



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|----|-----------------------|-------------|
| 11 | NUMERO | 480.164 |
| 23 | FECHA DE PRESENTACION | 2 Mayo 1979 |

ES 10 A1

| | | | | | |
|----|--|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 22 | FECHA | 23 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | 45755/77 | | 3-11-1977 | | Gran Bretaña |
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | A61J 5/00 | | Div. No.474.601 |
| 64 | TITULO DE LA INVENCION | | | | |
| | "UNA MAQUINA DE LLENADO DE CAPSULAS" | | | | |
| 71 | SOLICITANTE (S) | | | | |
| | HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 276 Div.) | | | | |
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | | | |
| | D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A. | | | | |
| 72 | INVENTOR (ES) | | | | |
| | Dr. Stephen Ernest Walker, Keith Bedford y Dr. Terence Eaves | | | | |
| 73 | TITULAR (ES) | | | | |
| | | | | | |
| 74 | REPRESENTANTE | | | | |
| | DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.720) | | | | |

JES

BAD ORIGINAL

1

La invención se refiere a la fabricación de preparaciones farmacéuticas en forma de cápsula dura, preferiblemente en forma de cápsula de gelatina dura.

5

Es importante que las preparaciones farmacéuticas contengan una cantidad conocida de ingrediente activo, y en muchos casos se requiere una dosificación precisa, especialmente en el caso de medicamentos de gran potencia que deben administrarse en pequeñas cantidades. Para la administración oral, generalmente se prefieren las formas de dosificación unitaria sólidas a las formas líquidas debido a que aquéllas permiten la administración de dosis precisas, son generalmente más cómodas de administrar, y frecuentemente son más estables. Las cápsulas de gelatina dura son una forma de dosificación unitaria sólida relativamente costosa pero de gran aceptación, en la que las vainas de gelatina están generalmente llenas de un material sólido. Sin embargo, la transformación de los sólidos en gránulos y polvos para su introducción en cápsulas presenta ciertos problemas técnicos, por ejemplo, la dificultad de proporcionar una dispersión uniforme del ingrediente activo en los vehículos utilizados.

10

15

20

25

Recientemente se ha descrito una máquina de llenado de cápsulas (DOS. 26 12 472) por la cual materiales semejantes a pastas o semisólidos pueden dosificarse en vainas de cápsulas de gelatina dura. El material semejante

1 a una pasta o semisólido se extruye para formar una capa
de espesor y densidad uniformes, y se inserta verticalmen
te un miembro tubular a través de todo el espesor de la ca
pa. Como resultado de la consistencia pastosa del mate-
rial a dosificar, se retiene con el miembro un cilindro
5 del material, el cual es obligado luego a salir al exte-
rior del miembro introduciéndose en una vaina de cápsula
localizándose en ella, por medio de aire comprimido. Este
sistema tiene varias desventajas: la exactitud de la dosi-
ficación depende de que se produzca una capa de material
10 extruido de espesor muy uniforme y tiene que vencer las
dificultades del mezclado del medicamento en la base pas-
tosa; el miembro tubular tiene que ser controlado por un
mecanismo relativamente complejo que produce un movimiento
de torsión del miembro desde su posición sobre la capa ex-
15 truida hasta su posición sobre la vaina de la cápsula; es
difícil descargar el cilindro de material del miembro; y
si se utiliza un material aceitoso, éste puede tender a
escaparse por la junta de la cápsula.

El uso de material líquido en las cápsulas pre-
20 senta problemas dado que el líquido tiende a escaparse de
entre las mitades de la vaina de la cápsula. Esta fuga -
puede evitarse poniendo una banda alrededor de la junta;
sin embargo, esto añade una etapa adicional al procedimien
25 to de llenado, acrecentando así los costes de fabricación.

