



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136296

(51) Int. Cl.² C 07 C 69/30, C 11 C 3/02

(21) Patentsøknad.nr. 322/71

(22) Inngitt 29.01.71

(23) Løpedag 29.01.71

(41) Alment tilgjengelig fra 02.08.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.05.77

(30) Prioritet begjært 30.01.70, Forbundsrepublikken Tyskland,
P 20 04 098

(54) Oppfinnelsens benevnelse Forestringsprodukt av en fettsyreblending med
glycerol til anvendelse som grunnmasse i supposi-
torier, og fremgangsmåte for fremstilling derav.

(71)(73) Søker/Patenthaver DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 114-117,
D-521 Troisdorf,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner RUDOLF TUMA, Witten-Ruhr,
ROTRAUD LEBENDER, Witten-Ruhr,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Britisk patent nr. 879211

Denne oppfinnelse angår et forestringsprodukt av en fettsyreblanding med glycerol til anvendelse som grunnmasse i suppositorier. Videre angår den en fremgangsmåte for fremstilling derav ved forestring av glycerol med en fettsyreblanding inneholdende laurin-, myristin- og palmitinsyre i bestemte vektforhold.

Som fettgrunnlag for fremstilling av suppositorier har man siden lang tid tilbake anvendt kakaosmør som eneste naturlige fett, som ved et smeltepunkt som svarer til kroppstemperaturen, har den nødvendige hardhet og fasthet.

Det har i årenes løp ikke vært mangel på forsøk på å finne frem til produkter og fremstilling av slike produkter som skulle erstatte kakaosmør som suppositoriemasse. Man har foreslått å anvende triglycerider som har et smeltepunkt lik kroppstemperaturen, så som herdet jordnøttolje, palmekjernestearin og andre fettarter. I U.S.-patent 2.055.063 er foreslått anvendelse av fettsyreestere av stearin-, palmitin- myristin- og laurinsyre med glycerol eller glykoler. I U.S.-patent 2.238.441 beskrives omforestringsprodukter av fettsyrene fra kokos- eller palmekjerneolje. For å regulere smeltepunktet blir det til slike forestringsprodukter fra kokos- eller palmekjerneolje satt høyeresmeltende glycerider av palmitin- til arakinsyre (tysk patent 974.938), tildels foretas herding av råstoffene resp. omforestringsproduktene (U.S.-patent 2.684.970) eller eliminering av forløp-fettsyrene (U.S.-patent 2.684.970), tysk utlegningsskrift 1.177.774). Ønsket om en viss emulgeringskraft hos suppositoriemassen ble tilfredsstilt ved dannelse av visse mengder partialester i de beskrevne omforestringsprodukter (U.S.-patent 2.684.970, tysk patent 1.015.576). Smeltepunktinnstillingen for suppositoriemassene ble også regulert ved at det ved forestringen av rå-

stoffene ble anvendt spesielt definerte fettsyresammensetninger (britisk patent 785.933, tysk patent 1.016.902). Også utnyttelsen av en eutektisk virkning hos partialesterholdige glycerider avhengig av hydroksyltallet er tidligere beskrevet (tyske utlegnings-skrifter 1.101.699 og 1.108.858). En løsning for å redusere det forholdsvis store intervall mellom stivne- og flytepunkt for partialesterholdige suppositoriemasser er i henhold til tysk utlegningsskrift 1.128.600 funnet ved å blande monoestere av to- og treverdige alkoholer. Også i henhold til tysk patent 941.014 spaltes naturlige fettstoffer, de erholdte, frie fettsyrer destilleres fraksjonert, de lavere fettsyrer fjernes, og den gjenværende fraksjon av fettsyrer med ca. 12-16 karbonatomer forestres med glycerol eller en annen flerverdig alkohol slik at det dannes partialestere med frie hydroksylgrupper. Disse partialestere blandes til slutt med estere av fettsyrer som inneholder 16-20 karbonatomer, i et slikt forhold at blandingen har et smeltepunkt som svarer til kroppstemperaturen.

I henhold til sin beskrivelse opptrer alle disse suppositoriemasser som harde, sprø fettyper. Ved fremstilling av suppositorier fører dette på grunn av sprekkdannelse delvis til betydelige vanskeligheter, alt etter arten og konsistensen av legemidlene som skal innarbeides. Dessuten kan suppositoriemasser, som vanligvis har et hydroksyltall mellom 10 og 50, føre til uforlikeligheter med visse legemidler. F.eks. reagerer acetylsalicylsyre med frie hydroksylgrupper i partialestere og unndrar seg således delvis en resorpsjon ved anvendelsen, hvorved den terapeutiske virkning reduseres. I praksis eksisterer således interesse for en tilnærmet hydroksylfri, ikke-sprø suppositoriemasse.

