

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro ⁽¹¹⁾ ES ⁽¹²⁾ 479565 ⁽¹⁰⁾ A1
con los datos de la presente descripción y según el
tenido de la Memoria adjunta. ⁽¹³⁾ FECHA DE PRESENTACION
11 ABR. 1978

PATENTE DE INVENCION

⁽¹⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽¹¹⁾ NUMERO 10.194/78	⁽¹²⁾ FECHA 29-9-78	⁽¹³⁾ PAIS Suiza
⁽¹⁴⁾ FECHA DE PUBLICIDAD	⁽¹⁵⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL A61S 3/08; A61K 31/48	⁽¹⁶⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
⁽¹⁷⁾ TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE COMPRESION PARA LA PRODUCCION DE SUPOSITARIOS		
⁽¹⁸⁾ SOLICITANTE (S) SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE CH-4002 Basilea, Suiza.		
⁽¹⁹⁾ INVENTOR (ES) Dr. Alain De Buman, Aldo Riva, Prof. Dr. Heinz Sucker.		
⁽²⁰⁾ TITULAR (ES)		
⁽²¹⁾ REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de supositorios.

La producción industrial de supositorios comprende normalmente un proceso de moldeo en el cual se vierte, en
5 moldes, una mezcla fundida de base para supositorio y agente activo. Este procedimiento tiene ciertas desventajas, en particular la exposición del agente activo a temperaturas elevadas a las cuales puede no ser estable, la posibilidad de sedimentación de agente activo durante el proceso de moldeo y los problemas que se derivan de las elevadas cantidades de agente activo que pueden traducirse en una mezcla demasiado viscosa para su colada. Para resolver estos problemas, se ha propuesto ya la utilización de un proceso de compresión simple, que puede efectuarse en las instalaciones tableteadoras convencionales, empleando una mezcla o granulado que comprende la base de supositorio, el agente activo y un agente aglutinante tal como polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica en un disolvente.
10 Sin embargo, este proceso puede traducirse en supositorios con propiedades biofarmacéuticas o físicas insatisfactorias, por ejemplo, baja biodisponibilidad de agente activo, grietas y otros defectos debido a la oclusión de aire, etc.

Por lo menos algunas de estas desventajas son atribuibles a la presencia del agente aglutinante. Por ejemplo, la presencia de agentes aglutinantes tal como polivinilpirrolidona, puede elevar el punto de goteo de los supositorios resultantes a niveles insatisfactoriamente elevados y traducirse en una liberación de agente activo inadecuada o inconsistente.
25

sorprendentemente, se ha encontrado ahora que pueden producirse supositorios comprimidos sin los agentes aglutinantes, en el caso de que la etapa de compresión se efectue
30

a temperaturas suficientemente bajas.

En consecuencia, la invención proporciona, según uno de sus aspectos, un procedimiento de compresión para la producción de supositorios, caracterizado porque la base del supositorio y el agente farmacológicamente activo se comprimen a una temperatura de 10°C o inferior, en ausencia de agentes aglutinantes.

La temperatura de compresión preferida dependerá naturalmente de la masa particular del supositorio y del agente farmacológicamente activo empleado. No deberá ser tan elevada que los supositorios se peguen al troquel. En general, la temperatura es preferiblemente inferior a 5°C y especialmente de 0°C o inferior. Con preferencia, la temperatura de la prensa se encuentra en o por encima de -5°C y generalmente en o por encima de -10°C.

Adicionalmente, deberá ajustarse la humedad de la atmósfera circundante a la masa de supositorios, para evitar la condensación de agua o formación de hielo a la temperatura ambiente y a la temperatura de funcionamiento de la prensa. Dicha humedad puede ser de 5 a 50 % de humedad relativa del aire. Los valores preferidos pueden determinarse por medio de un diagrama de Mollier (véase Sucker, Fuchs y Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978).

La prensa puede ser una prensa convencional de una sola matriz o troquel o preferiblemente es una prensa de matrices múltiples, por ejemplo, una prensa rotativa. Esta prensa rotativa puede ser una prensa tableteadora convencional equipada con matrices adecuadamente conformadas y adaptada de manera que cualquier desarrollo de calor durante el ciclo de troquelado se elimine sustancialmente y la temperatura de la

masa a prensar permanezca en un valor por debajo de 10°C, y adaptada también de manera que pueda ajustarse la humedad relativa de la atmósfera circundante a la masa a prensar. Si se desea, la prensa puede ser de alta velocidad, por ejemplo, capaz de producir más de 50.000 supositorios por hora. De este modo, la prensa puede proporcionarse con medios para mantener la matriz de los supositorios a una temperatura de 10°C o inferior y con preferencia con control de la humedad.