1 Los líquidos pueden utilizarse, en cambio, en cápsulas de
gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda combinan
la ventaja de una forma de dosificación unitaria sólida con
las ventajas de un líquido en lo que respecta a la facilidad
5 de proporcionar una mezcla uniforme del ingrediente acti-
vo en el vehículo y la precisión con la que puede sumi-
nistrarse la mezcla resultante. En cambio, tienen la des-
ventaja de que se requiere un equipo muy especializado pa-
ra su producción, la cual se lleva a cabo por esta razón
generalmente por fabricantes contratados en lugar de ser
10 realizada por la propia firma farmacéutica. Esto da como
resultado un coste más elevado que en el caso de las cáps-
ulas de gelatina dura y presenta además otras desventajas,
por ejemplo, problemas asociados con la investigación y el
desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

15 No sólo debe conocerse la cantidad de ingredien-
te activo en una preparación farmacéutica, sino también la
extensión y la velocidad de su liberación in vivo, es de-
cir, su biodisponibilidad. Se han realizado trabajos para
formular preparaciones que tengan una elevada biodisponibi-
20 lidad del ingrediente activo, y, en muchos casos, propieda-
des de liberación específicas. Se ha venido trabajando des-
de los años sesenta en el uso de soluciones sólidas, dis-
persiones sólidas y mezclas eutécticas constituidas por el
25 ingrediente activo en un vehículo adecuado, por ejemplo -

1 urea o un polietilenglicol. Se ha demostrado (véase por
ejemplo Journal of Pharmaceutical Sciences 60 1281 (1971))
que tales sistemas que utilizan vehículos hidrófilos, por
ejemplo polietilenglicoles, pueden dar como resultado una
biodisponibilidad muy superior a las formulaciones sólidas
5 convencionales, mientras que los vehículos hidrófobos pue-
den utilizarse para retardar la liberación del principio
activo. Matrices hidrófobas adecuadas incluyen, por ejem-
plo, ceras de bajo punto de fusión, aceites, y polímeros
insolubles en agua. En el último caso, el polímero insol-
10 ble en agua puede estar presente en mezcla con un vehícu-
lo hidrófilo líquido: se han descrito cápsulas de gelatina
blanda de liberación lenta en las cuales el núcleo líquido
comprende polietilenglicol 600 y un pequeño porcentaje de
poli(acetato de vinilo); a medida que el PEG se disuelve
15 por la acción del jugo gástrico, el agua presente hace que
el poli(acetato de vinilo) precipite como un sólido, hacien-
do así más lenta la liberación del ingrediente activo. A
medida que aumenta la proporción de poli(acetato de vinilo)
presente, disminuye la velocidad de liberación del ingre-
20 diente activo.

La desventaja, sin embargo, del uso en gran esca-
la de las dispersiones sólidas o mezclas eutécticas es que
las mismas tienen generalmente propiedades de tratamiento
25 muy deficientes, siendo generalmente masas pegajosas seme-

1 jantes a vidrio con propiedades de flujo deficientes, las
cuales son muy difíciles de transformar utilizando técni-
cas convencionales de fabricación de tabletas o llenado de
cápsulas.

5 La presente invención proporciona un procedimiento
to para la fabricación de una preparación farmacéutica en
forma de dosificación unitaria, que comprende dosificar en
una vaina rígida adecuada para administración como una do-
sis unitaria, preferiblemente en una cápsula de gelatina
10 dura, un vehículo líquido que contiene el ingrediente ac-
tivo, líquido que se solidifica o se gelifica suficiente-
mente para perder sus propiedades de flujo líquido, en el
interior de la vaina, siendo el vehículo líquido una masa
fundida en caliente soluble en agua que tiene un punto de
solidificación comprendido dentro del intervalo de 30 a 60°C,
15 o siendo un gel tixotrópico.

La vaina es adecuadamente el cuerpo de una cápsu-
la de gelatina dura.

20 El vehículo líquido que contiene el ingrediente
activo puede ser, por ejemplo, un gel tixotrópico que se
comporta como un líquido durante la operación de llenado
pero que se comporta como un sólido en el interior de la
vainas de la cápsula, o bien puede ser una masa fundida en
caliente soluble en agua que se solidificará al enfriarse
25 a la temperatura ambiente para dar una solución sólida,

1 una dispersión sólida o una mezcla eutéctica, o una mezcla
de estas formas: por ejemplo, puede disolverse una droga
parcialmente en un vehículo fundido de tal modo que por
solidificación resulta una mezcla de una solución sólida
y una dispersión sólida. Generalmente, en una dispersión
5 sólida, el medicamento está presente como cristales indi-
viduales y no como agregados cristalinos como en las for-
mulaciones convencionales, lo que contribuye también a la
disolución.