Det er nu funnet at de mangler som de tidligere beskrevne og anvendte produkter var beheftet med, kan unngås. Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes et forestringsprodukt av en fettsyreblanding med glycerol til anvendelse som grunnmasse i suppositorier, og som smelter mellom 31 og 36°C. Produktet karakteriseres ved at det består av et partialesterfritt forestringsprodukt av fettsyreblandinger som har sammensetningen 70-82 vekt% laurinsyre, 6-22 vekt% myristinsyre og 6-22 vekt% palmitinsyre. Særlig foretrekkes et forestringsprodukt av en fettsyreblanding som har sammensetningen 75 vekt% laurinsyre, 19 vekt% myristinsyre og 6 vekt% palmitinsyre, har et syretall på 269 og et smeltepunkt på 33°C.

De tilnærmet partialesterfrie forestringsprodukter i henhold til oppfinnelsen har med hensyn til sprekkdannelse ved forming til suppositorier en høy temperaturelastisitet, slik at det ved fabrikkasjonsmessig fremstilling av suppositorier dannes lite brudd-avfall. Massene har et meget snevert smelteintervall og meget kort stivnetid. De er nøytrale overfor de aktive stoffer som skal innarbeides.

I britisk patent 879.211 beskrives et forestringsprodukt som kommer forholdsvis nær forestringsproduktet ifølge foreliggende oppfinnelse, men det angis intet i patentet om at produktet skal anvendes i suppositorier. I patentet likestilles fettsyrer med 8, 10, 16 og 18 karbonatomer, og det beskrives produkter inneholdende 54-83% av komponenter som smelter mellom 20 og 35°C, og mellom 12 og 24% av komponenter som smelter over 35°C. Et slikt produkt er helt ubrukelig som suppositoriemasse, som må smelte fullstendig innenfor et forholdsvis snevert område ved kroppstemperatur.

I henhold til oppfinnelsen kan fremstillingen av de nye forestringsprodukter foretas ved forestring, i nærvær av i og for seg kjente forestringskatalysatorer, særlig titankatalysatorer, så som tetrabutyltitanat og titanyllaktat, av de støkiometriske mengder fettsyre og glycerol ved normaltrykk i inert gass-atmosfære under jevn, men ikke for rask oppvarming til 160-180°C, bibeholdelse av denne temperatur inntil tilnærmet den beregnede mengde reaksjonsvann er avdrevet, derefter temperaturøkning til 205-215°C og gradvis anvendelse av vakuum, som gradvis økes til 10 torr, for å lette avdrivningen av restvannet. Omsetningen er avsluttet når råesteren har nådd et syretall på ca. 2. (Denne arbeidsmåte forhindrer i stor utstrekning at fettsyre som befinner seg i damprommet, medrives av det avgående reaksjonsvann og dermed går tapt for forestringen, hvilket erfaringsmessig viser seg ved hydroksyltall i det dannede triglycerid på mellom 5 og 20).

De nye forestringsprodukter kan også fremstilles ved forestring av minst 98% glycerol med en mengde av fettsyre-blandingen som består av 70 - 82 vekt% laurinsyre, 6 - 22 vekt% myristinsyre og 6 - 22 vekt% palmitinsyre, som foreligger i et overskudd på 1 - 3% i forhold til den mengde som er støkiometrisk nødvendig for avmetting av glycerolen, ved kontinuerlig oppvarming

under vakuum eller inert gass til en temperatur på 205-215°C og opprettholdelse av denne temperatur ved fullt vakuum eller kraftig nitrogenstrøm, inntil forestringen er avsluttet, dvs. til man har nådd et syretall i råesteren som svarer omtrentlig til det anvendte fettsyre-overskudd. De ovennevnte katalysatorer kan anvendes.

Råestrene erholdt i henhold til de ovenfor beskrevne fremgangsmåter raffineres ved kjente metoder, desodoriseres og blekes og kan derefter anvendes som suppositoriemasser.

EKSEMPEL 1

92 kg av en fettsyreblanding med syretall 271, bestående av 82 vekt% laurinsyre, 8,5 vekt% myristinsyre og 9,5 vekt% palmitinsyre, sammen med 13,6 kg av en 98%ig glycerol i nærvær av 20 g tetrabutyltitanat som katalysator oppvarmes under vakuum på ca. 300 torr kontinuerlig til ca. 205°C og holdes ved denne temperatur. Så snart hovedmengden av det beregnede reaksjonsvann er avgått, økes vakuomet suksessivt, inntil man til slutt arbeider ved 205°C og 10 torr. Forestringen er avsluttet så snart reaksjonsblandingen har nådd et syretall på ca. 5,5, som svarer til det anvendte fettsyre-overskudd på ca. 2%.

