

AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA A FAVOR
DE VEB DEUTSCHES HYDRIERWERK RODLEBEN, DE NACIONALIDAD ALEMANA,
RESIDENTE EN 453 Rosslau/Elbe (República Democratica Alemana)

S o b r e

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MASAS DE TRIGLICERIDOS EM-
PLEABLES COMO SUPOSITARIOS.

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
OFICINA FEDERAL DE PATENTES
MARTIN-LUTHER-STRASSE 1
10117 BERLIN

La invención tiene por objeto describir un procedimiento para la modificación de mezclas de grasas y aceites naturales con el fin de conseguir características físicas y químicas de mezclas de triglicéridos que, entre otro, se emplean con masas de supositorios.

5.-

Se sabe que triglicéridos naturales, químicamente no alterados, se distinguen por una buena tolerancia fisiológica y por eso pueden emplearse también como masas de supositorios si las características físicas y químicas responden a las exigencias que deben cumplir tales masas.

10.-

Para el cumplimiento de tales exigencias, la grasa de semilla de cacao de Teobroma, la manteca de cacao, es la materia más idónea en comparación con otros triglicéridos naturales, lo cual hace que hasta la fecha se emplee la

15.-

manteca de cacao como masa de supositorios, si bien particularmente el desarrollo de modificaciones de comportamiento de fusión y solidificación diferente y la inestabilidad química de este triglicérido natural disminuyen las características en cuanto a su valor de empleo como

20.-

sustancia portadora en la necesaria conformación o moldeo, incorporación de medicamentos y aplicación interna.

Se sabe, además, que se obtienen mezclas de triglicéridos con buenas características de valor empleados como masas de supositorios al esterificar mez-

25.-

clas apropiadas de ácidos grasos naturales con glicerina, en una proporción equivalente o excedente, o al preparar mezclas correspondientes de los ésteres de glicerina de ácidos grasos o fracciones de ácido graso preparadas previamente.

30.-

Asimismo se sabe que, para la consecución de al-

- gunas características físicas y químicas que las masas - para supositorios deben reunir, se ha estudiado ya la modificación de grasas y aceites naturales según diversos métodos. Los métodos seguidos para ello, se caracterizan por los siguientes procedimientos con empleo de grasas - y aceites naturales.
- 5.- Hidrogenación y fabricación de mezclas con un determinado comportamiento de fusión y solidificación.
- 10.- Transesterificación parcial de grasas y aceites hidrogenados completa y parcialmente, mediante adición de ácido grasos de elevada molécula adecuados, son subsiguientes esterificación por cantidades de glicerina equivalentes o excedentes, con eliminación de ácidos grasos de baja molécula o no saturados.
- 15.- Transesterificación de un aceite o grasa parcial o completamente hidrogenado por glicerólisis, permaneciendo los mono y diglicéridos en el producto de la reacción.
- 20.- Transesterificación de un aceite natural parcial o completamente hidrogenado por reestructuración de la distribución de los grupos de ácido dentro de las moléculas de triglicéridos, con ayuda de metilato o etilato sólido.
- 25.- Entre las grasas y aceites naturales elegidos a menudo, la grasa de coco o el aceite de palmiche tiene una particular importancia, puesto que contienen, a diferencia de la mayoría de grasas y aceites naturales, - considerables cantidades de los ácidos grasos de la gama de longitudes de cadena $C_{12} - C_{14}$, ligados al glicérido, siendo este contenido de glicérido una condición impres-
- 30.-

cindible para el determinado comportamiento de fusión y solidificación de las grasas y aceites y de los productos de transformación que pueden obtenerse de los mismos.

5.- Con respecto a los procedimientos conocidos hasta ahora para la modificación de grasas y aceites naturales, se puede formular la siguiente crítica de los procedimientos tradicionales a base de las publicaciones existentes y de las propias investigaciones.

10.- Con hidrogenación completa e incluso al emplear triglicéridos con alta proporción de elevada y mediana molécula en la mezcla natural de triglicéridos (por ejemplo ácido graso de coco o palmiche), no pueden obtenerse grasas cuyas características físicas, sobre todo las de fusión y solidificación, respondan a las exigencias, que deben cumplir las masas para supositorios, las cuales, 15.- por una parte, deben ser sólidas y secas a la temperatura ambiente normal y, por otra, fundirse justo por debajo de la temperatura corporal humana.