10 Cuando se utiliza una masa fundida en caliente,
es deseable utilizar un sistema que tenga un punto de fu-
sión comprendido en el intervalo de 30 a 60°C y una vis-
cosidad relativamente baja una vez fundido. Esto asegura
que la masa fundida pueda bombearse fácilmente a través
del sistema de llenado de las cápsulas y pueda agitarse
15 fácilmente una vez fundida, para facilitar la disolución
y la suspensión de cualquier material insoluble. La tem-
peratura más alta que puede emplearse viene determinada
por la estabilidad del ingrediente activo en el vehículo
fundido, la facilidad y economía del calentamiento de la
20 maquinaria de llenado de las cápsulas, y la estabilidad de
las vainas de las cápsulas: una temperatura que exceda de
60°C puede dañar a una vaina de cápsula de gelatina dura
convencional, pero puede utilizarse una temperatura más
25 alta cuando se llenan otras cápsulas duras.

1 Vehículos solubles en agua que pueden utilizarse
son, por ejemplo: ésteres macrogol como polioxil-40-esteara-
to, éteres macrogol como polietilenglicoles, poloxamer co-
mo poloxamer 188, ésteres de sacarosa con poli(alcoholes
5 vinílicos), por ejemplo crodesta F 160, carboxipolimetila-
no como carbopol, ésteres de sorbitán como trioleato de
sorbitán, polisorbatos como polisorbato 80, o cualquier
mezcla de los mismos.

Por una elección adecuada del material vehículo,
se puede mejorar la disolución in vivo de medicamento y --
10 aumentarse la biodisponibilidad del mismo. En una solución
o dispersión sólidas, o en una mezcla eutéctica, el medica-
mento está presente en una forma mucho más finamente divi-
dida que la que puede obtenerse por simple mezclado del me-
dicamento con un vehículo sólido. Si el vehículo de la so-
15 lución o dispersión sólidas o de la mezcla eutéctica es muy
fácilmente soluble en los jugos gástricos, se disolverá
muy rápidamente al ser administrado y el medicamento, al
estar en forma muy finamente dividida, se absorberá fácil
y rápidamente. Esto es una gran ventaja para aquellos me-
20 dicamentos que no son muy fácilmente solubles en el jugo
gástrico. Se ha demostrado que los polietilenglicoles
(PEG) que tienen pesos moleculares comprendidos en el in-
tervalo de 1000 a 6000 son vehículos adecuados para tales
25 sistemas de liberación rápida; el punto de fusión del sis-

1 tema puede controlarse finamente por mezcla de diversas
calidades de PEG, por ejemplo PEG 1000 que tiene un punto
de fusión de aproximadamente 35°C y PEG 6000 que tiene un
punto de fusión de aproximadamente 60°C.

5 Por el contrario, si el vehículo no es fácilmente
te soluble en los jugos gástricos, se obtendrá un sistema
de liberación lenta; tales vehículos incluyen aceites, por
ejemplo parafina líquida, gelificados con agentes tixotró-
picos. Puede producirse también una formulación efectiva
10 de liberación lenta utilizando poli(acetato de vinilo) co-
mo se describe arriba, en mezcla, sin embargo, con una ca-
lidad de PEG más alta que la que se ha utilizado en las -
cápsulas de gelatina blandas, a fin de producir una solu-
ción sólida en la cápsula.

15 Agentes de gelificación adecuados que son utili-
zables para la producción de geles tixotrópicos incluyen
aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo Thixcin[®], y
dióxido de silicio coloidal (por ejemplo Aerosil[®]).

20 Debido a que el procedimiento de la invención
utiliza un vehículo líquido, ya no se presentan los pro-
blemas asociados con la obtención de una mezcla uniforme
de un medicamento sólido con un vehículo sólido. Puede ob-
tenerse una mezcla o solución homogénea simplemente por
agitación de la masa fundida caliente o el gel líquido.
25 Esto es especialmente importante para aquellos sistemas

1 en los que es difícil mezclar sólidos eficientemente: por
ejemplo, ciertos anticonceptivos orales de dosis baja tie-
nen un tamaño de partícula y una forma de partícula que
hacen que sea muy difícil producir formas de dosificación
unitaria sólidas que tengan una uniformidad de contenido
5 satisfactoria. Se ha descrito que, por ejemplo, el conte-
nido de esteroides en las tablas de anticonceptivos de do-
sificación baja varía dentro de límites bastante amplios
(c.f. documento presentado por R.D. Faint y G.H. King en
el Technicon Colloquium on "Automated Analysis in the -
10 Pharmaceutical Industry", Bloomsbury Centre Hotel, Londres
23 de abril de 1970). Tales esteroides se introducen por
esta razón muy convenientemente en vainas de cápsulas uti-
lizando el procedimiento de la invención. El procedimiento
de la invención puede utilizarse también, por ejemplo, pa-
15 ra la preparación de cápsulas que contienen Digoxin, en
cuyos problemas de disolución se ha puesto recientemente
gran interés.

