



1964

305555

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION DE MATERIALES LIPOFILOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere, en general, a un procedimiento para la preparación de nuevas composiciones y a las propias composiciones. Más particularmente, el invento se refiere a la preparación de soluciones acuosas de sustancias lipófilas y esas soluciones.

5.

El uso de emulgentes no iónicos en la preparación de soluciones acuosas de sustancias lipófilas es bien conocido en la especialidad. Además, el uso de emulgentes no iónicos para ese fin se ha descrito con frecuencia en la literatura. El empleo de agentes emulgentes no iónicos tiene

10.



= 2 =

30 3555

particular atractivo en el campo farmacéutico porque esos emulgentes solubilizan las vitaminas liposolubles, como la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K₁, y por lo tanto sirven para aumentar considerablemente los usos potenciales de estas vitaminas, así como de otras sustancias lipófilas.

Además, el uso de los emulgentes no iónicos lleva aparejada una ventaja adicional. Se ha descubierto que estos emulgentes son compatibles con las numerosas sustancias activas y con los diversos materiales coadyuvantes que se usan tanto en la industria farmacéutica como en el campo de los alimentos y los piensos. Por ejemplo, los emulgentes no iónicos no son normalmente afectados en gran medida por los cambios que pueden presentarse en la concentración de iones de hidrógeno de una solución. Además, las propiedades y las características de los emulgentes no iónicos no se alteran por su uso en combinación en cantidades limitadas de sales, como cloruro sódico, carbonato sódico, etc.; o de ácidos, como el ácido cítrico, etc.; o de disolventes, como alcohol, acetona, hexano, etc.; o de polioles, como sacarosa, glucosa, glicerina, sorbitol, etc.

A pesar de esto, sin embargo, se ha reconocido que el uso de los agentes emulgentes no iónicos implica ciertas desventajas. En una serie de casos, se ha descubierto que las soluciones preparadas empleando agentes emulgentes



30 5555

no iónicos resultan insatisfactorias o, alternativamente, satisfactorias solo por un breve período de tiempo, porque esas soluciones no poseen las necesarias características de estabilidad física. Por ejemplo, aparece con frecuencia

5. un rápido aumento de la opalescencia o la turbidez cuando existen agentes emulgentes no iónicos en preparaciones que contienen polioles, como jarabe de azúcar, jarabe de sorbitol, jarabe de glucosa, jarabe de almidón, etc., o sales como el cloruro sódico, el bicarbonato sódico, etc., en concentra-

10. ciones relativamente altas. Además, ciertos coloides hidrófilos que se usan como agentes espesantes, como la metilcelulosa soluble en agua, el tragacanto, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, el guar y la pectina, pueden ejercer también efecto adverso sobre la estabilidad de las

15. soluciones que contienen emulgentes no iónicos. La presencia de materiales activos solubles en agua, en particular vitaminas solubles en agua, en los jarabes antes citados, puede ejercer igualmente efecto adverso en la estabilidad del producto, según la cantidad de ellos que estén presen-

20. tes. En todos estos casos, se produce una reducción más o menos marcada de las propiedades de emulsificación de los emulgentes no iónicos convencionales a medida que aumenta la concentración de poliol en el producto. Tal reducción de la acción de emulsificación de los emulgentes no iónicos

25. es particularmente manifiesta en el caso de los productos



30 5555

que tienen una concentración poliólica que excede de un 30% en peso. Durante el almacenamiento, y a veces inmediatamente después de la preparación, la solución se separa en capas y una porción importante de la substancia lipófila forma una crema con una porción importante del emulgente no iónico. Esta desintegración del producto se produce más rápidamente a las temperaturas más elevadas que inevitablemente se encuentran durante el transporte, en el almacenamiento o en cualquier otra condición de emergencia, por ejemplo en los ensayos de estabilidad acelerados. Sin embargo, la desintegración del producto puede desarrollarse también más lentamente, y entonces el producto pierde su homogeneidad gradual y continuamente. Por motivos evidentes, un producto que tenga esas características de estabilidad es de valor dudoso, tanto en el campo farmacéutico como en las industrias de productos alimenticios y piensos.

