



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 J 3/08

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

(11)

**637 014**

<p>(21) Gesuchsnummer: 10194/78</p> <p>(22) Anmeldungsdatum: 29.09.1978</p> <p>(24) Patent erteilt: 15.07.1983</p> <p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1983</p>	<p>(73) Inhaber: Sandoz AG, Basel</p> <p>(72) Erfinder: Dr. Alain De Buman, Düringen Aldo Riva, Bern Prof. Dr. Heinz Sucker, Basel</p>
---	--

**(54) Verfahren zur Herstellung von Suppositorien.**

**(57) Verfahren zur Herstellung von Press-Suppositorien durch Verpressen von Arzneimittel und Suppositorienmassen enthaltenden Granulaten bei Presstemperaturen von -15 bis +15° C.**

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Suppositorien, dadurch gekennzeichnet, dass man Arzneimittel und Suppositorienmassen enthaltende Granulate bei Presstemperaturen von  $-15$  bis  $+15$  °C verpresst.

2. Verfahren zur Herstellung von Suppositorien nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Verpressen in einem Rundläufer durchführt.

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Suppositorien durch Verpressen von Arzneistoffen und Suppositorienmassen enthaltenden Granulaten.

Das Verpressen von Granulaten, die ausser Arzneistoffen und Suppositorienmassen keine weiteren Zusätze und auch keine Bindemittellösungen enthalten, ohne Zusatz von Presshilfsstoffen, zu Suppositorien war bisher nicht möglich. Überraschenderweise wurde gefunden, dass solche Granulate doch zu Suppositorien verpresst werden können, falls man die Verpressung bei Presstemperaturen im Bereich von  $-15$  bis  $+15$  °C, vorzugsweise von  $-10$  bis  $0$  °C, je nach Wirkstoffmischung, durchführt und hierbei eine relative Luftfeuchtigkeit von 5 bis 100%, je nach Raum- und Presstemperatur, einhält.

Die Bestimmung der jeweils angemessenen relativen Feuchtigkeit, die so gewählt werden soll, dass jede Wasserkondensation vollständig unterbleibt, erfolgt mit Hilfe des bekannten Mollier-Diagramms (siehe Sucker, Fuchs und Speiser «Pharmazeutische Technologie», Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978).

Vorzugsweise erfolgt das Verpressen in einem Rundläufer, dessen rotierender Teller, Füllschuh und Rührflügel kühlbar sind, so dass während des ganzen Pressvorganges die Presswärme sofort eliminiert und die Temperatur konstant im Bereich von  $-15$  bis  $+15$  °C je nach Wirkstoffmischung gehalten und dessen Pressraum auf die gewünschte relative Feuchtigkeit entsprechend der gewählten Presstemperatur gebracht werden können.

Bei der Herstellung der Granulate verwendet man als Suppositorienmassen übliche, auch für das Giessverfahren bekannte Suppositorienmassen, wie beispielsweise Gemische von Mono-, Di- und Triglycerinestern von pflanzlichen gesättigten Fettsäuren, die z.B. unter dem Namen Witepsol – Hersteller: Dynamit Nobel – oder Suppocire – Hersteller: Lab. Gattefoss – oder Novata – Hersteller: Firma Henkel – vertrieben werden.

Nach einer Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung des Granulats werden die pulverisierten Suppositorienmassen und die ebenfalls pulverförmigen Arzneistoffe in einen Knetter mit Kühlmantel gebracht und unter Kühlung mit kaltem Leitungswasser während ca. 15 Minuten innig gemischt. Unter Kneten wird die Mischung durch Einbringen von warmem Wasser mit einer Temperatur von circa  $40$  °C in den Kühlmantel leicht erwärmt, wobei innert kurzer Zeit ein Zusammenballen der Masse unter Bildung von groben Knollen stattfindet. Die auf einer Temperatur von 28 bis  $30$  °C befindliche Masse wird anschliessend auf  $4$  °C abgekühlt und durch ein Sieb von z. B. 1,6 mm Maschenweite granuliert.

Nach einer anderen Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung des Granulats werden ca. 80–90% der notwendigen pulverisierten Suppositorienmasse mit den pulverförmigen Arzneistoffen im Knetter gemischt und danach mit dem Rest (10–20%) der Suppositorienmasse, die bei  $45$  °C

geschmolzen wurde, angeknetet. Es bildet sich nach einigen Minuten eine kompakte Masse in Form von groben Knollen, die nach Abkühlen auf  $4$  °C durch ein Sieb von z. B. 1,6 mm Maschenweite granuliert wird.

5 Eine weitere Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, dass man die reine Suppositorienmasse wie oben beschrieben in ein Granulat überführt und dieses anschliessend mit der erforderlichen Arzneistoffmenge vermischt.

Mit Hilfe der erfindungsgemässen Suppositorien können 10 alle bisher mittels Suppositorien verabreichbaren Arzneistoffe verabreicht werden.

Ein Suppositorium mit einem Gewicht von 2 g kann bis zu 900 mg Arzneistoff enthalten.

