

21 DIC. 1976

441785

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: INSTITUTO DE BIOLOGIA APLICADA, S.A.

RESIDENCIA: Avda. América, 37 dpto. 140 MADRID.

ENUNCIADO: PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MEZCLAS

DE TRIGLICERIDOS ESPECIALES.

Prioridad: Patente n.º del

Int. Cl.º: C11C; A61K

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 La administración de fármacos por vía rec-
tal constituye una alternativa importante para la aporta-
ción de principios activos medicamentosos al organismo, es-
pecialmente cuando no sea posible administrarlos por vía -
5 oral, porque el paciente no pueda deglutir o exista el pe-
ligro de su inactivación por el jugo gástrico o de las enzi-
mas del tracto gastro-intestinal. Los supositorios constitu-
yen la forma farmacéutica fundamental para la administración
de medicamentos por vía rectal.

10 La absorción de los principios activos tie-
ne lugar en el recto a través de la mucosa que, a su vez,
está rodeada interiormente por el sistema capilar de las ve-
nas hemorroidales inferiores, medias y superiores. Los fár-
macos ingresan en el torrente circulatorio por medio de es-
15 tas venas.

Hay dos concepto fundamentales que presiden
la elección de la base que conforma los supositorios: a) la
liberación de los principios activos se consigue por fusión
de la base, a causa de la temperatura del organismo (37°C),
20 y b) la liberación de los principios activos se consigue por
disolución de la base en el fluido acuoso que contiene el
recto.

En el primer caso, es evidente que el punto
de fusión de la base del supositorio ha de ser menor que la
25 temperatura del cuerpo humano y, en el segundo caso, ésta -
condición no resulta indispensable.

Desde el punto de vista de su eficacia te-
rapéutica ambas bases ofrecen sus ventajas e inconvenientes,
pero quizás las bases solubles en agua tengan la importante
30 limitación de que, al ser muy reducido el volumen de fluido

1 acuoso del recto, la disolución de la base tarda algún tiempo y la liberación de los principios activos y su absorción por la mucosa resultan relativamente lentas. Por ello, la
5 elaboración de supositorios de acción por fusión mantiene su interés y plena vigencia dentro de esta peculiar forma farmacéutica; (no se descarta, desde luego, la consecución de supositorios que reúnan los dos mecanismos de acción expuestos).

10 Los supositorios de base soluble en agua suelen estar elaborados con poli-oxi-etilen glicoles y otros compuestos derivados o análogos. Los supositorios de fusión se preparan fundamentalmente con una base de triglicéridos diversos, principalmente de los ésteres de los ácidos hexadecanoico, octodecanoico y octodecenoico con la glicerina,
15 bien de procedencia natural (Teobroma oleum, coco, palma, etc.) o procedentes de la hidrogenación previa de diversos aceites con abundantes ácidos no saturados.

20 Los supositorios de fusión deben cumplir unas importantes exigencias que limitan extraordinariamente el número de bases o materias primas idóneas para elaborarlos. En efecto, por una parte, su punto de fusión ha de ser inferior a la temperatura del cuerpo humano; por otra, por obvias razones técnicas y de uso, el punto de fusión debe ser lo suficientemente elevado para que no se derrita prematuramente; por último, tampoco conviene que se reblandezca
25 aún sin fundirse, o lo que es lo mismo, que la base del supositorio no tenga un punto de reblandecimiento o de fusión incipiente demasiado alejado del punto de fusión propiamente dicho. En definitiva, la base de los supositorios debiera
30 tener un punto de fusión entre 30°C y 36°C, con un punto de

1 reblandecimiento dos o tres grados inferior, como máximo.

5 Estas características, que naturalmente reñen en gran parte ciertos productos vegetales como la mante-
ca de Teobroma, se deben a la especial constitución y orde-
namiento de los triglicéridos constituyentes. Se trata, esen-
cialmente, de mezclas de triglicéridos de los ácidos hexade-
canoico, octodecanoico y octodecenoico, casi exclusivamente,
pero de tal forma combinados con la glicerina que dominan -
los triglicéridos monoinsaturados (S_2U) (cerca del 80%) y,
dentro de ellos, el constituido simultáneamente por los tres
10 ácidos citados (cerca del 50%).

15 Sin embargo, las fuentes naturales y tra-
dicionales de los triglicéridos así constituidos presentan -
en la práctica una serie de inconvenientes que se pueden re-
sumir en los siguientes puntos:

a) Precio elevado y carestía creciente.

b) Constituyen productos ultramarinos, que
no se producen en España, ni en Europa, y que, por tanto,
hay que importar.

20 c) Son mejorables desde el punto de vista
técnico y fisiológico, elevando su punto de fusión hasta -
34 $^{\circ}$ C-36 $^{\circ}$ C, más cercano a la temperatura del cuerpo humano.

