

415541

F.O. 16-6-75

Int. Cl.:	C07F

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

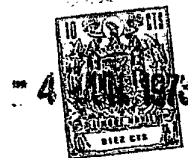
RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE MONOESTEARATO DE ALUMINIO PURO"

fb. Prioridad: Patente estadounidense n.º 262.884 del 14 de junio 1972

415541



1 Esta invención se refiere a monoestearato de alu-
minio puro y a un procedimiento para su preparación. El pro-
ducto es útil como estabilizante de las emulsiones de agua-
aceite en los preparados coadyuvantes de vacunas.

5 Los coadyuvantes del tipo de emulsión de la técni-
ca anterior, como los descritos por Woodhour en la patente
estadounidense 3.149.036, contienen un estearato de aluminio
comercial pero los ensayos realizados han demostrado que in-
cluso el material U.S.P. (Farmacopea estadounidense) es im-
10 puro conteniendo una mezcla de radicales de ácidos grasos,
principalmente estearato y palmitato. Por consiguiente, es-
te material impuro es indeseable como componente de un pre-
parado parenteral para vacunas que debe ser de composición
constante y conocida.

15 Por lo tanto, ha existido la necesidad de un mono
estearato de aluminio altamente purificado para preparados
de vehículos coadyuvantes, como el proporcionado aquí.

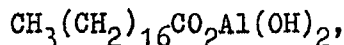
 Los preparados coadyuvantes típicos contienen de
0,5 al 10 % de émulgente como el monooleato de isomanida,
20 de 0,5 a 10 % de monoestearato de aluminio puro y de 80 a
99 % de un vehículo oleoso. De especial interés son los sis-
temas coadyuvantes que contienen de 1 a 3 % de monoestearato
de aluminio puro y de 1 a 5 % de monooleato de isomanida
puro. Las vacunas que contienen un componente antígeno acuo-
25 so como fase acuosa dispersa contienen, en volumen, de 10 a
90 % de material coadyuvante, conteniendo el preparado de
vacuna preferido un 50 % de una fase acuosa de antígeno y
un 50 % de composición coadyuvante.

30 El monoestearato de aluminio puro responde a la
fórmula



415541

1



peso molecular: 344,37, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Al}$; carbono, 62,76; hidrógeno, 10,83; y aluminio 7,83; Al_2O_3 , 14,8 %; ácido esteárico 82,58 %.

5

10

15

20

25

30

El procedimiento para la preparación de monoestearato de aluminio puro consiste en hacer reaccionar un equivalente molar de ácido esteárico al 99,9 % de pureza, un equivalente molar de alumbre $[\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ y de 3 a 4 equivalentes molares de un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido sódico, en una solución acuosa diluída y caliente. La reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas, preferiblemente del orden de $78-87^\circ\text{C}$, para evitar la precipitación del estearato de metal alcalino. Se realiza en solución diluída para reducir al mínimo la absorción de sales inorgánicas por el producto precipitante, empleándose unos volúmenes de agua de 30-50 litros, preferiblemente alrededor de 40 litros por mol de ácido esteárico. Aunque la reacción requiere estequiométricamente solo 3 moles de hidróxido de metal alcalino, se ha encontrado ventajoso emplear 4 moles de base de manera que el producto precipite a un pH más alcalino y con ello se impida la coprecipitación de ácido esteárico. Por este procedimiento, los tiempos de calefacción, los tiempos de adición y las velocidades de agitación son menos críticos y, por lo tanto, más adecuados para su aumento a escala hasta el equipo de manufactura. Después de terminada la reacción, si es necesario el pH de la mezcla se ajusta hasta casi neutralidad con un ácido, preferiblemente con ácido sulfúrico, para completar la precipitación de monoestearato de aluminio.

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos.



415541

1 preferidos para la preparación de monoestearato de aluminio puro.

EJEMPLO 1

	Acido esteárico (pureza 99,9 % por cfv)	20,0 g (0,07030 moles)
5	Sulfato alumínico potásico (reactivo)	33,36 g (0,0703 moles)
	Hidróxido sódico	11,25 g (0,282 moles)
	H ₂ O	2,8 litros

10 Se añaden 20,0 g (0,0703 moles) de ácido esteárico a una solución de 11,25 g (0,2812 moles) de hidróxido sódico en 1,4 litros de agua. La mezcla se calienta a 90°C. Una solución de sulfato potásico alumínico (alumbre) en 1,4 litros de agua se calienta a 85°C y se agrega durante 20 minutos a la solución turbia. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 85 ± 2°C durante la adición. Se produce cierta precipitación del sólido después de haber agregado el 70 % de la solución de alumbre. La mezcla heterogénea básica (pH 9,6) se envejece después a 83-84°C durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se lleva a pH 7,3 a 81-83°C, a lo largo de 30 minutos, con 35 ml de ácido sulfúrico 2 N. La precipitación del producto es completa durante la adición del ácido. La mezcla de reacción se enfría durante 3 horas a 25°C. Se encuentra que el pH de la mezcla asciende hasta 8,6 durante el periodo de enfriamiento. La mezcla se envejece durante una hora a la temperatura ambiente y se filtra (filtrado a pH 8,1). El producto se lava suspendiéndolo siete veces en 225 ml de agua cada vez para separar la mayor parte del sulfato. Las tres últimas aguas de lavado dan un ensayo negativo de SO₄⁼ (cloruro bórico). La torta se seca al aire durante la noche y después se seca a vacío a 100°C hasta peso constante para dar 23,50 g (98-99%) de monoestearato de aluminio.