15 In den nachfolgenden Beispielen wird die Erfindung näher beschrieben:

### Beispiel 1

18,75 kg Propyphenazon, 7,5 kg Butalbital und 3,75 kg wasserfreies Coffein werden gemischt, durch ein Sieb von 20 0,250 mm Maschenweite gesiebt und in einem Knetter mit Kühlmantel zusammen mit 70 kg gepulvertem Witepsol H15® (Dynamit Nobel GmbH) unter Kühlung mit kaltem Wasser 10 Minuten gerührt und gemischt. Dann wird die Temperatur des Kühlwassers auf ca.  $40$  °C erhöht. Unter 25 ständigem Rühren ballt sich die Mischung unter Bildung von groben Knollen zusammen. Dauer: ca. 10 Minuten. Temperatur der Mischung: ca.  $28$ – $30$  °C. Die noch warme Masse wird aus dem Knetter herausgenommen und auf  $4$  °C abgekühlt. Die kalte Masse wird durch ein Sieb von 1,6 mm 30 Maschenweite granuliert. Das Granulat wird auf einer Rundläufer-Komprimiermaschine bei einer Temperatur zwischen  $-10$  °C bis  $0$  °C gepresst. Gewicht der Suppositorien: 2 g. Leistung: 100 000 Suppositorien/Stunde.

### Beispiel 2

30 kg Proquazon und 55 kg gepulvertes Witepsol H15® werden in einem Knetter gemischt. Diese Mischung wird mit 15 kg geschmolzenem Witepsol H15® (Temperatur ca. 40 40– $45$  °C) angeknetet. Dauer des Knetens: ca. 15 Minuten. Die Masse wird auf  $4$  °C abgekühlt und durch ein Sieb von 1,6 mm Maschenweite granuliert. Das Pressen erfolgt bei 45 Temperaturen zwischen  $-5$  und  $+5$  °C. Gewicht: 2 g. Leistung: 60 000 Suppositorien/Stunde.

### Beispiel 3

18,75 kg Propyphenazon, 75 kg Butalbital, 6 kg wasserfreies Coffein, 0,08 kg Dihydroergotaminmethansulfonat 50 und 67,65 kg Witepsol H15® werden wie im Beispiel 1 granuliert und gepresst. Bewicht: 2,0 g. Leistung: 80 000 Suppositorien/Stunde.

### Beispiel 4

55 Wie Beispiel 1, aber unter Verwendung von Suppocire® AS2 (Etablissements Gattefoss S.A.) anstelle von Witepsol H15®. Leistung: 80 000 Suppositorien/Stunde.

### Beispiel 5

39,6 kg Calciumcarbasalat und 60,4 kg Witepsol H15® werden wie im Beispiel 1 granuliert und gepresst. Gewicht: 2 g. Leistung: 60 000 Suppositorien/Stunde.

### Beispiel 6

65 15 kg Proquazon und 86 kg Novata® BD (Henkel GmbH) wie im Beispiel 1 granuliert und gepresst. Gewicht: 2 g. Leistung: 70 000 Suppositorien/Stunde.

**Beispiel 7**

18,75 kg Propyphenazon, 7,5 kg Butalbital und 3,75 kg wasserfreies Coffein werden gemischt, gesiebt (Sieb 0,25 mm Maschenweite) und mit 50 kg Witepsol H15® in einem Kne-  
ter gemischt. Diese Mischung wird mit 20 kg geschmolzenem  
Witepsol H15® angeknetet. Die Masse ballt sich zu groben  
Stücken zusammen. Die noch warme Masse wird aus dem  
Kne-ter herausgenommen, auf 4 °C abgekühlt und durch ein  
Sieb von 1,6 mm Maschenweite granuliert. Das Pressen er-  
folgt bei Temperaturen zwischen -10 und 0 °C. Gewicht:  
2 g. Leistung: 60 000 Suppositorien/Stunde.

**Beispiel 8**

Ergotamintartrat 0,105 kg, Weinsäure 1 kg und Lactose  
2,926 kg werden gemischt und durch ein Sieb von 0,25 mm  
Maschenweite gesiebt. Separat werden 0,0223 kg Bellafolin,  
5 kg Butalbital, 0,0062 kg Apfelsäure, 5,15 kg Coffein ge-  
mischt und durch ein Sieb von 0,35 mm Maschenweite ge-  
siebt. Die beiden Mischungen werden zusammen mit

84,7905 kg Suppocire AM (Etablissements Gattefosse) in ei-  
nem Kne-ter gemischt und wie im Beispiel 1 weiterverar-  
beitet. Temperatur: -10 bis -5 °C. Gewicht: 1,950 g. Lei-  
stung: 60 000 Suppositorien/Stunde.

**Beispiel 9**

70 kg Witepsol H15® werden wie im Beispiel 1 granuliert.  
Das erhaltene Granulat wird mit 30 kg Proquazon in einem  
Mischer gemischt und gepresst. Temperatur: 0 bis 5 °C. Ge-  
wicht: 2 g. Leistung: 50 000 Suppositorien/Stunde.

**Beispiel 10**

1,875 kg Propyphenazon, 0,75 kg Butalbital und 0,375  
kg wasserfreies Coffein werden durch ein Sieb von 0,35 mm  
Maschenweite gesiebt, mit 7 kg gemahlenem Witepsol H15®  
(Sieb 0,7 mm Maschenweite) gemischt und gepresst. Tem-  
peratur: -10 bis 0 °C. Gewicht: 2 g. Leistung: 50 000 Sup-  
positorien/Stunde.