Una gran ventaja del procedimiento de la inven-
ción es que las cápsulas pueden llenarse utilizando maqui-
20 naria convencional de llenado de cápsulas de gelatina dura
con algunas modificaciones. Tal maquinaria para la intro-
ducción de polvos en una vaina de cápsula tiene un cabezal
de llenado que coge una porción de polvo y deja caer dicha
25 porción en una vaina de cápsula localizada sobre una placa

1 giratoria que subsiguientemente gira para llevar una nueva
vaina a la posición de llenado. La maquinaria puede modifi-
carse fácilmente para la realización del procedimiento de
la invención reemplazando el cabezal de llenado por un me-
dio para dosificar un líquido en lugar de un polvo.

5 La invención se refiere por tanto además a una
máquina de llenado de cápsulas que comprende una placa gi-
ratoria y un cabezal de llenado, caracterizada por el he-
cho de que la máquina está equipada con un sistema detec-
tor y un cabezal de llenado adecuados para dosificar un
10 líquido. Como cabezal de llenado puede utilizarse por ejem-
plo una jeringuilla recargable, una bomba peristáltica o
un distribuidor inyector de precisión. De éstos, ha demost-
trado ser especialmente adecuado un distribuidor inyector
de precisión accionado por aire comprimido, por proporcio-
15 nar una dosis de líquido exacta y reproducible.

Si se utiliza una masa fundida en caliente, se
requieren medios de calentamiento para garantizar que la
masa fundida no se solidifique ni llegue a ser indebida-
mente viscosa antes de su dosificación en la vaina de la
20 cápsula: la temperatura de la masa fundida cuando se dosi-
fica en el cuerpo de la cápsula debe ser por supuesto más
baja que la temperatura para la cual podrá resultar dete-
riorada la vaina. Una cinta calefactora alrededor de las
25 partes principales del aparato es generalmente el medio

1 de calentamiento más conveniente, pero pueden utilizarse también otros métodos, por ejemplo aire caliente.

5 En una máquina convencional de llenado de cápsulas de gelatina dura, generalmente se proporciona un receptáculo bajo la estación de llenado de tal modo que, si se produce un fallo de la máquina en presentar un cuerpo de cápsula bajo el cabezal de llenado, se recoja el material descargado. Sin embargo, cuando la máquina se modifica para distribuir un líquido, este sistema de recogida es inadecuado, debido a que el líquido ensucia el aparato.

10 Esto puede evitarse por incorporación de un sistema detector, basado por ejemplo en una célula fotoeléctrica, de tal modo que no se descarga del mecanismo de llenado líquido alguno a no ser que una vaina de cápsula esté dispuesta correctamente bajo el mecanismo de llenado. Este

15 sistema se extiende preferiblemente para detectar y evitar el llenado de vainas deterioradas. El sistema detector puede, por ejemplo, accionar un microinterruptor que controla la placa giratoria y el mecanismo de llenado; preferiblemente, si no se presenta una vaina de cápsula al mecanismo de llenado, no se suministra cantidad alguna de líquido

20 y la placa giratoria describe una rotación para presentar la vaina de cápsula inmediatamente siguiente, de tal modo que el ciclo de llenado no se ve seriamente interrumpido.

25 La máquina de llenado de cápsula puede ser del

1 tipo de movimiento intermitente o del tipo de movimiento continuo.

Pueden prepararse cápsulas que contienen medicamentos incompatibles, por dosificación en la vaina de un líquido que contiene un medicamento y, después de la solidificación, dosificación en la vaina de un líquido que contiene un segundo medicamento. Análogamente, las cápsulas dosificadas con una masa fundida y/o gel pueden contener también bolitas, gránulos, tabletas o un polvo.

