



263 191

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 13 de Diciembre de 1960 con el No.263.191  
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AARHUS OLIEFABRIK A/S, entidad danesa, establecida  
en Bruunsgade 27, Aarhus, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA SUSTANCIA GRASA"

---

El presente invento se refiere a un método para la pre-  
paración de una sustancia grasa para utilizarla como base de  
supositorios con objeto de introducir una medicación en el  
cuerpo humano. La sustancia grasa debe fundirse cuando se in-  
5 troduzca en el cuerpo y por esta razón su punto de fusión de-  
be hallarse, de preferencia, entre 30º y 40º. A menudo, es  
conveniente emplear una sustancia con un punto de fusión en-  
tre 33º y 37º C. Frecuentemente, se precisa que la sustancia  
grasa sea capaz de formar, fácilmente, emulsiones con agua y  
10 soluciones acuosas y en estos casos debe ser capaz de formar



753192

emulsiones estables con pesos iguales de agua. Muchas veces se precisa, asimismo, que la sustancia grasa con un contenido del 10% de agua o de una solución acuosa sea capaz de formar emulsiones particularmente estables que, después de la preparación de los supositorios por moldeo o por cualquier otro método, no presente gotas visibles de agua en la superficie de fractura, cuando se rompe el supositorio.

5

Estas exigencias son, particularmente, importantes cuando los supositorios hayan de ser preparados por un farmacéutico distribuidor.

10

Para muchas aplicaciones, por ejemplo, para la suspensión de productos medicinales sólidos, como se precisa a menudo en la preparación de supositorios en gran escala, por ejemplo, en las factorías farmacéuticas, una de las condiciones es que la viscosidad de la sustancia grasa fundida sea bastante elevada y que se solidifique rápidamente para evitar la sedimentación de la sustancia medicinal sólida durante la preparación y moldeo o en cualquier otro tipo de procedimiento para darle forma, que se aplique al supositorio. Frecuentemente, es apropiado un valor de la viscosidad de 30-40 c.p. a 40°C que no impedirá el proceso de moldeo y el intervalo entre el punto de fusión y el punto de solidificación debe ser, preferentemente, menor de 10°C.

15

20

Durante el moldeo así como durante el almacenaje de los supositorios deben ser capaces de mantenerse a temperaturas de 0°C a 20°C sin agrietarse ni cristalizar, lo que les daría un aspecto jaspeado. La sustancia grasa debe formar, por tanto, con la medicación, una masa estable, homogénea, en la que no deben existir modificaciones cristalinas inestables como las que se conocen, por ejemplo, en el caso de la manteca de cacao.

25

30



253101

A temperatura ambiente, la sustancia grasa debe ser firme, pero, a menudo, debe ser suficientemente plástica para que, si fuese necesario, puedan prepararse los supositorios por compresión en moldes.

5 La sustancia grasa no debe enranciarse ni deteriorarse de ningún otro modo durante el almacenaje, ni siquiera cuando se guarde durante varios años ni, más en particular, a temperaturas próximas a su punto de fusión.

10 La sustancia grasa debe ser pura, esto es, no debe contener sustancias inconvenientes que deriven de su preparación, por ejemplo, restos de catalizador o grasas polimerizadas.

15 Al principio, se utilizó manteca de cacao, ya que ésta era la grasa natural más apropiada para la preparación de supositorios con el objeto presente, pero esta sustancia presenta diferentes desventajas, por ejemplo, respecto a su capacidad para formar emulsiones y sus propiedades de moldeo además de que tiene tendencia a formar modificaciones cristalinas inestables, como ya se citó.

20 Hoy día se prefiere, por lo tanto, utilizar grasas sintéticas o modificadas.

25 De acuerdo con un método conocido, los ácidos grasos libres se prepararon, primeramente, a partir de una grasa natural; los ácidos se fraccionaron por destilación y se hidrogenaron a presión, después de lo cual, se volvieron a esterificar con un alcohol polivalente, especialmente glicerina, formando mono y diglicéridos. Se utilizó cinc como catalizador.

Es conocido también un procedimiento de llevar a cabo dichos procesos en otro orden, por ejemplo, hidrogenando los ácidos grasos vueltos ya a esterificar.

30 Es conocido, asimismo, el empleo de ácidos grasos con un



263191

índice de yodo menor de 5 y emplear exclusivamente ácidos grasos con 12 a 18 átomos de carbono en la cadena y preparar productos finales con los puntos de fusión anteriores por condensación con glicerina a temperaturas de 120°C a 240°C.

5 Los procedimientos de esta naturaleza son muy complicados y es imposible obtener productos de una calidad totalmente satisfactoria.

Es difícil o prácticamente imposible eliminar completamente el catalizador y, asimismo, se producirán frecuentemente coloraciones durante la esterificación.

