

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	453300	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	13.11.76		

PATENTE DE INVENCION

FC. 7-9-77

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 51 446.9-41		15.11.75		ALEMANIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUPOSITARIOS"

71	SOLICITANTE (ES)
	KARL-WERNER SCHLUTER G.m.b.H.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	2000 HAMBURG 54 (Alemania Federal) Schmackenburgallee

72	INVENTOR (ES)
	KARL WERNER SCHLUTER y ECKHARD SCHULZ-KAISER

73	TITULAR (ES)
	KARL WERNER SCHLUTER G.m.b.H.

74	REPRESENTANTE
	D. J. ISERN CUYAS, Abogado y Agente Oficial de la Propiedad Industrial, residente en Madrid.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de supositorios, a base de uno o varios ésteres glicólicos monoácidos, de ácidos grasos superiores sin saturar, que contienen una o varias sustancias activas farmacológicas.

5. Ya se conoce de DT-PS 1 128 600 la obtención de supositorios con dichos elementos. Sin embargo hasta ahora se han obtenido dichos supositorios en el procedimiento de fusión.

10. En este caso se transforma en primer lugar los elementos calentándolos en una masa en fusión, que se echa a continuación en los correspondientes moldes. Una vez que se hayan enfriado se abren dichos moldes para sacar los supositorios.

15. Sin embargo, este procedimiento es muy costoso y se precisa mucho tiempo, como consecuencia de los procesos necesarios de calentamiento y enfriamiento.

20. Ya se han obtenido también supositorios mediante comprensión, comprimiendo los elementos por medio de un matraz o un tornillo sinfín, extrusionándolos a través de una tobera e inyectándolos en los correspondientes moldes. En este caso se produce una deformación plástica del material de los supositorios. Se ha visto que según este procedimiento se puede conseguir una velocidad de producción muy reducida como consecuencia del proceso muy complicado.

25. El presente invento tiene por objeto crear un procedimiento de obtención de supositorios que permite producirlos a gran velocidad sin procesos costosos y prolongados de calentamiento y enfriamiento, respectivamente. Según la presente invención, se soluciona esta tarea granulando las sustancias

30. con una solución de un polímero filmógeno, secando el granu-

lado obteniendo y comprimiéndolo en una máquina de comprimidos en forma de comprimidos o supositorios. Preferentemente se utiliza 1,2 - Propilenglicol para la obtención de los comprimidos/supositorios.

5. Sorprendentemente se ha dicho que las masas comprimidas sin que se haya efectuado una fusión, tienen un punto de fusión que se encuentra por debajo de la temperatura del cuerpo aunque todos los ésteres de ácido mirístico, del ácido palmítico y del ácido estearínico del propilenglicol tiene un punto de fusión que se encuentra por encima de la temperatura del cuerpo.
10. Es conveniente emplear el éster de ácido glicol mirístico en exceso con objeto de regular el punto de fusión apropiado para los supositorios y que debe oscilar preferentemente alrededor de 34° a 37° C. En este caso, aproximadamente un 80% de la mezcla de ésteres puede constar de ésteres de ácido mirístico mientras que el resto está compuesto de ésteres glicólicos de ácido palmítico y/o ácido estearínico.
15. Debido al hecho de que se pueden obtener los correspondientes ésteres de ácido graso glicólico con un índice de hidroxil inferior a 1 y menos, no existe el peligro de una reacción con las sustancias activas farmacológicas.
20. Como ácidos grasos superiores se pueden utilizar en primer lugar el ácido mirístico, el ácido palmítico y/o el ácido estearínico, mientras que se pueden utilizar como glicoles el glicol etilénico, el glicol tristilénico, el glicol propilénico y/o el glicol butilénico. Debido a la falta absoluta de toxicidad se da preferencia especialmente
25. al empleo de 1-2 propilenglicol.
- 30.

Si fuese necesario, se pueden emplear, mezclados con los ésteres, también triglicéridos monoácidos de ácido -grasa, habiéndose obtenido resultado especialmente bueno con el éster de ácido láurico de la glicerina.