Así, por el procedimiento de la invención se obtienen las ventajas de un líquido con respecto a la uniformidad de contenido del producto resultante, y las ventajas de un sólido con respecto a la comodidad de administración y la estabilidad de la preparación. Además, se pueden obtener las ventajas del uso de soluciones sólidas, dispersiones sólidas y mezclas eutécticas en lo que se refiere al control de la liberación del medicamento y su biodisponibilidad. Una ventaja importante adicional es que una formulación utilizada en el procedimiento de la invención es generalmente mucho más sencilla que la requerida utilizando técnicas convencionales de fabricación de tabletas o llenado de cápsulas, las cuales requieren generalmente la presencia de diversos vehículos que actúan como coadyuvantes de flujo, lubricantes y diluyentes para mejorar las propiedades de flujo de la formulación. En el procedimiento de la invención, la formulación líquida es por supuesto

1 - autolubrificante y pueda tener una constitución muy simple, por ejemplo un polietilenglicol y el medicamento, o un aceite, un agente tixotrópico y el medicamento.

5 La invención se describirá ahora, por vía de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

la Figura 1 muestra la placa giratoria de una máquina de llenado de cápsulas de la invención y su equipo de llenado asociado;

10 la Figura 2 muestra el sistema de detección de cápsulas de la máquina de la Figura 1; y

la Figura 3 muestra el distribuidor inyector de precisión utilizado en la máquina de la Figura 1.

15 La Figura 1 muestra la placa giratoria 9 de la máquina de llenado de cápsulas que tiene ocho estaciones dispuestas alrededor de su periferia. Estas estaciones son: la estación 1 de introducción de la cápsula, la estación de separación 2, la estación de detección 3, la estación de llenado 4, la estación de cierre 5 de la cápsula, la estación de expulsión 6, la estación de control 7 y una
20 estación 8 que no se utiliza en el procedimiento de la invención.

25 En la estación 1 de introducción de la cápsula, una vaina de cápsula vacía se coloca en un soporte 10 de cápsulas sobre la placa giratoria 9. En la estación de se

1 paración 2, se separa la caperuza de cierre de la cápsula
del cuerpo 11 de la cápsula. Sobre la estación de detección
3 está dispuesto un sistema detector 12. En la estación de
llenado 4, se inyecta el material líquido de llenado 13 en
5 el cuerpo de la cápsula 11 por medio de un distribuidor in-
yector de precisión 14. En la estación 5 se cierra la vaina
de la cápsula volviendo a poner la caperuza de cierre sobre
el cuerpo 11 de la cápsula, y la cápsula resultante es ex-
pulsada de la placa giratoria en la estación de expulsión 6.
El accionador (un microinterruptor, no representado) para
10 el distribuidor inyector de precisión 14 activado por la
placa giratoria 9 está localizado en la estación de control
7.

El sistema detector 12 se muestra más claramente
en la Figura 2. Comprende una barra de soporte 15 que puede
15 desplazarse en un plano vertical por medios no representa-
dos, un diodo 16 emisor de luz y un detector 17. Si el cuer-
po 11 de la cápsula no está presente en el soporte 10 de la
cápsula, la luz procedente del diodo emisor de luz 16 alcanza
el detector 17 accionando así el microinterruptor (no re-
20 presentado) en la estación de control 7, el cual retarda el
ciclo de llenado, evitando así la pérdida del material de
llenado líquido 13.

En la Figura 3 se muestra el distribuidor inyec-
25 tor de precisión 14. Este comprende un depósito 18 para el

1 material de llenado líquido 14 que tiene una entrada para
aire comprimido que acciona un émbolo 20; un mecanismo de
válvula 21 en el que la válvula se abre o se cierra por me-
dio de aire comprimido introducido a través de una entrada
22 permite el flujo del material de llenado líquido 13 en
5 la dirección de las flechas hacia una boquilla de llenado
23 y subsiguientemente hasta el cuerpo 11 de la cápsula.
El depósito 18 está provisto de medios de calentamiento
(no representados), por ejemplo cinta calefactora o una
soplante de aire caliente. La cantidad de material de lle-
10 nado líquido 13 suministrada depende de la presión del aire
aplicado en la entrada 19 y de un dispositivo de tiempos
(no representado) que está controlado por el microinterrup-
tor (no representado) en la estación de control 7. Aquella
depende también de parámetros tales como la viscosidad del
15 material de llenado líquido 13.

Para la realización del procedimiento de la in-
vención, el distribuidor inyector de precisión puede modifi-
carse; por ejemplo, se puede omitir el émbolo 20.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención.