Råesteren raffineres på kjent måte og desodoriseres. Man får ca. 94 kg av et triglycerid som er egnet som suppositoriemasse, og som har følgende karakteristika:

Syretall	under 0,1
Forsepningstall	255
Hydroksyltall	2,8

136296

Jodtall under 1

Smeltepunkt 33,5°C

Ved støpning i former på 10°C stivner suppositorie-
støpestykkene i løpet av 3 minutter, og de oppviser hverken
sprekker eller bruddannelser. Støpestykkene tåler ved en
temperatur på 31°C en belastning på 3,7 kg uten at de misformes.
Massen er indifferent overfor legemidler som kan reagere med
frie hydroksylgrupper.

EKSEMPEL 2

90 kg av en fettsyreblanding med syretall 267,
bestående av 76,4 vekt-% laurinsyre, 7,3 vekt-% myristinsyre
og 16,3 vekt-% palmitinsyre, sammen med 13,4 kg av en 98%-ig
glycerol i nærvær av 20 g titanyllaktat som katalysator opp-
varmes jevnt, men ikke for fort til 170°C ved normaltrykk i
en atmosfære av inert gass. Denne temperatur opprettholdes
inntil hovedmengden av det beregnede reaksjonsvann er avdrevet.
Derefter øker man temperaturen under suksessiv påsetting av
vakuum, inntil man arbeider ved fullstendig vakuum og en tem-
peratur på 215°C. Reaksjonen er avsluttet så snart råesteren
har nådd et syretall mellom 1 og 2. Etter raffinering og
desodorisering får man ca. 93 kg av et triglycerid som er egnet
som suppositoriemasse og som har følgende data:

Syretall under 0,1

Forsepningstall 250

Hydroksyltall 1

Jodtall under 1

Smeltepunkt 32,9°C.

Suppositoriemassen stivner ved støpning i former på
10°C i løpet av 3,5 minutter, og støpestykkene oppviser hverken
sprekker eller bruddannelser. Ved 31°C kan suppositoriene motstå
en belastning på 2 kg uten å bli misformet. Suppositoriemassen
er indifferent f.eks. overfor acetylsalicylsyre.

EKSEMPEL 3

90 kg av en fettsyreblanding med et syretall på 269,
bestående av 75 vekt-% laurinsyre, 19 vekt-% myristinsyre og
6 vekt-% palmitinsyre, foresteres med 13,5kg av en 98%-ig
glycerol og opparbeides under betingelsene angitt i eksempel 2.

136296

6

Triglyceridet som kan anvendes som suppositoriemasse, kan beskrives som følger:

Syretall	under 0,1
Forsepningstall	251
Hydroksyltall	0
Jodtall	under 1
Smeltepunkt	34,0°C

Ved støpning i former på 10°C stivner suppositoriene i løpet av 4 minutter, og efter å ha blitt tatt ut av formene oppviser de hverken bruddannelser eller sprekker. Ved 31°C tåler de en belastning på 4 kg uten å bli misformet. Suppositoriemassen er indifferent overfor reaktive legemidler.

I tabellen er de karakteristiske tall og fysikalske egenskaper for suppositoriemassene fremstilt i henhold til tysk utlegningsskrift 1.101.699 og U.S.-patent 2.684.970 sammenlignet med de tilsvarende verdier for suppositoriemassene i henhold til oppfinnelsen. Denne sammenligning viser tydelig det tekniske fremskritt som er oppnådd i henhold til oppfinnelsen.

Suppositoriemasse	Suppositoriemasse
ifølge	ifølge foreliggende
Tysk utlegn. U.S.-pat.	oppfinnelse
skrift	
1.101.699	2.684.970
Eks. 1	Eks. 3 Eks. 1 Eks. 2 Eks. 3

Fettsyresammensetning¹⁾

Vekt-% under C 12	4	3,5	-	-	-
C 12	47	51,0	82,0	76,4	75,0
C 14	19	19,6	8,5	7,3	19,0
C 16	11	10,9	9,5	16,3	6,0
C 18	19	15,0	-	-	-
Oljesyre	-	1,2	-	-	-

