



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente declaración y según el contenido de la Memoria adjunta.

RAN 4600/29K

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(21) NÚMERO	465667	(18) A I
(22) FECHA DE PRESENTACION			

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
640.654 - 640.612	15-12-75	todas U.S.A.
640.655 640.651	" " "	
640.610 640.653	" " "	
641.068 640.652	" " "	
640.609		
640.608		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	nº 454.207 del 14 Diciembre 1976

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN SISTEMA PARA PRODUCIR FORMAS DE DOSIFICACION UNITARIAS SÓLIDAS, FARMACEUTICAS"

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES) August STURZENEGGER - Arthur Roman MLODOZENIEC - Edward SOLOMON LIPINSKY - Arthur H. GOLDBERG - William Elmore GARDNER - Dennis Joseph DABAL - Joseph James WILLIAMS - Jim MILLS ADAMS - Lawrence Samuel WHITE - Robert BRUCE REIF

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

Resumen del invento.-

- Formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una lámina comestible en la que se deposita, al menos parcialmente, un medicamento en partículas, después de lo cual se elaboran y acaban las láminas transformándolas en formas de dosificación sólidas y elegantes desde un punto de vista farmacéutico, exentas de medicamento en sus superficies exteriores. Las formas de dosificación del invento tienen una consistencia tal que impide la liberación del medicamento, la cual puede ser regulada de conformidad con especificaciones rigurosas. Tales formas se preparan mediante un equipo automático de gran velocidad, y el proceso de su fabricación se caracteriza por hacerse análisis no destructivos para control de la calidad y por llevarse a cabo una evaluación de la eficiencia, ambos de los cuales se realizan en línea e integrándolos en el proceso de fabricación. El presente invento abarca determinados aparatos y procedimientos de fabricación.

20. Antecedentes del invento.-

- Las formas sólidas de dosificación unitaria que se administran oralmente conocidas hasta ahora en la industria farmacéutica se dividen en general en dos formas básicas: pastillas y cápsulas. Hay muy diversas clases de pastillas y cápsulas conocidas en la industria farmacéutica, tales como, por ejemplo, las que liberan el medicamento en los intestinos, las que por medio de varios mecanismos liberan el medicamento durante un largo período de tiempo, las efervescentes, etc. En general, tales for --

mas clásicas de dosificación, sólidas y que se administran oralmente, presentan una serie de inconvenientes.

- Primero, las formas clásicas de dosificación unitaria, sólidas, para vía oral, presentan el inconveniente de contener cada una, mezclado con el ingrediente activo, una pluralidad de diversas sustancias denominadas "aditivos farmacéuticos terapéuticamente inertes o atóxicos". Tales aditivos están comprendidos en las categorías conocidas de diluyentes, excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, estabilizadores, amortiguadores, agentes de conservación, etc. Aunque estos aditivos se consideran indispensables en el arte de preparar compuestos farmacéuticos, su uso plantea, sin embargo, problemas que deben ser resueltos teniendo en cuenta el costo, el tamaño y el peso finales de la unidad de dosificación, así como otros factores semejantes. Además, cada uno de los aditivos debe ser evaluado antes de su utilización, para determinar sus posibles incompatibilidades con los medicamentos presentes. Por otra parte, algunos de esos aditivos, como por ejemplo los lubricantes, pueden presentar problemas en relación con la disponibilidad biológica del ingrediente activo. También hay que tener en cuenta la presencia de tales aditivos en los procedimientos de análisis empleados para someter a examen la potencia, etc., de la forma de dosificación acabada.

Una segunda desventaja importante que tienen las formas sólidas de dosificación unitarias, administradas por vía oral, conocidas en el arte, estriba en que los procedimientos existentes para someterlas a examen destruyen

la forma de dosificación, por lo que solo es posible someter a examen un pequeño porcentaje de las formas que se fabrican. Es, por lo tanto, sabido en el arte que dentro de un determinado lote de formas de dosificación puede haber una considerable variación, pues la desviación media de la dosificación, eficacia, etc. de cada lote se determina mediante el análisis de un número relativamente pequeño de muestras.

5. El concepto mismo de lote es desventajoso en el caso de las formas sólidas de dosificación anteriores; ya desde el punto de vista de la designación, el control y la evaluación de los lotes.

10. El presente invento tiene por objeto unidades de dosificación sólidas destinadas principalmente a la ingestión oral, las cuales pueden producirse en grandes cantidades y a alta velocidad y que, debido a que su preparación se efectúa según un procedimiento único en la industria farmacéutica, no presentan los inconvenientes antes citados de que adolecen las formas sólidas de dosificación administradas por vía oral actualmente existentes, es decir, las pastillas y las cápsulas. El procedimiento es muy ventajoso por las razones siguientes: suprime la necesidad de fijar requisitos para los lotes como los que se conocen corrientemente; permite que se realicen continuamente análisis en línea de la potencia; así como evaluaciones en línea de la eficacia de las formas de dosificación a medida que se producen; posibilita la importante supresión de la necesidad de mezclar aditivos farmacéuticos clásicos con los medicamentos, exceptuados los deslizantes que pueden

15.

20.

25.

5. sor necesarios para facilitar el deslizamiento de los polvos y/o algunas otras sustancias ventajosas para la acción del producto y produce formas de dosificación unitarias, elegantes desde el punto de vista farmacóuticos, que pueden ser preparadas para que liberen el medicamento a un determinado ritmo y que pueden liberar el medicamento con mayor rapidez que las pastillas y las cápsulas actualmente existentes. En resumen, las formas de dosificación del invento proporcionan la seguridad de que una mayor proporción de una cantidad de medicamento medida con mayor precisión será facilitada/en un tiempo regulado de manera más precisa después de la ingestión que en el caso de las actuales unidades vendidas en el comercio.
10. ^{al organismo}

15. Las formas de dosificación unitarias para ingestión oral del presente invento presentan algunas ventajas importantes, la principal de las cuales es que son considerablemente aptas para aplicarlos procedimientos en línea durante operaciones de fabricación automatizadas y de alta velocidad. Además, las formas de dosificación del presente invento son ventajosas en el sentido de que el medicamento que contienen es liberado para su absorción con una uniformidad excepcional para un gran número de unidades de dosificación. Además, las unidades de dosificación del invento pueden ser fabricadas de modo que liberen, después de haber sido ingeridas, el medicamento en un período de tiempo más corto que el que es posible en el caso de las formas sólidas de dosificación administradas oralmente que existen en la actualidad. Por consiguiente, la consistencia de las unidades de dosificación del invento es superior tanto
- 20.
- 25.

para contener el medicamento cuanto para liberarlo a fin de que sea absorbido por el organismo.

En lo que respecta a la anterior clase de formas, merecen mencionarse las siguientes publicaciones, que ver-

5. san sobre formas sólidas de dosificación distintas de las formas clásicas. La patente estadounidense nº 3.444,858, de Russell, extendida el 20 de mayo de 1969 describe un vehículo para administrar oralmente medicamentos que comprende una tira de substancia gelatinosa que contiene el medicamento, la cual está dividida en secciones, cada una de las cuales está unida a la próxima por ligamentos fácilmente desgarrables. Para utilizarlo, basta separar una sección de la tira y ponerla en la boca.
- 10.

- Una segunda publicación digna de mención es un artículo publicado en el New England Journal of Medicine, volumen 289, nº 10, págs. 533-5 (1973). En dicho artículo se describe un medio para suministrar en gran escala un medicamento anticoncepcional a las mujeres en la República de China. Según dicho método, una hoja de papel de carboximetilcelulosa, coloreado e hidrosoluble, es tratada con una solución de sustancias progestativas y estrógenas. Luego se perfora la hoja y se la corta en tiras. Se embala el medicamento en una tira de 22 "cuadrados" que se separan de la tira rompiéndolos y se ingieren diariamente. Este método deja la substancia medicamentosa al descubierto en la forma final de dosificación, lo que presenta el inconveniente de una posible contaminación o inactivación del medicamento una vez que se abre el embalaje. Además, al no estar normalizadas completamente, las tiras perforadas pue-
- 15.
- 20.
- 25.

den ser rotas de manera desigual por las perforaciones y dar lugar a distintas dosificaciones.

- Cabe citar, por último, la Patente estadounidense nº 3.625,214 de Higuchi et al., del 7 de diciembre de 1971, en la que se describe una forma de dosificación utilizada para liberar los medicamentos de manera regular, es decir, sostenida. La forma de dosificación consta, fundamentalmente, de un medicamento que contiene martix, con el cual se reviste un substrato que luego se arrolla en espiral hasta adoptar el aspecto dinámico de "un rollo de jalea". Una vez ingerido, el medicamento es liberado por una gradual erosión de las capas exteriores del substrato y por difusión a partir de las paredes laterales en que hay medicamento no recubierto. No se indica si las formas de dosificación del invento pueden ser objeto de fabricación farmacéutica en grandes cantidades. Tampoco se citan los medios por el que las formas de dosificación del invento pueden ser convertidas en productos acabados, elegantes desde un punto de vista farmacéutico.

- En claro contraste con lo expuesto en tales publicaciones, las unidades de dosificación del presente invento son completamente unitarias; pueden someterse a exámenes analíticos no destructivos durante su fabricación farmacéutica en gran cantidad; están exentas fundamentalmente de aditivos que puedan interferir con su eficacia; no contienen medicamentos no recubiertos y tienen una mejor consistencia contra la liberación del medicamento, lo que aumenta su eficacia.

Breve exposición del invento.-

Formas sólidas de dosificación unitarias principalmente para administración oral, que comprenden una lámina comestible de papel o de substancias poliméricas, o de ambos, en los cuales se deposita, al menos parcialmente,

5. uno o más medicamentos, exentos básicamente de aditivos mezclados con él, la cual lámina es objeto de elaboración para darle una forma ingerible, aceptable desde un punto de vista farmacéutico y cosmético, y se sella de modo que no quede ningún medicamento sin envolver. Las formas de dosificación unitarias se preparan mediante procedimientos de fabricación farmacéutica en grandes cantidades, para lo cual se utilizan en algunos casos nuevos aparatos. El proceso de fabricación comprende medios para someter, en línea, a exámenes no destructivos las formas de dosificación a fin de determinar la cantidad de medicamento que ha sido depositada en la lámina antes de la elaboración de las formas y verificar de este modo la eficacia de las unidades de dosificación acabadas de acuerdo con parámetros físicos.

Descripción detallada del invento.-

20. El presente invento tiene por objeto formas sólidas de dosificación unitarias, principalmente para ingestión oral, que presentan ventajas en ciertos aspectos en comparación con las actuales formas sólidas de dosificación de ingestión oral, es decir, las pastillas y las cápsulas.
25. En primer lugar, dado que las unidades de dosificación del invento están exentas substancialmente de los aditivos farmacéuticos clásicos se economizan materias primas y procedimientos de fabricación, así como se eliminan las incompatibilidades ocasionadas por la presencia de tales substan-

5. cias. Hay que hacer aquí una distinción entre las láminas del invento que pueden considerarse como un aditivo y las sustancias tales como las sustancias de relleno, los aglutinantes y otras sustancias semejantes que se mezclan con los medicamentos en las formas sólidas de dosificación clásicas.

10. En segundo lugar, como las formas sólidas de dosificación unitarias del invento se preparan continuamente y se someten, en línea, a procedimientos analíticos no destructivos, quedan suprimidos los requisitos de fabricación por lotes conocidos actualmente, con lo que se consigue reducir substancialmente el costo de fabricación y se mejora substancialmente el control de la calidad respecto de las unidades de dosificación acabadas. Otra ventaja es que

15. las operaciones de fabricación realizadas según el invento comprenden medios para transmitir información desde la estación donde se ejecutan las pruebas hasta los procedimientos de fabricación que la preceden inmediatamente, lo que permite la realización de correcciones y ajustes en línea.

20. Tales medios facilitan la supresión de un pequeño número de unidades de dosificación de entre cualquier número de las mismas designado lote de fabricación, es decir, desde la lectura positiva que precede inmediatamente a una lectura negativa hasta la siguiente lectura positiva. La designación y supresión de cantidades tan pequeñas de formas de

25. dosificación evitan así la inutilización del conjunto, y aportan tanto una ventaja de carácter económico en comparación con los actuales procedimientos de fabricación farmacéutica, como una mejora del control de la calidad, so -

- bre todo en términos de ingrediente activo en las formas de dosificación acabadas. En el procedimiento normal, las formas de dosificación del invento se fabrican constituyendo lotes en función del tiempo, o sea que un "lote" de formas de dosificación está constituido por el número de formas elaboradas entre dos momentos determinados. Se considera que este concepto es exclusivo de la industria farmacéutica. Se advertirá, sin embargo, que en todo procedimiento farmacéutico habrá que efectuar alguna prueba destructiva a fin de comprobar la eficiencia del producto acabado. Los procedimientos del invento requieren, sin embargo, que tales pruebas se realicen en un grado mucho menor que en el caso de los procedimientos de fabricación ordinarios. Es más importante todavía el hecho de que tales procedimientos destructivos, es decir, la evaluación de la eficiencia, se llevan a cabo en línea con el sistema de realimentación de la información, lo que permite obtener las ventajas que se mencionaron antes sobre los procedimientos no destructivos.
5. En tercer lugar, las unidades sólidas, administradas oralmente, del procedimiento son exclusivas en el sentido de que difieren de las pastillas y cápsulas corrientes en la presentación, la forma, la textura, etc. y, por lo tanto, tienen la ventaja de que se pueden identificar fácilmente. Además, los procedimientos en línea, no destructivos, de hacer pruebas y las operaciones continuas de fabricación del presente invento facilitan el embalaje de las formas de dosificación unitarias del presente invento en recipientes individuales, por ejemplo, en tiras
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

de plástico transparente para un embalaje tipo ampolla, con lo que se economizan gastos de manipulación y de equipo.

- En cuarto lugar, la exactitud con que se preparan las formas sólidas de dosificación del presente invento, es decir, la uniformidad con que se deposita el medicamento en la lámina y la precisión con que se configuran las unidades finales, junto con las características satisfactorias de la lámina misma, permite que las formas de dosificación se ajusten fácilmente a especificaciones rigurosas en lo que respecta al tamaño, la configuración, la liberación del medicamento, etc. Las formas de dosificación del invento poseen también una excelente estabilidad y pueden incorporarse a ellas medicamentos que son conocidos como susceptibles de ser dañados por la humedad, puesto que en ciertas ejecuciones del presente invento se deposita el medicamento sobre la lámina mediante deposición electrostática, lo que consigue una casi total ausencia de humedad capaz de provocar una reacción perjudicial. Además, cuando las formas del presente invento se fabrican mediante una estratificación en varias capas laminares, los medicamentos que son conocidos en la industria de preparar compuestos farmacéuticos como químicamente incompatibles, pueden depositarse en capas alternas de la lámina. Este procedimiento estabiliza eficazmente la combinación de tales medicamentos sin que haya necesidad de recurrir a medidas tan poco atractivas desde el punto de vista económico como el revestimiento de una o más de tales sustancias incompatibles con material aislante, la mezcla de tales medicamentos con
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25

- aditivos estabilizadores, la deposición de tales medicamentos en capas separadas que luego se unen por presión, etc. Mediante la aplicación de uno de los procedimientos, a saber, la deposición electrostática de un medicamento
5. en forma de polvo deshidratado sobre la lámina y la incorporación de medicamentos potencialmente incompatibles en capas alternas de láminas, las formas de dosificación del invento pueden emplearse ventajosamente para administrar preparados efervescentes.
10. Las formas sólidas de dosificación, de administración oral, del presente invento son también originales en el sentido de que el medicamento contenido en ellas queda completamente encerrado en el interior de la forma de dosificación, y en muchos casos no se aplica revestimiento alguno a la forma de dosificación acabada. Esto
15. representa una ventaja económica más a favor de las formas de dosificación del invento en comparación con las pastillas ordinarias, que tienen que ser revestidas para aislar el medicamento.
20. Si bien las formas de dosificación preparadas según los procedimientos del presente invento están destinadas principalmente a ser administradas por vía oral, también se contempla la preparación de formas de dosificación adecuadas para que sean administradas por vía rectal, vaginal, o por una y otra al mismo tiempo. Es inmediata -
25. mente perceptible para los expertos en farmacología, la posibilidad de modificar el tamaño de la lámina y los procedimientos de fabricación que se describen más adelante, al objeto de producir formas de dosificación del tamaño y

configuración deseados. También habría que proceder probablemente a ciertas modificaciones de la composición de la lámina para conseguir la clase y el ritmo deseados de liberación del medicamento. Se han hecho pruebas de inserción rectal y vaginal de formas sólidas de dosificación según el invento sin que se haya producido substancialmente ninguna irritación local.

Como se dijo antes, las nuevas unidades de dosificación según el invento pueden ser preparadas y "estructuradas" a fin de conseguir cualquier ritmo de liberación, incluido un ritmo sostenido o constante. Aparte de la velocidad de liberación, las unidades de dosificación según el invento se caracterizan porque la liberación es de una uniformidad excepcional para un gran número de unidades de dosificación - diez mil o más. Según el presente invento, la velocidad de la liberación puede variarse mediante la acción sobre diversos factores, como por ejemplo, el espesor de la lámina, su composición, la existencia de una envuelta externa o el sellado exterior de la lámina elaborada y su composición, el grado de estanqueidad con que se la fabrica, etc. Por ejemplo, una composición con un alto contenido de carboximetilcelulosa sódica se desintegrará normalmente con lentitud en el jugo gástrico. Las formas de dosificación preparadas a partir de tales láminas por el plegado en abanico que se describe más adelante, se abrirán o desplegarán al contacto del jugo gástrico, liberando con gran rapidez el medicamento que se halle dispuesto en las caras internas de las mismas, más rápidamente que en el caso de las pastillas y cápsulas clásicas actualmente

- existentes. Pero si tales formas de dosificación plegadas en abanico se sellaran por los bordes plegados con sustancias como por ejemplo la etilcelulosa, el acetatoftalato de celulosa o la zeína, que impedirían su apertura en el jugo gástrico, el medicamento se suministraría por erosión gradual de la lámina, liberándose así el medicamento de manera constante y sostenida. Dado que las formas de dosificación preparadas de conformidad con el presente invento pueden liberar el medicamento con una rapidez mayor que las formas de dosificación actualmente existentes, a saber, las pastillas y las cápsulas, una tal liberación representa la realización preferida del presente invento.

Los dibujos anexos son en síntesis los siguientes :

15. La figura 1 representa un diagrama sinóptico de todo el proceso de fabricación, en el que se indican los puntos de inspección.

La figura 2 es una representación esquemática de un sistema apto para llevar a cabo el proceso representado en 1.

20. La figura 3 es una representación esquemática de una instalación para ejecutar la técnica del arrollamiento para elaborar formas de dosificación.

25. Las figuras 4, 4A y 5 ilustran las técnicas de formación rotativa y de laminación para elaborar formas de dosificación.

Las figuras 6A-6D ilustran el acabado y el sellado que se aplican en la técnica del plegado en abanico que se emplea en la elaboración de las formas de dosifica-

ción.

- Las figuras 7 y 8 son ilustraciones gráficas del proceso de liberación de la sustancia activa de las formas de dosificación según el invento en comparación con el de la forma sólida de dosificación ordinaria, o sea, una cápsula.
- 5.

LA LAMINA

- Las láminas capaces de ser utilizadas para depositar en ellas medicamentos de conformidad con el presente invento deben satisfacer una gran diversidad de criterios físicos y químicos para que sean aceptables para la ejecución del invento. Tales criterios son en síntesis los siguientes :
- 10.

- La lámina no debe ser tóxica, debe ser comestible y no debe producir una sensación desagradable en la boca. Además, preferentemente, la lámina se autodestruye o puede ser degradada por los jugos o enzimas del organismo. Sin embargo, la lámina puede ser de una sustancia indestructible que es eliminada rápidamente por el cuerpo. De preferencia la lámina es hidrófila y se desintegra rápidamente en agua. Estas propiedades no deben ser afectadas desfavorablemente por el pH del jugo gástrico y, preferentemente, deben ser mejoradas por el mismo.
- 15.
- 20.

- La lámina debe ser totalmente inerte al medicamento que se deposite en ella y, al disolverse en el jugo gástrico, no debe liberar ninguna sustancia que pueda ser incompatible con el medicamento.
- 25.

La lámina debe ser estable durante largos períodos de tiempo en condiciones de elevada temperatura y de

humedad relativamente alta y, en general, debe ser un medio pobre para el desarrollo de microorganismos.

5. La lámina debe tener una resistividad adecuada, para que el medicamento en polvo (normalmente dotado de propiedades dieléctricas) pueda ser depositado en ella electrostáticamente.

10. La lámina debe tener la propiedad de la deformabilidad y propiedades mecánicas, es decir, debe poseer la suficiente elasticidad para que se la pueda estirar o moldear hasta un grosor que esté comprendido entre 0,025 mm y 0,25 mm aproximadamente, y debe tener una buena resistencia a la tracción y a la rotura, así como una buena resistencia al plegamiento cuando ello sea necesario para aplicar alguno de los procedimientos de fabricación que se describen más adelante.

15. La superficie de la lámina debe facilitar que se lleven a cabo las clases de procedimientos analíticos, en línea, de fabricación que se describen más adelante, ser apta para ser revestida y para retener el medicamento en polvo dispuesto en ella electrostáticamente o de otro modo, así como para la impresión.

20. La lámina debe poderse sellar rápidamente mediante procedimientos de sellado por líquidos o térmicos como los que se conocen en el ramo. El sellado debe ser efectivo; sin embargo, a niveles de humedad y de temperatura que no afecten negativamente al medicamento contenido en la forma de dosificación. Además, la lámina debe tener una resistencia aceptable a la inflamabilidad, a fin de que tolere las operaciones de sellado.

- En algunos casos, la lámina debe poseer "memoria", es decir, debe tener la suficiente elasticidad para que en contacto con el jugo gástrico invierta rápidamente el proceso de su elaboración y se "abra" liberando el medicamento para que éste pueda ser absorbido. Por "abrir" se entiende que, por ejemplo, si la forma de dosificación está fabricada por plegamiento en abanico, se abra como un fuelle; si está fabricada por arrollamiento, se desenrolle, etc.
- 5.
10. La lámina debe tener otras propiedades, como por ejemplo, poseer un olor y sabor satisfactorios que sean percibidos por los expertos en farmacia.
- Como se dijo antes, las láminas empleadas en el presente invento son preferiblemente hidrosolubles o susceptibles de dispersión en agua.
- 15.
- Hay dos mecanismos básicos por el que las láminas del presente invento se elaboran de modo que puedan autodestruirse al ponerse en contacto con el agua o el jugo gástrico. En primer lugar, la lámina puede contener partículas de sustancias como, por ejemplo, la caseína, la gelatina, etc., que se hinchan al contacto con el agua, lo que causa la ruptura de la lámina. En segundo lugar, la composición de la lámina puede contener sustancias hidrosolubles y sustancias insolubles en agua.
- 20.
25. Al ponerse en contacto con el agua, los constituyentes solubles de la composición se disuelven y los insolubles se precipitan causando la ruptura de la lámina.

El último procedimiento para romper la lámina no es tan rápido como el primero. Entre los ingredientes hidrosolubles figuran la metilcelulosa y otras sustancias semejantes, y entre los hidrosolubles, la etilcelulosa y otras sustancias semejantes.

5.

Las composiciones de las láminas que se utilizan para elaborar las nuevas formas de dosificación según el presente invento son básicamente de dos clases, poliméricas y de papel.

10.

