

mc/

Caso: 8926

295140

295140



PATENTE DE INVENCION

---

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E. U.) 126 East Lincoln

Avenue,

por:

" Procedimiento para producir una composición emoliente "

====:oOo:====

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a un procedimiento para obtener una composición emoliente que contiene un éster líquido



295140

do de ácido graso. Más concretamente, este invento se refiere a la obtención de una composición emoliente en forma de pomada homogénea esencialmente constituida por alcoholes de lanolina, cera blanca microcristalina y un éster líquido de ácido graso, en particular miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo. Un objeto de este invento es formar una preparación estable para su aplicación tópica, la cual comprende una gran proporción de un ingrediente líquido, que puede ser un éster líquido de ácido graso, como miristato de isopropilo. Un problema similar suscitan el palmitato de isopropilo y otros ésteres líquidos de ácidos grasos.

Aunque se conocen las propiedades de penetración en la piel que posee el miristato de isopropilo, este compuesto se ha empleado hasta ahora sobre todo en forma de crema o de loción, que tienden ambas a secarse. La pomada que contiene miristato de isopropilo u otros ésteres líquidos de ácidos grasos, preparada de conformidad con este invento, tiene la gran ventaja de que su forma de gel anhidro posee propiedades dermatológicas muy convenientes. El gel no seca la piel, la deja suave y flexible, aun donde haya sequedad y exfoliación, y además se extiende fácilmente, y, a diferencia de otras pomadas, se puede aplicar a ciertas lesiones húmedas. Esta preparación es, pues, aplicable a una extensa variedad de lesiones dermatológicas, y por ello resulta útil y valiosa.

Otro objeto de este invento es proporcionar una pomada del referido tipo, con propiedades de penetración sumamente favorables, y que puede combinarse con productos de diversas formas, a los que arrastra al desempeñar su función penetrante; y que no se seca como las cremas y lociones.

28  
295140



De conformidad con este invento, se ha descubierto que es posible formar un gel de ésteres líquidos de ácidos grasos por el efecto sinérgico de alcoholes de lanolina y cera blanca microcristalina con punto de fusión entre 60 y 90°C., pero mejor de 75-80°C. Según este invento, el éster líquido de ácido graso, los alcoholes de lanolina y la cera blanca microcristalina se calientan juntos a unos 80-85°C., y luego se enfrían a unos 45-50°C., formando un producto gelificado. En esta forma se obtiene una preparación estable, que contiene una gran proporción (hasta 50-55% en peso) del ingrediente éster líquido de ácido graso.

Con preferencia, de acuerdo con el invento, la composición consiste esencialmente en un gel homogéneo de un 20 a 40% en peso de alcoholes de lanolina F.Br., un 10 a 25% en peso de una cera blanca microcristalina, y un 35-55% en peso del éster líquido de ácido graso.

Los alcoholes de lanolina aquí mencionados se conocen en el comercio por Super Hartolan, y consisten en alcoholes de lanolina o lana F.Br. Este producto se prepara por saponificación de la grasa de la lana de las ovejas, seguida de la separación de la parte que contiene colesterol y otros alcoholes. Contiene no menos de 28% en peso de colesterol. Otros alcoholes de lanolina apropiados para su uso en la preparación de composiciones emolientes son:

Estearato de colesterolo.

Amerchol I-101 (American Cholesterol Products, Inc., Edison, New Jersey), extracto de alcoholes de lanolina.

Amerchol CAB (American Cholesterol), formas libres de esteroides y alcoholes superiores de lanolina.



5

Amerchol H-9 (American Cholesterol), formas libres de esteroides, colesterol y ésteres.

Span 40 (Atlas Chemical Company, Wilmington, Delaware), monopalmitato de sorbitano.

Span 60 (Atlas), monoestearato de sorbitano.

Waxolan (American Cholesterol), fracciones ceras de lanolina.

10

Amerchol C (American Cholesterol), formas libres de esteroides, alcoholes superiores de lanolina, y ésteres de colesterol.

Amerchol BL (American Cholesterol), extracto de alcoholes de lanolina y ésteres de colesterol.

15

Etolan 40 (Croda Inc., Nueva York, N.Y.), alcoholes de lanolina con 40 moles de óxido de etileno.

Solan (Croda, Inc.,) alcoholes de lanolina con 65-70 moles de óxido de etileno.

20

La cera blanca cristalina aquí mencionada se conoce en el comercio por cera blanca B Square, que es parafina con un punto de fusión algo más elevado que el definido por la F.EUA, y constituye una mezcla de hidrocarburos obtenidos del petróleo. Se ha comprobado que, si bien la textura del emoliente se hace más firme al subir el punto de fusión de la cera empleada desde unos 60°C. hasta unos 90°C., el producto final conserva la ventajosa propiedad de extenderse fácilmente.

25

30

Entre los ésteres líquidos de ácidos grasos especialmente apropiados se cuentan el miristato de isopropilo y el palmitato de isopropilo, bien conocidos ambos. Las características convenientes del miristato de isopropilo son las siguientes:

Color, A.P.H.A., máximo 35.

Olor, prácticamente nulo.

295140



- Indice de saponificación, 204-212.  
Indice de acidez, máximo, 1,0.  
Indice de yodo, máximo, 1,0.  
Peso específico a 25°/15°, 0,852 ± 0,003.
- 5 Viscosidad a 25°C., 4,8 cp.  
Indice de refracción a 25°C., 1,433.  
Punto de congelación, -3°C.  
Punto de ebullición a 4 mm., 162,5°C.  
Punto de inflamación (vasija abierta), 152°C.
- 10 Otros ésteres líquidos de ácidos grasos que han resultado ser útiles para preparar las composiciones emolientes son:
- Estearato de isopropilo.  
Palmitato de isopropilo.
- 15 Estearato de butilo.  
Oleato de butilo.  
Miristato de butilo.  
Oleato de propilo.  
Laurato de diglicol.
- 20 Monolaurato de propilenglicol.  
Moncoleato de glicerilo.
- 25 Una composición preferida, de acuerdo con este invento, consiste esencialmente en 20% en peso de alcoholes de lanolina o lana F.Br., 25% en peso de cera blanca B Square, y el resto de miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo. Una base más firme se obtiene con 30-40% en peso de alcoholes de lanolina o lana F.Br. y 10-25% en peso de cera blanca microscristalina. A la inversa, se forma



28  
295140

una base más blanda con 20% en peso de alcoholes de lanolina o lana F.Br. y 15% en peso de cera blanca microcristalina. Si esta última se omite en absoluto, el producto no es satisfactorio; la mezcla resulta granulosa, pierde su homogeneidad en reposo, y no es emoliente.

5

Las composiciones preparadas conforme al invento no se separan tras varias semanas de almacenaje a 37°C., son fáciles de preparar y no producen irritación local de la piel humana. Además, no se vuelven en reposo, demasiado firmes y por ello poco extensibles.

10

EJEMPLO 1º.

Se calientan a 80°C., 40 partes en peso de alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda), junto con 10 partes en peso de cera blanca microcristalina (p.fus. 17-80°C.) y 50 partes en peso de miristato de isopropilo. La mezcla calentada se agita en un batidor eléctrico, y entretanto se enfría gradualmente, hasta que a 45°C. se obtiene un gel homogéneo firme, que se extiende con facilidad. Se guarda este gel a 37°C. durante cinco semanas, y al cabo de este lapso se mantiene homogéneo, sin señales de separación. El mismo gel, almacenado a 5°C. durante 12 meses, seguía muy firme, pero recobraba su estado físico primitivo al calentarlo a 22-23°C.

15

20

EJEMPLO 2º.

Se calientan a 85°C. conjuntamente 20 partes en peso de alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda), 25 partes en peso de cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.), y 55 partes en peso de miristato de isopropilo.

25

295140



La mezcla calentada se agita en un batidor eléctrico, y entretanto, se enfría gradualmente, hasta que, a 50°C., se forma un gel homogéneo blando, que se extiende fácilmente. Este gel, almacenado a 37°C., al cabo de seis meses seguía homogéneo, sin indicios de separación. También se almacenó a 5°C. durante 12 meses, y al cabo de este lapso seguía muy firme, pero volvió a su estado físico inicial calentándolo a 22-23°C.

Antes de descubrir la nueva composición según este invento, se habían hecho infructuosos intentos para obtener un gel emoliente estable de miristato de isopropilo. No fué posible formar un producto estable empleando polietileno en cantidades de 20 a 25% en peso, aproximadamente. En este caso, la base fué difícil de preparar, se separaba después de varias semanas de almacenaje a 37°C., y producía una leve irritación local en la piel humana. La cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.) sola gelificaba el miristato de isopropilo añadida a partes iguales, y daba un producto bastante firme, difícil de extender.

El producto del ejemplo 2º se empleó como base para incorporar diversos medicamentos, como sigue:

	<u>Medicamento</u>	<u>% en peso</u>
25	1. Brea de hulla F.EUA. Tween 80	5 0,5
	2. Acido bórico F.EUA.	10
	3. Yodo F.EUA.	4
	4. Yoduro potásico Glicerina	4 12
30	5. Fenol	2

295140

28 Dic



	<u>Medicamento</u>	<u>% en peso</u>
	6. Sulfatiazol	5
	7. Oxido de cinc Aceite mineral	20 15
5	8. Oxido mercurico amarillo	1
	9. Cloruro mercurioso	30
	10. Cloruro mercurico	0,03
	11. Azufre precipitado Aceite mineral	10 10
10	12. Almidón de maíz	30
	13. Oxido de cinc Almidón de maíz	25 25
	14. Aluminio	10
	15. Aceite mineral	15
15	16. Oxido de cinc	20

Los productos permanecieron homogéneos en almacén a 22-23°C. Se ablandaron, pero sin separación a 37°C., y volvieron a hacerse firmes al equilibrar a 22-23°C.

Es posible agregar agua a las bases descritas en los ejemplos 1º y 2º sin perjuicio para el producto estable. El agua se incorpora a la base gelificada, o como ingrediente durante la elaboración de la misma.

Los siguientes ejemplos muestran geles emolientes preparados utilizando la nueva composición de este invento.

25

EJEMPLO 3º.

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
Etruscoquina	0,4 actividad
Acido cítrico anhidro	0,372
Fosfato disódico anhidro	0,586

295140



	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Cera blanca microcristalina (op.fus. 75-80°C.)	10,0
5	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	40,0
	Miristato de isopropilo	48,5

EJEMPLO 4º.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
10	Acido cítrico anhidro	0,372
	Fosfato disódico anhidro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	10,0
15	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	40,0
	Miristato de isopropilo	48,942

EJEMPLO 5º.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
20	Sulfato de neomicina	0,5
	Acido cítrico anhidro	0,372
	Fosfato disódico anhidro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	10,0
25	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	40,0
	Palmitato de isopropilo	48,442



28  
295140

EJEMPLO 6º.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
	Acido cítrico anhidro	0,372
5	Fosfato disódico anhidro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25
	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	20
10	Miristato de isopropilo	54

Composiciones equivalentes a la descrita en el ejemplo 6º se pueden preparar empleando la misma proporción en peso de los ingredientes requeridos, excepto el miristato de isopropilo, que se reduce a 49%; además, en cada composición, el Super Hartolan-Croda se sustituye por 25% de los productos siguientes:

	Ejemplo 6a	Span 40
	Ejemplo 6b	Span 60
	Ejemplo 6c	Waxolan
20	Ejemplo 6d	Amerchol C
	Ejemplo 6e	Amerchol HL
	Ejemplo 6f	Etolan 40
	Ejemplo 6g	Solan.

De manera análoga, reemplazando el miristato de isopropilo en la composición del ejemplo 6º por una proporción igual de los siguientes ésteres líquidos de ácidos grasos, y empleando las mismas proporciones de los otros materiales mencionados en el ejemplo 6º, se preparan composiciones equivalentes:



295140

- Ejemplo 6h                    Estearato de isopropilo
- Ejemplo 6i                    Palmitato de isopropilo
- Ejemplo 6j                    Estearato de butilo
- Ejemplo 6k                    Oleato de butilo
- 5   Ejemplo 6l                    Miristato de butilo
- Ejemplo 6m                Oleato de propilo
- Ejemplo 6n                Laurato de diglicol
- Ejemplo 6o                Monolaurato de propilenglicol
- Ejemplo 6p                Monocoleato de glicerilo.

10                    La composición emoliente del ejemplo 6<sup>a</sup> se puede modificar de modo semejante reemplazando la cera utilizada por una cantidad igual de ceras de punto de fusión bajo o elevado; en particular las siguientes:

- 15   Ejemplo 6q   Cera blanca micro-cristalina, p.fus. 63-65°C.    Se forma un gel más blando que el obtenido con la composición del ejemplo 6<sup>a</sup>
- Ejemplo 6r   Cera blanca micro-cristalina, p.fus. 87-90°C.    Se obtiene un gel más firme que el obtenido con la composición del ejemplo 6<sup>a</sup>

EJEMPLO 7<sup>a</sup>.

20

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
Dexametasona	1,0
Acido citrico anhidro	0,372
Fosfato disódico	0,586
25   Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25,0
Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	20,0
Palmitato de isopropilo	53,1

30

La composición descrita en el ejemplo 7<sup>a</sup> se puede preparar con una proporción igual de otros alcoholes de la-

225140

28



nolina en vez del Super Hartolan-Croda allí utilizado.  
 Empleando, pues, los ingredientes del ejemplo 7º al mismo  
 peso que en éste, y reemplazando en cada composición el  
 Super Hartolan-Croda por 20% en peso de uno de los siguien-  
 5 tes alcoholes de lanolina, se preparan composiciones equi-  
 valentes:

	Ejemplo 7a	Estearato de colesterol
	Ejemplo 7b	Amerchol L-101
	Ejemplo 7c	Amerchol CAB
10	Ejemplo 7d	Amerchol H-9

EJEMPLO 8º.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
	Sulfato de neomicina	0,5
15	Acido cítrico anhidro	0,372
	Fosfato disódico anhidro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25,0
20	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	20,0
	Miristato de isopropilo	53,5

EJEMPLO 9º.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Alodihidrohidrocortisona	0,5-5,0
25	Acido cítrico	0,372
	Fosfato disódico	0,586
	Alcoholes de lanolina (Super Hartolan)	20,0

205140

28 D



	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Cera microcristalina (blanca B Square)	25,0
5	Miristato de isopropilo, hasta	100,0

EJEMPLO 10.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Micostatina	100.000 u.
	Acido cítrico anhidro	0,372
10	Fosfato disódico anhidro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25,0
	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	25,0
15	Palmitato de isopropilo	46,0

EJEMPLO 11.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Micostatina	100.000 u.
	Acido cítrico anhídoro	0,372
20	Fosfato disódico anhídoro	0,586
	Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25,0
	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	25,0
25	Miristato de isopropilo	45,9

EJEMPLO 12.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Micostatina	100.000 u.
	Acido cítrico anhidro	0,372

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
Fosfato disódico anhidro	0,586
Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25,0
5 Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	25,0
Palmitato de isopropilo	45,4
Dexametasona	0,1
Sulfato de neomicina	0,5

10 EJEMPLO 13.

En una porción del producto del ejemplo 2º se incorporan 300 partes en peso de agua, y se obtiene la composición estable siguiente:

<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
15 Agua	300
Cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.)	25
Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hortolan-Croda)	20
20 Miristato de isopropilo	55

EJEMPLO 14.

25 Se calentaron gradualmente 20 partes en peso de alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda), añadiendo entretanto 600 partes en peso de agua a 80°C., con agitación mecánica. Aparte, se calentaron juntas a 80°C, 25 partes en peso de cera blanca microcristalina (p.fus. 75-80°C.) y 55 partes en peso de miristato de isopropilo, y se reunieron con la mezcla acuosa, con agitación mecánica. Continuando la agitación, se redujo la temperatura de

28



295140

las porciones reunidas a 48°C.

La siguiente crema tópica estable se preparó empleando el nuevo gel del invento como base.

Crema tópica

5	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
	Sulfato de neomicina	0,5
	Emulsión Antifoam AF <sup>x</sup>	0,05
	Acido cítrico anhidro	0,3
10	Fosfato disódico	0,6
	Bisulfito sódico	0,25
	Secuestreno disódico (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético)	0,1
15	Metilparabeno	0,12
	x Dispersión diluible en agua de Antifoam A al 30%, polímero de óxido de organosilicona, producto de la Dow-Corning Corp., Midland, Mich.	
20	Propilparabeno	0,02
	Miristato de isopropilo	30,0
	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hartolan-Croda)	3,0
25	Cera emulsiva no iónica (Polawax-Croda)	12,0
	Alcohol Olefílico con 3 moles de óxido de etileno (Novol POE 3-Croda)	3,5
	Alcohol cetílico	5,0
30	Agua destilada, c.s. para	100,0

Se preparó la siguiente loción tópica estable utilizando el nuevo gel de este invento como base:



EJEMPLO 15. 28 3 4 0

Loción tópica.

	<u>Ingredientes</u>	<u>% en peso del total</u>
	Dexametasona	0,1
5	Sulfato de neomicina	0,5
	Emulsión antifoam AF	0,05
	Acido cítrico anhídrido	0,2
	Dosfato disódico	0,6
	Bisulfito sódico	0,25
10	Secuestreno disódico	0,1
	Metilparabeno	0,12
	Propilparabeno	0,02
	Miristato de isopropilo	25,0
15	Alcoholes de lanolina F.Br. (Super Hortolan-Croda)	12,0
	Alcohol cetílico	2,0
	Alcoholes de lanolina F.Br. con 40 moles de óxido de etileno (Polychol 40-Croda)	7,0
20	Agua destilada, c:s. para	100,0

Se entenderá que, si bien se mencionan aquí com-  
 puestos determinados, para mayor claridad, es posible sus-  
 tituirlos por otros equivalentes. Por ejemplo, cuando se  
 emplea la expresión "alcoholes de lanolina F.Br.", ha de  
 entenderse que pueden utilizarse extractos equivalentes  
 25 de lana de oveja, que contienen todas cantidades aprecia-  
 bles de colesterol o de cualquiera de los otros alcoholes  
 de lanolina antes mencionados. De manera análoga, pueden  
 sustituirse por otros compuestos equivalentes los mate-  
 30 riales indicados en las composiciones que constan en la

28  
295140



descripción y en los ejemplos.

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

5           1.- Procedimiento para producir una composición  
emoliente constituida por un gel homogéneo estable de al-  
coholes de lanolina F.Br., una cera microcristalina y un  
éster líquido de ácido graso, el cual comprende las si-  
guientes fases: 1ª, calentar juntas, a temperatura com-  
prendida entre unos 80 a 85°C., unas 20 a 30 partes en peso  
10 de alcoholes de lanolina F.Br., unas 15 a 25 partes en pe-  
so de cera blanca microcristalina con punto de fusión en-  
tre unos 60 y 90°C., y al menos unas 50 partes en peso de  
un éster líquido de ácido graso; y 2ª, enfriar la mezcla  
calentada obtenida en la fase 1ª, agitándola a la vez mecá-  
15 nicamente hasta que se forme un gel.

20           2.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en  
el que los ingredientes se emplean en las siguientes pro-  
porciones: un 20 a 40% en peso de alcoholes de lanolina  
F.Br.; un 10 a 40% en peso de cera blanca microcristalina,  
y un 35 a 55% en peso de un ácido graso líquido.

25           3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y  
2ª, en el que el éster líquido de ácido graso se elige en-  
tre miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, es-  
tearato de isopropilo, estearato de butilo, oleato de bu-  
tilo, miristato de butilo, oleato de propilo, laurato de  
diglicol, monolaurato de propilenglicol, y monooleato de  
glicerilo.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y

295140

28 D



y 2ª, en el que el éster líquido de ácido graso se elige entre miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

5.º Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª, en el que se incorpora al gel un 0,1 a 1% en peso de dexametasona:

5

6.º Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª, en el que se incorpora al gel un 0,5 a 5,0% en peso de alodihidrohidrocortisona:

7.º Procedimiento para producir una composición emoliente.

10

Esta memoria consta de diez y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 28 DIC. 1963

P. A.