20.- La hidrogenación parcial de grasas y aceites o mezcla de grasas y aceites completa y parcialmente hidrogenados permite alcanzar determinados campos de fusión pero las mezclas se distinguen por una gran diferencia indeseable entre el campo de fusión y el de solidificación. El contenido de combinaciones no saturadas permite 25.- ataques por oxidación. A las mezclas con puntos de fusión por debajo de 37° les falta la necesaria dureza y fragilidad para masas de supositorios.

30.- Una transesterificación parcial de grasas y aceites ampliamente hidrogenados por adición de ácidos grasos de elevada molécula con subsiguiente esterifica-

- ción con glicerina y eliminación por vapor de indeseables ácidos grasos no saturados remanentes, dan, en el marco de la reproductibilidad técnica, masas para supositorios útiles. Sin embargo el gasto tecnológico se aproxima ya
- 5.- al de la esterificación de ácidos grasos libres apropiados con glicerina y requiere, por tanto, una elevada garantía respecto a la elección y seguridad de la composición de materias primas, tecnología de la esterificación y tratamiento posterior del producto de reacción.
- 10.- La transesterificación con glicerina de una mezcla de triglicéridos de relativamente baja molécula con respecto a la composición de ácido graso en el aceite natural, preferentemente aceite de palmiche, al objeto de la obtención de masas para supositorios, plantea exigencias muy diferenciadas respecto al grado de hidrogenación del aceite de palmiche endurecido y de la cantidad de glicerina a emplear para la glicerólisis. Para conseguir puntos de fusión de la masa para supositorios, que deberían ser preferentemente justo por debajo del
- 15.- campo de la temperatura corporal humana, es necesario partir o bien de un aceite de palmiche parcialmente hidrogenado, con ácidos grasos no saturados dejados conscientemente en la asociación de triglicéridos, o bien emplear, con una grasa de hecho plenamente hidrogenada,
- 20.- una cantidad múltiple de glicerina para la transesterificación.
- 25.-

El empleo de una grasa natural sólo parcialmente hidrogenada para la fabricación de masas para supositorios conduce, como ya se ha descrito en el empleo

30.- del empleo de grasas hidrogenadas, a sustancias con una

marcada tendencia a la oxidación, lo cual es indeseable para el uso farmacéutico.

Un elevado empleo de glicerina para la transesterificación origina las correspondientes proporciones -
5.- de ésteres parciales de ácido graso y glicerina, debido a lo cual las características de la masa para supositorios varían en el sentido de una mayor capacidad de hidratación, pero también aparecen propiedades desventajosas.

La transesterificación de un aceite uniformemente hidrogenado del tipo de coco o palmiche, por reestructuración de los grupos de ácido dentro de las moléculas de glicérido con ayuda de un catalizador de alcoholato sódico, por ejemplo metilato sódico, con el fin de -
10.- obtener una mezcla de grasas con las características de una masa para supositorios, tiene sus límites. Estos límites están determinados, por una parte, por la proporción y distribución de los residuos de ácido contenidos en un aceite de palmiche o nuez de coco y la distribución sólo alcanzable debido a ello de estos residuos de
15.- ácido dados sobre los componentes de glicerina existentes después de la reestructuración. Por otra parte, la elevada velocidad de la reestructuración mediante catalizador no permite fijar, de un modo reproducible, antes de alcanzar el equilibrio, una fase intermedia, en la cual el
20.- punto de fusión y solidificación permanezcan dentro del campo deseado.
25.-

La transesterificación de una mezcla de triglicéridos natural uniforme, como aceite de palmiche o coco en su forma totalmente hidrogenada, sólo permite la obtención de un producto de transesterificación muy deter-
30.-

minado, el cual, en cuanto a sus características físicas tales como punto de fusión y solidificación, dureza y estabilidad al calor, se sitúa exclusivamente en el límite inferior de las normas vigentes para masas para supositorios.

5.-

Se puede conseguir una variación del comportamiento de fusión y solidificación en la reestructuración con catalizador de un aceite de palmiche o coco puro hidrogenado únicamente en el sentido de puntos de fusión aún más bajos, renunciándose a la saturación total de las ligazones múltiples del aceite en la hidrogenación. De este modo se produce también para este producto el peligro de la inestabilidad con respecto a medios oxidantes.

10.-

15.-

No pueden conseguirse masas para supositorios con puntos de fusión entre 35° y 45° necesarios para determinados fines, por la reestructuración de la distribución del ácido graso del aceite de palmiche o grasa de coco plenamente hidrogenada.