Las composiciones poliméricas comprenden por lo general :

a) una o más sustancias orgánicas formadoras de película,

b) uno o más plastificantes,

15.

c) modificadores, es decir, otros ingredientes optativos con ciertas composiciones, como desintegrantes, cargas, etc.,

d) uno o más disolventes transitorios.

Las composiciones de papel comprenden por lo

20.

general :

a) uno o más materiales fibrosos,

b) uno o más modificadores no fibrosos, o sea otros ingredientes optativos con ciertas composiciones, por ejemplo una o más sustancias orgánicas formadoras de película, desintegrantes, cargas, etc.

25.

c) un disolvente transitorio.

El compuesto que forma la película de las láminas poliméricas del presente invento comprende una subs-

tancia orgánica formadora, atóxica, conocida en farmacia, o una mezcla de varias de tales sustancias, como por ejemplo los almidones y dextrinas naturales o modificados químicamente, algunas proteínas, como la gelatina, derivados celulósicos, como la carboximetilcelulosa de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, etc., otros polisacáridos, como la pectina, la acacia, la goma xántica, la goma de guar, la algina, etc., sustancias sintéticas, como la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, etc. Las sustancias formadoras de película son, preferentemente, la hidroxipropilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica. Aunque la concentración del componente formador de película de la lámina polimérica no es particularmente importante para la ejecución del invento, se ha encontrado que es preferible una concentración del 5 % en peso al 95 % en peso, aproximadamente, y que es lo más preferible una concentración comprendida entre el 40 % en peso y el 90 % en peso, aproximadamente.

Las sustancias formadoras de película citadas antes ilustran también el componente formador de película de los preparados de papel para las láminas del presente invento cuando dicho componente está presente. Las sustancias formadoras de película preferidas de los preparados de papel de la lámina son también la hidroxipropilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica. Tampoco se considera decisiva la concentración del ingrediente formador de película en los preparados de papel de la lámina del invento. Sin embargo, cuando dicho ingrediente está presente para actuar como ligante o desintegrante del material fi -

broso, no debería exceder de alrededor del 40% en peso, preferentemente de alrededor del 2% en peso a alrededor del 20 % en peso y, lo más preferible, de alrededor del 4% en peso a alrededor del 10 % en peso.

5. Los ingredientes fibrosos de los preparados de papel de la lámina del invento pueden ser cualesquiera fibras naturales o artificiales de las que pueden obtenerse en el comercio, que deberán ser atóxicas como resultado de una prueba apropiada. Cabe citar como ejemplos de tales fibras el algodón, el lino, la celulosa, la celulosa modificada sintéticamente, el rayón, la proteína vegetal texturada, el colágeno, etc.

15. Para asegurar que existen la formabilidad y las propiedades mecánicas necesarias, las láminas utilizadas en la práctica del invento contienen una cantidad efectiva de ingrediente plastificante. Tal ingrediente puede incluir uno o más miembros del grupo de plastificantes conocidos por el arte de la combinación farmacéutica, como por ejemplo la glicerina, los polisorbatos, como el polisorbato 80, el polisorbato 60, ciertas mezclas de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos saturados, etc.
20. Es preferible que la cantidad de tales plastificantes presente esté comprendida entre alrededor del 1% en peso a alrededor del 60% en peso, preferentemente de alrededor del 10% en peso a alrededor del 50% en peso de la composición de la lámina.
- 25.

Tanto las láminas poliméricas como las de papel pueden contener uno o más dosintogranes, como los que se conocen como clásicos en el ramo del papel disponible,

como diversos almidones, caseínas, gelatinas, etc. Las láminas según el invento deberían contener de alrededor del 0% en peso a alrededor del 40% en peso, preferentemente de alrededor del 5% en peso a alrededor del 20% en peso de desintegrante, según la composición de la lámina.

5. Además, ambas clases de preparados para la lámina pueden contener una o más sustancias de relleno o cargas que se conocen en el ramo como clásicas. Tales ingredientes incluyen, por ejemplo, sustancias opacificadoras de relleno, como el dióxido de titanio, la creta, el caolín y otras semejantes; la celulosa microcristalina, el carbonato cálcico y otras semejantes. Se advertirá que algunos de los ingredientes enumerados pueden actuar de diversos modos y, por lo tanto, están comprendidos en más de una de las categorías enumeradas antes. Por ejemplo, el carbonato cálcico puede actuar como un opacificador y como un dispersante, algunos almidones pueden actuar como ligantes y como desintegrantes, etc.
- 10.
- 15.

20. Además, tanto el compuesto polimérico como el de papel pueden contener uno o más ingredientes modificadores que afecten las propiedades eléctricas, mecánicas y ópticas o la permeabilidad de las láminas preparadas con ellos. Entre tales ingredientes cabe citar como ejemplos un electrolito, como el cloruro sódico, el cloruro potásico, etc., agentes activos sobre la superficie, como el sulfocianato sódico de dioctilo y otros semejantes. Las láminas pueden contener también ingredientes optativos, como colorantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, agentes de conservación, etc.
- 25.

5. Por último, en la mayor parte de los casos, las dos clases de compuestos contendrán un agente transitorio, como por ejemplo agua, ciertos disolventes orgánicos, como el alcohol etílico o combinaciones de tales disolventes, o sea una mezcla hidroalcohólica que se eliminará durante la preparación de la lámina.

Entre los ejemplos concretos de composiciones según el presente invento cabe citar los siguientes :

10. Películas poliméricas que se autodestruyen en un medio acuoso debido a la presencia de agentes de hinchazón

	<u>Ingredientes</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
	I Hidroxipropilcelulosa	45,69
	Acacia	19,44
15.	Gelatina extrafina solubilizada	32,08
	Sulfocianato de dioctilo y sodio solución acuosa al 75 %	0,09
	Dioxido de titanio	1,94
	Lecitina	<u>0,75</u>
20.		100,00
	II Almidón refinado	33,06
	Carboximetilcelulosa	33,06
	Propilenglicol	33,06
	Benzoato sódico	0,55
25.	Acido sórbico	<u>0,28</u>
		100,00
	III Hidroxipropilmotilcelulosa	55,19
	Acetato ftalato de celulosa	2,99

	<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
	Almidón de maíz	28,66
	Propilenglicol	9,87
	Dioxido de titanio	1,52
5	Sulfocianato de dioctilo y sodio	1,52
	Lecitina	<u>0,25</u>
		100,00
	IV Hidroxipropilmetilcelulosa	64,00
	Acetato ftalato de celulosa	3,10
10.	Carbonato cálcico	21,74
	Propilenglicol	9,06
	Dióxido de titanio	0,91
	Sulfocianato de dioctilo y sodio	0,91
	Lecitina	<u>0,30</u>
15.		100,00

Las composiciones I y IV pueden sellarse mediante calor y presión. La composición IV se autodestruye en un medio acuoso debido a la presencia de agentes poliméricos insolubles.

20. Las composiciones de papel preferidas según el invento comprenden desde aproximadamente el 70 % en peso hasta aproximadamente el 99 % en peso; preferentemente desde aproximadamente el 90% en peso hasta aproximadamente el 96 % en peso, de fibra, por ejemplo, fibras de madera dura o de madera blanda, o de mezclas de ambas; desde
25. aproximadamente 1 % en peso hasta aproximadamente 30% en peso, preferentemente desde aproximadamente el 4% en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de un desintegrante seleccionado entre el grupo formado por la carboximetil-

- celulosa de sodio, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la polivinilpirrolidona y la goma guar y desde aproximadamente el 0% en peso hasta aproximadamente el 5% en peso, preferentemente desde aproximadamente el 0% en peso hasta aproximadamente el 2% en peso de un agente tensoactivo, como el polisorbato 80, el sulfocianato de dioctilo y sodio, el laurilsulfato sódico, etc. la capacidad de las sustancias citadas para actuar como desintegrantes en los preparados de papel se considera inesperada, dado que en los casos en que utilizan sustancias de este grupo en la fabricación de papel se hace en diferentes cantidades y cumplen una función diferente. Por ejemplo, la carboximetilcelulosa sódica se viene utilizando en la fabricación del papel en pequeñas cantidades, es decir, 0,1 % en peso o menos, a fin de que ayude a dispersar las fibras cuando se forma el papel. En clara contraposición, se ha descubierto que la carboximetilcelulosa sódica o las otras sustancias enumeradas antes, al añadirlas en grandes cantidades, o sea, hasta el 30% en peso después de que la lámina de papel se haya formado pero mientras esté todavía húmeda, actúan como desintegrantes. El momento en que se adicionan estas sustancias es decisivo para su actuación como desintegrantes. Los desintegrantes se adicionan preferentemente en el disolvente que se utiliza para preparar la lámina de papel. Se ha hallado que al añadir los desintegrantes citados antes a la láminas en las condiciones aquí descritas, tales desintegrantes revisten las fibras. Cuando la forma de dosificación acabada entra en contacto con el agua, el desintegrante se
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

hinchas, forzando a las fibras a romper la lámina. Si hay agentes tensioactivos, éstos actúan intensificando la penetración del agua en el desintegrante, favoreciendo así la ruptura.

5. A las láminas empleadas de conformidad con el invento se les da forma mediante procedimientos clásicos de la industria, por ejemplo, los empleados en la industria del papel o en la de fabricación de películas. Así, por ejemplo, se pueden moldear las láminas en un sustrato adecuado, como Mylar, acero inoxidable, papel del empleado para facilitar la extracción de moldes, etc. Luego se hacen secar las láminas, por ejemplo, en un horno con circulación de aire a presión. La temperatura del aire de secado y la duración del secado dependen de la clase de disolvente utilizado, como es sabido en la industria. La mayor parte de las láminas que aquí se contemplan se hacen secar, sin embargo, a una temperatura comprendida entre 25° y 105° aproximadamente, de preferencia entre 60° y 90° aproximadamente.
- 10.
- 15.
20. Un segundo procedimiento para formar las láminas poliméricas que es clásico en el ramo es el de la extrusión. Es preferible utilizar este procedimiento con las láminas en que el ingrediente formador de la película es un almidón alimenticio modificado, hidroxipropilcelulosa u otro polímero extrusionable. Se considera que los aspectos mecánicos para la extrusión, por ejemplo, el equipo que hay que utilizar, la fuerza de extrusión, la forma y la temperatura del orificio, son conocidos por los expertos del ramo y que pueden ser modificados de una manera con-
- 25.

cida para hacer que las láminas tengan las características físicas que se describen más abajo.

- Las láminas de papel del objeto del invento se preparan con máquinas como las corrientemente utilizadas en la fabricación de papel, por ejemplo, las máquinas Fourdrinier para fabricar papel. El grosor y la anchura de la lámina deben ser, sin embargo, uniformes en todos los casos. El grosor de las láminas debe ser entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 milésimas de pulgada (desde aproximadamente 0,003 mm hasta aproximadamente 0,03 mm), preferentemente desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 4,5 milésimas de pulgadas (desde aproximadamente 0,38 mm hasta aproximadamente 0,123 mm) Una anchura conveniente para tales láminas es 12 pulgadas (30 cm), aunque la anchura de la lámina no es particularmente decisiva para la ejecución del invento. Sin embargo, dado que las nuevas formas de dosificación según el invento son especialmente aptas para ser fabricadas a alta velocidad, las láminas deberían producirse en gran cantidad, por ejemplo 15,000 pies o más, y podrían almacenarse, por ejemplo, enrolladas en tubos o en carretes.

- En el diagrama sinóptico de la figura 1 se representa todo el sistema del proceso de fabricación en grandes cantidades de las diversas clases de formas de dosificación descritas en la presente. El bloque 10 de la figura 1 representa la producción de láminas mediante preparados como los citados más arriba. Mientras se produce la lámina o poco después, se la somete a una inspección (bloque 11 de la figura 1) en la que se realizan varios

- exámenes, que pueden hacerse por medios automáticos en parte o enteramente, a fin de asegurarse de la integridad de la lámina, como se describe con mayor detalle más adelante. Hay que señalar, sin embargo, que las inspecciones de la lámina pueden efectuarse mientras se está formando la lámina o en cualquier momento conveniente posterior, ya sea con medios asociados con el aparato que confecciona la lámina, ya sea con otro aparato, y de hecho tal inspección podría tal vez realizarse también en otro lugar.
- 5.
10. El ingrediente activo que hay que depositar en la lámina se prepara para ser utilizado en recipientes como el que se representa, en general, en 23 de la figura 2, que ilustra, en gran parte en forma esquemática, los diversos aparatos adecuados para realizar las diversas fases de fabricación que se representan en la figura 1. El ingrediente activo preparado se hace pasar a una instalación indicada, en general, en 23 de la figura 2, donde se reduce el tamaño de las partículas del ingrediente activo y se controlan, como se indica en 12 de la figura 1. Aunque
- 15.
- 20 esta fase se expondrá más detalladamente más abajo mediante esta fase 13 y el aparato representado en 23 se persigue el objetivo de conseguir un flujo uniforme para que se pueda hacer una deposición exacta y uniforme (bloque 4 de la figura 1) del ingrediente activo sobre la lámina, lo
- 25.
- que se representa en 24 de la fig. 2. Debe señalarse que el ejemplo de sistema que se representa en la fig. 2 corresponde al depósito de partículas secas en la lámina en estado seco. Queda entendido, sin embargo, que la invención comprende también la deposición en estado húmedo de

ingrediente activo sobre la lámina. La Figura 2 ilustra también esquemáticamente en 21 una ejecución del invento en la que se elabora la lámina y se la almacena para ser utilizada posteriormente, o sea, que la inspección se efectúa (Fase II de la figura 1); por ejemplo, cuando la lámina se desenrolla de un cilindro de almacenamiento 20. Quede bien entendido que la inspección puede llevarse a cabo antes de que la lámina sea enrollada y almacenada, así como donde y como se indica en 21 de la Figura 2, o ambas cosas al mismo tiempo. La inspección de la lámina se describe más detalladamente más abajo.

Por lo que respecta más concretamente a los medios de inspección 21, existen diversos procedimientos para inspeccionar la lámina no revestida. Para evaluar y cuantificar los agujeros, los defectos y la integridad física de la lámina se combinan un rayo laser de exploración y un fotodetector. El sistema puede ser tanto de la modalidad de transmisión como de la de reflexión. Un rayo laser continuo de helio-neón es dirigido a través de la lámina por medio de un espejo sobre un galvanómetro. La posición del espejo se controla eléctricamente a fin de localizar la posición de cualquier defecto que pueda tener la lámina. La luz reflejada o transmitida es detectada mediante un fotodiodo lineal emplazado detrás de un filtro de interferencia al objeto de excluir la luz (parásita) de la sala. La electricidad producida se utiliza para contar el número de defectos y determinar sus dimensiones y su distribución a lo largo de la lámina. Esto se lleva a cabo analizando la señal que sale del detector mediante

un analizador de alturas y longitudes de impulsos.

- Otro procedimiento para inspeccionar la lámina a velocidades considerablemente mayores de la misma consiste en utilizar una serie de fotodiodos dispuestos en el sentido transversal de la lámina.
- 5.

- Cada fotodiodo tiene su propio sistema detector de umbral y su lógica digital que permite una caracterización de la posición y el tamaño de las imperfecciones de baja resolución. La señal producida se puede procesar para obtener la distribución y la localización aproximadas de los defectos de la lámina.
- 10.

- El grosor físico de la lámina se mide mediante una serie paralela de transportadores de lámina montada sobre cojinetes de precisión. Tales cilindros contactan la lámina y están conectados con transductores que detectan electrónicamente la posición con una precisión de por lo menos 1/10.000 de pulgada. Un sistema semejante para medir el grosor físico puede consistir en sensores neumáticos que flotan encima de la lámina sobre una película fija de aire. Este sistema tiene la ventaja de no estar en contacto directo con la lámina.
- 15.
- 20.

- El grosor másico (peso por unidad de superficie) o peso básico de las láminas se determinan utilizando un medidor por rayos X o beta, que no contacta directamente la lámina. La absorción está relacionada con el espesor de la lámina. Un sistema alternativo consiste en utilizar la resistencia eléctrica existente entre dos electrodos que contactan los transportadores de la lámina para determinar el peso básico de las láminas con un con-
- 25.

tenido de humedad conocido.

- El análisis en línea del contenido de humedad puede efectuarse por uno o más de los siguientes procedimientos. Primero, el alto contenido dieléctrico del agua
5. permite que la determinación sensora de la humedad se efectúe mediante la absorción directa de microondas y mediante detectores dieléctricos constantes de radiofrecuencias. La cantidad de humedad de la lámina puede también determinarse mediante la medición de la conductancia de
10. baja frecuencia. La absorción infrarroja espectrofotométrica permite aplicar un procedimiento de medición de la humedad totalmente independiente. Además, la absorción óptica de longitudes de onda de la zona de 1-2micrometros
15. posibilita determinar con precisión la humedad en una región del espectro en que la lámina examinada es relativamente transparente.

- Después de pasar por los medios de inspección
- 21, la lámina es guiada por un dispositivo adecuado de rodillos, representados en la figura 2, para hacerla pasar
20. cerca del aparato 24, que deposita el ingrediente activo sobre la lámina. Inmediatamente después del aparato depositador se encuentran unos medios 25, que están representados esquemáticamente, los cuales llevan a cabo un análisis/inspección en línea, por ejemplo, en cuanto a la
25. uniformidad del contenido de ingrediente activo de la lámina revestida, la cual consta preferentemente de una sola capa antes de que se proceda al internamiento del ingrediente activo.

Un procedimiento preferido de llevar a cabo el

análisis no destructivo, en línea, del ingrediente activo depositado en las láminas es la absorción de rayos X. En este procedimiento se hacen pasar rayos X hipoenérgicos, elegidos de modo que se ajusten a la capacidad de absorción de los átomos depositados en la lámina, a través de la lámina revestida. La absorción de los rayos X está relacionada con la absorción por parte del ingrediente activo más la absorción propia de la lámina. Siempre que el ingrediente activo se deposite en la lámina mediante un proceso de revestimiento húmedo puede emplearse este procedimiento de análisis, tanto antes como después del secado.

Como la absorción total de rayos X es producida tanto por la lámina como por el ingrediente activo y por su revestimiento, es preciso determinar separadamente la absorción de la lámina. Esto se realiza con un medidor por rayos beta o con un espectrofotómetro de infrarrojos. En la medición por rayos X se consigue una mayor detección del ingrediente activo cuando éste contiene átomos con números atómicos más elevados. El manantial de rayos X puede ponerse en resonancia haciendo variar el voltaje acelerador para que se adecue a la capacidad de absorción de muchos átomos de interés.

También puede emplearse la espectrofotometría de reflectancia al objeto de analizar en línea, no destructivamente, el ingrediente activo depositado. La espectrofotometría de reflectancia se utiliza en la zona próxima al ultravioleta para determinar la cantidad de ingrediente activo depositada. Esta técnica puede emplearse

con cualquier ingrediente activo sólido que sea capaz de absorción óptica en una zona de longitud de onda conveniente.

- También puede emplearse la espectrofotometría
5. de transmisión para efectuar el análisis no destructivo, en línea, del ingrediente activo depositado sobre la lámina. Se selecciona una combinación de manantial luminoso conveniente, de elemento monocromático y de detector para las longitudes de onda en que el ingrediente activo absorbe selectivamente. Ello debe hacerse en una zona espectral en que la lámina misma no absorba demasiado fuertemente. Para la lámina del invento tales zonas del espectro son las casi infrarrojo y la del grupo funcional. Se utiliza un sistema de exploración rápida de longitudes de onda a fin de que explore la pequeña zona de longitudes de onda que interesa. Para reducir los parásitos, se toma la media temporal de la señal del detector en varias exploraciones. Luego se procesan los datos de la señal para obtener una primera derivación de transmisión respecto de la longitud de onda y mejorar así la detección. Se procede de igual manera respecto de otras zonas de longitud de onda en correspondencia con otros componentes del sistema. De este modo se puede determinar simultáneamente el contenido de agua y el peso básico de la lámina, así como el contenido de ingrediente activo.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

Otro procedimiento para analizar la cantidad de ingrediente activo depositada es el de la fluorescencia molecular. Se obtiene radiación de excitación en la zona del ultravioleta o zona visible del espectro mediante una

adecuada combinación de filtros. La fluorescencia procedente del ingrediente activo es detectada mediante una combinación de filtro-detector de banda amplia ajustada al valor máximo de la fluorescencia. Gracias a un filtro de bloqueo se elimina la energía de excitación. El detector empleado en este procedimiento es, preferentemente, un contador de fotones que cuenta los impactos fotónicos uno a uno, con lo que se consigue una gran capacidad de detección y de linealidad con bajos niveles de iluminación. Al emplear este procedimiento de análisis hay que tomar precauciones para impedir la fotodegradación del ingrediente activo causada por la radiación de excitación.

La lámina revestida puede almacenarse durante algún tiempo o, preferentemente, ser llevada directamente a medios de fabricación (fase 16 de la figura 1) y de formación unitaria (fase 17 de la figura 1) para elaborar formas de dosificación. Tales medios se representan en la figura 2 como una serie de cuchillas 26 para cortar la lámina en varias tiras continuas, y los siguen medios 27 de fabricación y de formación unitaria por laminación, es decir que se apilan las tiras continuas hasta formar una pila continua que se somete a prensado y a la formación unitaria definitiva de conformidad con el invento según se describe más adelante.

Se procede luego al acabado y al embalaje de las formas de dosificación unitarias mediante aparatos apropiados que se representan esquemáticamente en 28 y 29 de la figura 2, para su posterior distribución. En conexión con esta fase se efectúa una inspección adecuada (por

- ejemplo en 30 de la figura 2). La inspección final de las unidades de dosificación individuales tiene por finalidad verificar el tamaño, la forma, la integridad, la identidad, la presencia de una impresión y su corrección, y el contenido de ingrediente activo. Todas estas inspecciones se llevan a cabo en forma no destructiva, excepto la del contenido de ingrediente activo. Para analizar el contenido de ingrediente activo y la eficacia de éste se toma de la línea de producción una muestra de unidades de dosificación que sea estadísticamente representativa y se la analiza destructivamente para determinar su potencia y su eficacia, como por ejemplo sus características en cuanto a disolución, mediante espectrofotometría de soluciones, la cual es objeto de exposición más adelante.
- 5.
- 10.
15. Para inspeccionar el tamaño, la forma, la integridad, la identidad y la existencia de impresión y la corrección de ésta puede emplearse un sistema de exploración óptico. Este comprende un manantial luminoso adecuado y una matriz de fotodetectores o una cámara de televisión. Las señales del sistema óptico se procesan mediante una computadora. Se hace uso de algoritmos adecuado para determinar la aceptabilidad de las unidades de dosificación. Otro método se basa en la comparación de la imagen de la muestra con la imagen estándar según una técnica de "enmascaramiento" de imágenes.
- 20
- 25.
- Otro procedimiento de efectuar una inspección total consiste en la transformación óptica de la imagen de la unidad de dosificación. El espectro de transformación Fourier, el espectro de energía u otra transformación

adecuada es objeto de comparación con una transformación semejante de una unidad de dosificación estandar por medio de una computadora.