25 El objeto del presente invento es un procedi-
miento de fabricación de triglicéridos de las característi-
cas ya expuestas, en el que se superan los inconvenientes -
dichos y se consigue una base para la elaboración de formas
farmacéuticas muy aptas para la administración de fármacos
por vía rectal, sin descartar unas interesantes aplicaciones
en el campo de la nutrición, puesto que el grado farmacéuti-
co, al ser mas exigente en pureza que el alimenticio, lo per
30

1 mite perfectamente. Se obtienen, simultáneamente, otras -
fracciones que, junto con la base, también son aprovechables
para dietética y nutrición humana en general. El interés -
dietético de estas fracciones radica principalmente en una
5 de ellas, compuesta, en su mayor parte, por triglicéridos
de ácidos insaturados (monoinsaturados y poli-insaturados).
Como es sabido, la presencia de elevadas tasas de colesterol
en la sangre está íntimamente ligada con la aterosclerosis y
los subsiguientes accidentes cardiovasculares graves. Pues
10 bien, se ha demostrado que una dieta alimenticia en la que
la fracción grasa no contenga ácidos grasos saturados, sino
insaturados, especialmente poli-insaturados, reduce la pro-
ducción del colesterol endógeno por el organismo y, por tan-
to, el nivel hemático de colesterol, contribuyendo de esta
15 forma a la remisión de la arteriosclerosis ya su prevención.

La base del procedimiento consiste en una
mezcla de materias primas seleccionadas, ricas en triglicé-
ridos monoinsaturados de los ácidos hexadecanoico, octodeca-
noico y octodecenoico, de las que se separan éstos por cris-
20 talización fraccionada con disolventes orgánicos o sus mez-
clas, a temperaturas seleccionadas.

El procedimiento es el siguiente:

25 1º) En un recipiente adecuado (generalmente de vidrio o de
acero inoxidable), con doble pared para poder ser ter-
mostatizado con fluidos calientes o fríos, según la -
temperatura seleccionada, provisto de agitador y ter-
mómetro, se introduce la mezcla de materias primas -
consistente en manteca de cerdo y sebo de buey (gene-
ralmente al 50%, aunque esta proporción puede variar
30 entre amplios límites).

1

2a) Se le agrega una mezcla de disolventes orgánicos, consistente en acetona-hexano, en cantidad de 5 a 10 veces superior a la de la mezcla de grasas. La solución acetona-hexano, suele estar en proporción 80:20, 90:10 ó incluso inferior.

5

3a) Una vez disuelta la mezcla de grasas se ajusta la temperatura de la solución a 25°C, actuando sobre los mecanismos de termostatismo oportunos, y se deja en estas condiciones durante 15-30 minutos, agitando intermitentemente o de forma continua lentamente. A esta temperatura cristalizan los triglicéridos más duros, principalmente los correspondientes a los ácidos saturados de cadena más larga, es decir los glicéridos trisaturados (S_3), formados principalmente por ácido hexadecanoico y octodecanoico. La temperatura de 25°C puede variar hacia arriba o hacia abajo varios grados, según que se desee dejar en solución más ácidos grasos saturados o no.

10

15

20

25

30

4a) A continuación, a través de un filtro termostatizado a la misma temperatura del recipiente de cristalización, se filtra la suspensión de cristales, con lo que se puede separar la fracción descrita en el apartado anterior. Esta fracción de triglicéridos, que denominados F_1 , - suele tener un punto de fusión superior a 55°C, que depende de la temperatura de cristalización seleccionada. El rendimiento en productos puede oscilar entre el 5% y el 25% respecto a la cantidad de materias primas iniciales y su aprovechamiento en la industria químico-farmacéutica es similar al de la parafina, al de las palmitoestearinas o al de las triestearinas, para obtención

1

5

10

15

20

25

30

de ácidos grasos, etc; su aprovechamiento en el campo de la nutrición puede ser interesante, como componente de margarinas, "shortening" y similares.

5a) La solución procedente del filtro se recicla al recipiente de cristalización y se ajusta la temperatura de la misma a 52°C, mediante los mecanismos de termostatación. A esta temperatura se produce una segunda cristalización de triglicéridos intermedios combinados (saturados y no saturados), principalmente de ácidos hexadecanoico, octodecanoico, octodecenoico y, en menor proporción octodecenodioico esencialmente en la forma S₂U. Se deja reposar en estas condiciones unos 15-30 minutos de forma análoga a lo expuesto en el punto 3a). La temperatura de 52°C puede variar algunos grados hacia arriba o hacia abajo, dependiendo de que se quiera separar una fracción relativamente más dura y con menor rendimiento o más blanda y con mayor rendimiento.