5. Para la comprensión se añaden a la mezcla, tal como es costumbre para la comprensión de comprimidos, uno o varios aflutinantes, después de lo cual se humedece la mezcla con un disolvente acuoso u orgánico para el ligante. Se puede añadir el ligante también en forma de soluciones acuosas u orgánicas. Como ligantes se pueden emplear polímeros, hidrófilos y fisiológicamente compatibles, y que tengan propiedades filmógenas, tales como por ejemplo, uniones de celulosas, por ejemplo, celulosa de carboximetilo o uniones polivinílicas, por ejemplo polivinilpirrolidón, con un peso molecular medio de preferentemente de 25.000 a 40.000. Es conveniente emplear los aglutinantes filmógenos en cantidades del 1 al 6%, pero preferentemente del 1 al 3%; en relación a la masa total de la pieza comprimida.
- 10.
- 15.
20. Con objeto de impedir en lo posible una adhesión de las piezas comprimidas a las formas de comprimir, es conveniente añadir a las masas los correspondientes medios resbalantes o revestirlos con ellos. Para estos efectos se pueden emplear sustancias tales como estearato magnésico ácido silicilico, talco o aceite de silicón que se pueden utilizar en cantidades aproximadamente del 2 al 5%.
- 25.

A continuación se transforma la mezcla compuesta según el presente invento, de acuerdo con los procedimientos ya conocidos en un granulado, descubriéndose sorprendentemente en este caso que se pueden granular especialmente bien pre-

30.

cisamente los ésteres glucólicos de ácido graso, debido a su estructura física. Durante la granulación, si es necesario, otros aditivos pueden ser incorporados también, tales como por ejemplo medios de conservación, etc. en las masas.

5.

La granulación se puede efectuar por ejemplo, mediante secado por pulverización añadiendo disolventes orgánicos o acuosos. También se puede emplear la llamada granulación por sinterización, en la que se calientan las sustancias polvorientas hasta el reblandecimiento, y amasándose a

10.

continuación la masa, en cuyo caso, por cierto, se debe evitar una fusión. Después del enfriamiento se hace pasar a presión la masa a través de un disco agujereado o dispositivo similar, obteniéndose los granulados deseados. Ya se conocen de la fabricación de comprimidos estos y otros procedimientos de granulación, por ejemplo una granulación en tambores rotativos con adición de disolventes.

15.

La comprensión se lleva a cabo por medio de las máquinas convencionales excéntricas o de marcha concentrica, tales como se utilizan para la producción de comprimidos, empleando para la obtención de supositorios unas herramientas de comprensión correspondientemente formadas. Es conveniente llevar a cabo la comprensión a una temperatura que se encuentra un poco por debajo de la temperatura ambiental normal.

20.

25.

Los siguientes ejemplos servirán para explicar el presente invento:

Producción de las sustancias de partida.

Se esterifican en forma ya conocida 500 g de ácido mirístico (grado de pureza de 98%), (índice de yodo de 1) con

30.

87 g de glicol propilénico, en presencia de 1 g de polvo de cinc. Después de la refinación, lavado y secado, el éster tendrá un índice de yodo inferior a 1 y un índice de hidroxil de 0,85 con un punto de fusión de 38°.

5. Separadamente se esterifican, también en forma ya conocida, 500 g de ácido palmítico, con un grado de pureza de 96% y un índice de yodo de 1, con 76 g de glicol propilénico en presencia de 1 g de polvo de cinc. Después de la refinación, lavado y secado se obtiene un producto de un índice de yodo inferior a 1 y un índice de hidroxil de 0,9.

10. En tercer preparado, se esterifican 500 g de ácido estearínico con 67 g de glicol propilénico y en presencia de 1 g de polvo de cinc. El éster obtenido tendrá un índice de hidroxil de 0,8 después de la refinación, lavado y secado.

