfatida de lecitina que se puede obtener por extracción, por medio de acetona, de lecitina de soja bruta, disolución del residuo en el éter y precipitación por acetona:

Esteres de ácidos grasos superiores con polialcoholes, tales, por ejemplo, como el monoestearato de glicerina, el monopalmitato de sorbitana, el palmitato de ascorbilo, el monolaurato de propilenoglicol:

Amidas de ácidos grasos substituidos N-alcohol, tales como, por ejemplo, la N-oxietilamida del ácido láurico, la N-dietanol-amida del ácido palmítico, que se puede obtener por calentamiento de un ácido graso con un mono- o dialcanolamina, a más de 215°C., en una atmósfera de azoe:

Productos de condensación de óxido de etileno, que se puede obtener por conversión de fenoles de alcoilos, por ejemplo, de m-pentadecil-fenol, o de ácidos grasos o de grasas con un átomo de hidrógeno activo, por lo menos, con el óxido de etileno en presencia de álcali como catalizador.

Se puede aumentar la estabilidad de las emulsiones y mejorar considerablemente su aptitud para ser soportadas, en particular como emulsiones a inyectar, mediante la adición de sustancias fuertemente polimerizadas conocidas, tales como, por ejemplo, polivinilo-pirrolidona.

Se añade, según la aplicación considerada, mas o menos disolvente y diluyente anhidros. Se há encontrado que utilizando emulsionantes al fosfatida de soja, la acetamida dietílica constituye un disolvente ventajoso que se puede, si se desea, mezclar con otros disolventes orgánicos anhidros, tales como, por ejemplo, el monometileter de propilenoglicol o la formamida dimetílica.

Las soluciones obtenidas, según la invención, presentan, con res-



204750

pecto a las emulsiones acuosas o a las soluciones oleosas, una serie de ventajas esenciales; las soluciones son, en una gran medida, insensibles a las acciones químicas y físicas, tales como la helada y el calor; la estabilidad de materias, sobre todo de las vitaminas, es mejor en soluciones anhidras que en emulsiones o en soluciones acuosas; contrariamente a lo que ocurre para soluciones en aceite, las soluciones que pueden dispersarse espontáneamente contienen sensiblemente menos cargas, lo cual, en el caso de la utilización para inyecciones parentales, equivale a dirigir adecuadamente el organismo; la reabsorción de materias está mejorada en comparación con soluciones en el aceite y, en consecuencia, las soluciones espontáneamente dispersables, son mas económicas en el uso.

Añadiendo agua a las nuevas soluciones, o echándolas gota a gota en el agua o leche, u otros líquidos acuosos, se obtienen emulsiones transparentes que ván hasta ser lechosas; como, en general, no se exige una muy grande estabilidad de soluciones, se puede trabajar con una mínima cantidad de emulsificantes y de estabilizantes, es decir, de cuerpos extraños.

Se pueden utilizar las nuevas soluciones como productos intermedios para la preparación de dispersiones que sirvan para la vitaminiación o como medicamentos.

EJEMPLO 1º.- En 63 partes en peso de 1-metoxipropanol se disuelven 27,5 partes en peso de acetato de DL- α -tocoferol y 7,5 partes en peso de un éter de polietilenoglicol obtenido por conversión de 1 mol. de m-pentadecíl-fenol por medio de 12 mols. de óxido de etileno.

EJEMPLO 2º.- En 55 partes en peso de alcohol absoluto se disuelven 27,5 partes en peso de acetato de DL- α -tocoferol, 7,5 partes en peso de un éter de polietilenoglicol, obtenido por conversión de 1 mol. de m-pentadecíl-fenol con 12 mols. de óxido de etileno, y 7,5



2 4750

partes en peso de propilenglicol.

EJEMPLO 3º.- En 82 partes en peso de 1-metoxipropanol se disuelven 6,6 partes en peso de palmitato de vitamina A, 0,5 partes en peso de DL- α -tocoferol, 1,8 partes en peso de un éter de polietilenglicol obtenido por conversión de 1 mol. de aceite de ricino y de 60 mols. de óxido de etileno, y 1 parte en peso de monopalmitato de sorbitana.