20.-

La invención tiene por objeto fabricar, mediante la modificación de mezclas de grasas y aceites naturales, con un gasto técnico y tecnológico mínimo, varias masas diferentes para supositorios, claramente definidas en cuanto a sus características físicas y químicas, que se distinguen por su buena tolerancia fisiológica, su elevada estabilidad a la oxidación, su buena capacidad de admisión de medicamentos y su segura elaborabilidad en la práctica farmacéutica y clínica.

25.-

30.-

Se ha comprobado que se pueden obtener de un modo relativamente sencillo, masas para supositorios con

- puntos de fusión en el campo de temperaturas que interesan para el uso farmacéutico y con las demás características ventajosas, con respecto a procedimientos tradicionales, citadas en el planteamiento del objeto. Para
- 5.- ello se hidrogenan mezclas de aceites y grasas vegetales y animales refinados, exentos de agua, con índices de ácido inferiores a 1, según procedimientos conocidos en presencia de catalizadores de níquel con índices de yodo hasta < 1 . Preferentemente, se emplean para ello, como
- 10.- uno de los componentes de la mezcla, grasas y aceites - que tengan un considerable contenido de grupos de acilo de las longitudes de cadena C_{12} y C_{14} en la asociación de triglicéridos, como ejemplo aceite de coco o palmiche, y como segundo componente, grasas con grandes propor-
- 15.- ciones de grupos de acilo de la longitud de cadena C_{16} y C_{18} , como por ejemplo sebo o manteca. Estos dos componentes se emplean en proporciones de preparación entre 95 : 5 hasta 50 : 50. Los citados aceites y grasas pueden hidrogenarse también por separado hasta la prácticamente
- 20.- completa saturación de la ligazón múltiple ($IY < 1$.)
- La mezcla hidrogenada o la mezcla de los dos aceites y grasas naturales hidrogenados es separada por el catalizador de hidrogenación y a la mezcla exenta de agua se le añade, agitando intensamente, la suspensión o
- 25.- solución de un catalizador de transesterificación conocido en sí. Como catalizadores de transesterificación se - pueden emplear tanto aleaciones de metal alcalino líquidas, preferentemente conteniendo sodio y potasio en la proporción de 1 : 1, como también suspensiones o soluciones de alcoholatos alcalinos, preferentemente conteniendo meti-
- 30.-

- lato sódico. Mientras que al emplear aleaciones de metal alcalino líquidas, una proporción de catalizador del 0,1 al 0,2%, referido a la mezcla de grasas hidrogenadas exentas de agua, con índice de ácido < 1 , basta, para
- 5.- provocar la reestructuración de los residuos de acilo dentro de las asociaciones de triglicéridos, conviene, al emplear alcoholatos alcalinos, tener en cuenta el índice de ácido residual de la mezcla hidrogenada y emplear por eso, una cantidad tal de la suspensión o solución
- 10.- que, después de la neutralización de los ácidos grasos libres residuales existentes en la mezcla de grasas, quede aún un 0,1 al 0,5%, preferentemente un 0,2 al 0,3% de alcoholato alcalino de efecto catalítico. El proceso de la reestructuración de la distribución de los residuos
- 15.- de acilo dentro de las asociaciones de triglicéridos, muy diversas antes de la iniciación de la reacción, de la mezcla hidrogenada de los aceites y grasas empleados, se realiza por encima de la temperatura de fusión, preferentemente a 60° hasta 90°, en vacío o en una atmósfera
- 20.- de gas inerte con intenso mezclado durante un tiempo de dos horas como máximo, preferentemente de 30 a 90 minutos.

El producto de reacción es liberado luego, mediante lavado con agua y ácidos diluidos, de combinaciones

25.- alcalinas, y desodorado y secado según métodos conocidos.

Los productos de transesterificación obtenidos así, de mezclas hidrogenadas de grasas y aceites naturales, tienen, en función de la proporción de mezcla de partida elegida, puntos de fusión ascendentes entre 33°

30.- y 45° C, puntos de solidificación en 5° como máximo más

bajos, índices de ácido e índices de yodo de ≤ 1 , índices de color de yodo de < 5 , índices de hidróxido de < 15 , son prácticamente inodoros e insípidos, se prestan bien a la admisión de medicamentos y pueden colarse, sin adopción de medidas especiales, a temperaturas de fusión, -
5.- para la formación de supositorios. Los supositorios son blancos hasta color de margil y conservan, a temperaturas de ensayo de hasta 30°, su forma y calidad.