Se ha descubierto que las desventajas expuestas en el párrafo anterior pueden eliminarse, o por lo menos reducirse fundamentalmente, mediante el uso de un agente humectante iónico, o sea aniónico, catiónico o anfotérico, en combinación con un agente emulgente no iónico.

El invento que aquí se presenta se caracteriza en consecuencia por el uso de material lipófilo en mezcla con un emulgente no iónico y un agente humectante iónico. Las composiciones preparadas tal como aquí se describe forman



5. soluciones límpidas cuando se mezclan con el agua o con
soluciones acuosas de polialcoholes e hidrocoloides. Además,
y en contraste con los productos de igual preparación que
no contienen agentes humectantes iónicos, las preparaciones
de este invento manifiestan características superiores de
estabilidad en el almacenamiento y estabilidad frente a la
temperatura. La indeseable aparición de opalescencia, tur-
bidez o desintegración, causada particularmente por el con-
tenido de poliol en el producto, se elimina fundamentalmente
10. aún con concentraciones de poliol relativamente altas. Las
composiciones así obtenidas son útiles en el campo farma-
céutico porque proporcionan una forma de dosificación com-
pletamente utilizable para sustancias lipófilas de acti-
vidad farmacológica. Además, estas composiciones son
15. útiles en las industrias alimenticias y de piensos, porque
proporcionan un medio con el cual pueden incorporarse a la
dieta del hombre, de los animales y de las aves de corral,
sustancias activas, por ejemplo sustancias liposolubles.

20. En consecuencia, el invento se refiere a soluciones
límpidas de materiales lipófiles y a un procedimiento para
producirlas. Este procedimiento se caracteriza por mezclar-
se una composición que contiene un material lipófilo, un
agente emulgente no iónico y agentes humectantes ionectivos
con una solución acuosa de un polialcohol y/o un hidrocoloi-
de. Dentro de la esfera de este invento son posibles
25.



- variaciones en la técnica precisa para obtener estos productos, y tales variaciones resultarán de inmediata evidencia a los expertos en la materia. En general, el procedimiento consiste en mezclar los ingredientes esenciales, o sea la substancia hidrófila, el agente emulgente no iónico y el agente humectante iónico y en incorporar la mezcla así obtenida a una solución de polialcohol y/o hidrocoloide. La cantidad de agente emulgente no iónico y la cantidad de agente humectante iónico que se usan en la práctica de este invento pueden variar dentro de límites bastante amplios.
5. Por ejemplo, el emulgente no iónico puede constutir de un 0,2% a un 90% en peso del producto producido, mientras que la concentración del agente humectante iónico es ventajosamente de un 0,01% a un 2% en peso del producto.
10. Por lo general, este invento puede utilizarse como un medio para preparar soluciones estables que contengan cualquier substancia lipófila. Sin embargo, el invento se usa preferentemente para obtener soluciones estables de vitaminas liposolubles, como por ejemplo la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E (como el acetato de alfa-tocopherol) o la vitamina K₁, derivados lipófilos de vitaminas solubles en agua, como éter cetílico de pantenol, tripalmi-
15. tato de piridoxina, etc., y compuestos de la serie carotenoide. También pueden emplearse como material lipófilo en la práctica de este invento esencias aromáticas y aceites
- 20.

31 OCT 1952

esenciales, lo mismo que aceites como el de ricino.

5. En general, para llevar a cabo este invento puede usarse cualquier emulgente no iónico. Sumamente aptos para el uso son los agentes emulgentes no iónicos que contienen grupos polioxietilénicos. Como ejemplos específicos de esos emulgentes no iónicos, cabe citar el aceite de ricino polioxietilado, el monooleato de polioxietilen-sorbitan y el éter polioxietilen-polioxipropilénico.