EJEMPLO 4º.- En 82 partes en peso de una mezcla de acetamida dietílica y de formamida dietílica (en la relación en peso de 6 : 4), se disuelven 6,6 partes en peso de palmitato puro de vitamina A, 3 partes en peso de una fracción, insoluble en la acetona, de fosfatida de lecitina de soja.

EJEMPLO 5º.- En 85 partes en peso de acetamida dietílica, se disuelven 6,6 partes en peso de palmitato de vitamina A, 1,6 partes en peso de una fracción de fosfatida de soja insoluble en la acetona y 0,6 partes en peso de dietanolamida del ácido palmítico.

EJEMPLO 6º.- En 77 partes en peso de 1-metoxi-propanol, se disuelven 12 partes en peso de palmitato puro de vitamina A, 2 partes en peso de un éter de polietilenglicol obtenido por transformación de 1 mol. de m-pentadecil-fenol con 18 mols, de óxido de etileno, 1,1 partes en peso de sustancias aromáticas y 0,1 partes en peso de DL- α -tocoferol.

EJEMPLO 7º.- En 18 partes en peso de acetamida dietílica se disuelven 10 partes en peso de palmitato de vitamina A, 3 partes en peso de una fracción de fosfatida de soja no soluble en la acetona y 1 parte en peso de monopalmitato de sorbitana.

EJEMPLO 8º.- En 22 partes en peso de acetamida dietílica, se disuelven 20 partes en peso de DL- α -tocoferol, 10 partes en peso de una fracción de fosfatida de soja insoluble en la acetona y 1 parte en peso de monopalmitato de sorbitana.



204750

EJEMPLO 9º.- En 18 partes en peso de acetamida dietílica, se disuelven 11 partes en peso de vitamina K₁, 3 partes en peso de una fracción de fosfatida de soja insoluble en la acetona y 1 parte en peso de monopalmitato de sorbitana.

5 EJEMPLO 10º.- En 10 partes en peso de 1-metoxipropanol y 15 partes en peso de acetamida dietílica, se disuelven 10 partes en peso de vitamina K₁, 3 partes en peso de polivinil-pirrolidona (peso molecular medio 50000), 1,5 partes en peso de monopalmitato de sorbitana y 0,65 partes en peso de palmitato ascórbico. Se pueden añadir a la solución 05 partes en peso de agua o de una solución fisiológica de cloruro de sodio.

10 EJEMPLO 11º.- A 9 partes en peso de 1-metoxipropanol y 22 partes en peso de acetamida dietílica, se añaden 10 partes en peso de vitamina K₁, 1 parte en peso de una fracción de fosfatida de soja insoluble en la acetona, y 6 partes en peso de polivinil-pirrolidona (peso molecular medio 50000).

N O T A

20 Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a los beneficios de prioridad de patente suiza Nº 70413 depositada en 31 de Julio de 1951, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- Procedimiento para la preparación de soluciones, pudiendo dispersarse espontáneamente, de vitaminas liposolubles, caracterizado por el hecho de que, se disuelven vitaminas liposolubles y cuerpos de acción emulsionante en un disolvente anhidro, miscible con el agua.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado

204750



por el hecho de que, se utiliza como emulsificante fracciones de fosfatida de soja insolubles en la acetona.

5 3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que, el disolvente está constituido, por lo menos en parte, por acetamida dietílica.

10 4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que, se disuelven las vitaminas liposolubles en un éter de polietilenoglicol obtenido por conversión de 1 mol. de m-pentadecil-fenol con 12-50 mols. de óxido de etileno y se disuelve la mezcla, con otras adiciones en caso de que así se desee, en un disolvente orgánico miscible con el agua.

5 5^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que, se añaden **sub**stancias fuertemente polimerizadas, tales como polivinil-pirrolidona.

15 6^a.- Procedimiento para la preparación de soluciones, pudiendo dispersarse espontáneamente, de vitaminas liposolubles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 30 de Julio de 1952.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

p. a.

[Handwritten signature and scribbles]