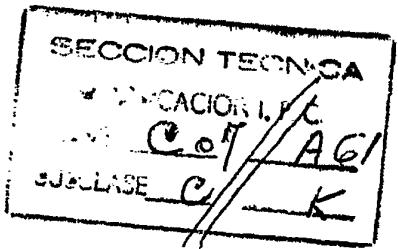


385010

11 ABR



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

por "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UNA MASA PARA SUPOSITARIOS A BASE DE GRASAS DURAS", a favor de la firma alemana EDELFETTWERKE WERNER SCHLÜTER, domiciliada en "Schnackenburgallee 202", HAMBURG-EIDELSTEDT, Alemania Occidental.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una masa de supositorios a base de grasas duras. A este particular se trata en primer término de masas para supositorios que sean compatibles con toda clase de medicamentos.

- 5. Las masas de supositorios tienen que satisfacer condiciones muy diversas, debiendo en especial tener un punto de fusión muy definido, solidificarse bien y rápidamente al ser vertidas en los moldes, sin que sea preciso un tratamiento previo de los moldes, y su punto de fusión ha de ajustarse de manera fácil y exacta.
- 10. La manteca de cacao, que solía ser empleada anteriormente casi



siempre para este fin, pero que forma una modificación inestable al ser fundido y volver a solidificarse, ha sido sustituida hoy en día ampliamente por grasas duras conforme a la patente española Nº 215.036, derivada de la Patente alemana de origen Nº 941.014. A este particular se trata esencialmente de mezclas de ésteres de ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono en la molécula, con alcoholes polivalentes, tal como la glicerina. Estas masas para supositorios tienen casi siempre un índice de hidróxilo de 10 a 65, aproximadamente. Debido a la presencia de grupos hidróxilos libres, puede reaccionar tales masas con determinados medicamentos, en especial con los que contienen grupos ácidos, tal como por ejemplo acetilsalicílico. En estos casos se necesita por ello, que las masas para supositorios tengan un índice de hidróxilo lo más bajo posible. Ahora bien, si se intenta reducir en la esterificación de ácidos grasos con los alcoholes polivalentes el índice de hidróxilo hasta por debajo de 10, se obtienen entonces grasas quebradizas y frágiles, que ya no son apropiadas como masas de supositorios.

El invento se ha propuesto obtener masas de supositorios a partir de grasas duras de la precitada clase, que tengan un índice de hidróxilo inferior a 10, a ser posible de alrededor de 0, sin que por ello sean quebradizas o frágiles. Asimismo deben conservarse las demás buenas propiedades de los supositorios de grasas duras, tales como son la aptitud de regulación de un punto de fusión bien definido, buena conservación, etc.

Sorprendentemente se ha conseguido ahora el bloquear los grupos hidróxilos libres de los supositorios de grasa dura indicados, mediante una simple esterificación con ácidos carboxílicos monobásicos de bajo peso molecular, con 1 a 8 átomos de carbono, aproximadamente, en la molécula, sin que se produzca una fragilidad

44 ABR.



de la masa. Si se hacen reaccionar grasas para supositorios de índices de hidróxilo más elevadas, con los anhídridos o halógenos de los ácidos de bajo peso molecular precitados, se obtienen entonces grasas para supositorios con un índice de hidróxilo 0, aproximadamente. Estas no reaccionan con medicamentos reactivos, ni presentan otros inconvenientes en cuanto a técnicas de aplicación.

La reacción puede ser llevada a cabo también con los ácidos monocarboxílicos concentrados, por ejemplo con ácido acético glacial, pero en este caso es imprescindible emplear a la vez catalizadores; para ello se pueden utilizar compuestos conocidos, tales como ácido sulfúrico fuerte, ácidos sulfónicos orgánicos, cloruro de aluminio o similares.

La reacción se efectúa por lo general al calor, a temperaturas que desde luego han de ser inferiores al punto de ebullición de los participantes en la reacción. La utilización de sobrepresión no es precisa en modo alguno. Si se opera en las proximidades del punto de ebullición del agente de la esterificación, puede ser entonces recomendable utilizar un refrigerador de reflujo. Lo mismo ocurre cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico cuyo empleo, no obstante, resulta innecesario generalmente. A temperaturas por debajo de 100°, la reacción requiere por lo general varias horas, mientras que a 100° y por encima, la reacción puede estar finalizada ya al cabo de 30 minutos. Generalmente oscilan los tiempos de reacción entre 20 minutos y 4 a 8 horas.