6a) Seguidamente, se filtra la suspensión de cristales por el filtro termostatizado a la misma temperatura a que se ha realizado la segunda cristalización (alrededor de 52°C), con lo que se puede separar la nueva fracción cristalizada, que llamamos F₂. Esta segunda fracción es la que contiene los triglicéridos más indicados para la elaboración de bases de supositorios, sin descartar su interés nutritivo ya mencionado. El punto de fusión de esta fracción puede variar desde 32°C hasta 38°C o más, a elección, dependiendo de como se escojan las temperaturas a las que se han realizado las dos cristalizaciones mencionadas en los puntos 3a) y 5a), respectivamente. Por ejemplo, si las tem-

1

peraturas de las dos cristalizaciones han sido relativamente altas (superiores a 25°C y 5°C respectivamente) se obtendrá una fracción glicerídica con el punto de fusión superior. El manejo cuidadoso de estas dos temperaturas permite amplias posibilidades en las características de las fracciones obtenidas. El rendimiento de esta segunda fracción F_2 puede oscilar entre el 20% y el 40% de la materia prima original, dependiendo de las variables citadas.

5

10

7^o) La solución con los restantes glicéridos procedente del paso anterior se destila a temperatura moderada (inferior a 100°C), con lo que se separan y regeneran los disolventes orgánicos y queda la tercera fracción F_3 , en forma de aceite ligero de color pálido amarillento. Esta fracción contiene principalmente los glicéridos de los ácidos insaturados (octodecanoico y octodecenodioico) combinados con discretas cantidades de ácido hexadecanoico y muchas menores cantidades de otros ácidos grasos. El rendimiento de esta fracción puede oscilar entre el 40% y el 60% de las materias primas de partida, dependiendo de las condiciones de las cristalizaciones.