- Antes de la fase de acabado se lleva a cabo la
5. fase 19 (figura 1) de análisis on línea de la uniformidad de disolución y de contenido, para lo cual se emplean aparatos dispuestos adecuadamente y que no se representan, los cuales pueden comprender un proceso de datos por computadora, o por medios centrales semejantes o por medios
 10. lógicos. Un mecanismo de muestreo aleatorio procede a apartar una sola unidad de dosificación cada vez de la línea de producción, al ritmo de 25 a 120 unidades por minuto, preferentemente de 40 a 60 unidades por minutos. Cada unidad se transfiere secuencialmente a un dispositivo automático
 15. corriente de pesar donde es pesada por medios no destructivos y se almacena la información correspondiente. Las unidades seleccionadas aleatoriamente se colocan secuencialmente en un sistema corriente de análisis automático. Se remueve la unidad de dosificación en un solvente
 20. adecuado para el ingrediente activo a una velocidad conveniente. La cantidad de ingrediente activo disuelta en t_j menos la cantidad disuelta en t_i dividida por $t_j - t_i$ proporciona la velocidad de disolución. El intervalo de tiempo adecuado ($t_j - t_i$) se ha ologido previamente y será diferente para cada medicamento. Un intervalo de tiempo
 25. adecuado puede variar de 5 segundos a 2 minutos o más. La muestra se agita luego durante un período de tiempo suficiente para que permita la disolución de todos los ingredientes activos, después de lo cual se analiza el di -

- solvente para determinar el contenido de ingrediente activo. La cantidad de ingrediente activo encontrada en este análisis, más las cantidades halladas en t_1 y t_2 , de la muestra da la cantidad total existente en la forma de dosificación. Esta información también es registrada y almacenada. Si el peso, el grosor, la velocidad de disolución y el resultado del análisis del contenido de medicamento están comprendidos en límites previamente definidos, se considera que las unidades son satisfactorias. En caso contrario, las unidades producidas desde el comienzo del análisis negativo hasta el próximo análisis positivo se someten a cuarentena para una nueva evaluación posterior.

- Como se puede ver en la figura 1 se prevén más funciones de verificación, las cuales se han de ejecutar según el presente invento como se describe más adelante. En lo que respecta a la fase de inspección de la lámina, se prevé, por ejemplo, que la supervisión continua tenga por objetivo verificar el color, el grosor, la continuidad, la sujeción y cualquier clase de defecto de la lámina. Tales funciones pueden efectuarse mediante instrumentos electrónicos y/o ópticos, así como mediante la observación ocular.

- La operación de inspección de la lámina comprende la colocación de una "banderita" sobre la misma en donde se detecte un defecto. Se pueden disponer también aparatos adicionales que, al detectarse un defecto en la lámina, produzcan una impresión, ya que sea automáticamente, ya sea por control operacional, en la cual se indique la existencia de alguna clase de defecto en la lámina a una determinada distancia de su lugar de producción, y en la que se especifique

la clase de defecto, como un agujero, una mancha negra, una imperfección, etc.

5. Los medios para producir la impresión pueden consistir en el mismo aparato que pone las banderitas. Tal aparato se considera clásico en la fabricación e inspección de tejidos, por ejemplo, a excepción de que la manipulación e inspección de la lámina se realiza en el caso del ejemplo, según procedimientos propios de la industria manufacturera.
10. Además, el grosor de la lámina se mediría mediante el mismo aparato de inspección clásico u otro aparato de inspección clásico adicional. Esto podría llevarse a efecto mediante una presentación visual, lo que implicaría la existencia de un operador, o bien podría hacerse por medio de un dispositivo lógico en el que estuvieran programados los límites superior e inferior de la lámina, de modo que cuando el grosor de la lámina no estuviese comprendido dentro de dichos límites se efectuara también una impresión y se pusiese una banderita sobre la lámina como se expuso antes.
15. Una modalidad del aparato para medir el grosor de la lámina podría ser un aparato medidor por rayos X o beta o cualquier dispositivo semejante que midiese el grosor de la lámina.
20. En lo que respecta a la fase 13 de la figura 1 relativa a la reducción del tamaño de las partículas y al control del flujo, se prevé que se efectúen las funciones de verificación que se exponen más adelante. Pese a que la lámina misma haya sido verificada en cuanto a la existencia de defectos y al grosor antes de que se depositase el
- 25.

- medicamento, se prevé según el invento que se efectúe una verificación semejante después de que se haya depositado el ingrediente activo (o los ingredientes activos) sobre la lámina. Por ejemplo, podría aplicarse también en este
5. caso un medidor por rayos X para determinar el grosor de la lámina cargada, el cual, en comparación con el grosor de la lámina descargada que se hubiese determinado previamente permitiría calcular la cantidad de ingrediente activo depositado en la lámina. Además, en el presente invento
10. se prevén también medios efectivos de verificación de la masa a fin de determinar la cantidad de ingrediente activo depositado en la lámina. Queda entendido que la inspección de la eficiencia de la lámina revestida podría llevarse a cabo haciéndola pasar de nuevo por el mismo aparato que
15. efectúa la inspección de la lámina en relación con la fase 11 de la figura 1.

- El sistema para depositar el ingrediente activo (referencia 14 de la figura 1) se controla por retroalimentación a partir de los resultados del análisis en línea
20. del contenido de ingrediente activo. Por ejemplo, se utilizan señales eléctricas procedentes del analizador (digital o analógico) en línea, el cual analiza la carga de ingrediente activo (peso de ingrediente activo por unidad de superficie de lámina revestida) que forma parte de un sistema de retroalimentación (referencia 15 de la figura 1) que
25. sirve para controlar la cantidad de ingrediente activo que se aplica a la lámina. Tales señales devueltas se introducen, por ejemplo, en una minocomputadora, la cual emite una señal correctora adecuada para el dispositivo que efectúa

la deposición. La señal correctora hace que se incremente o se disminuya la carga dentro de un estrecho intervalo de valores situado alrededor del valor objeto. Por ejemplo, cuando la deposición se hace en seco el polvo del ingrediente activo es introducido en el dispositivo que lo deposita sobre la lámina. En tal caso la señal correctora se utiliza para controlar la velocidad de la alimentación y, por lo tanto, la carga de ingrediente activo.

- 5.
10. Cuando la deposición es húmeda, la señal correctora puede utilizarse, por ejemplo, para modificar la cantidad de preparado para revestimiento que se aplica a la lámina. Se modifica, por ejemplo, la distancia entre los rodillos de medición o entre una cuchilla de medición y los rodillos de aplicación a fin de hacer variar la carga de ingrediente activo. En el caso de revestimiento por rodillos de giro inverso se modificada la velocidad de rotación de los rodillos de aplicación para hacer variar la carga de ingrediente activo. Otro procedimiento de control en el caso de la deposición húmeda consiste en modificar
- 15.
20. la concentración de ingrediente activo del líquido de revestimiento. Dos preparados líquidos con concentraciones diferentes de ingrediente activo se mezclan en las debidas proporciones para obtener la concentración correcta; la relación entre los dos preparados puede modificarse luego
25. para controlar con precisión la carga de ingrediente activo.

Deposición del medicamento sobre la lámina.

Los procedimientos para "incorporar" el ingrediente activo en las nuevas formas de dosificación del pre-

sente invento difieren radicalmente de los procedimientos para incorporar ingredientes activos en las formas de dosificación clásicas, a saber, las pastillas, las cápsulas, las grageas, los supositorios, etc. Si bien las técnicas y los equipos utilizados en los procedimientos del invento pueden variar algo, el objetivo primordial es conseguir uniformidad en materia de deposición, es decir, que el ingrediente activo se deposite sobre la superficie móvil de la lámina de modo excepcionalmente uniforme. El procedimiento de deposición de ingrediente activo empleado según el presente invento es exclusivo y presenta cierto número de ventajas respecto de los procedimientos de fabricación que se emplean comunmente en la industria farmacéutica.

Dado que el ingrediente activo se deposita sobre la superficie de una lámina comestible, o substancialmente sobre la superficie de una tal lámina, la cual se elabora luego de modo que la internalice completamente, es innecesario mezclar excipientes farmacéuticos, sustancias de relleno, agentes de conservación u otras sustancias semejantes con el ingrediente activo, por lo que se consigue la supresión de los correspondientes costos y, lo que es más importante, la eliminación de una causa de posibles incompatibilidades y de problemas de control de la calidad. La lámina según el presente invento se carga con un revestimiento uniforme de ingrediente activo y se la divide luego en formas de dosificación individuales por subdivisión lineal o geométrica, consiguiéndose una uniformidad en la concentración de ingrediente activo contenida en un gran número de unidades de dosificación que es substancialmente

- superior a la de los requisitos en materia de lotes actualmente vigentes en la industria farmacéutica. En clara contraposición, los procedimientos de fabricación que se emplean hasta ahora en la industria farmacéutica hacen necesario que los ingredientes activos y los aditivos farmacéuticos terapéuticamente inertes sean preparados en grandes cantidades y se subdividan volumétricamente para introducirlos en las cápsulas o comprimirlos en las pastillas.
5. Gracias al procedimiento de fabricación según el presente invento es, por lo tanto, posible reducir el exceso de ingrediente activo necesario para asegurar una dosificación conforme a las etiquetas, el cual pasa desde el nivel actualmente aceptado de 5% en peso a 10% en peso hasta de 1% en peso a 5 % en peso, lo que proporciona una economía substancial, sobre todo cuando se preparan sustancias activas muy costosas, como ciertas hormonas y antibióticos.
10. Por último, el procedimiento para depositar o cargar el ingrediente activo sobre la lámina según el presente invento posibilita efectuar pruebas continuas, en línea, no destructivas, de la dosificación mediante parámetros físicos, lo que incrementa la uniformidad en lo que respecta a la cantidad de ingrediente activo contenido en un gran número de formas de dosificación.
- 15.
- 20.

25. El ingrediente activo puede depositarse sobre la lámina en forma húmeda o seca, siendo preferible esta última. En ambos casos el ingrediente activo puede depositarse sobre la lámina en forma húmeda o seca, siendo preferible esta última. En ambos casos el ingrediente activo se deposita en una forma susceptible de análisis que se

- describo más adelante, es decir, en forma de partículas finas. El tamaño de las partículas es submicrométrico y puede estar comprendido también en el estrecho intervalo de 1 a 100 micras. Hasta ahora se había considerado que las
5. partículas submicrométricas eran demasiado finas para elaborar con ellas pastillas farmacéuticas sin que previamente fuesen sometidas a procesos tales como la granulación por el que se incrementa considerablemente el tamaño de las partículas y en los que se añade también excipientes al ingrediente activo. La tecnología según el invento facilita el
10. uso de tales partículas ultrafinas sin que haya necesidad de emplear tales técnicas ni de adicionar excipientes. El ingrediente activo se deposita en forma de revestimiento muy uniforme sobre la lámina mientras ésta se desplaza en
15. un sistema automatizado de fabricación.

- El procedimiento preferido para depositar el ingrediente activo sobre la lámina cuando el ingrediente activo es seco, es la deposición electrostática en forma de polvo mediante técnicas generalmente conocidas en ciertos sectores industriales no farmacéuticos. Por lo general, este
20. procedimiento exige que la lámina pase a través de un campo electrostático en una cámara adecuada. El ingrediente activo dividido en finas partículas se introduce en la cámara mediante, por ejemplo, una corriente de aire a presión y se deposita sobre la lámina al pasar sobre un rodillo cargado con signo opuesto. Salta a la vista que esto es una gran simplificación. No obstante, aparatos mediante los que se obtiene dicho resultado son conocidos en ciertos ramos industriales no farmacéuticos, como en la fabrica -
- 25.

- ción de adhesivos y papeles adhesivos. Es evidente que para conseguir una deposición eficaz, la lámina debe tener una resistividad que permita que se depositen sobre ella las partículas dieléctricas. Se han citado antes los aditivos que pueden estar presentes en el preparado de la lámina para incrementar las propiedades eléctricas adecuadas que debe tener la misma. Se ha encontrado en algunos casos que, antes de depositar electrostáticamente el polvo de ingrediente activo es necesario revestir la lámina con una
5. substancia que incremente la adhesión del polvo a la misma. Entre tales sustancias tenemos, por ejemplo, la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa. Las sustancias destinadas a incrementar la adherencia pueden aplicarse a la lámina de manera conocida, por ejemplo, en forma de una solución en un disolvente transitorio, como el agua, y procediendo a su secado, por ejemplo, con aire caliente. La aplicación de un revestimiento a la lámina para asegurar la adhesión de la sustancia activa va seguido inmediatamente del revestimiento o "carga" en línea de la lámina con la
10. sustancia activa. Luego se activa el adhesivo para ligar las partículas de sustancia activa a la lámina. Esto se lleva a cabo mediante la aplicación de calor, presión, humedad o una combinación adecuada de estos factores a la lámina cargada. Además de la deposición electrostática en
15. forma de una nube de polvo, el ingrediente activo dividido en partículas puede revestirse sobre la lámina en estado seco mediante revestimiento electrogasdínamico en forma de polvo. Según este procedimiento, las partículas de ingrediente activo se cargan eléctricamente mediante una descar-
- 20.
- 25.

- ga en corona y se las introduce en una cámara aislada eléctricamente arrastrándolas mediante una corriente de gas. La lámina entra en esta cámara y se la hace pasar sobre una superficie metálica que está conectada a tierra y que está cargada con una polaridad de signo opuesto a la de la nube de partículas u otras substancias. El campo eléctrico existente entre las partículas y la superficie metálica atrae a aquéllas hacia la lámina y las deposita sobre ella.
- 5.
10. Según el presente invento, la lámina puede revestirse también con el ingrediente activo en forma de una solución de medicamento firmemente dividido, es decir, en forma de suspensión coloidal. El líquido empleado para la solución puede ser agua, un disolvente orgánico, por ejemplo etanol o un disolvente hidroalcohólico. Un procedimiento preferido para cargar el ingrediente activo en estado líquido sobre una lámina en movimiento es el de la deposición electrostática mediante rociamiento por chorro. Este procedimiento consiste en dosificar la solución o suspensión que contiene el ingrediente activo en un aparato que proyecta un chorro de microgotitas concentrado sobre una determinada zona de la lámina mediante un campo electrostático de extensión definida. Este procedimiento ha dado muy buenos resultados para disponer sobre la lámina pequeñas cantidades de ingrediente activo, como en el caso de hormonas o enzimas. Se entiende por pequeñas cantidades, substancias activas que se dosifiquen normalmente en cantidades inferiores a 1 miligramo.
- 15.
- 20.
- 25.

Aparte de la deposición mediante rociamiento por

- chorro, el ingrediente activo también puede depositarse sobre la lámina mediante algunas otras técnicas de revestimiento conocidas en otros ramos industriales que pueden aplicarse para revestir un substrato con un líquido. Por ejemplo, puede hacerse pasar la lámina de papel debajo de un rodillo que está inmerso en un baño de fluido saturante. A medida que la lámina pasa por el rodillo, el exceso de fluido es eliminado de la lámina mediante otro rodillo, un chorro de aire, una barra de goma, una varilla de alambre enrollado, o sea, una barra de Meier, etc. En este caso penetra algo de la solución en la lámina, sobre todo si el solvente utilizado para solubilizar el ingrediente activo o para formar una suspensión con él es el mismo o semejante al empleado para formar la lámina de papel.
5. El objeto del presente invento es depositar el ingrediente activo sobre la superficie de la lámina, pero puede producirse alguna penetración en la lámina, ya sea al emplear un líquido transitorio para el ingrediente activo, ya sea al aplicar calor y/o presión a la lámina para sellarla. La experimentación en esa esfera, por ejemplo líquidos transitorios permitirá determinar el porcentaje de sustancia activa depositada sobre la lámina que puede ser absorbido por ésta. Una vez conocido ese parámetro se puede ajustar adecuadamente el aparato de hacer exámenes en línea descrito en la presente. En el caso de que la lámina absorba una cantidad apreciable de sustancia activa será necesario que haya una lámina descargada, es decir, desprovista de ingrediente activo en la superficie externa de la unidad de dosificación, a fin de evitar toda
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

pérdida de ingrediente activo por exposición a la influencia de factores deteriorantes, tales como el aire y la humedad. Esto se conseguirá mediante modificaciones evidentes del proceso de fabricación que se describe más adelante.

5.

Como se ha dicho antes, una de las ventajas evidentes de las formas de dosificación del presente invento es que la substancia activa terapéuticamente se puede disponer en formas estables de dosificación sin ser mezclada

10.

con excipientes farmacéuticos corrientes que de ordinario están presentes en las formas de dosificación clásicas en cantidades que superan con creces a la cantidad de substancia activa. Hay que señalar sin embargo que puede ser

15.

necesario depositar en las láminas pequeñas cantidades de substancias inertes junto con la substancia activa de conformidad con el invento según se expuso más arriba. Por ejemplo, cuando la substancia activa se deposita sobre la lámina en seco puede mezclarse con ella una pequeña cantidad de un deslizante, es decir, desde aproximadamente 0 %

20.

en peso hasta aproximadamente 10 % en peso, preferentemente desde aproximadamente 1/4 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso de la substancia activa. El deslizante tiene por finalidad el facilitar el flujo del polvo de substancia activa por el aparato depositador. Entre los deslizantes adecuados cabe citar, por ejemplo, los preparados de sílice finamente divididos en partículas, como el sílice coloidal vendido bajo la marca Cab-O-Sil por la Cabot Corp., Boston, Massachusetts, el talco, los preparados de almidón divididos en partículas finas, por ejemplo, DriFlo de la

25.

National Starch, Inc., etc. La adición de un deslizante y la cantidad de éste que se agrega dependerán, naturalmente, de la estructura cristalina y de las propiedades de fluidez de la sustancia activa. En algunos casos puede mez-

5. clarse un agente de conservación con la sustancia activa, pero de ordinario ello no es necesario cuando la sustancia activa se deposita en seco. El presente invento prevé también la mezcla de las sustancias adhesivas citadas antes con la sustancia activa cuando ésta se aplica en estado líquido, y cuando tanto la sustancia adhesiva como la sustancia activa sean compatibles con el mismo líquido de soporte. Sin embargo, cuando la sustancia activa se deposita sobre la lámina en seco se emplean muchas veces las sustancias adhesivas como se describió antes al objeto de incrementar la adherencia a la lámina. Cualquiera que sea el caso, las sustancias adhesivas pueden estar presentes desde 0% en peso hasta aproximadamente 100% en peso, preferentemente desde 0% en peso hasta aproximadamente 30 % en peso calculado sobre la base del peso de tales medicamentos.
- 10.
- 15.
- 20

La cantidad de sustancia activa depositada sobre la lámina según el presente invento variará de acuerdo con la dosificación de tal sustancia, de la superficie de la lámina que haya que revestir, del grosor del revestimiento, etc. Otros factores que influyen sobre la cantidad de medicamento que se deposita sobre la lámina son el procedimiento que se emplea para depositarlo, los parámetros impuestos por el proceso de fabricación que se describe más adelante y la sensibilidad del equipo para hacer exámenes que se

25.

utilice. Sin embargo, la cantidad de substancia activa depositada en todos los casos es tal que cuando la lámina cargada se fabrica y se forman las unidades, cada una de éstas contendrá una dosis terapéutica eficaz de dicha substancia.

5. Por ejemplo, cuando el análisis de la uniformidad de la deposición del medicamento se efectúa por espectro - fotometría según técnicas de recuento de fotones para medir la absorción ultravioleta de la substancia activa de la lámina, el grosor del revestimiento de la substancia activa no puede exceder de 0,005 centímetros. La cantidad de substancia activa depositada sobre la lámina se expresa siempre en miligramos o microgramos por centímetro cuadrado de lámina. Esto se determina para la superficie total de la lámina, aunque en muchos casos es necesario dejar un margen de lámina sin revestir para poder sellar la forma de dosificación. La capacidad de las láminas para recibir e interiorizar en ellas la substancia activa según el invento se expresa como el factor de conversión de la lámina (FCL) y se calcula mediante la siguiente fórmula :

20.
$$\frac{\text{Superficie de la lámina expuesta al medicamento}}{\text{Superficie máxima de la forma de dosificación final}} = \text{Factor de conversión de la lámina}$$

Por ejemplo, si se expone al medicamento una lámina que mide 15,25 cm x 1,0 cm y se fabrica con ella una forma de dosificación que mide 0,5 cm x 1,0 cm tendremos:

25.
$$\frac{15,25 \times 1,0}{0,5 \times 1,0} = 30,5 \text{ Factor de conversión de la lámina}$$

Fabricación.-

La fase siguiente en la preparación de las nuevas formas de dosificación según el invento es la forma -

- ción o fabricación. El término "fabricación" se emplea aquí para indicar la transformación de la lámina inicialmente producida en una forma geométrica sólida, de una configuración determinada, divisible en un cierto número de formas de dosificación. Al igual que las fases anteriormente descritas, esta fase puede efectuarse mediante un procedimiento de fabricación continua a gran velocidad. En esta fase la lámina plana cargada es transformada en una forma geométrica y por lo general incluye sustancialmente el ingrediente activo recubriéndolo con una lámina protectora. A continuación se divide en unidades la lámina que ha sido formada y se procede al acabado a fin de obtener formas de dosificación unitarias que sean elegantes desde el punto de vista farmacéutico, adecuadas para ser administradas por vía oral. Es de señalar que, según un procedimiento preferido, la formación de unidades tiene lugar al mismo tiempo que la fabricación o inmediatamente después de ésta.

- Según el presente invento hay diversos procedimientos de fabricación, entre los que cabe mencionar los siguientes: la formación de tubos por extrusión, la formación de múltiples cintas, la formación en cuerda enrollada, la formación por moldeo, etc. Las cuatro principales técnicas para formar o fabricar la lámina revestida con sustancia activa son: el enrollamiento en circunvolución, la formación rotativa, el plegado y la laminación. Las cuatro principales técnicas citadas se expondrán detalladamente más abajo.

Antes de examinar con detalle cada una de las técnicas de fabricación según el invento, hay que pasar

revista a los diversos criterios relativos a lo que debe ser una técnica aceptable. La técnica de fabricación o formación debe permitir que se lleven a cabo operaciones de fabricación a gran velocidad y debe producir una forma geométrica de conformidad con especificaciones precisas en cuanto a la uniformidad. El proceso debe ser capaz de interner substancialmente la substancia activa. Por último, el proceso de fabricación o formación no debe someter las láminas a una tensión excesiva para impedir su deformación o rotura, y no debe desalojar de la lámina una cantidad substancial de substancia activa. Cada uno de los procedimientos de formación que se exponen a continuación se ajusta a tales criterios.

La primera de las técnicas principales de que vamos a ocuparnos es la del enrollamiento en circunvolución de una lámina en movimiento. Conviene tal vez hacer una distinción entre el enrollamiento en circunvolución y el enrollamiento en espiral que ya se conoce, por ejemplo, en la industria de transformación del papel. En este último caso tenemos que el papel procedente de varias bobinas de 1/2 cm a 2 cm de ancho se introduce en una máquina de enrollar en espiral. Las tiras continuas de papel procedentes de cada bobina se enrollan alrededor de un mandril cilíndrico que está soportado por un extremo. Las tiras se enrollan de tal modo que quedan parcialmente superpuestas. Se aplica adhesivo a cada tira de papel y a las tiras superpuestas parcialmente en forma de espiral continua a medida que son enrolladas en el mandril. El rollo así formado se hace girar alrededor del mandril mediante una cinta

- continua que también empuja al rollo de papel hacia el extremo sin soporte del mandril. En dicho extremo se corta el tubo así formado en longitudes adecuadas por la acción intermitente de una cuchilla a gran velocidad. El papel así transformado presenta siempre una cavidad en el centro debido a la presencia del mandril sobre el que se forma.
5. En el procedimiento de enrollamiento en circunvolución no hay mandril, por lo que no es necesario ni conveniente que se forme una cavidad en el centro de la barra que se forma. De hecho el presente invento se propone expresamente limitar considerablemente o suprimir totalmente la formación de dicho hueco central.
- 10.