#### Ejemplo 1

20. Se mezclan 80 partes por peso del éster propilén-glicólico de ácido mirístico, arriba descrito, con 20 partes por peso del propilén-glicol-éster de ácido palmítico, arriba mencionado, en estado polvoriento. A esto se añaden 40 g de ácido acetil-salicílico. En un mecanismo agitador se humedece la sustancia seca con una solución de 15 g de polivinilpirrolidón en 25 cm<sup>3</sup> de isopropanol, hasta que se haya asegurado una mezcla uniforme. Dicha masa se hace pasar a presión a través de una chapa agujereada, con un tamaño de malla de 1mm. secándose a continuación el material sobre una chapa de rejilla a una temperatura que no sobrepase de 25° C. Después del secado se recomienda volver a hacer a través de un criba, el material con el fin de
- 25.
- 30.

obtener granulados totalmente uniformes. Dicho granulado terminado se puede comprimir a continuación sin dificultades en una máquina de marcha concéntrica, observando una temperatura de aproximadamente 15°C.

5. Ejemplo 2

Se mezclan en estado seco 80 partes por peso del propilenglicoléster de ácido mirístico, arriba mencionado, con 15 partes por peso del propilenglicoléster de ácido palmítico, también mencionado anteriormente, y 5 partes por peso del propilenglicoléster de ácido estearínico. A la masa se añaden 0,1 g de tartrato de ergotamina, mezclándose cuidadosamente todo esto. Se humedece la masa con una solución acuosa al 2,5% de celulosa carboximetilica, granulándose en forma arriba descrita. También dichos granulados se pueden comprimir muy bien, obteniéndose comprimidos con un punto de fusión que se encuentra dentro de la gama adecuada para las masas de supositorios.


A las masas de supositorios arriba mencionadas, se pueden añadir en la misma forma otras sustancias activas convencionales para supositorios, tales como por ejemplo novalgina (amidopirinetansulfonato) basbiturato, sulfonamida, Antibióticos, piramidón (dimetilfenilpirazon) etc.

En lugar de los ligantes arriba indicados se pueden utilizar también otras uniones de celulosas o polimerizados polivinilicos, en forma ya conocida.

Las ventajas de esta producción de masas para supositorios consiste especialmente en que no se calienta las sustancias activas farmacológicas, tal como hasta ahora no se ha podido evitar en el caso del procedimiento de fusión para los supositorios. Debido a la mezcla de las sustancias bases

- se puede dosificar en una forma muy exacta la cantidad de sustancias activas, mientras que en el procedimiento de fusión se ha producido fácilmente una segregación de las sustancias activas dentro de la masa fundida de supositorios, haciéndose difícil de este modo una dosificación uniforme. Además este procedimiento, por supuesto es mucho más sencillo, en lo que se refiere al equipo mecánico, que los dispositivos muy complicados de fusión y solidificación, hasta ahora requerido para la producción de supositorios. Con esto llega a ser más rentable y económico el procedimiento de producción, pues en las máquinas normales de comprimidos, se pueden obtener sin más 50 comprimidos por minuto y más, aceleración de producción esta que no se puede conseguir nunca en el procedimiento de fusión.
5. Además la ventaja especial del presente invento consiste en que como consecuencia de la ausencia total de grupos hidroxílicos en los ésteres empleados, se hace imposible toda transformación química con las sustancias activas farmacológicas, de tal forma que los nuevos supositorios tengan una duración prácticamente ilimitada.
- 10.
- 15.
- 20.

N O T A

25. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud alemana nº P 25 51 446.9-41, depositada el día 15 de Noviembre de 1.975, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:
30. 1.- Procedimiento para la obtención de supositorios, a
- 

base de uno o varios ésteres glicólicos monoácidos, de ácido grasos superiores sin saturar, que tengan una o varias sustancias activas farmacológicas, caracterizándose dicho procedimiento porque se granulan las sustancias con una solución de un polímero filmógeno, secándose el granulado obtenido y comprimiéndose en una máquina de comprimidos en forma de supositorios.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la obtención de los supositorios se emplea el 1,2 propilenglicol.

3.- Procedimiento para la obtención de supositorios.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 9 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 13 de Noviembre de 1.976.

KARL-WERNER SCHLUTER G.m.B.H.

p.a.

JAIME ISEEN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA

pes