10 Otro método conocido se basa en la aplicación de una grasa con un punto de fusión más bajo que la manteca de cacao, por ejemplo el aceite de coco, que se trata con un ácido como el ácido palmítico o ácido esteárico o con una mezcla de estos ácidos a una temperatura entre 230°C y 350°C, en presencia de un catalizador orgánico.

15 Mediante este tratamiento grosero, se formará una serie de productos no deseados, por ejemplo productos de polimerización, que deben ser evitados ya que son inconvenientes desde un punto de vista fisiológico.

20 Las citadas desventajas se eliminan de acuerdo con el presente método en el que 0,5% a 5% de un alcohol polivalente con un contenido de agua bajo, de preferencia, glicerina anhidra, y un catalizador de re-esterificación que sea activo a 25 temperaturas por debajo de 120°C pero por encima del punto de fusión de los triglicéridos, de preferencia, a temperaturas de unos 50 a 80°C, se añaden a una mezcla apropiada de triglicéridos. En el transcurso del proceso de re-esterificación, pueden formarse grandes cantidades de diglicéridos y una cierta cantidad de monoglicérido.

30

263 191



El producto preparado, de acuerdo con el presente método, satisface las exigencias anteriormente citadas; posee, por ejemplo, excelentes propiedades de moldeo y forma, con facilidad, emulsiones estables.

5 Las materias primas básicas que pueden utilizarse de acuerdo con el presente invento son los triglicéridos naturales o total o parcialmente hidrogenados o fracciones de triglicéridos de punto de fusión bastante elevado.

10 El fraccionamiento puede realizarse en la forma conocida por recristalización de una solución en un disolvente orgánico, como por ejemplo, acetona, o por enfriamiento, provocando la solidificación de los glicéridos de punto de fusión elevado, después de lo cual, las fracciones de punto de fusión inferior pueden separarse por expresión. Es posible, por lo tanto, mediante procedimientos moderados, preparar una materia prima  
15 básica con un índice de yodo bajo, preferentemente inferior a 7.

Si fuese necesario la hidrogenación, puede asimismo efectuarse después del fraccionamiento o re-esterificación.

20 Los triglicéridos que pueden utilizarse convenientemente para el objeto del presente invento son, por ejemplo, aceite de coco o aceite de semilla de palma mezclados con aceites de los tipos siguientes: sebo, aceite de palma rojo, aceite de soja, aceite de sésamo y aceite de semilla de algodón. Una mezcla de esta naturaleza es particularmente útil para el presen-  
25 te objeto.

El catalizador de re-esterificación, utilizado de acuerdo con el presente invento, es un alcoholato de un alcohol que, preferentemente, no contenga más de 5 átomos de carbono, ya que es más difícil la eliminación completa de alcoholes superiores del producto. Sin embargo, pueden utilizarse también  
30

263 191



otros catalizadores de re-esterificación, por ejemplo, el sodio o potasio metálicos.

Con objeto de mantener la actividad del catalizador, los triglicéridos, utilizados de acuerdo con el presente invento, pueden haber sido desacidificados y es conveniente eliminar la presencia de agua y de dióxido de carbono durante la reacción, por ejemplo, trabajando en vacío.

De acuerdo con el presente método, es posible, eligiendo un triglicérido con un punto de fusión apropiado, mediante la adición de cantidades apropiadas de glicerina, preparar una base de supositorios con el punto de fusión necesario y, por otra parte, con las características especificadas.

El contenido en glicerina influye, esencialmente, en la capacidad del producto para absorber agua. El tratamiento con 0,6% de glicerina da lugar a productos con un contenido en glicerina bastante bajo y escasa capacidad de absorber agua, mientras que el tratamiento con 2-3% de glicerina da lugar a productos con contenidos de glicerina relativamente elevados y una absorción de agua óptima. En general, los porcentajes de glicerina utilizados para el tratamiento, no deben sobrepasar de 5. La capacidad para absorber agua es, como ya se mencionó, de gran importancia para la preparación de supositorios en pequeña escala, por ejemplo, por un farmacéutico distribuidor. Los compuestos con un contenido relativamente bajo en glicerina tienen un intervalo relativamente pequeño, por ejemplo, de 3°C, entre el punto de fusión y el de solidificación, mientras en compuestos con un contenido relativamente elevado de glicerina este intervalo es relativamente grande, por ejemplo, de 3°C.

Contenidos relativamente elevados de glicerina produ-



26319

cen compuestos que son resistentes al frío y que poseen buena plasticidad, mientras que los compuestos con un contenido bajo de glicerina presentan tendencia al agrietado.

5 Los compuestos preparados pueden refinarse de acuerdo con los métodos conocidos.

El procedimiento de acuerdo con el presente invento se aclara mediante los ejemplos que siguen.