La invención se explica más detalladamente a
10.- base de los siguientes ejemplos de aplicación.

EJEMPLO 1

Cien Kg de una mezcla hidrogenada y separada por el catalizador de hidrogenación, de 90 Kg de aceite de palmiche y 10 Kg de sebo vacuno (IA 0,3 IY 0,2), se
15.- liberan a 90° y a una presión residual de 35 Torr, de trazas de agua, se mezclan luego removiendo intensamente, con 2000 ml de una suspensión de metilato sódico en xilol, contenido 140 mg/ml, agitándose la mezcla de reacción durante 60 minutos bajo las ya citadas condiciones
20.- de temperatura y presión.

A continuación se deshace el vacío y se lava el producto de reacción sucesivamente tres veces con -
100 Kg cada vez de agua caliente desionizada, una vez -
con 100 Kg de ácido clorhídrico caliente al 1% y tres -
25.- veces más con 100 Kg cada vez de agua caliente desionizada hasta que haya quedado totalmente exento de álcali y ácido mineral. Luego se introduce en el producto traducción -
literal de reacción lavado, a 140° hasta 15° bajo un -
presión residual de 40 Torr durante 60 minutos, vapor de
30.- agua caliente para la desodorización.

El producto de reacción liberado de colores por el tratamiento con vapor de agua, permanece a continuación durante 15 minutos a 100° hasta 120° en el vacío de 35 Torr hasta el secado total y puede almacenarse para su empleo. Se obtiene aproximadamente 96 Kg de una masa para supositorios:

5.-	IA (índice de ácido)	0,2
	IS (índice desaponificación)	239,0
10.-	IY (índice de yodo)	0,2
	IOH (índice de hidróxido)	6,0
	Punto de solidificación	33,0°
	Punto de fusión ascendente	36,0°

EJEMPLO 2

15.- Cien Kg de una mezcla hidrogenada y separada por el catalizador de hidrogenación, de 50 Kg de aceite de palmiche y 50 Kg de manteca de cerdo (IA 0,5, IY 0,2) se liberan a 90° y a una presión residual de 35 Torr, de trazas de agua, luego se mezclan, removiéndose intensamente con 0,15 Kg de una aleación líquida de potasio y sodio (proporción de peso 1 : 1), agitándose la mezcla de reacción durante 60 minutos bajo las condiciones ya citadas de temperatura y presión.

20.- A continuación se deshace el vacío con dióxido de carbono y el mismo gas se introduce, para la inactivación de residuos de metal alcalino, aún durante 30 minutos en el producto de reacción a 50° hasta 60°.

25.- La restante elaboración del producto de reacción hidrogenado y reestructurado en cuanto a la distribución de los grupos de acilo, se realiza según descripción en el ejemplo 1.

30.-

Se obtienen aproximadamente 97 Kg de una masa para supositorios, con los siguientes índices:

	IA	0,6
	IS	220,0
5.-	IY	0,3
	IOH	12,0
	Punto de solidificación	41,5°
	Punto de fusión ascendente	44,8°

10.-

N O T A

En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

- 1ª.- Procedimiento para la obtención de masas de triglicéridos empleables como supositorios, caracterizado por realizarse la modificación de grasas y aceites naturales, mediante hidrogenación catalítica y subsiguiente reestructuración inter e intramolecular de la distribución de los grupos de acilo entre las moléculas de triglicéridos por transesterificación, con ayuda de catalizadores y procedimientos de hidrogenación y transesterificación utilizándose la mezcla de varios, preferentemente dos, diferentes aceites y grasas naturales, de los cuales por lo menos un componente de mezcla, aceite de coco o palmiche lleva elevadas proporciones de los residuos de ácido graso con 12 y 14 átomos de C en la molécula, mientras que los demás componentes de la mezcla, sebo y/o manteca contienen preferentemente residuos de ácido graso con 16 y 18 átomos de C en la asociación de triglicéridos, siendo la proporción de mezcla entre las grasas y aceites con los grupos de acilo de molécula baja y
- 15.-
- 20.-
- 25.-
- 30.-

más elevada, para la consecución de características diferenciadas de los productos finales, de 95 : 5 hasta 50 : 50.

5.- 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MASAS DE TRIGLICERIDOS EMPLEABLES COMO SUPOSITARIOS.

Según se describe en la presente memoria que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 Noviembre de 1.972.