Por otra parte, se proporcionan medios de refrigeración convenientes para la tolva de alimentación y para cualquier paleta agitadora presente.

Convenientemente, las superficies de las matrices y los troqueles están revestidos con un polímero tal como un hidrocarburo perfluorado, por ejemplo TEFLON (marca registrada) para reducir al mínimo la adhesión.

Los supositorios producidos según la invención pueden formularse a partir de las bases de supositorios usuales, por ejemplo, insolubles en agua. Dichas bases pueden ser grasas duras, por ejemplo mono- di- y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados de cadena recta (por ejemplo, C₁₀ a C₁₈). Ejemplos de estas grasas son, adecuadamente:

Witepsol (marca registrada), por ejemplo Witepsol H 15, suministrado por Dynamit Nobel, Alemania Occidental.

Suppocire (marca registrada), por ejemplo Suppocire Am ó AS2, suministrado por Gattefossé, Francia.

Novata (marca registrada), por ejemplo Novata BD, suministrado por Henkel GmbH, Alemania Occidental.

Alternativamente, pueden utilizarse los alcoholes Guerbet.

Como se ha indicado anteriormente, el procedimien

to según la invención se efectua en ausencia de agentes aglutinantes, por ejemplo derivados de celulosa y polímeros tales como polivinilpirrolidona (véase Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor 1971, p. 556 para otros ejemplos).

5 La masa de supositorios a prensar puede producirse, por ejemplo, mediante procesos de granulación en seco. El granulado puede prepararse, por ejemplo, prensando la masa a través de un tamíz de malla ancha, del orden de 0,5 a 2 mm. Una base de supositorio en polvo y el agente farmacologicamente activo, opcionalmente en forma pulverulenta, pueden mezclarse en
10 un recipiente refrigerado con agua fría, en un periodo de 15 minutos aproximadamente. A continuación, la mezcla puede amasarse calentando el recipiente con agua caliente, 40° aproximadamente, tras lo cual se forman terrones de material en general
15 grandes, en el espacio de un corto periodo de tiempo. Los terrones se ponen entonces generalmente a una temperatura de 28 a 30°C aproximadamente, tras lo cual se enfrían a unos 4°C y se granulan.

 Alternativamente, puede mezclarse de 70 a 90 %
20 aproximadamente del peso de la base de supositorio en polvo necesaria con el agente farmacologicamente activo en polvo, en una máquina amasadora. La base de supositorio restante puede fundirse y calentarse a unos 45°C y amasarse luego con este material. En el espacio de unos cuantos minutos se forma una masa
25 compacta de grandes terrones. Esta masa puede enfriarse a unos 4°C y granularse.

 Alternativamente, la base de supositorios puede granularse según se ha indicado anteriormente, en ausencia del agente farmacologicamente activo, el cual se mezcla entonces
30 finalmente en el granulado.

Según otro método, la base de supositorios, en forma de grandes terrones, puede molturarse a un diámetro inferior a 2 mm y mezclarse entonces con el agente farmacológicamente activo.

5 Los supositorios producidos según la presente invención pueden contener cualquier agente farmacológicamente activo que pueda administrarse por vía rectal, vaginal o ureteral. Dichos agentes activos incluyen antireumáticos, antibióticos, antiasmáticos, antihistamínicos, espasmolíticos, sedantes, 10 vasodilatadores, analgésicos, tranquilizantes y antiinflamatorios. Ejemplos de compuestos que pueden utilizarse como agentes activos incluyen los alcaloides ergot, por ejemplo, ergotamina y dihidroergotamina, otros alcaloides, por ejemplo belladona, derivados barbitúricos, tales como butalbital, derivados de 15 fenazona, tal como propifenazona, derivados de acetilsalicilatos, por ejemplo acetilsalicilato de calcio o sodio, derivados digitalis, por ejemplo, lanatóside C, cafeína, trietilperazina, bromuro de tropezilol, piperilona, derivados de quinazolina tal como procuazona, etc.

20 La cantidad de agente activo prensado dependerá naturalmente de su dosis eficaz, velocidad de absorción y de la masa de supositorio. En general, un supositorio preparado según la invención puede contener hasta 450 mg de agente activo por gramo de peso total del supositorio.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados. Cada supositorio pesa 2 gramos, salvo que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