Glyceridsammensetning²⁾

Mol-% 12-12-12	8,0	17,1	58,1	51,2	47,1
12-12-14	8,5	17,4	17,3	12,9	31,4
12-12-16		8,6	17,3	25,8	8,9
12-12-18	6,9	10,2			
12-14-14		5,9			7,0
12-14-16		5,8			
12-14-18		6,9			
12-12-OH	9,3				
12-14-OH	6,6				
12-18-OH	5,3				
andre (under 5%)	55,4	26,1	7,3	10,1	5,6

Antall mulige glycerider

uten isomerer	56	56	10	10	10
---------------	----	----	----	----	----

Karakteristiske tall³⁾

Hydroksyltall	50	13	2,8	1	0
Smeltepunkt	34,5°	35,1°	33,5°	32,9°	34,0°
Stivnepunkt	30,5°	34,0°	32,7°	32,0°	33,3°

Sprøhet⁴⁾ Defekter i %

ved 20°	2	5	0	0	0
10°	13	26	0	0	0
0°	58	65	18	35	19

Fasthet⁵⁾ i kg ved 31°

	0,8	1,0	3,7	2,0	4,0
--	-----	-----	-----	-----	-----

Smelteforhold⁶⁾

% faste glycerider ved

5°	100				
10°	98,9				
15°	92,9				
20°	87,8	100	100	100	100

Tabellen forts.

	Suppositoriemasse ifølge Tysk utlegn. U.S.-pat. skrift		Suppositoriemasse ifølge foreliggende oppfinnelse		
	1.101.699 Eks. 1	2.684.970 Eks. 3	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3
25°	73,1	92	100	100	100
30°	44,0	64	82	50	89
35°	8,3	31	27	8	17
40°	0	9	0	0	0
45°	0	5	0	0	0
50°	0	0	0	0	0

- 1) Funnet ved gasskromatogram.
- 2) Beregnet efter fettsyresammensetning ifølge teorien om statistisk fordeling (Bailey, Industrial Oil and Fat Products, 1951, fra side 834).
- 3) Funnet i henhold til DGF-enhetsmetoder - Hydroksyltall C-V 17a (53)
Smeltepunkt C-IV 3a (52)
Stivnepunkt C-IV 3c (52)
(Shukoff-metode)
- 4) Egen metode: Av fettsmelte på 35°C støpes for hver enkeltundersøkelse ialt 150 støpestykker i avkjølte suppositorieformer på 20, 10 eller 0°C, og efter å ha blitt tatt ut av formene telles de støpestykker som har sprekker eller brudd. Antall defekte støpestykker uttrykkes i %.
- 5) Egen metode: Se "Fette, Seifen, Anstrichmittel" (1963) fra side 654 "Beitrag zum Problem der Konsistenzbeurteilung von Hartfetten in der Süßwarenindustrie" av W. Baenitz.
- 6) Beregnet fra dilatasjonskurver, oppnådd ifølge DGF-enhetsmetode H.P. Kaufmann, "Analyse der Fette und Fettprodukte" (1958) fra side 672.

P a t e n t k r a v

1. Et forestringsprodukt av en fettsyreblanding med glycerol til anvendelse som grunnmasse i suppositorier, og som smelter ved $31-36^{\circ}\text{C}$, k a r a k t e r i s e r t v e d at det består av et partialesterfritt forestringsprodukt av fettsyre-blandinger som har sammensetningen 70-82 vekt% laurinsyre, 6-22 vekt% myristinsyre og 6-22 vekt% palmitinsyre.
2. Forestringsprodukt som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at fettsyreblandingen har sammensetningen 75 vekt% laurinsyre, 19 vekt% myristinsyre og 6 vekt% palmitinsyre, har et syretall på 269 og har et smeltepunkt på 33°C .
3. Fremgangsmåte for fremstilling av forestringsproduktet ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en fettsyreblanding som angitt i krav 1 forestres med glycerol i nærvær av kjente forestringskatalysatorer, fortrinnsvis titanholdige katalysatorer, ved at de for dannelselse av triglycerid støkiometrisk nødvendige mengder av begge reaksjonskomponenter oppvarmes jevnt, men ikke for fort i en atmosfære av inert gass til $160-180^{\circ}\text{C}$, holdes ved denne temperatur inntil den beregnede mengde reaksjonsvann nesten er avdrevet, hvorefter temperaturen heves til $205-215^{\circ}\text{C}$ og vakuum påsettes, som suksessivt økes til 10 torr, omsetningen videreføres til et syretall på ca. 2 i reaksjonsproduktet, produktet avkjøles derefter og opparbeides på kjent måte.