10. En combinación con el agente emulgente no iónico se usa un agente humectante iónico, o sea un agente humectante cationactivo, anfótero o anionactivo. Sumamente aptos para usar son los surfactantes aniónicos como la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico, así como el correspondiente éster di-hexílico; el sulfato sódico de laurilo; el sulfonato sódico de isopropilnaftaleno; 15. la sal sódica del ácido glicocólico; la sal sódica del ácido taurocólico; el palmitato de dietanolamina y el sodio de ácido polioxietilen-octilfenol-sulfónico. Agentes cationactivos apropiados son el bromuro de beta-fenoxi- 20. -etil-dimetil-dodecilaminio; el metosulfato de trimetil-dodecil-amonio; y el metosulfato de trimetil-octadecil-amonio. Complementariamente, puede usarse el agente humectante anfótero que expende la Miranol Chemical Corporation, de Irvington, Nueva Jersey, con el nombre comercial 25. de MIRANOL CS.



= 8 =

- En general, para realizar este invento puede emplearse cualquier poliol de los que normalmente se usan en las industrias farmacéuticas y de alimentos o piensos. Estos polioles incluyen, por ejemplo, la sacarosa, el
5. sorbiton, la glucosa, el azúcar invertido, el jarabe de almidón, la glicerina y también la metilcelulosa hidrocoloide, el tragacante, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, la pectina y/o el guar. Los materiales activos solubles en agua que pueden incorporarse a los productos
10. de este invento incluyen, por ejemplo, las vitaminas solubles en agua, como el ácido ascórbico, la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₆, la nicotinamida, etc.

- Para más plena comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse a los ejemplos
15. que siguen, los cuales se exponen meramente como ulteriores ilustraciones del invento y no implican sentido limitativo.

EJEMPLO 1.

- Este ejemplo demuestra la preparación de un concentrado anhidro que contiene 200.000 unidades internacionales
20. de vitamina A por gramo.

Para producir el concentrado, se mezclaron en un recipiente apropiado, a temperatura de unos 60°C, 14,0 g de palmitato de vitamina A (que contenía 1,700.000 unidades internacionales de vitamina A por gramo), 2,0 g de sal



31 0

= 9 =

3 3 3 3 3

sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico y 84,0 g de un producto de condensación de aceite de ricino con óxido de etileno (peso molecular, 2,700 aproximadamente).

5. Se comprobó que el concentrado así obtenida podía diluirse con soluciones que contuvieran polialcoholes y que su estabilidad física, sobre todo su estabilidad frente al calor, era superior a la de un concentrado preparado de manera semejante, con los mismos ingredientes y las mismas cantidades, pero sin la adición de la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico.

10. EJEMPLO 2.

Este ejemplo demuestra la preparación de una solución acuosa de concentrado que contiene 100,000 unidades internacionales de vitamina A por gramo.

15. Para producir esta solución se mezclaron, a temperatura de unos 50°C, 7,0 g de palmitato de vitamina A (que contenía 1,700,000 unidades internacionales de vitamina A por gramo), 15,0 g de glicerina, 25,0 g de un producto de polioxi-etilación de aceite de ricino y 1,0 g de la sal sódica del éster dioctílico del ácido sulfosuccínico. Luego se diluyó esta mezcla con 52,0 g de agua destilada, a temperatura de unos 70°C. A continuación se dejó enfriar el producto hasta la temperatura ambiente.

20. La adición de 10,0 g del producto descrito en el párrafo anterior a 90,0 g de glicerina (al 90% en peso)

25.



30 5555

- dió una solución límpida. Una solución preparada de igual modo, empleando una solución acuosa de concentrado que era comparable en todos los aspectos a la que se ha expuesto en el párrafo anterior, pero que no contenía la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico, resultó turbia y se desintegró con solo un ligero aumento de la temperatura.

EJEMPLO 3.

10. Este ejemplo demuestra la preparación de un concentrado de vitamina E que contiene 30% en peso de vitamina E.
- Se produjo el concentrado mezclando, a temperatura de unos 70°C, 33,0 g de acetato de tocoferol, 2,0 g de la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico y 65,0 g del producto de polioxiestilación del aceite de ricino.
15. El concentrado así obtenido resultó apto para diluirlo con jarabes. Por ejemplo, cuando se diluyeron 300 mg del concentrado con 10 cc de una solución acuosa de azúcar (al 64% en peso), se obtuvo una solución límpida. En contraste, un concentrado producido de manera semejante, usando los mismos ingredientes y las mismas cantidades de éstos que se utilizaron para formular el concentrado de este ejemplo, pero sin la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico, manifestó una intensa opalescencia azul.
- 20.
- 25.