En todos los casos es recomendable, a efectos de facilitar la reacción, el trabajar bajo exclusión absoluta de agua. Si la reacción se lleva a cabo en un refrigerador de reflujo, entonces se recomienda asegurarlo contra la penetración de humedad

11 ABR.



mediante un tubo de cloruro cálcico o de un agente secante análogo.

Los gases y vapores producidos durante la reacción deben ser convenientemente aspirados para evitar molestias en los alrededores.

5.

Las masas para supositorios así obtenidas, que no se diferencian exteriormente ni tampoco en sus propiedades de aplicación técnica, en nada de las masas de grasas duras conocidas, y que sobre todo no se agrietan, poseen además la valiosa propiedad de quedar excluida totalmente la capacidad de reacción de los grupos hidróxilos libres, de otro modo existentes, de suerte que los supositorios elaborados con ellas tienen prácticamente una duración ilimitada, incluso cuando se emplean medicamentos muy reactivos.

10.

15.

EJEMPLO 1º.

200 g de grasa dura (ésteres de alcoholes polivalentes con ácidos grasos saturados de 12 a 20 átomos de carbono en la molécula), con un punto de fusión de 34,8º C y un índice de hidróxilo de 15, son tratados a 100º C durante 90 minutos con 15 g de cloruro de acetilo, mientras se agita. El exceso de cloruro de acetilo se disuelve con agua, se lava con agua caliente hasta quedar exento de ácido acético glacial, se refina con hidróxido sódico acuoso al 5%, caliente a 70º C, se libera del jabón dejándolo reposar y lavándolo con agua caliente, se seca a 90º C y en una vacío de 10 mm, y se filtra. La masa para supositorios resultante tiene, en un punto de fusión de 34,9º C, un índice de hidróxilo de 0.

20.

25.

EJEMPLO 2º.

200 g de grasa dura, con un punto de fusión de 34,8º C y un índice de hidróxilo de 20, son tratados a 100º C durante 90 mi-

30.

11 ABR



5. nutos con 18 g de bromuro de propionilo, mientras se agita. El exceso de bromuro de propionilo se disuelve con agua caliente, se lava con agua caliente hasta quedar libre de ácido propiónico, se refina en las condiciones descritas en el Ejemplo 1º, se seca y se filtra. Resulta una masa para supositorios con un punto de fusión de 35,0º C y un índice de hidróxilo de 1.

EJEMPLO 3º.

10. 200 g de grasa dura, con un punto de fusión de 34,5º C y un índice de hidróxilo de 25, son tratados a 100º C durante 4 horas con 30 g de anhídrido hexánico, mientras se agita. El exceso de anhídrido hexánico se disuelve en agua caliente, se desacidifica mediante lavado repetido con hidróxido sódico acuoso al 1% caliente, se refina finalmente en las condiciones descritas en el Ejemplo 1º, se seca y se filtra. Resulta una masa para supositorios con un punto de fusión de 34,9º C y un índice de hidróxilo de 1.
- 15.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de patente alemana P 17 68 554.0, depositada el 25 de Mayo de 1968, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

25. 1.- Procedimiento de obtención de una masa para supositorios a base de grasas duras, c a r a c t e r i z a d o porque se hacen reaccionar grasas duras, que presentan grupos hidróxilos libres, al calor y preferentemente por debajo del punto de



- ebullición de los participantes en la reacción, con cantidades en exceso de ácidos monocarboxílicos con 1 a 8 átomos de carbono en la molécula, extrayéndose el exceso de ácido y secándose al calor el producto obtenido, preferentemente en el vacío y de preferencia después de refinado con un álcali débil.
5. 2.- Un procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual las grasas duras precitadas, consistentes en ésteres de ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono en la molécula con alcoholes polivalentes están caracterizadas porque, mediante la esterificación de sus grupos hidróxilos libres con ácidos monocarboxílicos que contienen de 1 a 8 átomos de carbono en la molécula, presentan un índice de hidróxilo inferior a 10, preferentemente de alrededor de 0.
10. 3.- Un procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque, al emplearse los ácidos monocarboxílicos puros, la esterificación se lleva a cabo en presencia de catalizadores que se combinan con el agua.
15. 4.- Un procedimiento de obtención de una masa para supositorios a base de grasas duras.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 11 ABR 1909

EDELFETTWERKE WERNER SCHLÜTER.

p. a.

WERNER SCHLÜTER,
[Handwritten signature]

WERNER SCHLÜTER