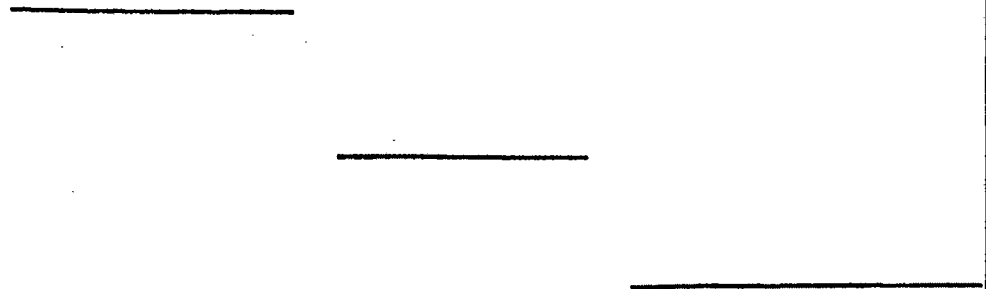
15

20

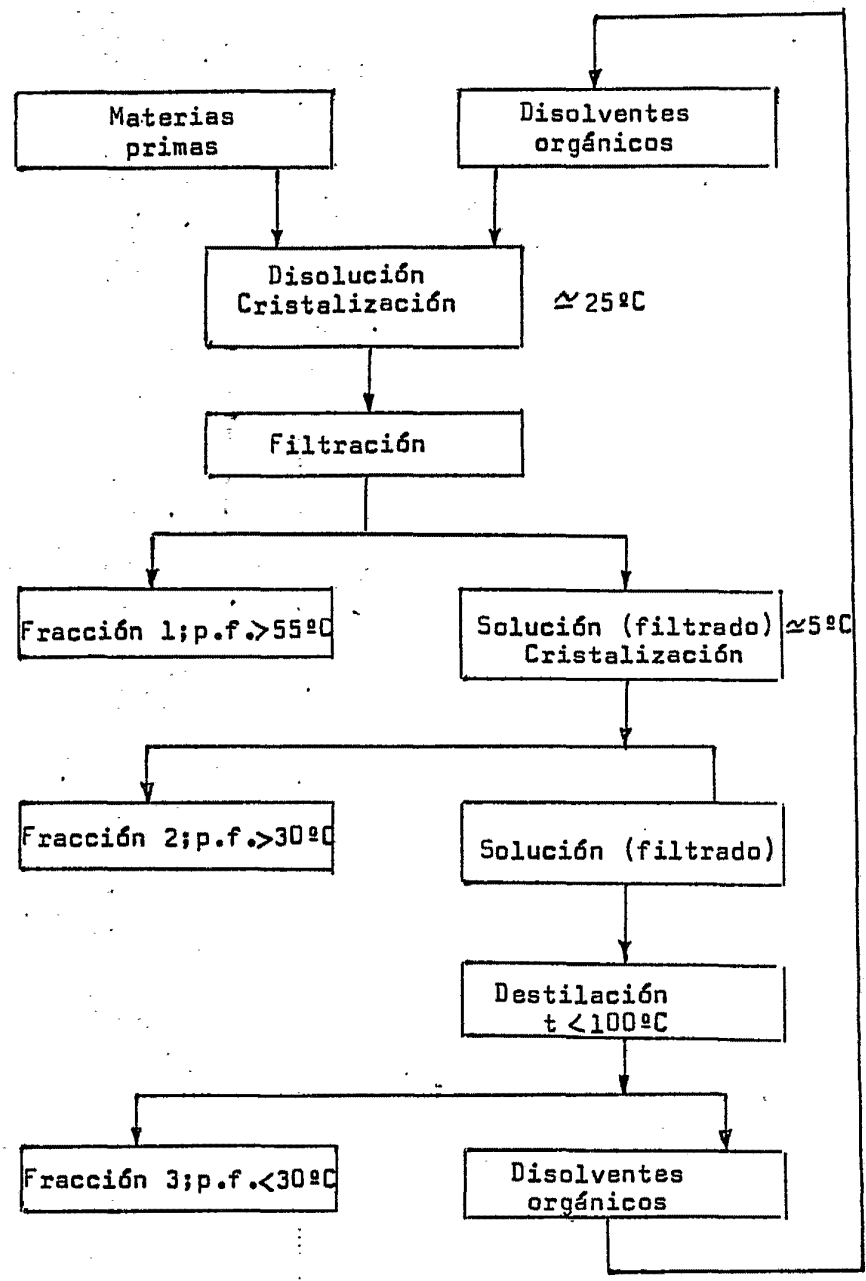
25

Las líneas generales de todo este proceso de fabricación se pueden apreciar en el esquema siguiente:

30



1
5
10
15
20
25
30



1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MEZCLAS
DE TRIGLICERIDOS ESPECIALES, de interés para la elaboración
de formas farmacéuticas, especialmente supositorios, y pa-
5 ra las industrias dietéticas y similares, que se caracteri-
za por la serie de operaciones siguientes:

a) Mezclado de las materias primas (tri-
glicéridos en forma de grasas naturales) y disolución con
disolventes orgánicos o sus mezclas, principalmente acetona
hexano; estos últimos en proporciones 80:20, 90:10 o inclu-
10 so inferiores. Los disolventes orgánicos se agregan en can-
tidades de 5 a 10 veces superiores a la cantidad de mate-
rias primas.

b) Cristalización a unos 25°C de una frac-
ción F_1 de triglicéridos de punto de fusión relativamente
15 elevado, superior a 55°C, en la que predominan los trigli-
céridos de ácidos grasos saturados (hexadecanoico y octo-
decanoico). La temperatura de cristalización puede variar
dependiendo de la consistencia de la fracción que se preten-
da conseguir. A mayor temperatura, más consistencia y más
20 elevado punto de fusión de la misma.

c) Separación de la fracción F_1 de la solu-
ción por filtración termostatzada a la misma temperatura
de cristalización. La fracción F_1 tiene aplicación en la
industria químico-farmacéutica y en el campo de la nutri-
25 ción.

d) Cristalización a unos 5°C y a partir
de la solución filtrada de una segunda fracción F_2 de tri-
glicéridos de punto de fusión intermedio (mayor de 30°C y
menor de 40°C), en la que predominan los triglicéridos mix-
30 tos de los ácidos hexadecanoico, octodecanoico y octodece-

1 noico. La temperatura de cristalización puede variar en -
función de la consistencia de la fracción que se pretende
obtener. A mayor temperatura más consistencia y más elevado
punto de fusión de la fracción cristalizada, dentro de los
5 límites señalados anteriormente.

e) Separación de la fracción F_2 de la solu-
ción por filtración termostatzada a la misma temperatura -
de cristalización. La fracción F_2 tiene aplicación en la in-
dustria farmacéutica como base para la preparación de formas
10 farmacéuticas para administración de fármacos por vía rectal
(supositorios) y en el campo de la nutrición humana.

f) Destilación a menos de 100°C de la solu-
ción procedente de la filtración anterior para separar una
tercera fracción F_3 de triglicéridos, que queda en el desti-
15 lador, de los disolventes orgánicos que, una vez regenerados
se pueden utilizar de nuevo en otro proceso igual o similar.
La fracción F_3 está constituida principalmente por glicéri-
dos de los ácidos hexadecanoico, octodecanoico y octodeceno-
dioico, tiene un punto de fusión inferior a 30°C y se presen-
20 ta como un líquido oleoso de color amarillento pálido; su -
principal aplicación se encuentra en el campo dietético ali-
menticio, especialmente para aportar grasas en regímenes que
tienden a la disminución de los niveles de colesterol hemá-
tico.

25 2.- Se reivindica por último como objeto -
sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se -
solicita: PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MEZCLAS DE TRIGLI-
CERIDOS ESPECIALES.

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

5 Madrid, 14 de Octubre de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. D.



10

15

20

25

30