30 5555

EJEMPLO 4.

Este ejemplo demuestra la producción de un jarabe que contiene tanto vitamina A como vitamina C.

- 5. Para producir este jarabe, se mezclaron, a temperatura de unos 60°C, 350 mg de palmitato de vitamina A (que contenía 1,700,000 unidades internacionales de vitamina A por gramo), 1,3 g de un producto de polioxietilación de aceite de ricino y 0,1 g de la sal sódica del éster dioctílico del ácido sulfosuccínico. Luego se añadieron a la
- 10. mezcla y se agitaron en ella 9,6 g de agua, calentados a temperatura de unos 70°C. A continuación se dejó enfriar el producto y, una vez enfriado, se le mezcló con 84,0 g de un jarabe de azúcar invertido (que contenía 42% de azúcar invertido y 25% de sacarosa), en el que se habían disuelto
- 15. previamente 5,0 g de ácido ascórbico.

- 20. El producto compuesto tal como aquí se ha descrito se obtuvo en forma de un jarabe practicamente límpido. Un producto preparado de la misma manera, pero sin usar sal sodica de éster dioctílico de ácido sulfosuccínico, resultó turbia.

EJEMPLO 5.

Este ejemplo se incluye aqui para demostrar la formacion de un jarabe multivitamínico.



- Para producir este jarabe, se mezclaron 70 mg de palmitato de vitamina A (que contenía 1,700,000 unidades internacionales de vitamina A por gramo), 10,000 unidades internacionales de vitamina D₃, 0,5 g de monooleato de polioxietilen-sorbitan y 0,1 g del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico y, a continuación, se agitó la mezcla con 10 cc de agua, calentada a temperatura de unos 70°C. En un recipiente separado, se disolvieron en 10 cc de agua 0,05 g de vitamina B₁ (en forma de su clorhidrato), 0,05 g de vitamina B₆ (en forma de su clorhidrato), 0,05 g de vitamina B₂ (en forma de su fosfato), 1,0 g de ácido ascórbico y 0,5 g de nicotinamida. Luego se mezcló esta última solución con la solución acuosa que contenía vitamina A y vitamina D₃, descrita precedentemente. A continuación se disolvió 1,0 g de metilcelulosa (4,000 cps/7CHG) en 20 cc de agua y se añadió esa solución a la mezcla. Luego se completó la mezcla hasta un volumen de 100 cc empleando jarabe de azúcar invertido.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se obtuvo así un jarabe físicamente estable. En contraste, un jarabe preparado del mismo modo, pero sin usar la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico, se caracterizó por el hecho de que, con el reposo, el componente de vitamina A formó una crema.
- 20.

EJEMPLO 6.

25. Este ejemplo se incluye aquí para demostrar la pre-



1964

paración de una solución de vitamina K₁.

Para preparar esta solución, se mezclaron, a temperatura de 60°C, 12 mg de vitamina K₁, 22 mg de un producto de polioxietilación del aceite de ricino, 10 mg de glicerina y 1 mg de bromuro de beta-fenoxietil-dimetil-dodecil-amonio. Después, mientras se agitaba, se completó la mezcla con agua hasta un volumen de 1 cc.

Se obtuvo así una solución homogénea. Esta solución se mantuvo homogénea hasta cuando se la esterilizó durante un período de 20 minutos a temperatura de 120°C. En contraste, una solución preparada del mismo modo, pero sin la adición del bromuro de beta-fenoxietil-dimetil-dodecil-amonio, resultó turbia y se separó ya al calentarla a temperatura inferior a 100°C.

15. EJEMPLO 7.

Este ejemplo muestra la producción de otra solución de vitamina K₁.

Para preparar la solución, se mezclaron, a temperatura de 60°C, 12 mg de vitamina K₁, 22 mg de un producto de polioxietilación de aceite de ricino, 10 mg de glicerina y 1 mg de sulfato sódico de laurilo y luego se completó la mezcla hasta un volumen de 1,0 cc por adición de agua mientras se agitaba.