- Se hace referencia en lo que sigue a la figura 3, que representa esquemáticamente un ejemplo del proceso de enrollamiento en circunvolución. En la figura 3, la lámina revestida o cargada 61 sale de un solo rollo y es conducida mediante un sistema que comprende, por ejemplo, unas guías 62 y un rodillo 63, hasta un dispositivo de cuchillas 64 que corta la lámina transversalmente en las longitudes deseadas, comunmente desde aproximadamente 12 cm hasta 25 cm de longitud. Las secciones de lámina se conducen luego hasta un dispositivo 65 de rodillo ondulator el cual empuja la lámina contra un rodillo de goma blanda y forma una serie de pliegues. Como resultado de ello cada una de las secciones de la lámina se ondulan ligeramente. Las láminas ligeramente onduladas que salen de dicho dispositivo pasan luego por entre una superficie inmóvil y otra móvil dispuestas de modo que el espacio entre ambas decrezca gradualmente a lo largo del trayecto recorrido
- 15.

- por las láminas onduladas. La superficie estacionaria y la móvil pueden tener forma de cilindros concéntricos, uno de los cuales es inmóvil y el otro está dotado de un movimiento rotativo respecto del primero, o como se puede ver en la figura 2, pueden consistir en una placa 67 plana y fija que hace las veces de superficie estacionaria, y en una cinta móvil 66 en tanto que superficie no estacionaria. A medida que las secciones de la lámina en forma de barras ligeramente constituidas pasan entre las dos superficies, se enrollan firmemente hasta formar una barra bien constituida. Mediante un ajuste apropiado del espacio existente entre las dos superficies, la barra puede ser enrollada de forma lo suficientemente compacta como para que no quede ninguna cavidad en el centro. Está claro que si se desea, el espacio puede ser ajustado para que en el centro de la barra así formada quede un hueco del tamaño que se quiera.
- 5.
- 10.
- 15.

- La barra puede sellarse por diferentes procedimientos. En primer lugar, se ha encontrado que los procedimientos clásicos de fabricar, por ejemplo, barras de confitería son inaceptables para el presente invento. Según el procedimiento clásico, las superficies móviles que se ponen en contacto con la lámina durante la formación de las barras se rocían o revisten con agua para que contacten una gran porción de la lámina. La cantidad de agua absorbida por la lámina, aproximadamente 18 % en peso, es inaceptable para preparar formas de dosificación unitaria debido al efecto nocivo para la adhesión del medicamento a la lámina así como para el medicamento mismo. Además, el
- 20.
- 25.

- sellado de las barras formadas por este procedimiento clásico resulta ser en la mayor parte de los casos demasiado fuerte y no permite una buena liberación del medicamento en el organismo. Se ha descubierto en el presente invento
5. que rociar aproximadamente la misma porción de lámina que en el procedimiento clásico con una cantidad suficiente de rociamiento fino con agua para solamente humedecerla y secar rápidamente las barras después de su formación permite obtener formas finales de dosificación que poseen una
10. uniformidad y una velocidad de liberación del medicamento aceptables, así como estabilidad en términos de ingrediente activo, exceptuados, naturalmente, aquellos medicamentos que se conocen en la industria farmacéutica como altamente sensibles a la humedad.
15. En segundo lugar, las barras pueden sellarse mediante la aplicación de una pieza de polímero comestible termosellable al borde posterior de cada capa de lámina o mediante el revestimiento del borde posterior de cada capa con un polímero comestible termosellable inmediatamente
20. después de que se corte la lámina continua. Otra alternativa es la de aplicar un polímero termosellable sobre toda la sección de la lámina en tanto que como capa separada o como revestimiento uniforme. Entre los materiales poliméricos adecuados figuran, por ejemplo, un polioxietileno o
25. celulosa hidrosolubles, cada uno de los cuales contengan un plastificante como los mencionados más arriba. Una vez que las barras están bien enrolladas se hacen pasar por debajo de una placa caliente con la que se aplica calor y presión para efectuar el sellado. Por ejemplo, una parte

de la placa fija 67 podría contener una sección para la aplicación de calor.

- Después de formadas las barras, pueden también sellarse mediante la aplicación de agua o de un adhesivo a las capas exteriores de lámina. Preferentemente se utiliza el agua como agente de sellado. Este procedimiento requeriría probablemente la presencia en la composición de la lámina, o sobre ésta, de por ejemplo, almidones o derivados de almidones, que formarían un sello mediante ulterior secado o por la aplicación de calor y presión.
- 5.
- 10.

- El procedimiento representado en la figura 3 a título de ejemplo, prevé la aspersion de agua pulverizada 68 sobre las superficies exteriores de una cinta continua 66, a lo largo de la parte inferior, de retorno, de la misma, de modo que la superficie de la cinta que se pone en contacto con las secciones enrolladas de la lámina retenga solo las suficientes gotitas de agua para que se efectúe un sellado adecuado de las barras. El agua también podría aplicarse a las barras enrolladas compactamente, por ejemplo, haciéndolas pasar debajo de un cilindro de transferencia de agua, o una placa mediante la que se aplicase uniformemente una determinada cantidad de agua a las barras en toda su longitud, o una esponja dispuesta de modo que aplicase agua a las superficies exteriores de las barras. A continuación, se podrían hacer pasar las barras entre otra sección de la superficie estacionaria y de la móvil en la que se aplicase calor y presión para efectuar un sellado complejo.
- 15.
- 20.
- 25.

Este procedimiento general de llevar a cabo un

- sellado por medio de agua se considera manifiestamente superior a los procedimientos conocidos para formar, por ejemplo, barras en confitería, que se expusieron antes. Con los procedimientos para la aplicación de agua que se
5. acababan de describir, la cantidad total de agua aplicada a cada barra es inferior a la aplicada por los procedimientos conocidos. Por consiguiente, la cantidad de agua que hay que eliminar después por secado es substancialmente menor que en el caso de los procedimientos conocidos.
10. Cada una de las barras así formadas es tan larga como el ancho de la lámina procedente de la bobina proveedora. Dicha anchura es esencialmente de 20 a 40 cm. Después del sellado de cada barra, se hace que se ponga en contacto con, por ejemplo, unas cuchillas ultraafiladas 69 (figura
15. 3) mediante la cinta 66, por lo cual se forman unidades iguales, es decir, se cortan las barras en las longitudes deseadas. Más adelante se exponen detalladamente los procedimientos para formar unidades y proceder al acabado de las barras a fin de obtener las formas de dosificación
20. finales.

- Un segundo procedimiento de formación o fabricación que comprende el invento es el denominado en general formación rotativa. Existen varias modalidades de ejecución del mismo. Puede considerarse que la formación rotativa se relaciona con el procedimiento más genérico de la laminación en que, en este procedimiento, se preparan inicialmente pilas de láminas cargadas con sustancia activa en tiras continuas o en barras mediante plegamiento o mediante laminación, como se expone más adelante. En un pro-
- 25.

- cedimiento concreto de formación rotativa que se repre -
senta en la figura 4, una banda continua de lámina 70,
laminada con un grosor relativamente grande y cargada con
substancia activa, pasa a través de un par de cilindros
5. 71 de prensado. La banda continua laminada 72 así formada
o prensada se introduce en una segunda estación, en la
que se forman unas barras y se densifica. Dicha estación
comprende, por ejemplo, uno o más cilindros 73 de acero
inoxidable provistos de unos resortes y que tienen un bor-
de en forma de circunferencia para transformar la banda
10. en varias barras continuas 74; o en gran parte circulares
o de cualquier otra sección transversal. Las barras 74
así formadas en las deseadas formas geométricas se hacen
pasar luego por una tercera estación rotativa en la que,
15. por ejemplo, uno o más pares de cilindros adecuadamente
dispuestos transforman las barras en unidades de dosifi-
cación individuales. Esta operación puede ser seguida de
otras operaciones adecuadas de impresión y acabado como
las que se describen con más detalle más adelante. Es de
20. señalar que la impresión podría efectuarse en la fase de
formación de unidades en la que interviene el tercer gru-
po de cilindros 75.

- En la figura 5 se representa otro ejemplo de
formación rotativa, por la que se practican a intervalos
25. regulares unas melladuras sobre la pila (tira o barra)
continua 81 mediante los portamatrices alternativos 82 y/o
un par de cilindros 83 adecuadamente calentados para pro-
ducir unidades de dosificación finales con los extremos
redondeados, de tal modo que el producto de la estación de

formación rotativa de unidades de dosificación consiste en una cadena continua de unidades de dosificación 85 unidades por sus extremos. Al igual que todos los otros procedimientos de formación rotativa según el invento, las barras así transformadas pasan a través de estaciones o

5. subconjuntos de impresión y de formación de unidades que operan a gran velocidad.

Según otra técnica de formación rotativa estrechamente relacionada con la anterior, la pila continua

10. se introduce en un conjunto de dispositivos de formación rotativa y densificación que, como el anterior, está formado, por ejemplo, por un par de cilindros de acero inoxidable. Las capas de láminas, que pueden estar constituidas por capas de papel y de película polimérica, se ca-

15. lientan y comprimen hasta formar una banda continua. Es preferible que las capas externas de la pila sean de papel, por ejemplo, para impedir que la pila se pegue a los cilindros calientes. Durante la densificación, las capas de láminas se unen hasta formar una unidad, lo que reduce

20. el desplazamiento de las capas y la separación de los bordes en las siguientes operaciones de formación de laterales y extremos. A continuación se forman los extremos de las unidades de dosificación mediante la introducción de la banda continua rectangular producida en la estación de

25. densificación en una segunda estación en la que se forman los extremos de las unidades de dosificación mediante un par de cilindros calientes que pueden tener dispuestos en las caras unas cuchillas orientadas transversalmente y especialmente configuradas. Los extremos cortados de las

unidades de dosificación son formados y sellados por el calor de los cilindros. La configuración de los extremos de las cuchillas determinan la forma de los extremos de las unidades de dosificación. La configuración de las cuchillas está concebida para proporcionar una transición suave respecto de los cortes laterales de las unidades de dosificación que se efectúan en la siguiente estación.

Los laterales de las unidades de dosificación se forman en la pila laminada, cortada y de extremos formados, lo cual se lleva a cabo mediante un tercer par de cilindros calientes. Estos pueden tener unas ranuras angulares con bordes elevados cortantes. La configuración de las ranuras en las caras de los cilindros forman una sección transversal adecuada en la unidad de dosificación. La aplicación de calor por medio de los elementos cortantes parecidos a estrías que poseen los cilindros sella los laterales de las unidades de dosificación de tal forma que queda una superficie suave.

El procedimiento rotativo de fabricación de unidades de dosificación representado en la figura 5 consta, por lo tanto, de tres estaciones principales, que son las siguientes: una estación de pre-densificación, una estación de formación de los extremos y una estación de formación de los laterales. Cada una de tales estaciones está constituida por un juego de cilindros, preferentemente calentados, por los que se hace pasar la pila continua de láminas. La configuración de la superficie exterior, es decir, la cara de los cilindros difiere en cada una de las estaciones, dependiendo de la función que debe realizar

cada estación. Ya sea entre las estaciones mencionadas, ya sea en ellas, se pueden ejecutar otras operaciones, como fases de cortado adicional, de impresión o de acabado. Tales operaciones se describen más adelante.

5. Hay que señalar que el presente invento prevé que una o más de las diversas fases del procedimiento rotativo se lloven a cabo simultáneamente y, de hecho, que se lloven a cabo sobre la pila continua estratificada entrante, por medio de un solo par de, por ejemplo, cilindros cooperadores calentados y provistos de resortes, todas las diversas fases mencionadas antes, o sea, la formación de barras, la formación de dosis, la formación de unidades o incluso la impresión.

10. El tercer ejemplo de formación rotativa que se describió más arriba se presta fácilmente a servir de ejemplo sobre como combinar dos o más de las fases descritas en una sola. Dicha combinación se representa en la figura 4A, en la que se combinan esencialmente las fases del prensado para laminar y de la formación de barras del tercer procedimiento de formación rotativa expuesto antes y el procedimiento que se representa en la figura 4, mediante, por ejemplo, un único par de cilindros de prensado y de corte calentados (que no se representan), los cuales prensan el estratificado que se introduce en ellos y simultáneamente cortan el mismo en una configuración parecida a una vista lateral de buñuelos apilados. Tales secciones finales cortadas se hacen pasar inmediatamente después por un dispositivo de formación unitaria que efectúa unos cortes longitudinales que permiten la ejecución de
- 15.
- 20.
- 25.

5 cada una de las unidades de dosificación. La fase de la impresión, por ejemplo, también podría llevarse a cabo en esa última estación. El presente invento comprende también el embalaje de las formas de dosificación unitarias inmediatamente después de la operación de formación de unidades, por ejemplo, mediante su inserción en tiras de ampollas por medio de aparatos que se consideran conocidos en la industria.

10. Un tercer procedimiento para fabricar formas de dosificación según el presente invento es el del plegado. Este podría clasificarse también en la técnica de la laminación en general. En el procedimiento de plegado, una lámina de hasta, por ejemplo, 30 cm de ancho se elabora primero para interiorizar el ingrediente activo que se encuentra dispuesto sobre la misma. Esto puede llevarse a
15. cabo plegando inicialmente la lámina por la mitad o laminando dos láminas revestidas, con las caras revestidas una frente a la otra. Puede emplearse una pila constituida por un par de láminas laminadas de este modo. Las lá-
20. minas pueden formarse inicialmente, por ejemplo, con una anchura mayor, es decir, hasta 60 cm y ser divididas, después de la laminación, para formar dos o más anchos del tamaño que se describe para la operación del plegado, o sea, desde aproximadamente 1 cm hasta aproximadamente 15
25 cm.

Una vez que la lámina revestida ha sido inicialmente plegada o laminada como se expuso antes, se la hace pasar por unos cilindros rayadores, los cuales hacen unas rayaduras preparatorias para la operación de plegado. Los

- cilindros rayadores pueden estar o no motorizados. La lámina se mueve básicamente por la acción de unos cilindros de tracción. Las rayaduras pueden hacerse, por ejemplo, por un mecanismo de resorte dispuesto en uno de los dos cilindros rayadores. Como la lámina se pliega preferentemente en dirección de uno de los anillos rayadores que hace una impresión en el material de la lámina, los anillos rayadores pueden disponerse alternativamente en el cilindro superior y en el cilindro inferior según la clase de plegado que se desee. La lámina rayada pasa luego por el dispositivo de plegado que tiene unas palas plegadoras, las cuales empiezan a doblar suavemente la lámina, la comprimen en lo ancho y la superpone de modo que al llegar la lámina al extremo de salida está razonablemente bien plegada. Al final del dispositivo de plegado hay unos medios de tracción para hacer que la lámina pase por el dispositivo de rayado y de plegado, por ejemplo, un par de cilindros de acero inoxidable accionados por resorte. Tales cilindros cumplen una doble función: hacer que la lámina pase por el dispositivo de plegado y hacer que la lámina plegada sea compactada en una forma geométrica sólida y continua. El presente invento prevé, desde luego, combinar los medios de tracción con los medios de sellado de la lámina. La lámina plegada puede ser sellada, sin embargo, por otros procedimientos, como los que se describen más adelante. Las láminas selladas pueden dividirse en unidades por diversos procedimientos, como el de la formación rotativa expuesto antes.

En las figuras 6A a 6D se representa un procedi

- miento para formas de dosificación plegadas, según el cual las láminas 91 inicialmente plegadas son introducidas en unas perforaciones 92A de forma adecuada practicadas en una estructura terapéuticamente inerte, preferentemente de papel, que en el dibujo se representa bajo la designación de banda central 92. Esta banda central "cargada" que soporta las láminas plegadas se inserta luego entre dos bandas exteriores 93 de lámina para constituir una estructura laminar compuesta.
5. Esta banda laminada compuesta
10. continua se introduce a continuación, por ejemplo, en una unidad o estación de formación rotativa de formas de dosificación semejante a la unidad 83 de la figura 5, en la cual la banda adquiere el aspecto que se muestra en la figura 6B. Después de la fase efectuada en relación con
15. la figura 6B, o simultáneamente con dicha fase, se lleva a cabo la fase de la formación de unidades, lo que permite obtener las formas de dosificación individuales como la representada en la figura 6C. En la figura 6D se ve una sección transversal de la forma de dosificación de la figura 6C. En la figura 6D puede verse que las láminas plegadas 91 están completamente cubiertas y que, por ejemplo, una parte de la banda central 92 es forzada un poco hacia fuera por el proceso de moldeo, de modo que una pequeña porción de la misma queda expuesta entre los bordes de las
20. bandas exteriores 93, las cuales se sellan a dicha porción. Es de señalar que, preferentemente, las bandas exteriores 93 y la banda central 92 están exentas de todo ingrediente activo, asegurando de este modo que no haya ningún ingrediente activo en las superficies exteriores
- 25.

de las formas de dosificación individuales.

- El cuarto procedimiento principal previsto en el presente invento es el de la laminación, al que se aludió en términos generales en lo que precede. En este procedimiento se desenrollan primeramente, en forma simultánea, a partir de un portabobinas, entre 20 y 60 bobinas de láminas y luego se unen las mismas para que formen una barra continua. Las 20 o 60 capas laminares pueden estar constituidas en su totalidad por un material semejante al papel y pueden estar provistas de un revestimiento adecuado para facilitar el sellado posterior, o pueden estar constituidas por un estratificado de una lámina semejante al papel y de una lámina de material polimérico comestible termosellable, o bien pueden estar constituidas por uno o más láminas semejantes al papel entre las cuales se han intercalado alternativamente unas láminas de material polimérico comestible termosellable. Entre los materiales poliméricos adecuados cabe citar, por ejemplo, un derivado de polioxietileno o éter de celulosa que contenga un plastificante. Puede depositarse sustancia activa sobre un número cualquiera de tales láminas. Preferentemente se cargan con sustancia activa las láminas en cuya composición entra el papel.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Otro procedimiento para apilar las láminas en las que se ha depositado el ingrediente activo es aplicarles el procedimiento directamente después de que salgan del dispositivo de deposición. La anchura de las láminas es de ordinario de 12 a 25 cm. Tanto si la lámina procede de bobinas de almacenamiento como si se trata inmediatamente
- 25

te después de pasar por el dispositivo de deposición, su anchura puede ser inicialmente un múltiplo de la anchura final y se la corta a la anchura final deseada durante el proceso de apilamiento.

5. Una vez que la lámina está apilada, se conduce la pila continua resultante hasta la estación laminadora. En esta modalidad de realización del invento pueden emplearse en general aparatos conocidos en diversas industrias para unir tiras de películas flexibles y formar un estratificado con las mismas. Como se mencionó antes, la superficie de las tiras o estratos de láminas sobre la que se deposita la substancia activa varía según sea, por ejemplo, el procedimiento de sellado del estratificado. El cortado y el acabado del estratificado también pueden variar según el invento. Por ejemplo, los estratificados pueden ser tratados como en el procedimiento de formación rotativa que se expuso antes. No obstante, la estación de laminación puede consistir también en un par de placas motrices oscilantes que forman, sellan y cortan las formas de dosificación a partir de una pila de láminas que avanza continuamente. Una placa matriz representativa mediría aproximadamente 25 cm x 25 cm.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Los estratificados de conformidad con el presente invento son, en esta modalidad de realización, originales porque están sellados solo por los bordes, en vez de que cada capa esté totalmente sellada a las capas adyacentes. Se ha encontrado que, inesperadamente, se pueden producir formas de dosificación adecuadas mediante una pila de capas de láminas en la que hay seis capas de

8. lámina de papel intercaladas entre capas de lámina constituidas por un compuesto polimérico termosellable, por la aplicación de calor y presión a la pila con los medios de corte durante la formación de las unidades. Durante la formación de las unidades, las capas de lámina polimérica en la pila se distorsionan por la acción del calor y la presión y se extienden cubriendo y sellando los bordes de las capas intercaladas de papel. Es evidente que la capa superior y la capa inferior de ese laminado deben estar
10 constituidas por un compuesto polimérico. Es preferible que en una pila de láminas de papel y de compuesto polimérico, el medicamento sea depositado sobre las capas de papel. Se comprende enseguida que la velocidad de liberación de un medicamento dispuesto en un tal laminado sellado únicamente por la periferia es superior a la de una pila semejante de láminas enteramente laminada.
15

Otro procedimiento que puede emplearse para formar formas de dosificación a partir de una pila de láminas es el de hacer pasar a dicha pila entre unos cilindros rotativos que están provistos en su superficie exterior de unas matrices. Las unidades de dosificación son formadas, selladas y cortadas a partir de la pila de láminas que se introduce en tales cilindros rotativos de manera continua.
20

Mediante el empleo de las técnicas de laminación aquí expuestas se obtienen algunos beneficios para confeccionar compuestos farmacéuticos. En primer lugar, las técnicas de laminación proporcionan barreras que facilitan la preparación a base de dos o más sustancias terapéuticamente activas que sean incompatibles, sin necesi-
25

- dad de añadir sustancias estabilizadoras ni de emplear una técnica como, por ejemplo, la que consiste en proceder al encapsulamiento de uno o más de los ingredientes. Como para confeccionar un estratificado se pueden emplear hasta, por ejemplo, 60 capas, esta modalidad de realización del invento es sumamente conveniente para los preparados farmacéuticos que contengan un gran número de sustancias activas, caso en que aumentan mucho las posibilidades de que existan incompatibilidades, como por ejemplo en los preparados multivitamínicos. Además, el efecto aislante de las capas de un estratificado y la deposición o carga en seco de la sustancia activa sobre la lamina hace que tales técnicas sean sumamente adecuadas para administrar preparados efervescentes. Está claro que en este caso la composición de la lámina tendrá que ser tal que se disuelva o disipe en seguida en el agua. Por lo demás, como ya se mencionó, la deposición del ingrediente activo sobre la lámina en estado seco es ventajosa en los casos en que la humedad es perjudicial para la sustancia activa.
- El procedimiento de laminación del presente invento permite asimismo variar la composición de las diversas capas de un laminado, así como controlar si cada una está revestida con sustancia activa. Evidentemente, no se revisten las superficies de las capas superior e inferior de un laminado que hayan de quedar expuestas, con lo que se consigue la internación eficaz de la sustancia activa. Se ha encontrado, por ejemplo, que al intercalar una o más capas de un preparado a base de almidón en un laminado celulósico se incrementa en forma más conveniente la plas-

tividad del laminado que al aumentar la cantidad de plastificante en la composición de las capas celulósicas.

- En cuanto al procedimiento para la formación expuesto más arriba, cuando la formación se efectúa por el procedimiento del enrollamiento en circunvolución o por el del plegado es preferible, según el invento, depositar o cargar el ingrediente activo sobre la lámina en estado húmedo. Cuando el procedimiento empleado sea el de la formación rotativa o el de la laminación, la sustancia activa puede depositarse tanto en estado húmedo como en seco, dependiendo la elección de una u otra de las características del ingrediente activo, de la solubilidad en el solvente que se emplea en cada caso, de la estabilidad ante la humedad, etc.