#### Ejemplo 1

10 Calientese una mezcla de 400 kg de aceite de palma hidrogenado y desacidificado, índice de yodo 0,8, y 1200 kg de estearina de semilla de palma hidrogenada y desacidificada, índice de yodo 0,2, a 60°C y añádanse con agitación 8 kg de metilato sódico y 64 kg de glicerina para dinamita. Manténgase la temperatura a 60°C, con agitación, durante 2 horas, dete-  
15 niendo, a continuación, la reacción por rociado con 320 kg de agua. Continúese la agitación durante otros 10 minutos. Gradualmente, a medida que se separan los líquidos, elimínese la solución de jabón. Rociése de nuevo con agua que se decanta cuando ha tenido lugar la separación, y repítase este proce-  
20 dimiento hasta que la grasa contenga solamente trazas de jabón. Séquese la grasa, fíltrese y desodorícese en la forma conocida. La grasa obtenida tiene un índice de yodo de 0,5, es fácilmente emulsificable y soportará un enfriamiento intenso de los supositorios después del moldeo. Tiene un índice de hidro-  
25 xilo de 62, punto de fusión de 34-36°C y un punto de solidificación de, aproximadamente, 27°C.

#### Ejemplo 2

30 Mézclense 500 partes de aceite de palma desacidificado, índice de yodo 54, y 1500 partes de estearina de semilla de palma desacidificada, índice de yodo 6,4, y calientese a 55°C.



263191

- Añádase con agitación 10 partes de metilato sódico y, después de un período de 30 minutos, 54 partes de glicerina para dinamita. Manténgase la temperatura 55°C y continúese agitando durante otra hora y media, deteniendo entonces la reacción por pulverización con 300 partes de agua. Agítese durante unos 10 minutos, déjese en reposo durante unos 10 minutos y sepárese la solución acuosa de jabón por centrifugación. Sepárense las últimas trazas de jabón en el aceite por agitación con 0,1% de ácido fosfórico que se añade en forma de una solución al 1%.
- 10 La grasa obtenida funde a 27-28°C y se solidifica a 20°C, siendo su índice de yodo de 19-20. Después de hidrogenar, de acuerdo con los métodos conocidos, obteniendo un índice de yodo de 0,4, y después de la desodorización, el aceite funde a 35°C, se solidifica a 28°C y tiene un índice de hidroxilo de 46.
- 15 Se distingue por buenas propiedades de moldeo y una firmeza apropiada que permite darle forma por compresión y se emulsifica con facilidad.

Este aceite ha sido sometido a un ensayo de estabilidad acelerado, en el que se mantuvo a 100°C durante 48 horas con la admisión de aire. Después de este tratamiento, no pudo descubrirse la formación de peróxidos en el aceite. Se demostró así que la estabilidad era excelente.

20

### Ejemplo 3

Mézclense 400 partes de sebo totalmente hidrogenado y desacidificado y 1200 partes de estarina de semilla de palma hidrogenada y desacidificada, índice de yodo 0,2, caliéntense a 55°C y añádanse 8 partes de metilato sódico. Agítese durante 30 minutos y añádanse 48 partes de propilenglicol (con 1% de agua). Déjese que la reacción continúe durante 1 hora y media y, a continuación, rocíese con 320 partes de agua con agita-

25

30

283191



ción. Se deja en reposo, se separa el agua y se lava por pulverización con agua y eliminación de la solución de jabón hasta que la sustancia grasa contenga solamente trazas de jabón. El índice de yodo de la sustancia grasa seca, filtrada y desodorizada es de 0,4, su punto de fusión 33-35°C, su índice de hidroxilo 36, su punto de solidificación 26,6°C y sus propiedades corresponden en otros aspectos a las indicadas en el ejemplo 2.

10 Antes del tratamiento, el color de la mezcla de triglicéridos determinado en una cubeta de 13,3 cm. era, en la escala de color de Lovibond 0,2 rojo y 1,1 amarillo. El color del compuesto acabado fué 0,3 rojo y 2 amarillo, determinado del mismo modo.

#### Ejemplo 4

15 A una mezcla de 450 partes de aceite de palma hidrogenado y desacidificado, índice de yodo 0,8, 900 partes de estearina de semilla de palma hidrogenada y desacidificada, índice de yodo 0,2 y 450 partes de estearina de semilla de palma desacidificada, índice de yodo 6,5, se le añaden con agitación,  
20 a 70°C, 9 partes de metilato sódico. Continúese la agitación durante 30 minutos y añádanse 49 partes de glicerina para dinamita. Déjese la mezcla reaccionar durante una hora y media y añádanse 200 partes de agua con agitación para hidrolizar el catalizador. Déjese en reposo durante un breve periodo de tiempo y sepárese la solución de jabón, finalmente por centrifugación. Lávese el compuesto hasta que solamente quede una pequeña traza de jabón. A continuación, séquese, fíltrese y desodóricese.