30 Se mezclan 18,75 kg de propifenazona, 7,5 kg de butalbital y 3,75 kg de cafeína anhidra, se pasa a través de un

5. tamiz de malla 0,3 mm de ancho y se agita entonces durante 10 minutos junto con 70 kg de Witepsol H 15 en polvo en una máquina amasadora equipada con una camisa de refrigeración a través de la cual se pasa agua fría. La temperatura del agua se eleva a 40°C y la mezcla se formula durante 10 minutos para formar grandes terrones que tienen una temperatura final de 28 a 30°C. La masa caliente se extrae de la máquina amasadora y se enfría a 4°C. La masa fría se granula utilizando un tamiz de 1,6 mm de ancho de malla. El granulado se comprime en supositorios en una prensa rotativa a una temperatura de -10°C a +5°C y a una velocidad de 100.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 2

15. Se mezclan 30 kg de procuazona y 55 kg de Witepsol H 15 en polvo en una máquina amasadora. Esta masa se amasa con 15 kg de Witepsol H 15 fundido (temperatura 40-45°C aproximadamente) en unos 15 minutos. La masa se enfría a 4°C y se granula utilizando un tamiz de 1,6 mm de ancho de malla. El granulado se comprime como en el ejemplo 1 a una temperatura de -10 a 0°C, a una velocidad de 60.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 3

20. En la forma descrita en el ejemplo 1, se granulan y comprimen 18,75 kg de propifenazona, 7,5 kg de butalbital, 6 kg de cafeína anhidra, 0,08 kg de dihidroergotamina y 67,65 kg de Witepsol H 15, a una velocidad de 80.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 4

25. Este ejemplo se efectúa de forma análoga al ejemplo 1 utilizando Suppocire AS2 en lugar de Witepsol H 15. La velocidad de compresión es de 80.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 5

De forma análoga al ejemplo 1, se granula y comprime, a una velocidad de 70.000 supositorios por hora, 39,6 kg de acetilsalicilato de calcio y 60,4 kg de Witepsol H 15.

5

EJEMPLO 6

15 kg de procuazona y 85 kg de Novata Bd se granulan y comprimen de forma análoga al ejemplo 1, a una velocidad de 70.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 7

10

Se mezclan 18,75 kg de propifenazona, 7,5 kg de butalbital y 3,75 kg de cafeína anhidra, se tamiza (diámetro de ancho de malla: 0,25 mm) y se mezcla con 50 kg de Witepsol H 15. Esta mezcla se amasa con 20 kg de Witepsol H 15 fundido. La masa se formula en grandes terrones. La masa caliente se elabora adicionalmente en la forma descrita en el ejemplo 1 y se comprime por último a supositorios, a una velocidad de 60.000 supositorios por hora.

15

EJEMPLO 8

20

Se mezclan 0,105 kg de tartrato de ergotamina, 1 kg de ácido tartárico y 2,926 kg de lactosa y se prensa a través de un tamíz de 0,25 mm de ancho de malla. Por separado, se mezclan 0,0223 kg de belladora, 5 kg de butalbital, 0,0062 kg de ácido málico y 5,15 kg de cafeína anhidra y la mezcla se pasa a través de un tamíz de 0,35 mm de ancho de malla. Ambas mezclas se combinan en una amasadora con 84,7905 kg de Suppocire AM y se elabora adicionalmente como en el ejemplo 1, comprimiéndose por último a supositorios, cada uno de ellos con un peso de 1,95 g a una velocidad de 60.000 supositorios por hora, a una temperatura de -10°C a 0°C.

25

EJEMPLO 9

5 Como en el ejemplo 1 se granulan 70 kg de Witepsol H 15 sin la adición de agentes activos. El granulado resultante se mezcla con 30 kg de procuazona en un mezclador y se comprime a una temperatura a una temperatura de -10° a 0°C, para producir 50.000 supositorios por hora.

EJEMPLO 10

10 Se pasan 1,875 kg de propifenazona, 0,75 kg de butalbital y 0,375 kg de cafeina anhidra a través de un tamíz de 0,35 mm de ancho de malla, se mezcla con 7 kg de Witepsol H 15 que había sido molturado y pasado a través de una malla de 0,7 mm de ancho, y se comprime a una temperatura de -10° a 0°, a una velocidad de 50.000 supositorios por hora.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento de compresión para la producción de supositorios, caracterizado porque una mezcla de una base para supositorio y un agente farmacologicamente activo, se com-
prime a una temperatura de 10°C o inferior y en ausencia de
agentes aglutinantes.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la temperatura es de 5°C o inferior.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, ca-
racterizado porque la temperatura es de -10° a 0°C.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2
ó 3, caracterizado porque la base para supositorios es una grasa
dura.

15 5.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo
en una prensa de matríces múltiples de alta velocidad.

6.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações anteriores, caracterizado porque el agente farmaco-
logicamente activo es un alcaloide ergot.

20 7.- Procedimiento de compresión para la producción
de supositorios, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

25 Madrid,

SANDOZ A.G.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO

p. p. Firmado: Alejandro Celis López

11 APR. 1979