15. La formación de unidades -

- Por motivos prácticos la formación de unidades no puede tratarse sin haber examinado antes el sellado y la fabricación, pues, por definición, al cortar o dividir en unidades las láminas formadas podría quedar expuesto parte del ingrediente activo en una o más de las superficies exteriores. Una excepción a esto se produciría en el caso de que la operación de depositar la sustancia activa se efectuase con intervalos cortos en vez de en forma continua, con lo que se depositaría la sustancia activa en lugares separados unos de otros y quedaría rodeada por todas partes de lámina sin revestir. Debido al equipo de fabricación y a la necesidad de mantener la integridad de la deposición con miras a los exámenes en línea, es preferible que la deposición de la sustancia activa se -

- bre la lámina se lleve a cabo de manera continua y en la cantidad suficiente para que la formación de unidades tenga por resultado la obtención de formas de dosificación que contengan una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico. En algunas de las operaciones descritas, por ejemplo, en la del plegado, los márgenes exteriores de la lámina pueden estar exentos de substancia activa a fin de asegurar el enclaustramiento de la substancia activa y, en ciertos casos, proporcionar un excedente de lámina que pueda ser empleado para sellar las formas de dosificación unitarias.

- La lámina formada debe cortarse de modo que no se deforme la lámina. El cortado mismo puede efectuarse mediante cuchillas estacionarias o rotativas, matrices de una o de dos fases, o por otros procedimientos conocidos. Para asegurar que la lámina cortada no se deforma durante el cortado pueden hacerse varias incisiones en diversos ángulos. Como se mencionó antes en relación con la formación rotativa, la lámina cortada puede tener inicialmente algunas estrecheces o melladuras para compensar la distorsión producida por la formación de unidades a gran velocidad.

- La lámina formada y cargada puede dividirse en unidades por separación de una en una, es decir, por la formación de una unidad cada vez mediante el corte de longitudes exactas de una barra o, preferentemente, se puede formar simultáneamente cierto número de unidades cortando una barra enrollada en circunvolución en varias unidades de dosificación mediante ciertas hojas afiladas situadas

a la misma distancia unas de otras. Otro procedimiento para formar varias unidades de dosificación al mismo tiempo consiste en el empleo de una matriz, o de un par de matrices, montadas rotativa u oscilantemente sobre placas de modo que corten una lámina laminada o una estructura parecida a una barra enrollada en circunvolución. La configuración de la forma de dosificación final es preferentemente atractiva y es tal que cierto número de formas con tales configuraciones encajan en una placa matriz sin que se produzca esencialmente ningún desperdicio, a excepción de un rectángulo, un cuadrado o, preferentemente, un exágono en la periferia.

La configuración de las formas de dosificación preparadas a partir de barras también puede determinarse por la forma del instrumento de corte. Esta podría ser, por ejemplo, rectangular, con los lados paralelos mayores del rectángulo ligeramente cóncavos, de modo que los extremos de las formas de dosificación cortadas con él resulten ligeramente redondeados. Existen otras posibilidades de corte que son del conocimiento de los expertos en este campo. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que debe aplicarse a las formas de dosificación fabricadas un soporte lateral para evitar su arrugamiento y rotura durante la formación de unidades.

El presente invento prevé la combinación de la formación de unidades y del sellado final. Aunque hay muchos métodos para sellar las formas de dosificación, los que correctamente se combinan más con la formación de unidades son el calor y/o la presión. Además de efectuar

- un sellado en los bordes cortados de las formas de dosificación mediante el calentamiento del instrumento de corte, se puede aplicar calor y presión por medio de la matriz al objeto de trabar el laminado. El sellado del borde posterior de la barra enrollada en circunvolución mediante humedad o un solvente, citado antes, también puede llevarse a cabo en combinación con el cortado mediante la aplicación de un tal solvente a las superficies cortantes. También puede aplicarse al mismo tiempo calor y/o presión para asegurar la consecución de un sellado adecuado.
- 5
- 10.

- Los procedimientos por los que las formas de dosificación preparadas de conformidad con el presente invento pueden sellarse no son desconocidas en la industria del plástico y la laminación. Además del empleo del agua u otro solvente transitorio, como el etanol, el metanol y el cloroformo, tales procedimientos comprenden la aplicación de calor, el uso de un adhesivo separado, el calentamiento por infrarrojos, la unión por ultrasonidos, el encapsulamiento o la combinación de varios de ellos. Un procedimiento preferido para sellar formas de dosificación es el empleo de una envuelta externa que puede haber sido previamente impresa si ello se desea. Dicha envuelta puede consistir, por ejemplo, en una delgada capa de material polimérico comestible, como la hidroximetilcelulosa, el almidón modificado y la gelatina, con la cual se revisten las unidades de dosificación por el método del rociado o de la inmersión en un baño. Tales capas podrían ser auto-sellantes, por ejemplo, por eliminación de un solvente transitorio. Los procedimientos más preferidos según el
- 15.
- 20.
- 25.

invento para sellar las unidades de dosificación mediante una capa envolvente son la encapsulación y el sellado en celdas.

5. En el primer caso se hacen pasar las unidades de dosificación entre unas capas convergentes de película flexible, por ejemplo, gelatina, con las que se cubren las formas de dosificación como se muestra en la figura 6A. A continuación se sella la película de gelatina aplicando calor y se procede al cortado. En la industria farmacéutica se conocen aparatos para encapsular líquidos mediante este procedimiento, los cuales se pueden adaptar fácilmente para envolver las nuevas formas de dosificación del presente invento.

10. El segundo procedimiento para sellar es el del sellado en celdas, del cual existen al menos dos variantes. Según la primera, se preparan las celdas con un material como, por ejemplo, la gelatina o un derivado celulósico, con aparatos bien conocidos en la industria de aplicación del plástico, a saber, el molde por inyección. Las formas de dosificación unitarias se colocan automáticamente y a gran velocidad dentro de las celdas, las cuales se cubren luego con una capa superior que se sella a la celda por cualquiera de los procedimientos mencionados antes, preferentemente por el de ultrasonidos. Las celdas se separan con una cortadora estacionaria o rotativa. Las paredes de las celdas preformadas son en general más gruesas que la capa superior de sellado. Esta última es, sin embargo, suficientemente gruesa para proteger la forma de dosificación, pero es de tal naturaleza

que permitirá la liberación de la forma de dosificación muy poco después de la ingestión, por lo general unos pocos segundos después de encontrarse en el estómago. Alternativamente, la celda puede estar formada por dos mitades idénticas que se sellan por métodos que se han descrito en lo que precede.

5.

10.

15

20.

25.

Una alternativa en relación con el sellado en celdas que se acaba de describir es la formación de una lámina o tira continuas de soporte, constituidas por un material como el descrito antes para las celdas, y practicar en ellas unos orificios en los que encajen exactamente las formas de dosificación, por ejemplo, las formas de dosificación del plegado, como se representa en la figura 6A. En esta modalidad de ejecución, las formas de dosificación unitarias se colocan dentro de dichos orificios, donde son mantenidas, por ejemplo, mediante una clavija dispuesta a través del orificio y otra clavija dispuesta sobre la forma de dosificación unitaria para mantenerla comprimida. A continuación se sella la tira adicionando una capa superior y otra inferior de material semejante manteniendo al tiempo la compresión sobre la unidad de dosificación. El grosor de la tira no es en ningún caso superior al de las unidades de dosificación. Sin embargo, la tira puede ser más delgada que la forma de dosificación pero no inferior a aproximadamente la mitad del grosor de ésta. Es preferible que la tira de soporte sea igual o casi igual que el grosor de la forma de dosificación por diversos motivos. En primer lugar, la película para sellar puede ser tan delgada como se describió antes en relación

- con la celda pues no se deforma apreciablemente durante la operación de sellado. En segundo lugar, una lámina de soporte gruesa se deforma menos durante la perforación y la división en unidades. En tercer lugar los agujeros se pueden hacer más próximos en una tira que sea gruesa, lo que reduce al mínimo el desperdicio.
- 5.

Una vez que la forma de dosificación está colocada en la tira de soporte y sellado, se vuelve a dividir la tira en unidades como se describió antes.

10. Una ventaja tanto para la celda como para la tira de soporte descritos antes, es que en la superficie exterior hay material de lámina que no contiene sustancia activa y que puede ser objeto de operaciones de acabado, como por ejemplo: estampado, biselado, etc., sin riesgo de que se pierda sustancia activa.
- 15.

Además, el uso de celdas de tira de soporte facilita la aplicación de diversos colores a las formas de dosificación del invento; por ejemplo, haciendo que la lámina de soporte, las tiras de sellado o las unidades de dosificación mismas posean colores contrastantes se puede conseguir una presentación agradable y distintiva.

20.

- Al igual que las láminas, el material que hay que utilizar para hacer las celdas, la tira central de soporte y las películas de sellado descritos antes debe obedecer a criterios rigurosos. Además, de las prescripciones farmacéuticas habituales en cuanto a la pureza, una buena duración de conservación, atoxicidad y compatibilidad con la sustancia activa empleada, el material debe
- 25.

tener buenas cualidades en lo que respecta a la superficie, el color, la receptividad para la tinta, la integridad estructural, la deformabilidad, la estabilidad dimensional y la liberación de la sustancia activa en el agua.

5. Las sustancias preferidas para constituir el material son la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa. Una composición especialmente preferida consta de los siguientes ingredientes: la hidroxipropilcelulosa, un almidón o un derivado del almidón como diluyente y desintegrante, 10 un plastificante, por ejemplo, el polietilenglicol, pigmentos adecuados, por ejemplo, el dióxido de titanio, y un antioxidante, por ejemplo, el hidroxitolueno butilado.
- Comprobación de la calidad.-

15. Una de las principales ventajas de las nuevas formas de dosificación del presente invento es que son aptas para comprobaciones de la calidad en línea, no destructivas. En el contexto del presente invento la expresión "no destructivas" tiene un significado práctico, con 20 trapuesfo a su significado estricto y literal. Se quiere decir con esto que se comprueba la calidad de las nuevas formas de dosificación del invento durante el proceso de fabricación a gran velocidad, con una pérdida efectiva substancialmente inferior al 1% de la forma de dosificación. Dado que las nuevas formas de dosificación del invento pueden fabricarse con una pequeña variación estandar 25 dard en la dosificación y, por lo tanto, con una diferencia inferior a la que autorizan las prescripciones generalmente aceptadas en la actualidad en la industria farmacéutica, el ínfimo porcentaje de forma de dosificación

perdido durante los exámenes efectuados es esencialmente nulo en vista de las tolerancias de los procesos de fabricación en su conjunto.

- En tanto que producto acabado, las nuevas formas de dosificación del presente invento tienen una calidad comprobada, única concepción de este tipo en la industria farmacéutica. Los exámenes en línea que permiten una tal comprobación deben distinguirse claramente de los procedimientos farmacéuticos de control de la calidad consistentes en los exámenes químico y físico de los ingredientes de la forma de dosificación antes de comenzar la fabricación, los exámenes destructivos de las formas de dosificación efectuados después de terminada la fabricación para determinar las características físicas, por ejemplo, las velocidades de disolución, la disgregación, etc., y las características químicas, como la potencia, las incompatibilidades, etc. y los exámenes físicos de calidad de las formas sólidas en cuanto tales, por ejemplo, la inspección manual de las cápsulas bicoloradas para verificar si los extremos de cada una tienen colores contrastantes. Tales exámenes que son conocidos y se practican corrientemente en la industria farmacéutica y se describen en los compendios oficiales no guardan ninguna relación con las verificaciones en línea durante la fabricación que son una característica distintiva de las formas de dosificación del invento. Hay que señalar, sin embargo, que algunos procedimientos ordinarios, como el control estricto de la calidad y el examen de todos los ingredientes antes de la fabricación forman parte integrante de la preparación de las formas
- 5.
- 10
- 15.
- 20.
- 25

de dosificación que aquí se contemplan, al igual que en la buena práctica de la fabricación de productos farmacéuticos.

- Las comprobaciones en línea de la calidad de la fabricación de las nuevas formas de dosificación del presente invento son posibilidades por el hecho de que todas las formas que se han descrito empiezan con una lámina continua comestible que puede ser objeto de exámenes no destructivos. En primer lugar, se verifica la producción de la lámina en cuanto a las características físicas de la lámina para asegurarse de que es uniforme y de que está exenta de defectos. Por ejemplo, se puede hacer pasar la lámina por una cavidad resonante en la que una microonda atraviesa la lámina y verifica continuamente su espesor, es decir, una vez que se ha establecido la frecuencia de resonancia, los cambios en la misma son indicativos de variaciones en el espesor de la lámina. Otros métodos para comprobar el espesor son la difracción de un rayo laser, la detección por fluidos y la detección por sensores de contacto. Según el presente invento también es posible examinar la lámina para determinar el peso por unidad de superficie y verificar los defectos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El procedimiento preferido para examinar la lámina a fin de determinar el peso por unidad de superficie es la absorción por rayos X blandos, por ejemplo, de una longitud de onda de 4 angstroms. También se puede emplear con dicho fin la absorción de rayos beta emitidos por un manantial PM 147. Los defectos y ostrías pueden detectarse mediante la exploración por laser. Los agujeros en la

25

lámina pueden detectarse por el procedimiento de la descarga eléctrica utilizando equipo que puede adquirirse en el comercio.

5. Los citados procedimientos también pueden emplearse en los casos en que la lámina recibe un segundo revestimiento, ya sea en la forma de un número adicional de láminas, ya sea en la de un revestimiento de protección aplicado a la lámina cargada. La exploración por láser es particularmente ventajosa para examinar en línea la calidad de tales revestimientos.

10 Una segunda esfera principal en la que interviene la comprobación en línea de la calidad de conformidad con el procedimiento del presente invento es para verificar la cantidad de substancia activa depositada sobre la lámina, así como la uniformidad de la operación de revestimiento. Hay que tener primero en cuenta que una ventaja distintiva del proceso para producir las nuevas formas de dosificación del presente invento es que la substancia se deposita sobre la lámina de manera que puede ser objeto de los procedimientos de examen que se describen más adelante, o sea, en forma de partículas finas o de una película fina.

25 Para analizar la uniformidad en la deposición de la substancia activa se pueden aplicar según el invento diversos procedimientos. Por ejemplo, puede emplearse un contador de fotones que mida la absorción de las radiaciones ultravioletas por el sistema substancia-lámina, que es altamente atenuante. También puede medirse la absorción de rayos X blandos de una longitud de onda de alre-

- dedor de 4 angstroms y la absorción de radiaciones beta. Es preferible usar el aparato fotodispersor por ser muy adecuado para verificar el tamaño y la concentración de las partículas en la nube de polvo o en la lámina. El aparato adecuado para tales operaciones puede adquirirse en el comercio.
- 5.

- Las fases de la fabricación, la formación de unidades y el acabado que se describieron más arriba también pueden ser objeto de los procedimientos de examen en línea como los que se acaban de exponer en relación con la lámina. Tales exámenes comprenderán, desde luego, parámetros físicos de la lámina después de la fabricación, como las dimensiones, el espesor, la uniformidad, etc. Las formas de dosificación se someten también a exámenes semejantes en relación con la configuración, la uniformidad, etc.
- 10.
- 15.

- Hasta aquí se han expuesto sobre todo los medios por los que se examinan no destructivamente, en línea, las unidades de dosificación del invento durante la producción. El invento comprende todavía dos exámenes "no destructivos".
- 20.

- En el primero de dichos exámenes se separan periódicamente en línea una porción muy pequeña de lámina cortándola con unas cuchillas, unas matrices, un chorro de fluido o un rayo laser. Se prevé que la porción de la lámina que se separa no va a destruir la integridad de la lámina ni afectar ninguna de las operaciones de la fabricación. La toma de muestra de lámina puede efectuarse antes o después de que la substancia activa sea depositada
- 25

on ella, o, en algunos casos, durante las primeras fases de la fabricación, por ejemplo, cuando se han apilado unas pocas láminas en una operación preliminar de laminado o plegado. Se somete la muestra tomada a un análisis químico acerca de la composición de la lámina y de la sustancia activa. Dicho análisis es de carácter cuantitativo, sobre todo el de la sustancia activa.

- 5.
- Además de los análisis de las partes componentes, se toman muestras de las formas de dosificación acabadas y se someten las mismas a exámenes en línea para determinar su eficiencia. Aunque la mayor parte de las formas sólidas de dosificación vendidas en los Estados Unidos deban someterse actualmente a tales exámenes, éstos no se llevan a cabo en línea durante la fabricación como en el caso del presente invento. Hay que tener en cuenta en primer lugar, que las nuevas formas de dosificación del presente invento no están sujetas a restricciones en materia de formación debido al procedimiento empleado para su fabricación. De conformidad con el invento, un "lote" puede ser el número de unidades de dosificación comprendido entre dos tomas de muestra que satisfacen las especificaciones sobre eficiencia, con la condición de que dicho número no exceda del previsto en las disposiciones de la Administración Federal de Alimentos y Productos Farmacéuticos. Como los procedimientos de muestreo del presente invento exceden substancialmente lo previsto en tales disposiciones, un "lote" de nuevas unidades de dosificación según el presente invento puede ser cualquier número adecuado, por ejemplo, el número de unidades que puede ser producido a partir de una deter-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

minada cantidad de substancia activa.

Un segundo aspecto exclusivo de la comprobación de la eficiencia de las nuevas formas de dosificación del presente invento es que los resultados de tales exámenes, así como los de todos los otros exámenes en línea expuestos, pueden ser procesados por computadora y utilizados para ajustar los parámetros del proceso de fabricación. Si en cualquiera de los exámenes se obtiene una lectura negativa, ello es el inicio de una serie de unidades de dosificación que hay que aislar, y el siguiente resultado positivo después de haberse efectuado automáticamente las correcciones pertinentes marca el fin de dicha serie. Las unidades de dosificación producidas entre esos dos resultados de examen deben ser examinadas de nuevo para saber cuales de ellas se ajustan a las especificaciones. Cuando la lámina es objeto de exámenes en línea, por ejemplo, para determinar la cantidad de substancia activa depositada, se puede automatizar la lectura negativa para llevar a cabo simultáneamente dos operaciones. Primero, se puede marcar la lámina con un colorante atóxico, haciendo que en consecuencia se detenga temporalmente el proceso de producción y pueda retirarse manualmente una sección de la lámina. En segundo lugar, la lectura por computadora permite variar la cantidad de substancia activa que se deposita sobre la lámina aumentándola o disminuyéndola para que corresponda a las especificaciones. Cuando la lámina que pasa por la unidad de examen se ajusta de nuevo a las especificaciones, se hace automáticamente una segunda señal en la lámina, marcando así la longitud de la lámina

que no corresponde a las especificaciones. En cada una de las unidades de examen se procede de manera semejante.

- Para comprobar la eficiencia se separan automáticamente muestras de unidades de dosificación acabadas y se depositan en parte alícuotas de soluciones de examen, tras lo cual se determina la velocidad de disolución. Los criterios concretos que se aplican al examinar la disolución de las formas de dosificación unitarias variarán según sea la sustancia o sustancias activas disueltas.
5. Por ejemplo, puede disolverse una unidad de dosificación elegida como muestra en un solvente adecuado y formar así una solución de ingrediente activo. La solución resultante puede ser explorada por medios fotométricos para registrar la concentración de ingrediente activo en función del tiempo transcurrido desde que se insertó la unidad de dosificación. Otros indicadores que podría considerarse en la solución examinada son las variaciones en el pH, el color, el calor, la reacción química, etc. En la industria farmacéutica se conocen medios para registrar automáticamente tales variaciones en función del tiempo. Una vez que se ha registrado la información sobre la disolución, puede ser procesada por un sistema, tal como una computadora, para ajustar las operaciones de formación, división en unidades, acabado y sellado hasta conseguir resultados correctos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los procedimientos de examen en línea descritos aquí pueden emplearse en todos los casos para examinar la totalidad de la lámina, por ejemplo con un dispositivo para verificar el grosor de la lámina. Sin embar-

- go, el examen de toda la lámina puede no ser factible a veces por razones de carácter económico. Por ejemplo, se puede examinar una pequeña zona de la lámina utilizando un sensor y montar además dos o más dispositivos detectores en las proximidades para explorar un número correspondiente de pequeños grosores en una lámina que va pasando.
- 5 El costo del equipo necesario para explorar toda la lámina puede ser, sin embargo, prohibitivo. Por consiguiente, cuando se puedan verificar zonas limitadas de la lámina,
10. el equipo puede montarse sobre medios que le permitan oscilar a lo ancho de la lámina. El porcentaje de lámina y de unidades de dosificación acabadas así examinadas supera ampliamente todos los procedimientos de examen no destructivos que actualmente se llevan a cabo en la industria farmacéutica.
- 15.

Acabado o impresión.-

- Como se dijo antes, las operaciones de acabado de las nuevas formas de dosificación del presente invento pueden efectuarse independientemente o, preferentemente, en combinación con otras operaciones, por ejemplo, la formación de unidades. El acabado de las nuevas formas de dosificación del presente invento comprende dos facetas: la uniformidad de la superficie de las formas de dosificación y el acabado o aspecto de la superficie de éstas.
- 20.

25. La uniformidad de la superficie de las formas de dosificación puede ser un problema o no según sea la técnica empleada para formar las unidades a partir de la pila continua y dependiendo de si se procede a una operación de sellado. Por ejemplo, cuando se corta una pila la-

- minada en una determinada forma como se describió antes, puede aparecer una pequeña rebaba en el lugar de encuentro con los medios de corte. Al formar las unidades también puede producirse alguna rebaba en los extremos o en los laterales de las unidades de dosificación formadas por otros procedimientos de fabricación preferidos. Sin embargo, las técnicas de fabricación del presente invento reducen generalmente al mínimo la formación de tales rebabas.
5. Esas rebabas pueden eliminarse en general mediante una ligera abrasión, por ejemplo, sometiendo las unidades de dosificación a una ligera acción de desbado en un tambor, con o sin abrasivo. En la mayor parte de los casos, una tal acción debe llevarse a cabo antes de la impresión.
10. El aspecto de la superficie, o sea, el lustre de las formas de dosificación del presente invento puede variar desde un aspecto ligeramente pulido hasta un abri-llantado razonablemente intenso, dependiendo de la técnica empleada y del acabado deseado. Cuando se emplean técnicas de sellado, por ejemplo, el sellado en coldas o la encapsulación mencionados antes, el lustre de las superficies acabadas puede ajustarse como se quiera con solo seleccionar el material utilizado para formar el sello. Lo mismo es válido cuando se aplica una envuelta para sellar las formas de dosificación. En tales operaciones de sellado no es generalmente necesario eliminar completamente las rebabas pues la envuelta proporciona una superficie perfectamente continua.
15. 20. 25.

- La operación de imprimir depende asimismo de las técnicas de sellado empleadas. La impresión puede efectuarse en la lámina misma en cualquier momento adecuado del proceso de fabricación. Por ejemplo, la capa externa de una forma de dosificación laminada puede ser impresa antes de la fabricación de la forma, como formando parte de la operación de división en unidades, o incluso una vez terminada esta operación. Las formas de dosificación elaboradas, por ejemplo, mediante el enrollamiento en circunvolución, pueden imprimirse a partir de la barra o pila continua. Cuando las formas de dosificación del invento se sella dotándolas de una envoltura externa, la impresión se efectúa preferentemente después de disponerse ésta, aunque el invento prevé también que se imprima sobre la forma de dosificación y que se aplique luego una envoltura transparente. El imprimir las formas de dosificación antes de su terminación como se acaba de exponer es un concepto nuevo en la industria farmacéutica.
- 5.
- 10.
- 15.

- La selección del procedimiento para imprimir depende de varios factores, el más importante de los cuales es la naturaleza física del substrato que hay que imprimir. La selección de un procedimiento apropiado depende igualmente, en cierto grado, de en qué momento de todo el proceso de fabricación se lleva a cabo la impresión, o sea, si la lámina se imprime antes de la fabricación, si se imprimen las formas de dosificación acabadas o la impresión se efectúa en algún momento intermedio, en combinación tal vez con otras operaciones, por ejemplo, la formación de unidades. El procedimiento y el aparato de im-
- 20.
- 25.