15

20

25

30

415541

1 El análisis del producto anterior dió los siguientes resultados:

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
Al ₂ O ₃	14,8 %	14,8 %
5 Acido esteárico	82,58 %	80,5; 81,0 %
Sulfato		0,5-1,0 %
Agua (por Karl-Fischer)		1,9 %

EJEMPLO 2

10 Acido esteárico (pureza 99,95 % por cfv)	90,0 g (0,3163 moles)
Sulfato alúminico potásico (Merck, reactivo)	150,0 g (0,3163 moles)
Hidróxido sódico	38,0 g (0,9500 moles)
Agua	12,6 litros

15 Se añaden 90,0 g (0,316 moles) de ácido esteárico a una solución de 38,0 g (0,9500 moles) de hidróxido sódico en 6,3 litros de agua. La mezcla se calienta a 90°C. Una solución de sulfato alúminico potásico (alumbre) en 6,3 litros de agua se calienta a 50°C y se agrega durante 20 minutos a la solución turbia. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 80 ± 2°C durante la adición. Precipita un sólido después de haber agregado alrededor del 60-70 % de la solución de alumbre. Una vez completada la adición, la mezcla heterogénea se enfría a 25°C durante 3 horas y 15 minutos y después a 5°C durante una hora y 45 minutos. La mezcla se envejece a 5°C durante 30 minutos y se filtra. El producto se lava suspendiéndolo siete veces en 1 litro de agua cada vez para separar el sulfato. Las dos últimas aguas de lavado dan un ensayo negativo de SO₄⁼ (cloruro bórico). La torta se seca al aire durante la noche y después se seca a vacío a 100°C hasta peso constante. Se recogen 107,2 g (99 %)

20

25

30

41554-4 JUN 1973

1 de monoestearato de aluminio (LOD 0,62 %).

Análisis para $C_{18}H_{37}O_4Al$:

Calculado : C, 62,76; H, 10,83; Al, 7,83

Encontrado: C, 63,13; H, 11,03; Al, 8,04

5 EJEMPLO 3

Preparación de un coadyuvante de aceite de cacahuet utilizando monooleato de isomanida puro al 10, 6, 4 y 2 % y monoestearato de aluminio puro al 4 %

	Porcentaje en volumen			
	86	90	92	94
10 aceite de cacahuet				
Monoestearato de aluminio puro	4	4	4	4
Monooleato de isomanida puro	10	6	4	2

15 El monooleato de isomanida estéril se agrega sobre aceite de cacahuet estéril y se mezcla íntimamente. El vehículo bivalente de aceite-monooleato de isomanida se agrega sobre monoestearato de aluminio puro estéril. La mezcla trivalente se solubiliza elevando la temperatura hasta unos 120°C con agitación constante para asegurar una dispersión íntima del monoestearato de aluminio puro en el vehículo oleoso bivalente. La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente (20-30°C).

20

EJEMPLO 4

25 Preparación de vacunas contra la gripe con coadyuvante de aceite de cacahuet, empleando monooleato de isomanida puro al 5, 3, 2 y 1 % y monoestearato de aluminio puro al 2 %

30 El coadyuvante de aceite de cacahuet obtenido en el Ejemplo 5 se utiliza para preparar una vacuna contra la gripe, emulsionándolo con un volumen igual de una solución salina regulada con fosfato que contiene 2800 unidades CCA/ml del virus bivalente de la gripe (1600 unidades CCA/ml de A₂/

415541

4



1 Aichi y 1200 unidades CCA/ml de B/Mass./3/66),

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de monoestearato de aluminio puro que consiste en hacer reaccionar ácido esteárico puro, alumbre y un hidróxido de metal alcalino en una relación molar de 1:1:3-4 respectivamente, a 78-87°C, en solución acuosa diluída, seguido si es necesario de neutralización con un ácido hasta un pH de 7 aproximadamente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la relación molar es de 1:1:4.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en añadir un equivalente molar de ácido esteárico puro a una solución acuosa de 4 equivalentes molares de hidróxido sódico, calentar a unos 90°C y agregar una solución acuosa de un equivalente molar de alumbre a unos 85°C; ajustar el pH a 7 aproximadamente; enfriar a la temperatura ambiente, recoger el precipitado, lavarlo con agua y secarlo.

20 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONOESTEARATO DE ALUMINIO PURO.



415541

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de junio 1973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5

10

15

20

25

30