30 El punto de fusión de esta sustancia grasa es 33-35°C, su índice de hidroxilo es 43, forma fácilmente emulsiones, y

posee buenas propiedades de moldeo. El índice de yodo de la sustancia es 2 y es ligeramente más blando que las sustancias descritas en los ejemplos anteriores.

#### Ejemplo 5

5            Caliéntese una mezcla de 340 partes de aceite de palma hidrogenado y desacidificado, índice de yodo 0,8, y 1360 partes de estearina de semilla de palma hidrogenada y desacidificada, índice de yodo, 0,2, a 65°C, y añádase, con agitación, 8,5 partes de metilato sódico. Al cabo de un periodo de 30 minutos, añádanse 17 partes de glicerina para dinamita, dejando que la reacción continúe durante otra hora y media. A continuación, deténgase la reacción por adición de 250 partes de agua. Agítese y déjese estar durante un breve periodo de tiempo, separando la solución jabonosa. Lávese el compuesto por pulverización con agua hasta que queden solamente trazas de jabón. Séquese, fíltrese y desodorícese en la forma conocida.

15            El índice de yodo del compuesto obtenido es 0,4, su índice de hidroxilo 20, punto de fusión 34-36°C, punto de solidificación 30-31°C. Es apropiado para la preparación de supositorios, pero se diferencia de los productos correspondientes con índice de hidroxilo superior, entre otras cosas, por ser menos fácilmente emulsificable y por tener un punto de solidificación superior.

#### Ejemplo 6

25            A una mezcla de 165 partes de sebo completamente hidrogenado y desacidificado y 935 partes de aceite de palma hidrogenado y desacidificado, índice de yodo 0,4, añádanse a 60°C 5,5 partes de metilato sódico. Agítese durante 30 minutos y añádanse 27 partes de glicerina para dinamita. Déjese que la reacción tenga lugar a 60°C durante otra hora y media y, a con-

263 191



5 continuación, pulverícese con 105 partes de agua con agitación. Déjese estar y sepárese la solución de jabón, agítese el aceite con una solución diluida de ácido fosfórico hasta que se hayan eliminado las últimas trazas de jabón, decántese la solución ácida y desodorícese el aceite. El punto de fusión de producto acabado es, aproximadamente, 34°C, su índice de hidroxilo 35 y su punto de solidificación de 28°C, aproximadamente, posee buenas propiedades de moldeo y es convenientemente emulsificable.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Dinamarca el 15 de Diciembre de 1959, bajo el Núm. 4548/1959, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1ª. - Un método para la preparación de una sustancia grasa que constituye una base adecuada para supositorios que contienen sustancias medicinales, caracterizado porque se tratan triglicéridos con 0,5 a 5% de un alcohol polivalente, por ejemplo, glicerina, con un bajo contenido de agua, con la adición de un catalizador de re-esterificación a temperaturas inferiores a 120°C pero superiores al punto de fusión de los tri-  
25 glicéridos, preferiblemente a 50-80°C.

2ª. - un método según el punto 1ª, caracterizado porque



el triglicérido usado es un glicérido hidrogenado, con preferencia con un índice de yodo de menos de 7.

5 3<sup>a</sup>. - Un método según el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el triglicérido usado es un triglicérido natural o parcialmente hidrogenado del cual se han eliminado por fraccionamiento los componentes de menor punto de fusión, además de lo cual el producto final puede hidrogenarse antes de la re-esterificación para producir un índice de yodo menor de 7.

10 4<sup>a</sup>. - Un método según el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el triglicérido usado es un triglicérido natural o parcialmente hidrogenado, del cual se han separado por fraccionamiento los componentes de menor punto de fusión, además de lo cual el producto final, posiblemente después de la re-esterificación, puede hidrogenarse para producir un índice de yodo menor de 7.

15 5<sup>a</sup>. - Un método según los puntos 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> ó 4<sup>a</sup>, caracterizado porque los triglicéridos usados son aceites del tipo del aceite de coco o del aceite de palma mezclados con aceites de los tipos siguientes: sebo, aceite rojo de palma, aceite de soja, aceite de sésamo y aceite de semilla de algodón.

20 6<sup>a</sup>. - Un método según el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el catalizador de reesterificación usado es un alcoholato de un alcohol que, con preferencia, no tiene más de 5 átomos de carbono, o un metal alcalino.

25 7<sup>a</sup>. - Un método según el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los triglicéridos usados han sido desacidificados.

8<sup>a</sup>. - Un método según el punto 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el agua y el dióxido de carbono se excluyen durante la reacción, de una manera conocida, por ejemplo trabajando en vacío.

263191



9<sup>a</sup>. - Un método para la preparación de una sustancia  
grasa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y  
con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid,

P. A.

*[Handwritten signature]*

DG: *[Handwritten signature]*