5. primir pueden elegirse entre los siguientes: el offset y la impresión tipográfica directa, el fotograbado offset, litografía, el fotograbado con polvo electrostático, el estarcido electrostático, la tinta, etc. El procedimiento preferido es el fotograbado offset, aunque en algunos casos particulares pueden utilizarse otros métodos de impresión que sean disponibles y adaptables a la tecnología descrita.

10. Está claro después de lo expuesto sobre las operaciones de acabado e impresión que hay varios procedimientos para variar el color de las nuevas formas de dosificación, del presente invento, tanto en el matiz como en la intensidad. En primer lugar, la composición de la lámina puede contener un color que puede intensificarse a medida que se juntan las capas de láminas durante las diversas operaciones de fabricación. El color puede obtenerse también mediante una envoltura o una capa de sellado. Cuando se emplea el procedimiento de sellado en celdas o el del encapsulado pueden proporcionarse dos o más colores contrastantes por el sencillo procedimiento de que sus diferentes secciones tengan colores distintos. Puede también hacerse de diversos colores las formas de dosificación elaboradas por laminación variando el color de las láminas con las que se alimenta el aparato de laminación. Variaciones de estas técnicas son evidentes para los expertos en la materia.

15.

20.

25.

El ingrediente activo.-

Las nuevas formas de dosificación del presente invento no están limitadas en cuanto a la clase de subs -

- tancia activa para las que sirven de vehículo. Las expresiones "sustancia activa", "ingrediente activo" y "medicamento" que se consideran sinónimas en el contexto del presente invento y son intercambiables en la totalidad de las especificaciones y reivindicaciones del invento pueden definirse como cualquier sustancia capaz de producir una respuesta farmacológica en el organismo. Tales sustancias comprenden las siguientes, sin que de ningún modo se limiten a esta enumeración:
5. Las especificaciones y reivindicaciones del invento pueden definirse como cualquier sustancia capaz de producir una respuesta farmacológica en el organismo. Tales sustancias comprenden las siguientes, sin que de ningún modo se limiten a esta enumeración:
10. Las benzodiazepinas, por ejemplo, el clordiazepóxido, el diazepam, el flurazepam, el oxazepam, el clorazepato, etc. Otros compuestos comprendidos en las "benzodiazepinas" se describen en "The Benzodiazepines" de Garattini, Mussini y Randal, Raven Press, 1973, sin que la mención de ello pueda entenderse como una limitación del significado del término.
15. Otros agentes tranquilizantes, por ejemplo, la reserpina, el tiopropazato y los compuestos de fenotiazina, como la perfenazina, la clorpromazina, etc.
20. Sedantes e hipnóticos, como los fenobarbitales, la metilprilón-glutetimida, el etclorvinol, la metaqualona, etc.
- Energizantes síquicos, por ejemplo, la amitriptilina, la imipramina, el metilfenidato, etc.
25. Analgésicos estupefacientes y no estupefacientes, como la codeína, el levorfanol, la morfina, el propoxifeno, la pentazocina, etc.
- Analgésicos antipiréticos, por ejemplo, la aspirina, la fenacetina, la salicilamida, etc.

Antiinflamatorios, por ejemplo, la hidrocortisona, la desametazona, la prednisona, la indometacina, la fenilbutazona, etc.

5. Antiespasmódicos/anticolinérgicos, como, por ejemplo, la difenidramina, la clorfeniramina, la tripelenamina, la bromfeniramina, etc.

Descongestivos, por ejemplo, la fenilefrina, la pseudoefedrina, etc.

10. Diuréticos, como la clorotizida, la hidroclorotiazida, la flumetiazida, la triamterena, la espironolactona, etc.

Substancias nutritivas, por ejemplo, las vitaminas, los aminoácidos esenciales, etc.

15. Agentes antiparkinsonianos, como la L-DOPA sola y en combinación con potenciadores, como la N¹-DL-Seril-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)hidrazina.

Esteroides androgénicos, por ejemplo, la metiltestosterona y la fluoximesterona.

20. Agentes progestativos, por ejemplo, la progesterona, la etisterona, el noretinodrol, la noretindrona, la medroxiprogesterona, etc.

Estrógenos, por ejemplo, la estrona, el etinil-estradiol, el dietilestilbestrol, etc.

25. Preparados hormonales, por ejemplo, las protaglandinas, la hormona adenocorticotrópica, etc.

Antibióticos/antiinfecciosos, por ejemplo las penicilinas, las cefaloforinas, la tetracilina, la clortetracilina, la estreptomicina, la eritromicina, las sulfonamidas, como la sulfisoxazola, la sulfadimetoxina, la

sulfametoxazola y otros agentes, tales como la nitrofurazona, la metrodinazola, etc.

5. Agentes cardiovasculares, por ejemplo, la nitroglicerina, el tetranitrato de pentaeritritol, el dinitrato isosórbido, las preparaciones de digitalis, por ejemplo, la digoxina, etc.

Antiácidos/reductores del meteorismos, por ejemplo, el hidróxido de aluminio, el carbonato de magnesio, la simeticona, etc.

10. Otros agentes terapéuticos y combinaciones de agentes que son conocidos en medicina como terapéuticamente eficaces.

15. Las sustancias activas que se empleen con el presente invento pueden encontrarse en estado libre o en cualquier estado que sea atóxico y aceptable farmacéuticamente, en el cual conserve su actividad terapéutica. Por ejemplo, las sustancias ácidas pueden estar presentes como ésteros o sales con bases inorgánicas aceptables farmacéuticamente, como, por ejemplo, la sal de sodio, la sal de potasio, etc., o bases orgánicas tales como las aminas o las formas cuaternarias. Las sustancias básicas pueden estar presentes como sales con ácidos orgánicos, como el acetato, el tartrato, etc. Algunas sustancias, por ejemplo, la ampicilina, pueden estar presentes en forma hidratada.
20. En general, cualquier forma farmacéuticamente equivalente de una determinada sustancia activa que sea conocida en la industria farmacéutica puede utilizarse en las formas de dosificación del presente invento, con la limitación, desde luego, de que sea incompatible con
- 25.

el substrato de la lámina. Los pocos casos en que tal incompatibilidad puede existir, se determinan rápidamente por simple experimentación.

- La cantidad de substancia activa o combinación de substancias activas que se incorpora en las nuevas formas de dosificación del presente invento es de ordinario la cantidad conocida como una dosis terapéutica eficaz para el medicamento de que se trate. En general, la cantidad de ingrediente activo presente en una sola forma de dosificación no debería exceder de aproximadamente 500 mg, hasta un límite superior de 750 mg aproximadamente.

Disolución.-

- Como se ha mencionado en lo que precede, las nuevas formas de dosificación del presente invento poseen una velocidad de liberación extremadamente regular, la cual puede controlarse también de modo que se ajuste a especificaciones deseadas. Por consiguiente, cualquiera que sea la curva de liberación que se contemple, la liberación de las formas de dosificación del presente invento es de una regularidad superior a la de las formas de dosificación corrientes, es decir, las tabletas y las cápsulas.

- En la figura 7 se representa un gráfico en el que aparece la superioridad en la liberación que tienen las formas de dosificación del invento en comparación con las formas de dosificación corrientes, administradas por vía oral, es decir, las cápsulas comercializadas. En el experimento representado en la figura 7, seis cápsulas corrientes seleccionadas al azar, que contenían cada una la misma cantidad de idéntico ingrediente, se pusieron

5. cada una en 100 ml de Artificial Gastric, U.S.P. (sin enzimas). El fluido se mantuvo a 37°C al tiempo que se agitaba. El fluido de cada recipiente fué filtrado constantemente y se hizo circular continuamente por las células de flujo de un espectrofotómetro adecuado.

10. Se verificó la absorción de los fluidos en intervalos de un minuto y se calculó el porcentaje de ingrediente activo disuelto a cada lectura. En la figura 7 se muestra las curvas de disolución de las muestras que se disolvieron más rápidamente y más lentamente en cada grupo y las áreas rayadas entre ellas comprenden las restantes cuatro muestras. De la figura 7 se deducen dos conclusiones evidentes. En primer lugar, las nuevas formas de dosificación del presente invento se disuelven mucho más rápidamente que las cápsulas examinadas. En segundo lugar, las variaciones entre las seis muestras de las unidades de dosificación del invento fueron muy inferiores a las de las cápsulas corrientes examinadas. Estos resultados demuestran claramente la superior regularidad de liberación que caracteriza a las formas de dosificación del presente invento.

20. Las curvas relativas al nivel sanguíneo representadas en la figura 8 permiten también una comparación entre las formas de dosificación del presente invento y unas cápsulas que pueden adquirirse en los establecimientos farmacéuticos y que contienen la misma cantidad de ingrediente activo. Las curvas de los niveles sanguíneos están trazadas teóricamente sobre la base de dos velocidades de entrada en un modelo farmacocinético de un compartimen-

- to. Las curvas de los niveles sanguíneos se basan en una absorción total de la cantidad de ingrediente activo liberado por la forma de dosificación un determinado momento y son, por tanto, proporcionales a la velocidad de disolución.
5. La diferencia entre las curvas de niveles sanguíneos es, por consiguiente, una función de las velocidades de disolución. La fig. 8 pone claramente de manifiesto que las formas de dosificación del presente invento no sólo alcanzan más rápidamente niveles sanguíneos efectivos, sino también un nivel sanguíneo de ingrediente activo más alto que el de las cápsulas corrientes. La capacidad de alcanzar más rápidamente un nivel sanguíneo más alto de ingrediente activo es una ventaja distinta sobre todo para la administración de algunos agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, antibióticos, agentes cardioactivos, etc.
- 10.
- 15.

- .. -

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la demanda de patente de invención nº 454.207 de 14 de Diciembre de 1976, con prioridad de la solicitud de patentes USA seriales núms.:
- 20.
- | | | |
|--------------------------|---|----------------------|
| 640.608 del 15-12-75 | - | 640.609 del 15-12-75 |
| 640.610 del 15-12-75 | - | 640.612 del 15-12-75 |
| 25. 640.651 del 15-12-75 | - | 640.652 del 15-12-75 |
| 640.653 del 15-12-75 | - | 640.654 del 15-12-75 |
| 640.655 del 15-12-75 | - | 641.068 del 15-12-75 |

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para producir formas de dosificación unitarias sólidas, farmacéuticas, caracterizado porque comprende

- 5.
- a) primeros medios, esencialmente constituidos por mecanismos de laminación tipo industria del papel o de formación de películas, o bien mecanismos de extrusión para producir una lámina de material comestible y terapéuticamente inerte, preferentemente papel o material polimérico;
- 10.
- b) segundos medios receptores de dicha lámina, tipo cilindros o portabobinas, que comprenden a su vez dispositivos micronizadores y de dosificación en seco o en húmedo para depositar por lo menos un medicamento, eventualmente cargado electrostáticamente sobre dicha lámina, al paso por un campo electrostático de signo opuesto;
- 15.
- c) terceros medios receptores de dicha lámina cargada, preferentemente constituidos por cilindros de enrollamiento en circunvolución, formación rotativa, mecanismos portadores de palas plegadoras, portabobinas o similares, para transformarla en una forma geométrica sólida de dimensiones predeterminadas en la que dicho medicamento está sustancialmente internado, siendo divisible dicha forma en una pluralidad de formas de dosificación unitarias;
- 20.
- d) cuartos medios receptores de dicha forma geométrica, preferentemente constituidos por unidades de cuchillas, cilindros portamatrices o dotados de cuchillas o similares, para dividir dicha forma geométrica en una pluralidad de formas de dosificación unitarias;
- 25.
- e) quintos medios receptores de dichas formas de dosifica-

ción unitarias, preferentemente constituidos por dispositivos humectantes, o aplicadores de un revestimiento polimérico o gelatinoso, para sellar dichas formas de dosificación unitarias, mediante cilindros o placas calientes y bajo presión, internando con ello completamente dicho medicamento;

5. f) medios para examinar en línea, no destructivamente, la producción de al menos uno de los medios antes citados, constituidos por medidores de espesor de lámina, medidores de dosificación y medidores de la integridad física de la lámina, y asegurar la cañidad uniforme de dichas formas de dosificación unitarias.

10. 2. Un sistema, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos segundos medios incluyen dispositivos para cargar dicho medicamento en forma seca, y dispositivos de deposición electrostática de nube de polvo, u opcionalmente dispositivos para aplicar una solución o dispersión de dicho medicamento en un líquido apropiado a dicha lámina y para separar dicho líquido por calor o presión e incluyen dispositivos de deposición por pulverización de chorro electrostáticos.

15. 3. Un sistema, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos terceros medios incluyen dispositivos para apilar una pluralidad de capas de lámina y para laminar dicha pila en una forma geométrica sólida y dichos cuartos medios incluyen dispositivos para formar una pluralidad de formas de dosificación unitarias de forma predeterminada simultáneamente a partir de dicho laminado, constituyendo un dispositivo integral con dichos quin-

20.
25.

tos medios, que lleva a cabo tanto la división unitaria como el sellado de forma sustancialmente simultáneo, y dichos quinta medios incluyen cilindros o placas calientes para aplicar calor a los bordes de las formas de dosificación durante dicha etapa de corte.

4. Un sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos terceros medios incluyen:

- a) dispositivos de cuchillas para cortar dicha lámina cargada transversalmente para formar tramos sustancialmente uniformes de lámina cargada, cada uno divisible en una pluralidad de formas de dosificación unitarias;
- b) rodillos onduladores para ondular cada tramo de lámina para que adopte forma de una bobina flojamente arrollada;
- c) juego de superficies inmóvil y móvil rotativamente respecto a la primera, para enrollar en circunvolución dichas bobinas flojas al pasar entre ellas para formar una barra sustancialmente sólida, y siendo los citados cuartos medios dispositivos de cuchillas para cortar dicha barra transversalmente y formar una pluralidad de formas de dosificación.

5. Un sistema de conformidad con las reivindicaciones 1 y 4 caracterizado porque dichos terceros medios incluyen dispositivos para aplicar agua en cantidad determinada a dicha barra, disponiéndose de modo que dicha agua se aplica solo al borde conductor de dicha barra que incluyen una almohadilla porosa, así como cilindros de transferencia, o bien incluyen una placa porosa para separar dicha agua

con lo que se sella longitudinalmente dicha barra.

5. 6. Un sistema de conformidad con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque, en una variante de su realización, dichos terceros medios incluyen dispositivos para formar una pila continua de una pluralidad de capas de lámina procedentes de portabobinas y dispositivos de formación rotativa para densificar y conformar dicha pila con el fin de que adopte una primera forma geométrica continua a modo de barra, y porque dichos cuartos medios receptores de dicha forma geométrica para la unitariación de dicha forma geométrica en una pluralidad de formas de dosificación unitaria incluyen cilindros portamatrices para indentar transversalmente de modo uniforme dicha primera formas geométrica y para cortar dicha primera forma geométrica por dichas indentaciones y formar unidades de dosificación unitarias.
10. 7. Un sistema de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque dichos cuartos medios incluyen dispositivos de cuchillas para el corte longitudinal ó transversal de dicha primera forma geométrica a intervalos uniformes para formar una pluralidad de formas geométricas, cada una divisible en una pluralidad de unidades de dosificación y recíprocamente para el corte, respectivamente transversal ó longitudinal de dichas formas para formar unidades de dosificación individuales.
15. 8. Sistemas, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque dichos dispositivos para formar una pila continua de una pluralidad de capas de lámina incluyen cilindros de prensado para laminar dichas capas de lámina.

20. 7. Un sistema de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque dichos cuartos medios incluyen dispositivos de cuchillas para el corte longitudinal ó transversal de dicha primera forma geométrica a intervalos uniformes para formar una pluralidad de formas geométricas, cada una divisible en una pluralidad de unidades de dosificación y recíprocamente para el corte, respectivamente transversal ó longitudinal de dichas formas para formar unidades de dosificación individuales.

25. 8. Sistemas, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque dichos dispositivos para formar una pila continua de una pluralidad de capas de lámina incluyen cilindros de prensado para laminar dichas capas de lámina.

5. 9. Un sistema de conformidad con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque, en otra variante de su realización dichos terceros medios incluyen dispositivos para formar una pila continua de una pluralidad de capas de lámina mediante el plegado en abanico de una estructura continua que comprende, por lo menos, un par de capas de lámina que tienen medicamento cargado en sus superficies enfrentadas y estaciones para densificar y conformar dicha pila en una forma geométrica continua a modo de barra; comprendiendo 10. dispositivos dotados de palas plegadoras para formar dicha estructura de lámina continua mediante el plegado de una lámina cargada con medicamento sobre un lateral de modo que se interne dicho medicamento, o bien mediante la laminación de, por lo menos, un par de capas de lámina cargadas sobre 15. un lateral con medicamento, dispuesta de modo que sus superficies cargadas estén enfrentadas.

10. Un sistema, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque en dicha variante se comprenden quintos medios que incluyen:

20. a) dispositivos para disponer dichas formas de dosificación unitarias en perforaciones de forma coincidente de una banda de lámina continua de material comestible;

b) unidades rotativas para disponer dicha banda entre dos láminas ccontinuas constituidas por material comestible, 25. formando de este modo una estructura estratificada;

c) juego de cilindros calientes para sellar dicha estructura estratificada con lo que se internan completamente dichas formas de dosificación unitarias;

y

- d) medios portadores de cuchilla para cortar dicha estructura estratificada entre dichas perforaciones de dicha banda perforada de modo que se evite el que quede expuesta parte alguna de dichas formas de dosificación unitarias.
- 5.

11. Un sistema, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los medios de prueba no destructivos comprenden aparatos para controlar el tamaño de partícula y la concentración de medicamento cargado sobre la lámina, mediante técnicas de exploración lumínica.

10.

12. Un sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos medios de prueba no destructiva en línea comprenden dispositivos para evaluar y cuantificar la integridad física de la lámina sin revestir, incluyendo, generadores de estrecho rayo de luz monocromático para iluminar continuamente dicha lámina de forma predeterminada con energía luminosa, control eléctrico para dichos generadores de luz y fotodetectores dispuestos para recibir dicha energía luminosa recuperada de la lámina, y adicionalmente, acoplados a dichos fotodetectores contadores electrónicos el número de defectos de la lámina y del tamaño y distribución de ésta.

15.

20.

13. Un sistema de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque dichos fotodetectores de haz de rayos paralelos están dispuestos transversalmente a la dirección de movimiento de dicha lámina, estando asociada con cada dispositivo fotodetector citado controles de umbral y medios lógicos digitales.

25.

14. Un sistema de conformidad con la reivin-

- dicación 1, caracterizado porque, opcionalmente, dichos medios de prueba comprenden dispositivos para determinar el espesor de la lámina antes y después de cargarla de medicamento, los cuales incluyen, en el caso de prueba de espesor físico, una serie paralela de sensores de transporte montados en sentido transversal a la dirección de movimiento de dicha lámina y en contacto con ella y una pluralidad de transductores en correspondencia biunívoca con dichos sensores para detectar continuamente de forma electrónica la posición de dichos medios de transporte, y, en el caso de prueba de espesor de masa, generadores de energía de rayos beta o rayos X para que incidan sobre la lámina y medidores de dicha lámina y dicha energía incidente para medir la absorción de dicha energía por dicha lámina.
5. 15. Un sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado en que, también opcionalmente dichos medios de prueba no destructiva comprenden medidores de la concentración de medicamento cargado en la lámina, incluyendo, dispositivos para proporcionar radiación de excitación en la región ultravioleta o visible del espectro incidentes sobre la lámina cargada y para detectar la fluorescencia de dicho medicamento,
10. 16. Un sistema para producir formas de dosificación unitarias sólidas, farmacéuticas.
15. 25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 99 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Enero de 1978

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

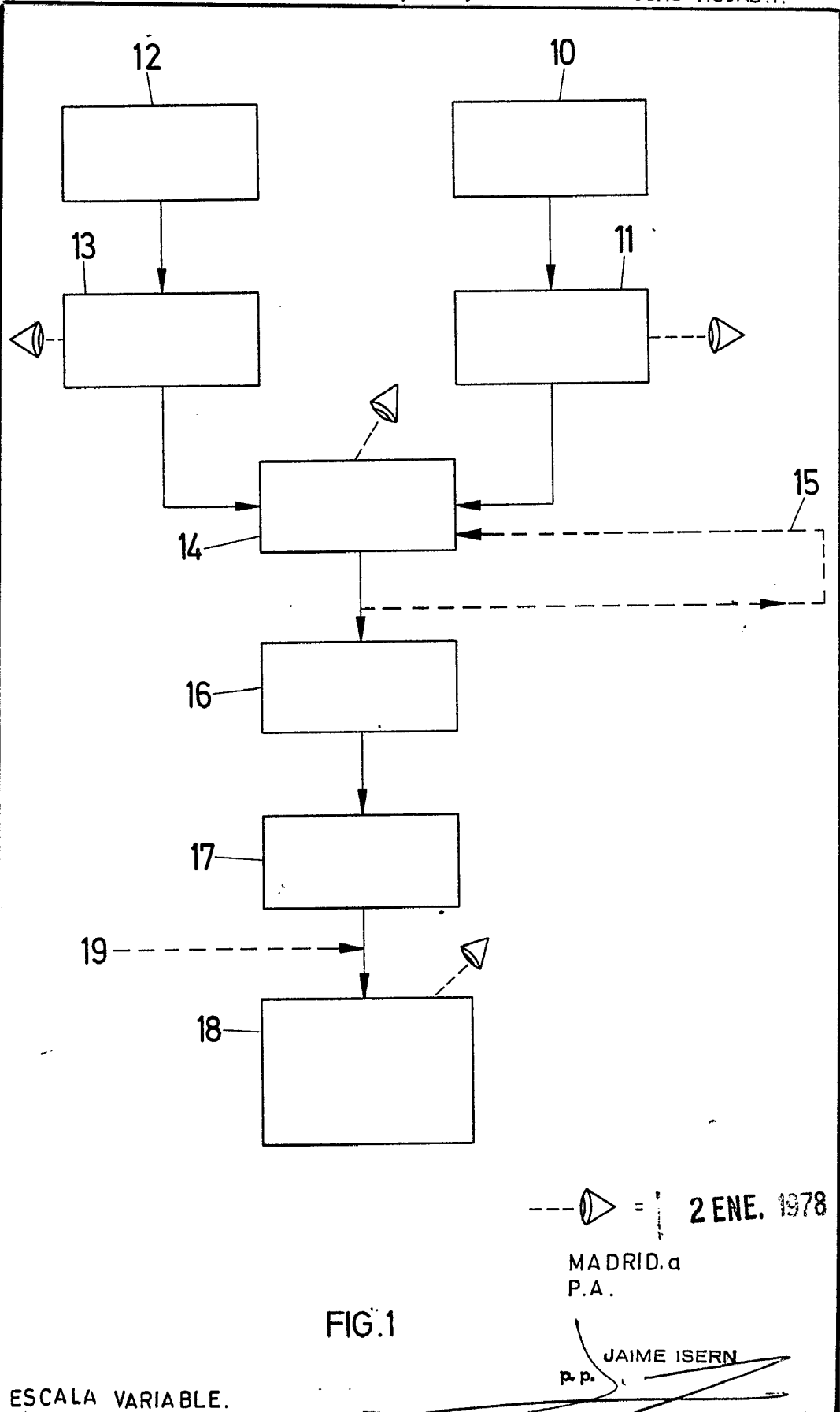


FIG. 1

ESCALA VARIABLE.