20

25

13118

1

EJEMPLO 1:

| <u>Fórmula</u> | <u>mg/cápsula</u> |
|-------------------------|-------------------|
| Triamtereno | 0,020 |
| Polietilenglicol (400) | 80,000 |
| Polietilenglicol (2000) | 320,000 |
| | <hr/> |
| PESO TOTAL DE LLENADO | 400,020 mg |

5

10

15

Una máquina de llenado de cápsulas convencional, por ejemplo una máquina Höfliger o una Zenasi^R puede modificarse para uso de acuerdo con la presente invención por reemplazamiento de los medios normales para dosificar un cilindro de polvo en la vaina de la cápsula por una jeringuilla recargable. Se proveyó una soplante de aire caliente para mantener el mecanismo de llenado a la temperatura requerida, y se dispuso un sistema detector que utilizaba un diodo emisor de luz de tal modo que si por cualquier razón una vaina de cápsula no se presentaba en el momento correcto a la jeringuilla recargable, se interrumpía el ciclo de llenado.

20

25

La mezcla de polietilenglicol se fundió a 50°C y el Triamtereno se dispersó en ella por agitación. Se llenaron 3600 cápsulas por hora (tamaño 1) con la masa fundida, y la desviación normal relativa (RSD) del peso de llenado fue 2,7%. Como comparación, una operación de 3600 cápsulas por hora dosificadas con un peso de llenado medio de -

1 269,23 mg de una formulación de polvo convencional basada
en celulosa microcristalina, diluyentes, estearato de mag-
nesio y talco, exhibió una desviación normal relativa de
2,9%. Está demostrado, por consiguiente, que la uniformi-
5 dad de peso de llenado es similar a la alcanzada por el
equipo convencional. Se ha determinado también la unifor-
midad de contenido del medicamento en la cápsula, e inclu-
so con una dosis baja de 20 microgramos de Triamtereno la
desviación normal relativa del medicamento en la mezcla es
menor que 2%. Esto se compara favorablemente con la varia-
10 ción de contenido exhibida por esteroides anticonceptivos
de dosis baja preparados por métodos convencionales de pro-
ducción de tabletas.

EJEMPLO 2:

| 15 | <u>Fórmula</u> | mg/cápsula |
|----|--|--------------|
| | Dióxido de silicio coloi- dal (por ejemplo AEROSIL [®] 200) | 12,4 |
| 20 | Aceite de ricino hidroge- nado (por ejemplo, THIXCIN [®] R) | 18,6 |
| | Parafina líquida | <u>589,0</u> |
| | PESO TOTAL DE LIENADO | 620 mg |

25 Se dispersan Thixcin y Aerosil en la parafina lí-
13118

1 quida utilizando un mezclador de alta velocidad, y la mezcla se calienta a 40°C para que se forme el gel. El gel tixotrópico se introduce en vainas de cápsulas utilizando un distribuidor inyector de precisión. Para un peso de llenado de 620 mg, puede conseguirse una desviación normal relativa de 1,4%.

EJEMPLO 3:

| <u>Fórmula</u> | <u>mg/cápsula</u> |
|---------------------------|-------------------|
| Triamtereno | 50 |
| 10 Polietilenglicol (400) | 70 |
| Polietilenglicol (2000) | <u>280</u> |
| PESO TOTAL DE LLENADO | 400 mg |

Método

15 Se dispersa el Triamtereno en el polietilenglicol 400 utilizando un molino de rodillo triple, y se añade el PEG 2000 fundido, con agitación. La mezcla fundida se introduce en cápsulas utilizando una jeringuilla recargable.

20 La disolución en 900 ml de HCl 0,1N por el método de la Farmacopea de los EE.UU. a 100 revoluciones por minuto, de las cápsulas de Triamtereno llenadas por el procedimiento de la invención y el Triamtereno comercialmente asequible, se muestra en la tabla siguiente:

1 Disolución de cápsulas de Triantereno de 50 mg, método de la Farmacopea de los EE.UU., 900 ml de HCl 0,1N a 100 revoluciones por minuto

% de medicamento liberado

| Dosis | 50 mg | 50 mg |
|---------------------|---|-----------------------------|
| 5 Forma de la dosis | Cápsulas de Triantereno comercialmente asequibles | Solución sólida (Ejemplo 3) |
| | Tiempo de disolución (minutos) | |
| 10 | 15 | 2 |
| | 30 | 6 |
| | 60 | 13 |
| | 240 | 46 |
| | 360 | 60 |
| 15 | Tiempo de desintegración FB (minutos) | |
| | 30 | 9 * |

* El contenido de la cápsula se dispersa con gran rapidez y la mayor parte de este tiempo corresponde a la disolución de la vaina de la cápsula.

EJEMPLO 4:

| Fórmula | ng/cápsula |
|---------------------------------|---------------------------|
| Hidrogenomaleato de nomifensina | 75 |
| Poli(acetato de vinilo) | 10-30 (2-6% peso/volumen) |
| Poli(etilenglicol) | <u>415-395</u> |
| 25 PESO TOTAL DE LLENADO: | 500 mg |

1 Método

La mezcla de PEG se funde a 50°C y se disuelve el poli(acetato de vinilo) en la masa fundida con agitación. Se dispersa el hidrogenomaleato de nonifensina en la masa fundida, y se introduce el todo en vainas de cápsulas utilizando una jeringuilla recargable. Tales formulaciones tienen una acción de liberación lenta: a medida que el agua se pone en contacto con el poli(acetato de vinilo), se produce una precipitación, lo que hace más lenta la liberación del medicamento.

5
10 En la Tabla siguiente se presentan datos de disolución:

Ensayo de disolución en flujo continuo Desaga de Nonifensina Retard de 75 mg; influencia de la concentración de poli(acetato de vinilo)

15

| concentración de PVA | % de medicamento liberado | | |
|----------------------|---------------------------|------|----|
| | 2 | 4 | 6 |
| Tiempo (horas) | | | |
| 1,25 | 83 | 53 | 43 |
| 20 2,25 | 84 | 61 | 48 |
| 3,25 | 84 | 65,2 | 48 |
| 4,25 | - | 70,0 | 49 |
| 5,25 | - | 74,5 | 50 |

25 El efecto del contenido de poli(acetato de vinilo) en la formulación de liberación retardada se ilustra

1 en la Tabla anterior. Se observa una respuesta por grados:

2% - liberación fuerte en el primer período de tiempo y ausencia de acción retardada;

4% - liberación inicial satisfactoria y liberación retardada gradual para las cuatro horas restantes;

6% - liberación inicial satisfactoria con escasa liberación de droga adicional en las cuatro horas restantes.