El producto así obtenido resultó homogéneo y se



5. mantuvo así hasta cuando se le esterilizó por un período de unos 20 minutos a temperatura de 120°C aproximadamente. Por otra parte, una solución preparada del mismo modo, pero sin la adición del sulfato sódico de laurilo, resultó turbia y se separó ya al calentarla a temperaturas inferiores a 100°C.

EJEMPLO 8.

10. Este ejemplo se incluye aquí para demostrar la preparación de un jarabe que contiene 50,000 unidades internacionales de vitamina A por cada 5 cc.

15. Para producir este jarabe, se mezclaron, a temperatura de unos 50°C, 10,0 mg de esencia de naranja, 600 mg de palmitato de vitamina A (que contenía 1,700,000 unidades internacionales de vitamina A por gramo), 2,5 gramos de un producto de polioxietilación de aceite de ricino, 0,3 gramos de Miranol CS y 1,5 gramos de glicerina y se introdujeron en la mezcla, agitando, 6,0 gramos de agua, calentada a temperatura de unos 70°C. El ingrediente Miranol CS que aquí se usa es un agente humectante anfótero, que produce y expende la Miranol Chemical Corporation, de Irvington, Nueva Jersey.
- 20.

La solución que así se obtuvo se enfrió agitando y se la añadieron 90,0 gramos de jarabe de azúcar invertido (que contenía 40% de azúcar invertido y 25% de sacarosa).



= 15 =

3 1 1 1 1 1

El producto se obtuvo en forma de una solución límpida. Un producto preparado del mismo modo, pero sin empleo de Miranol CS, resultó turbio y se separó después de un ligero aumento de temperatura.

/



= 16 =

3 355

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 13426/63 del 1 de Noviembre de 1963.

5. 1. Un procedimiento para preparar una composición de materiales lipófilos, caracterizado porque consiste en incorporar el material lipófilo a una mezcla de emulgentes no iónicos y agentes humectantes ionactivos, con lo cual la composición da una solución límpida al mezclarla con agua o con soluciones acuosas de polialcoholes y/o hidrocoloides.
10. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por utilizarse vitaminas liposolubles en concepto de sustancias lipofilas.
15. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, que se caracteriza por emplearse palmitato de vitamina A y/o alfa-tocoferol y/o acetato de alfa-tocoferol.
20. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por usarse, en concepto de emulgentes no iónicos, emulgentes que contienen grupos polioxietilénicos.



= 17 =

3 555

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza por usarse, en concepto de emulgente no iónico, productos de polioxietilación del aceite de ricino o monooleato de polioxietilen-sorbitan.
5. 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por usarse, en concepto de agente humectante ionactivo, agentes humectantes anion- o cation-activos y/o anfóteros (del tipo de iones hermafroditas).
10. 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que se caracteriza por usarse, en concepto de agente humectante ionactivo, sulfatos y/o sulfonatos alifáticos.
15. 8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7, que se caracteriza por usarse, en concepto de agente humectante aniónico, la sal sódica del éster dioctílico de ácido sulfosuccínico y/o el sulfato sódico de laurilo.
20. 9. Un procedimiento, para preparar soluciones límpidas de sustancias lipófilas, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque consiste en mezclar una composición obtenida según las reivindicaciones 1 a 8 con una solución acuosa de polialcoholes y/o hidrocoloides.



31 Oct. 1964

3-5555

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que se caracteriza por usarse, en concepto de poli-alcohol, glicerina, sacarosa, azúcar invertido, azúcar de almidón, sorbitol o glucosa.
5. 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9. que se caracteriza porque consiste en mezclar el material activo soluble en agua con la solución acuosa.
10. 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, que se caracteriza porque consiste en usar, en concepto de material activo soluble en agua, vitaminas solubles en agua.
15. 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que se caracteriza porque consiste en usar, en concepto de hidrocoloide, metilcelulosa, tragacanto, polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, pectina y/o guar.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque consiste en usar de un 0,2% al 90% de un emulgente no ionico y de un 0,01% hasta alrededor del 2% de un agente humectante ionactivo.
20. 15. Un procedimiento para preparar una composición de materiales lipófilos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por

= 19 =



30 555

una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

Madrid, a 31 de Octubre de 1964

5.

p.a.

JAIME ISERM
P. P.
J. Iserm