JAIME ISERN
P. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

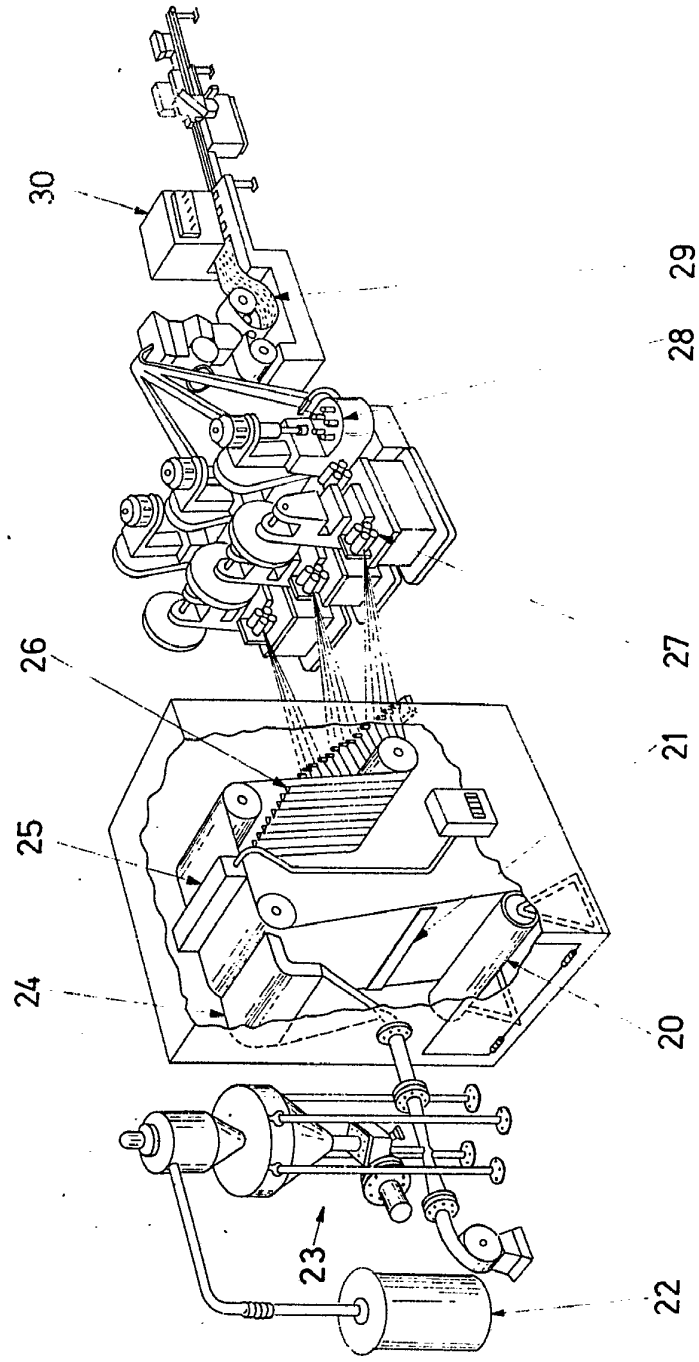


FIG. 2

MADRID, a 2 ENE. 1978
P.A.

JAIMES ISEBEN
P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

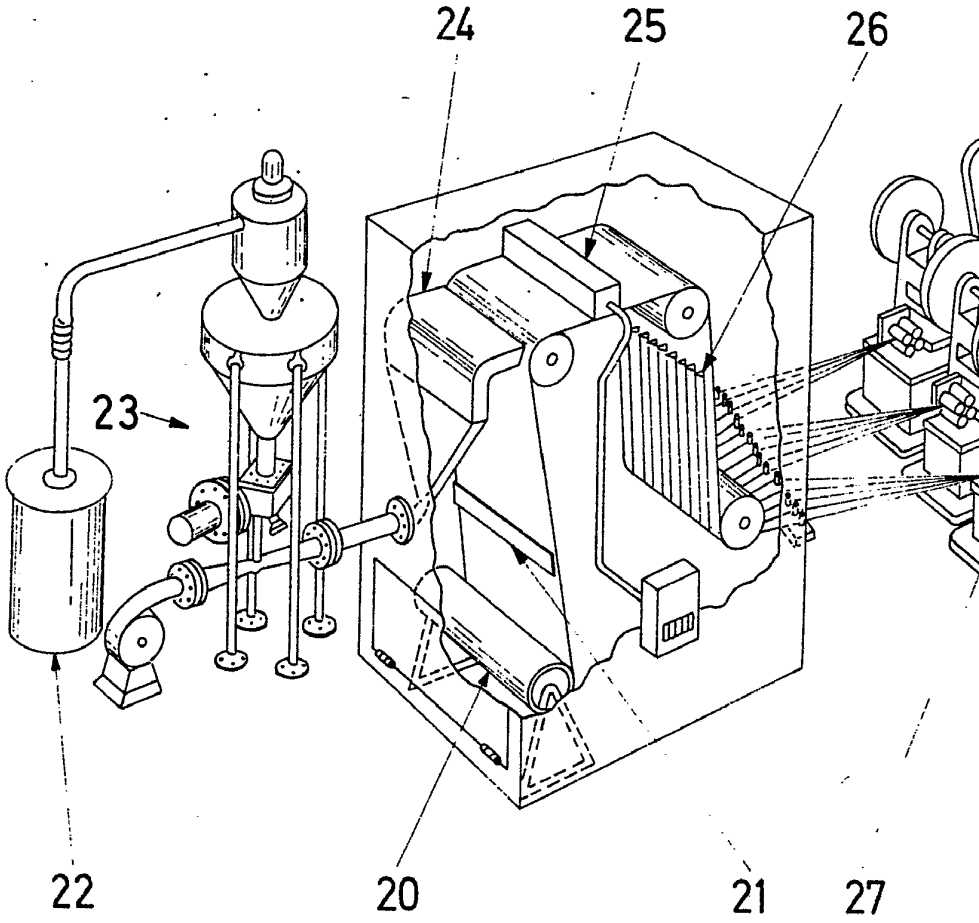


FIG. 2

ESCALA VARIABLE.

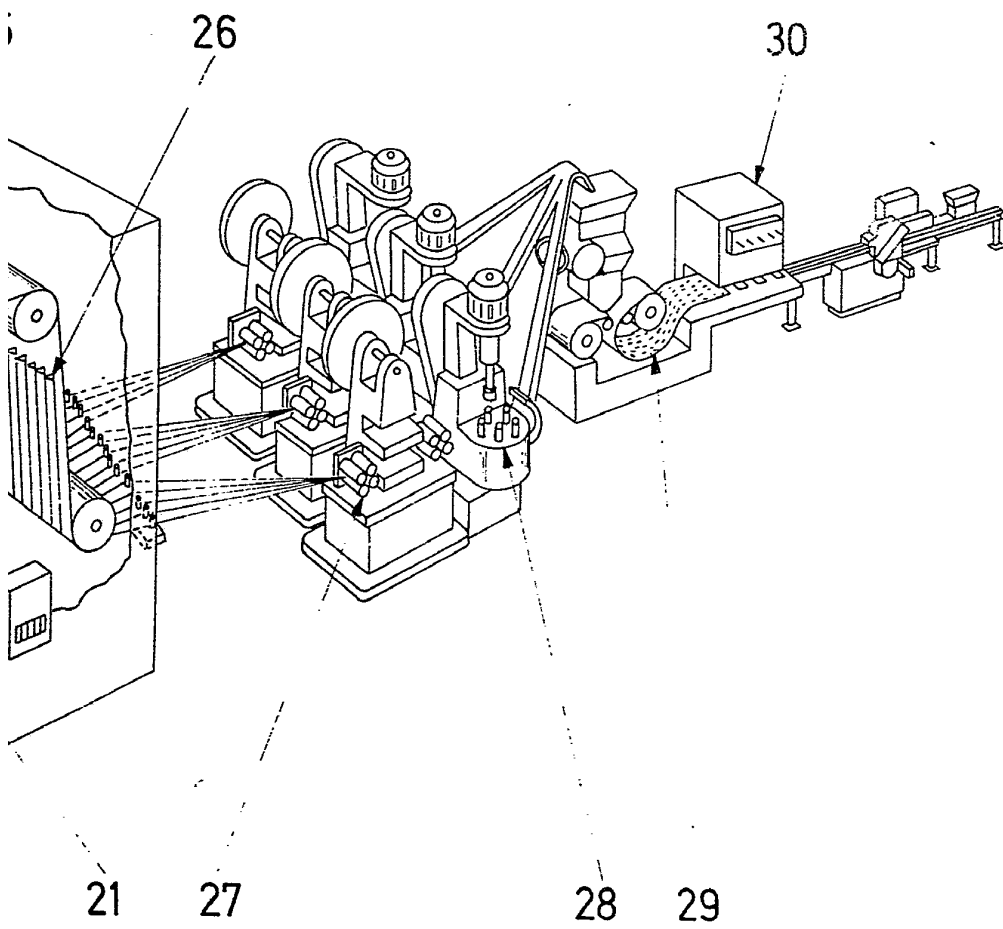


FIG. 2

MADRID. a
P. A.

2 ENE. 1978

J A I M E I S E R N
P. P.

Firmado: JOSE E. NIET

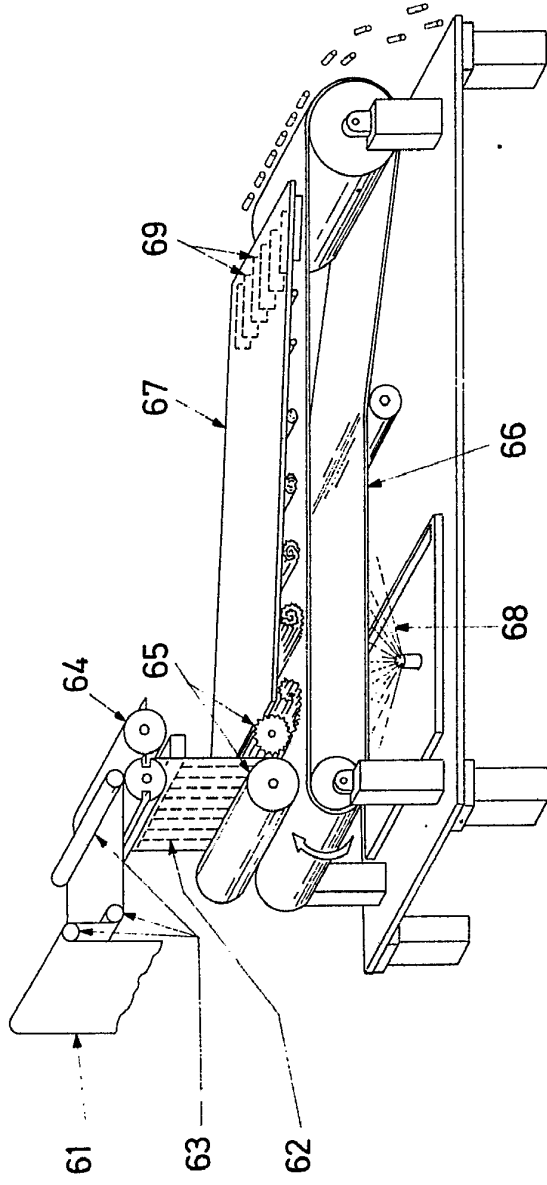


FIG. 3

MADRID. a
P. A. 2 ENE. 1978

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

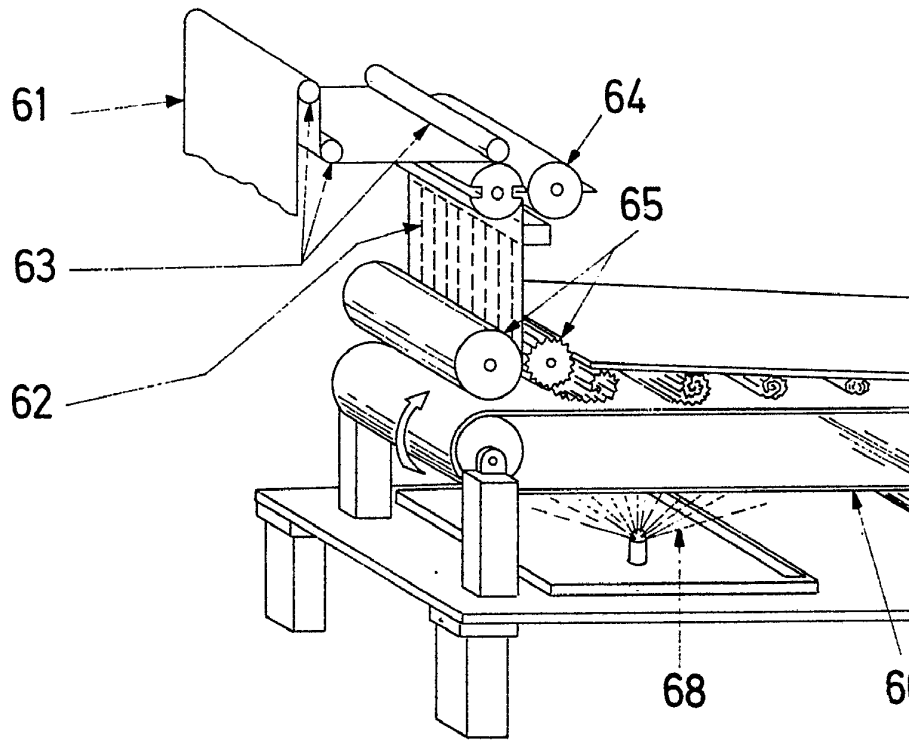


FIG. 3

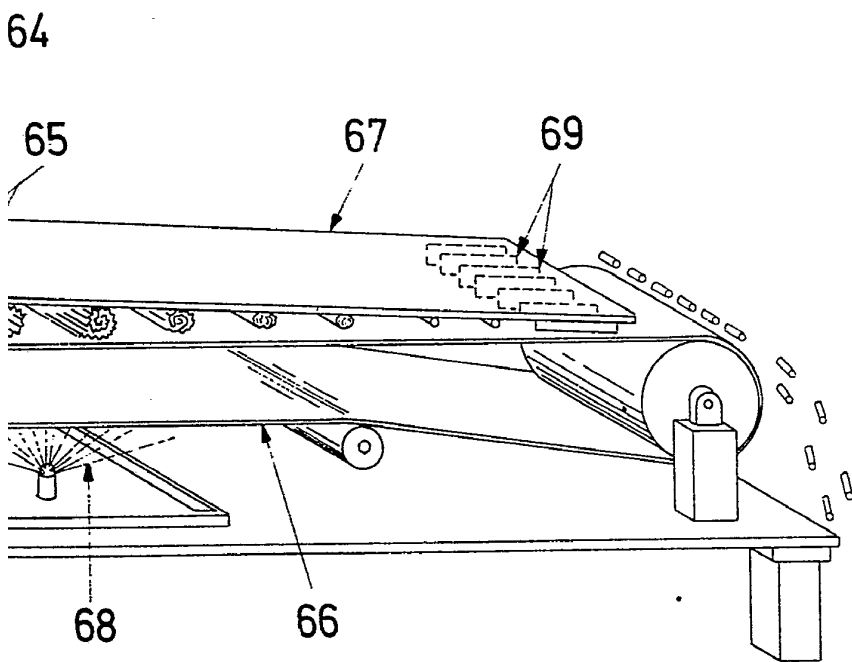


FIG. 3

MADRID. a
P. A.

2 ENE. 1978

JAIME ISERN

P. R.

Firmado: JOSE F. NIETO

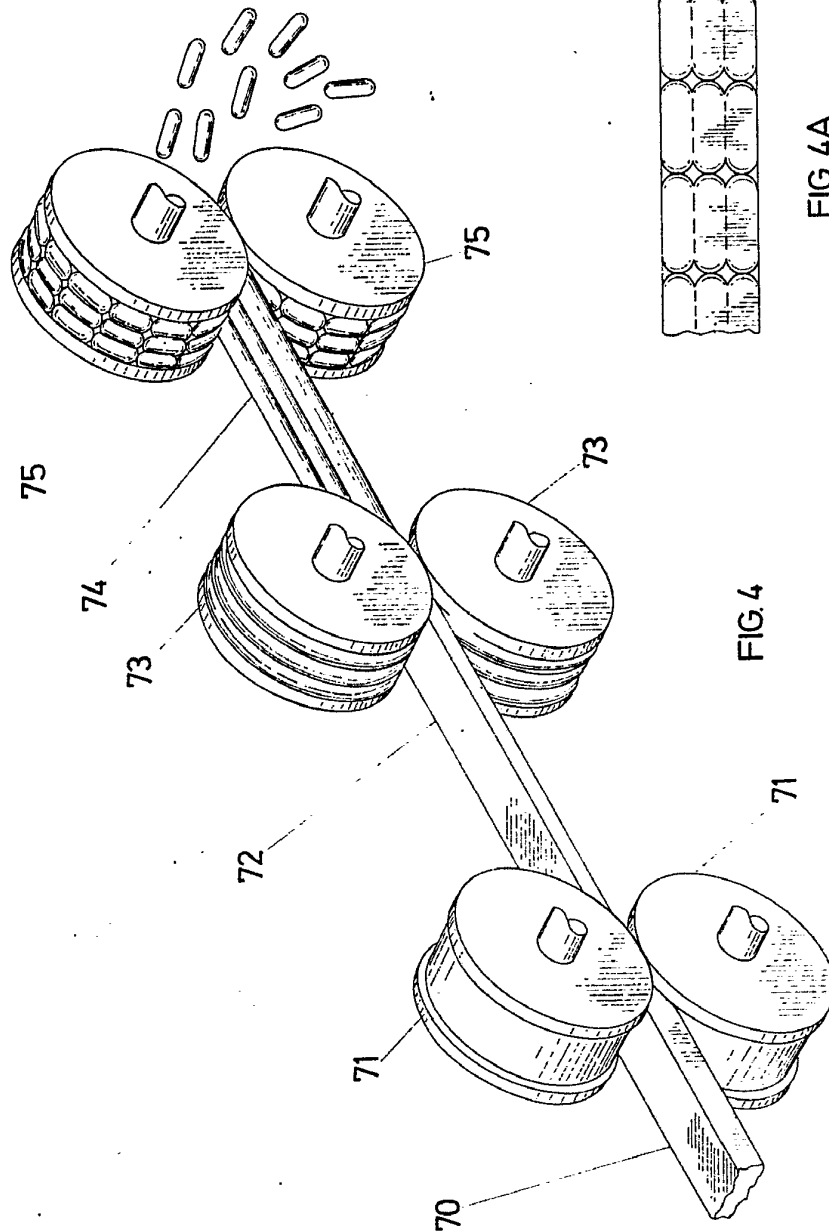


FIG. 4A

FIG. 4

MADRID. a 2 ENE. 1978
P.A.

JAIMES IBERN
P. P.

ESCALA VARIABLE.

Firmado: JOSE F. NIETO

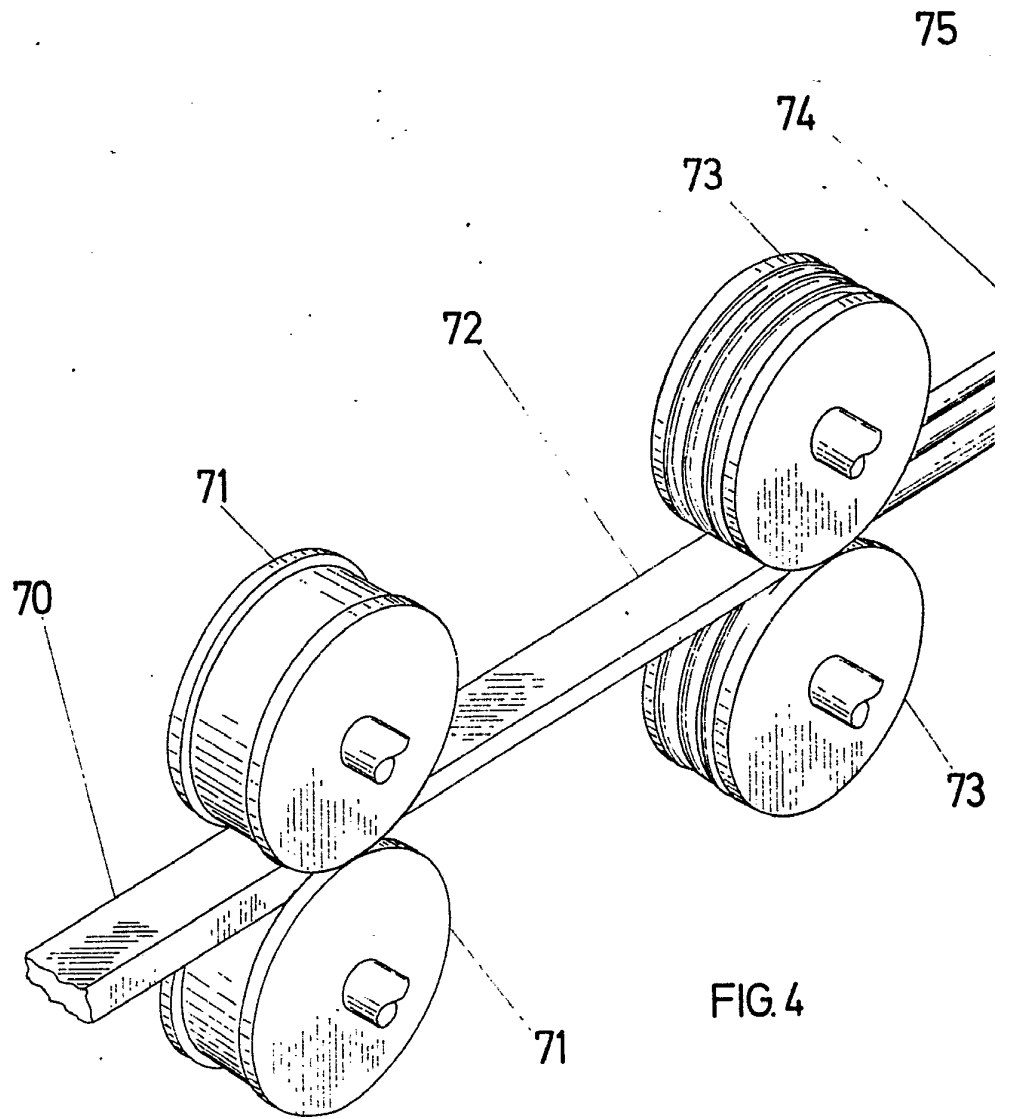


FIG. 4

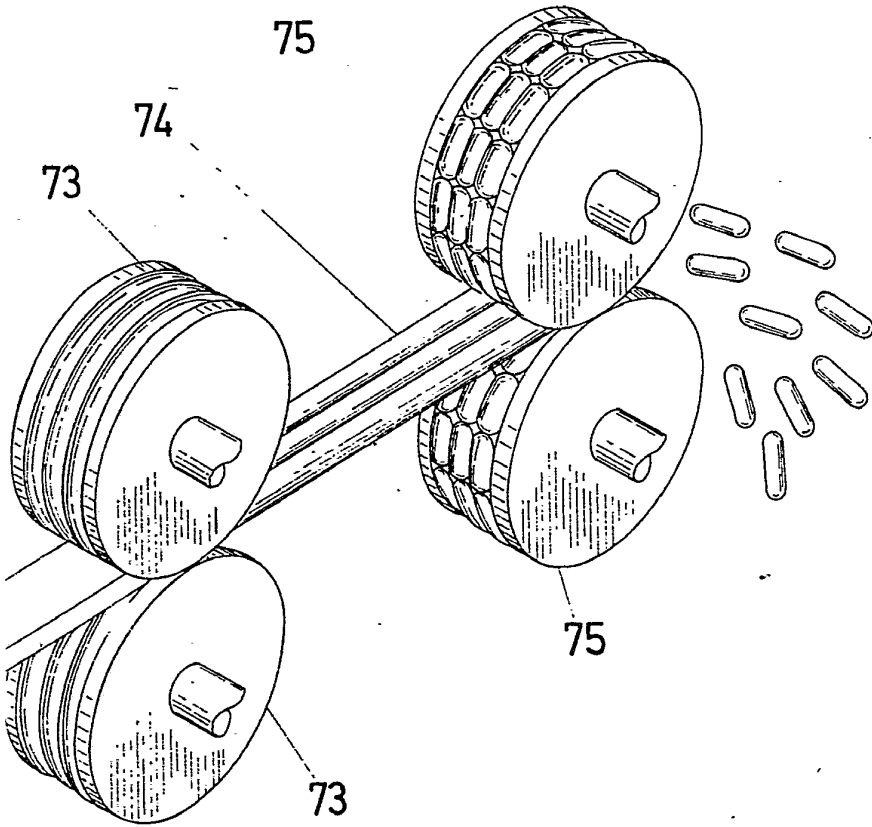


FIG. 4

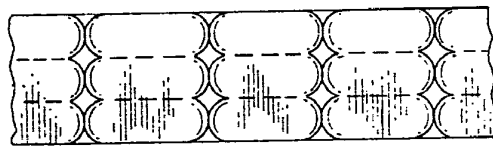


FIG. 4A

MADRID. a
P.A.