5

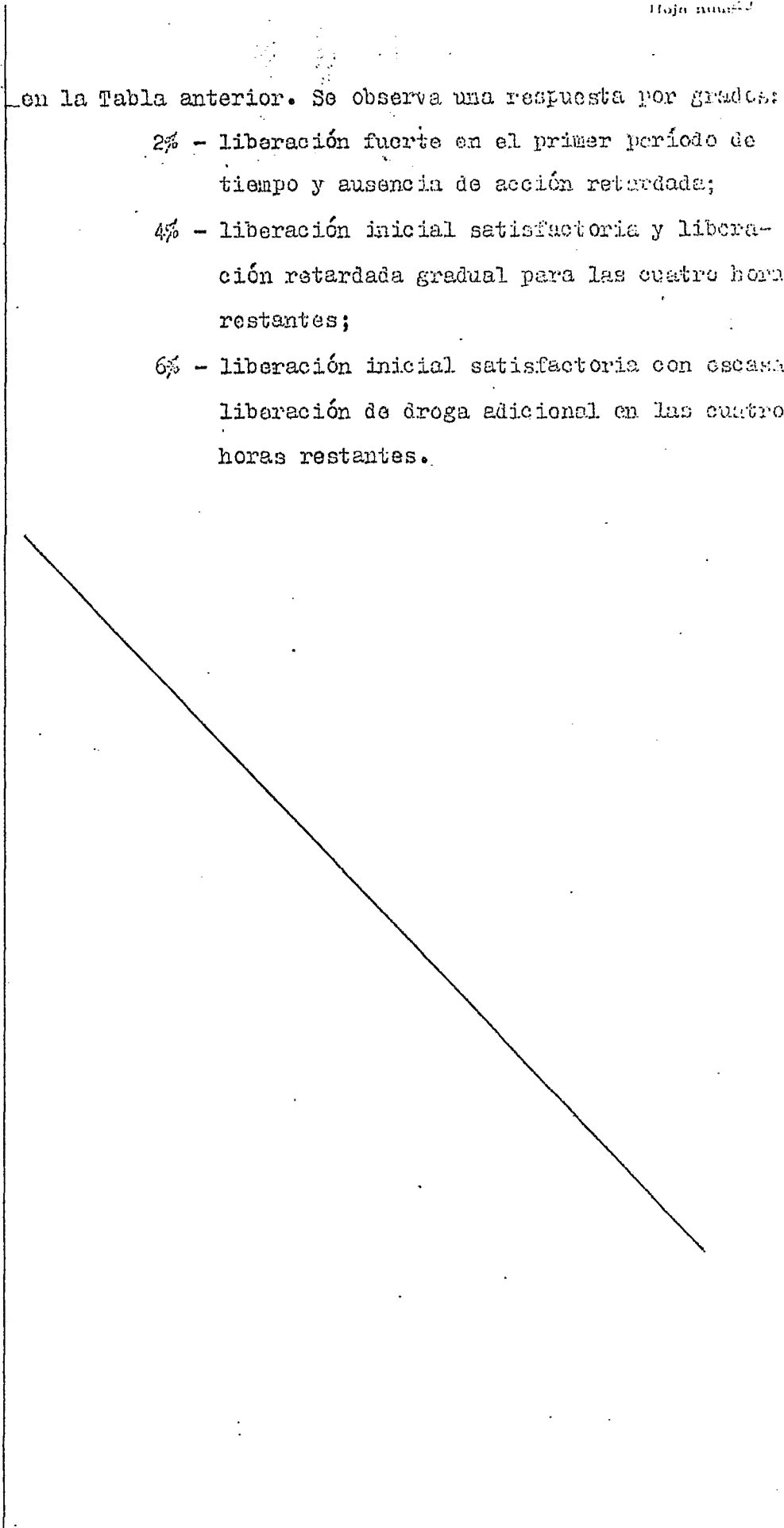
10

15

20

25

13118



1

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Una máquina de llenado de cápsulas que comprende una placa giratoria y un cabezal de llenado, caracterizada por el hecho de que la máquina está equipada con un sistema detector y un cabezal de llenado adecuado para dosificar un líquido, y que es una jeringuilla recargable, una bomba peristáltica o un distribuidor inyector de precisión.

15

2ª.- Una máquina de llenado de cápsulas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

20

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

Madrid, 02 JUN 1979

P.A.

25

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

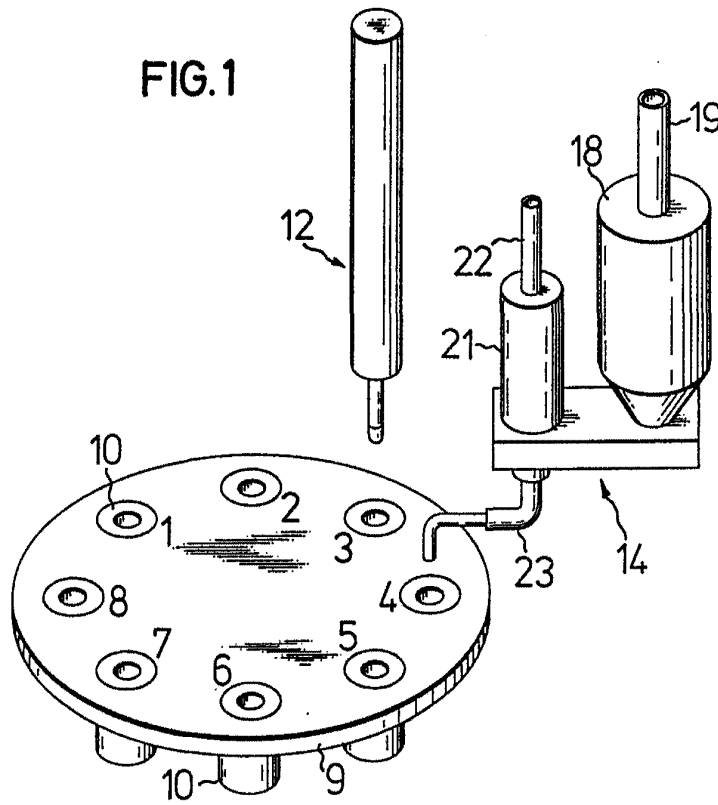


30

31059

JL/.

FIG.1



Alberto de Elizaburu
Por Poder