2 ENE. 1978

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

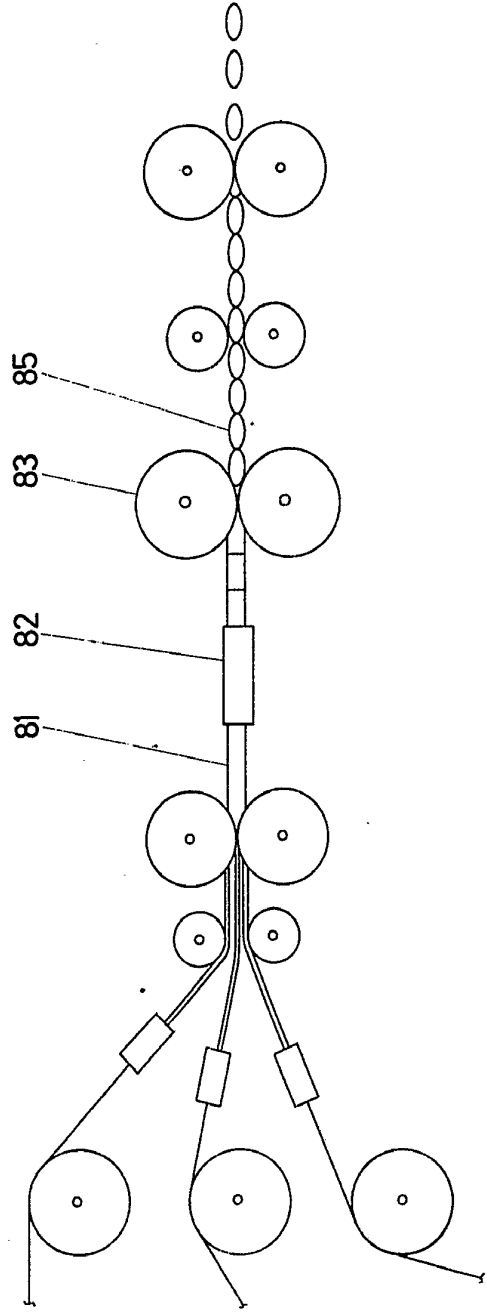
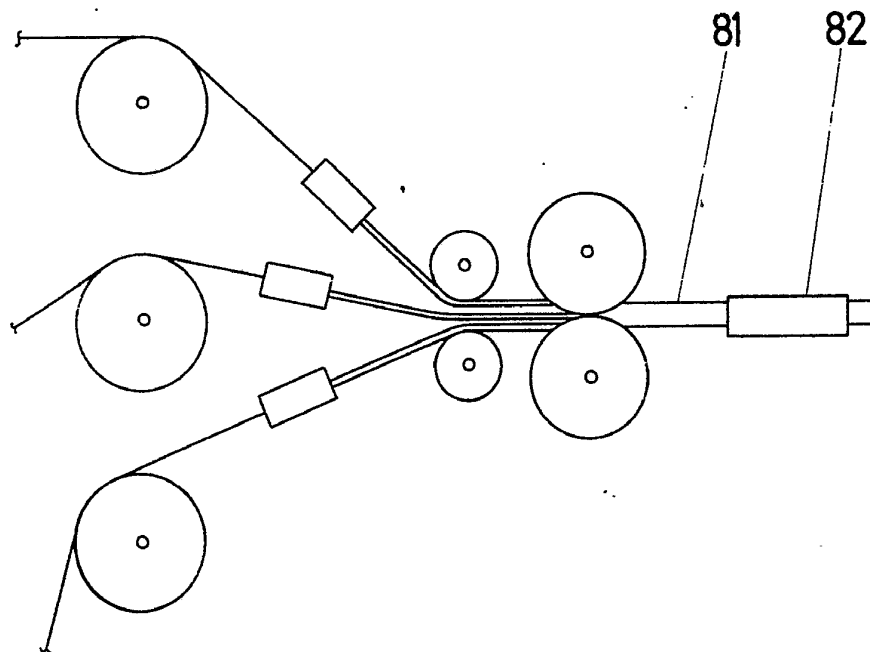


FIG. 5

MADRID. a 2 ENE. 1978
P. A.

JAIMESERN
P. P.
F. NIETO



FIG

ESCALA VARIABLE.

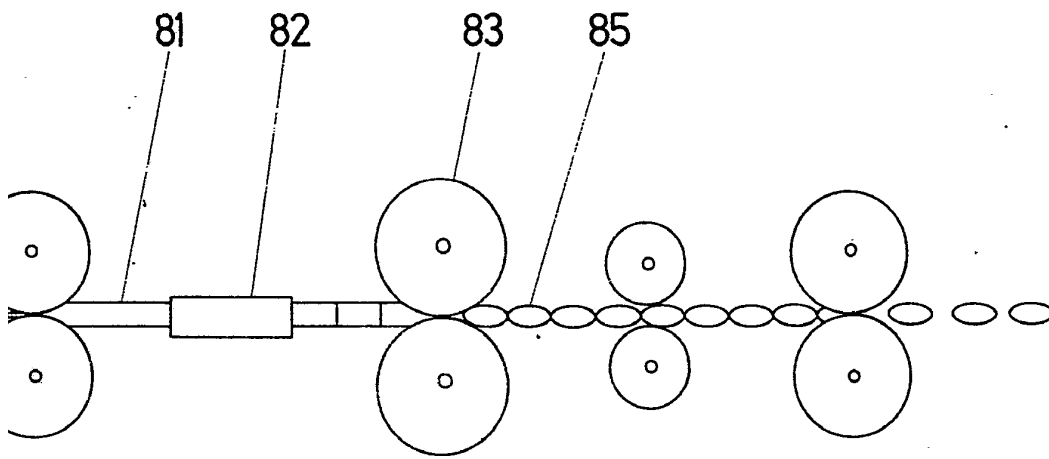


FIG. 5

MADRID. a
P. A.

2 ENE. 1978

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

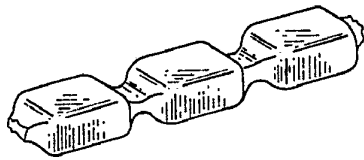
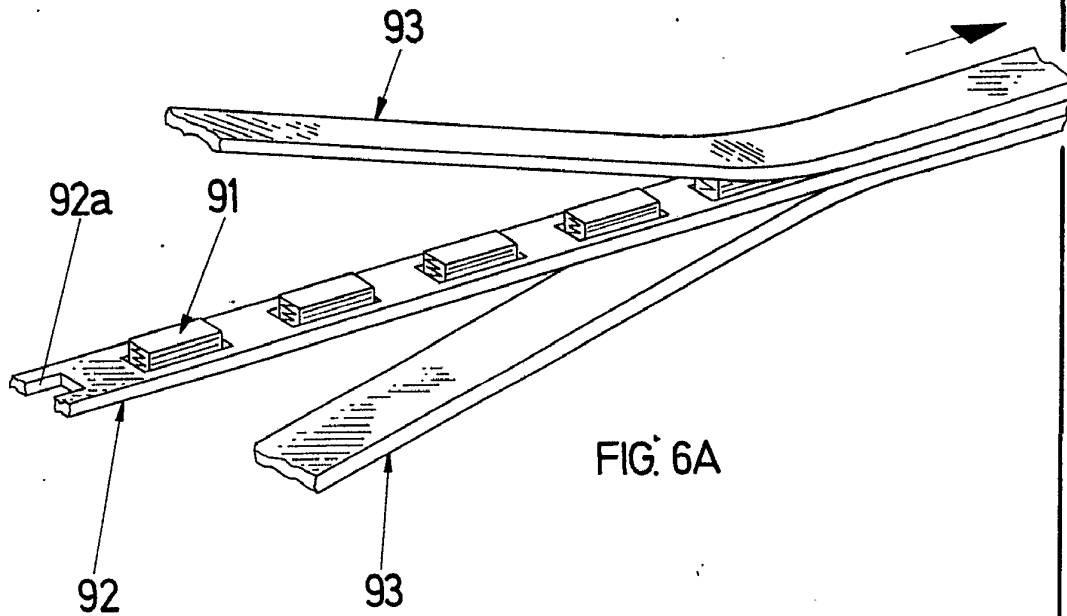


FIG. 6B



FIG. 6C

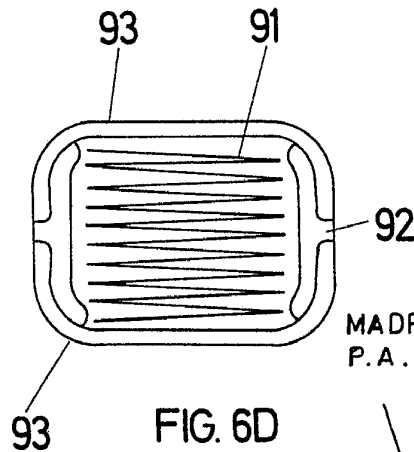


FIG. 6D

MADRID. a
P. A.

2 ENE. 1978

p. p. JAIME IBERN

ESCALA VARIABLE.

Firmado: JOSE F. NIETO

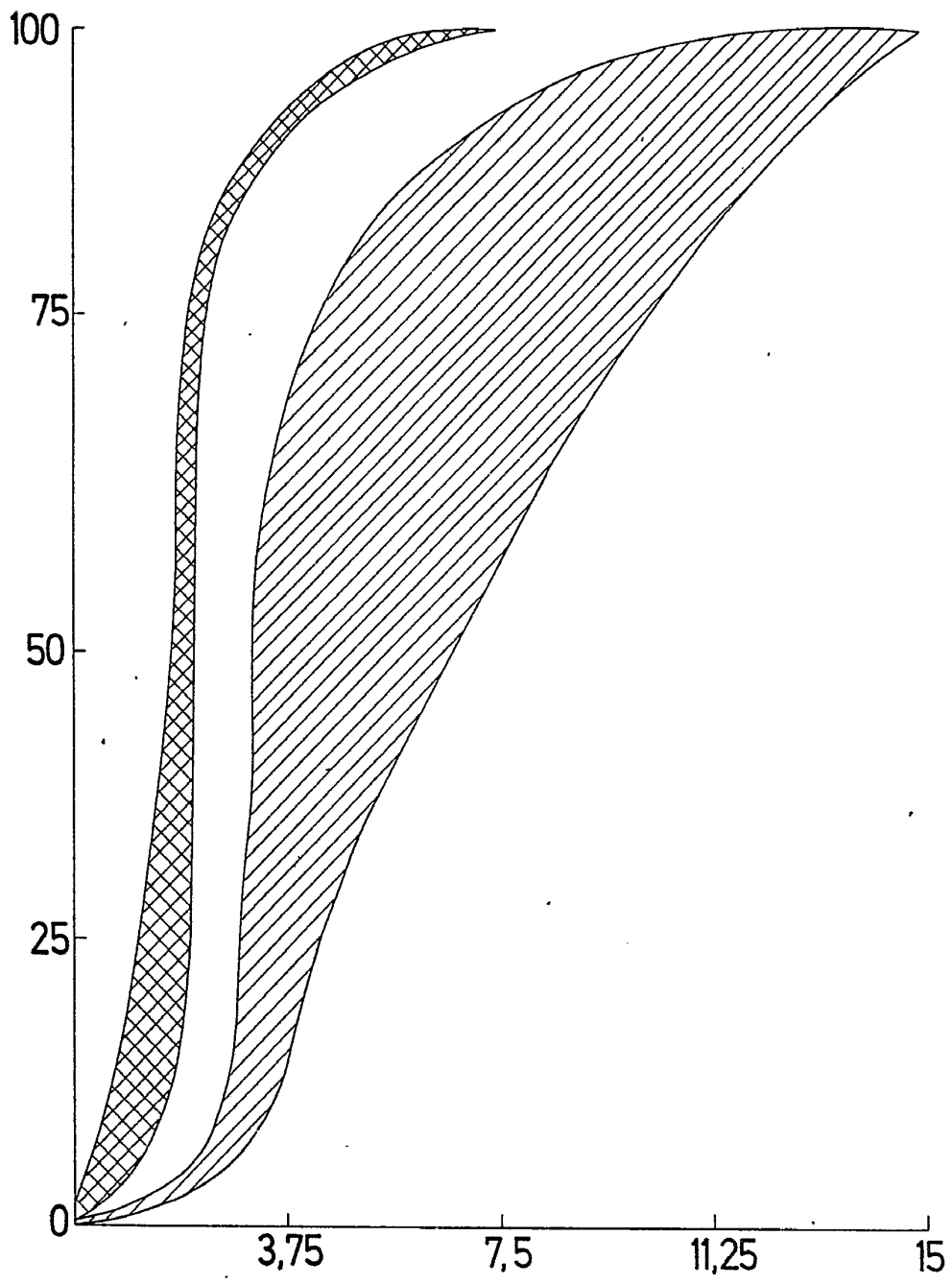


FIG. 7

MADRID. a
P. A.

JAIME ISERN
P. P.

ESCALA VARIABLE.

Primer: JOSE F. NIETO

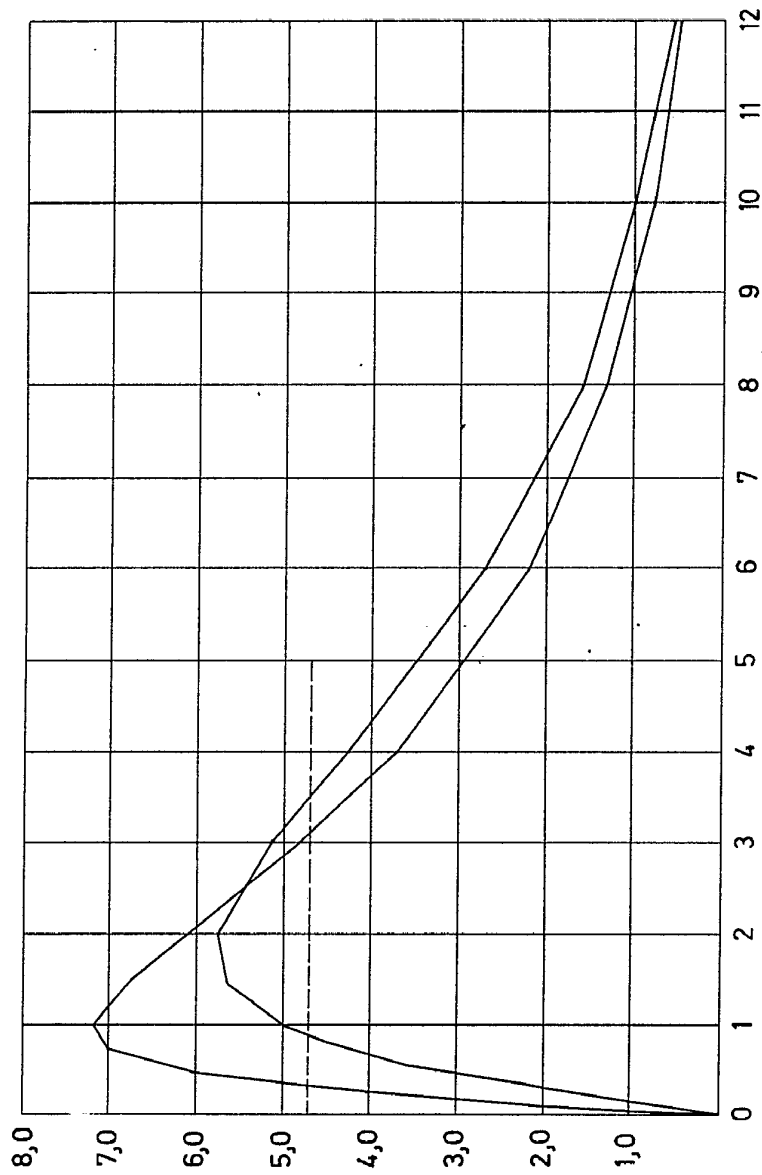


FIG.8

MADRID. a 2 ENE. 1978
P.A.

JAIMÉ ISERN
P.P.

Firmador: JOSE E. NIETO

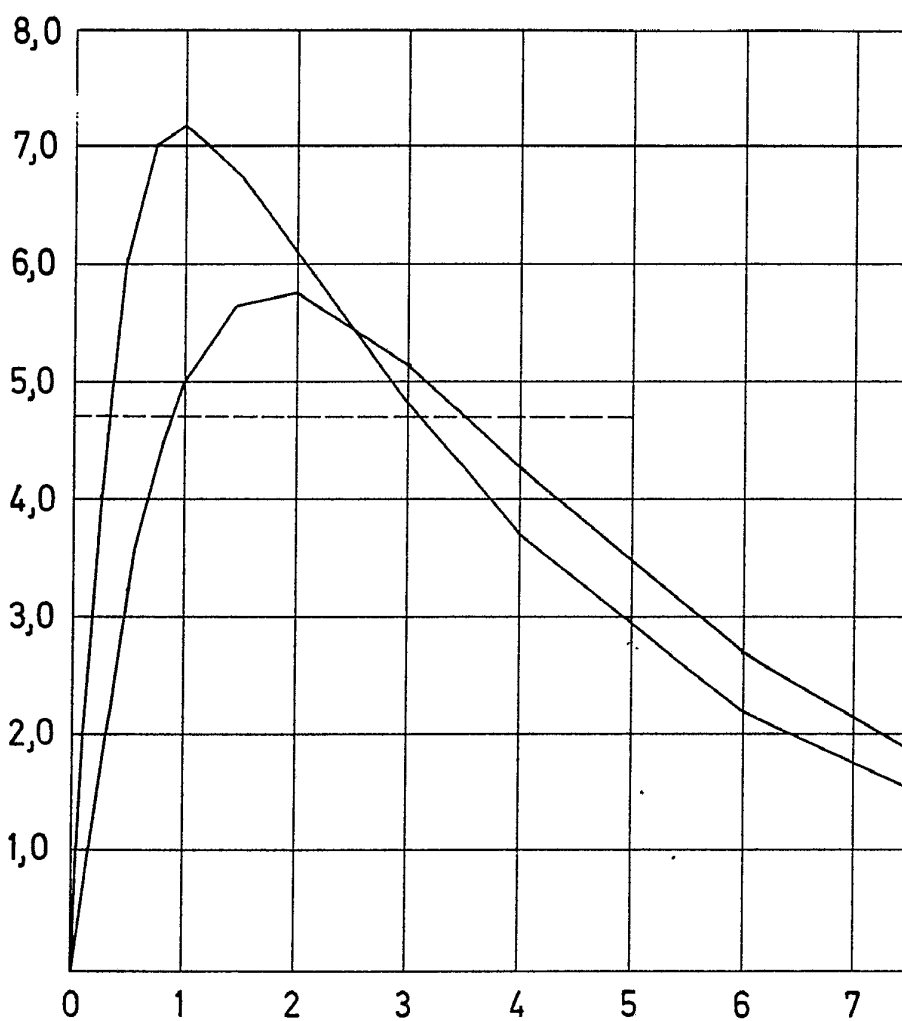


FIG.8

ESCALA VARIABLE.

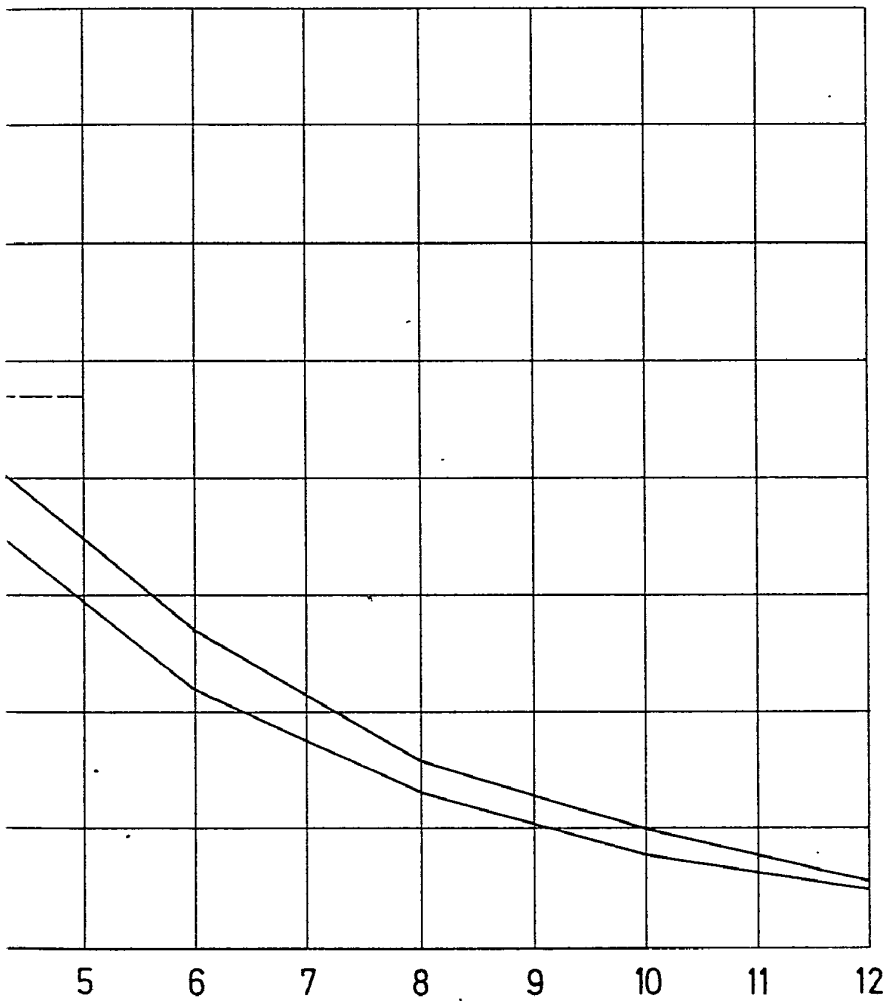


FIG.8

MADRID. a
P. A.

2 ENE. 1978

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO