(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 399 838**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2002 E 02707626 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1363607**

(54) Título: **Formulación farmacéutica**

(30) Prioridad:

30.01.2001 GB 0102342

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2013

(73) Titular/es:

CAPSUGEL BELGIUM NV (100.0%)
Rijksweg 11
2880 Bornem, BE

(72) Inventor/es:

MCALLISTER, STEPHEN, MARK;
RABY, RONALD, K., JR.;
BROWN, ADRIAN;
CLARKE, ALLAN J.;
MATTHEWS, WAYNE y
MARGETSON, DANIEL N.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica

Campo de la invención

Esta invención se refiere a la preparación de formas de dosificación de varios componentes, o de un único componente, moldeadas por inyección, usando mezclas poliméricas farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de invención

Se conocen diversos tipos de formas de dosificación farmacéutica para su administración oral. Son bien conocidas las cápsulas farmacéuticas que, generalmente, están destinadas para la administración oral. Tales cápsulas comprenden, generalmente, una pared de envoltura de un material polimérico farmacéuticamente aceptable que se pueda, por ejemplo, ingerir oralmente, tal como la gelatina, aunque también se conocen otros materiales para las paredes de las cápsulas, por ejemplo polímeros basados en almidón y celulosa. Tales cápsulas tienen generalmente paredes blandas hechas mediante la elaboración de una película sobre un precursor de la cápsula, que luego se deja secar. Se conocen también cápsulas de paredes rígidas, hechas mediante moldeo por inyección, véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU., números 4.576.284; 4.591.475; 4.655.840; 4.738.724; 4.738.817 y 4.790.881 (todas concedidas a Warner Lambert). Éstas describen construcciones específicas de cápsulas hechas de gelatina, almidón y otros polímeros, y los métodos para elaborarlas por moldeo por inyección de mezclas de polímero hidrófilo – agua. La patente de EE.UU. 4.576.284 describe, específicamente, tales cápsulas provistas de una tapa que cierra la cápsula, y que se forma in situ, por moldeo, sobre la cápsula llena. La patente de EE.UU. 4.738.724 describe una amplia variedad de formas y partes de cápsulas rígidas.

También se conocen cápsulas de varios componentes, que incluyen las del tipo en el que cada compartimento tiene diferentes características de liberación del fármaco o, por ejemplo, contiene una sustancia o formulación farmacológica diferente, por ejemplo en los documentos US 4.738.724 (Warner Lambert); US 5.672.359 (Universidad de Kentucky); US 5.443.461 (Alza Corp.); WO 95/16438 (Cortecs Ltd.); WO 90/12567 (Helminthology Inst.); DE-A-3727894, y BE 900950 (Warner Lambert); FR 2524311, y NL 7610038 (Tapanhony NV); FR 1.454.013 (Pluripharm); US 3.228.789 (Glassman); y US 3.186.910 (Glassman), entre otros. El documento US 4.738.817 describe una cápsula de varios compartimentos, con una construcción similar a las de los documentos US 3.228.789 y US 3.186.910, hecha de una gelatina plastificada con agua. El documento US 7.738.817, Wittwer et al.; el documento US 4.790.881, Wittwer et al., y la patente europea EP 0092908, Wittwer, F., describen, todos ellos, cápsulas moldeadas por inyección, preparadas con gelatina y otros excipientes. Wittwer et al., en los documentos US 7.738.817 y US 4.790.881, preparan también cápsulas con otros polímeros hidrófilos, tales como el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), metilcelulosa, celulosa microcristalina, polietilenglicol, ftalato-acetato de celulosa (CAP) y con polivinilpirrolidona. El documento US 4.790.881 y la patente europea EP 0092908 proponen, ambos, otros polímeros que tienen propiedades entéricas adecuadas para su uso, que incluyen, por lo general, acrilatos y metacrilatos (EUDRAGIT®), aunque ninguna se demuestra ni se proporcionan detalles específicos.

También se conocen formas de dosificación farmacéutica que comprenden una matriz de un polímero sólido, en el que una sustancia fármaco está dispersa, embebida o disuelta como una solución sólida. Tales matrices se pueden formar mediante un procedimiento de moldeo por inyección. Esta tecnología está tratada por Cuff G., y Raouf F., en Pharmaceutical Technology, junio (1998), páginas 96-106. Algunas formulaciones específicas para tales formas de dosificación están descritas en los documentos US 4.678.516; US 4.806.337; US 4.764.378; US 5.004.601; US 5.135.752; US 5.244,668; US 5.139.790; US 5.082.655; US 5.552.159; US 5.939.099; US 5.741.519; US 4.801.460; US 6.063.821; WO 99/27909; CA 2.227.272; CA 2.188.185; CA 2.211671; CA 2.311.308; CA 2.298.659; CA 2.264.287; CA 2.253.695; CA2.253.700; y CA 2.257.547, entre otros.

La patente de EE.UU. 5.705.189 está dirigida a un grupo de copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, para su uso como agentes termoplásticos en la producción de fármacos, revestimientos, y cápsulas. No se presenta información sobre la calidad de la formación de las cápsulas con respecto al alabeo u otras distorsiones producidas mediante procedimiento de moldeo por inyección. Ni se presentan datos de la velocidad de cizalladura en las figuras de viscosidad/temperatura de las emulsiones presentadas en la memoria descriptiva.

También sería deseable preparar una forma de dosificación farmacéutica en la que una mezcla polimérica, farmacéuticamente aceptable, se extruya mediante masa fundida caliente, o se moldee por inyección en una forma de dosificación adecuada, que pueda ser de compartimentos múltiples, como por ejemplo una cápsula. Esta composición polimérica farmacéutica, como forma de dosificación, puede proporcionar características fisioquímicas que sean distintas para cada segmento que contenga un agente activo, de manera que se pueda tener opción a una forma conveniente de dosificación que pueda incluir la liberación modificada, por pulsos, retardada, inmediata, por disolución rápida, que se puede producir seleccionando simplemente el polímero o los polímeros apropiados que se van a moldear para cada sección.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, separadores, elementos de unión y cuerpos de cápsulas moldeados por inyección; cuerpos para cápsulas de varios componentes, elementos de unión y separadores moldeados por inyección; formas de dosificación farmacéutica de varios componentes, y otros aspectos como los definidos en las reivindicaciones y en la descripción de esta solicitud.

Es un objeto de esta invención, proporcionar una forma de dosificación farmacéutica alternativa y mejorada que proporcione, entre otras cosas, superior flexibilidad en la forma de dosificación adaptada a un requisito específico de administración del paciente, y que sea fácil de fabricar.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para producir una forma de dosificación de varios componentes que comprenda una mezcla polimérica farmacéuticamente aceptable, mediante moldeo por inyección. Estas formas de dosificación de varios componentes son adecuadas para contener un agente, o agentes, activos farmacéuticamente aceptables, y de ese modo liberarlos.

La presente invención está dirigida también a la nueva formulación o composición de un polímero farmacéuticamente aceptable y a excipientes adecuados que se van a usar para el moldeo por inyección de las cápsulas o de las formas de dosificación de varios componentes.

Otra realización de la presente invención está dirigida a la forma de dosificación sólida que comprende un compartimento unido mediante una pared hecha de una formulación/composición polimérica farmacéuticamente aceptable y que, opcionalmente, contiene una sustancia fármaco.

Según la invención, se proporciona un cuerpo de una cápsula de varios componente, moldeado por inyección, para que tenga al menos un cuerpo, un elemento de unión o un separador, con una composición que, preferiblemente, incluya un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F), y además, preferiblemente, que tenga sus componentes conjuntamente soldados.

La presente invención se refiere a una composición para cápsulas farmacéuticas moldeadas que comprenden un copolímero de ácido metacrílico, metacrlato de metilo y acrilato de metilo, en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F), presente en una cantidad de 20 a 90% peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de 5 a 30% peso/peso; un excipiente modificador de la disolución, que comprende un sólido hinchable presente en una cantidad de 2,5 a 70% peso/peso y, opcionalmente, un agente tensioactivo presente en una cantidad de 0 a 10%, un plastificante presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso, y/o un agente de tratamiento presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para hacer una composición de dosificación farmacéutica que incluya un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F), presente en una cantidad de 20 a 90% peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de 5 a 30% peso/peso; un excipiente modificador de la disolución, que comprende un sólido hinchable presente en una cantidad de 2,5 a 70% peso/peso y, opcionalmente, un agente tensioactivo presente en una cantidad de 0 a 10%, un plastificante presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso, y/o un agente de tratamiento presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso; que comprende los pasos de: a) introducir un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F) y una composición excipiente, simultáneamente y sustancialmente en el mismo lugar, en un extrusor de masa fundida caliente alargado; b) mezclar dicho copolímero y dicha composición excipiente en el extrusor de masa fundida caliente para formar allí una composición homogénea, e inyectar la composición homogénea en forma de una hebra desde el extrusor de masa fundida caliente a través de una matriz, en un lugar distante de dicho mismo lugar en el que se introduce el copolímero y dicha composición excipiente; c) cortar la hebra en glóbulos; d) introducir dichos glóbulos en un moldeador por inyección, y formar compartimentos de cápsula de paredes delgadas a partir de dichos glóbulos mediante moldeo por inyección.

En una realización alternativa preferida, la forma de dosificación farmacéutica comprende una pluralidad de subunidades, siendo cada una de ellas un compartimento de cápsula que contiene una sustancia fármaco. En este caso, cada compartimento está físicamente separado de al menos un compartimento adyacente mediante una pared hecha de un material polimérico, farmacéuticamente aceptable, que incluye un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F) presente en una cantidad de 20 a 90% peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de 5 a 30% peso/peso; un excipiente modificador de la disolución, que comprende un sólido hinchable, presente en una cantidad de 2,5 a 70% peso/peso y, opcionalmente, un agente tensioactivo presente en una cantidad de 0 a 10%, un plastificante presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso, y/o un agente de tratamiento presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso.

En el caso en el que al menos una de las subunidades sea un compartimento de cápsula que contenga una sustancia fármaco, su espesor de pared estará, preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,3 – 0,8 mm.

La forma de dosificación de varios componentes de la invención, proporciona un alto grado de versatilidad en el sentido de que puede estar compuesta de diversas combinaciones de diferentes formas de dosificación que tienen diferentes características de liberación. Por ejemplo, al menos una de las subunidades puede ser una subunidad de liberación sustancialmente inmediata, una unidad de liberación prolongada, o una subunidad de liberación por pulsos.

Otra ventaja proporcionada por una realización preferida de la invención es la capacidad de intercambio de componentes. Por eso, se puede proporcionar un conjunto de formas de dosificación de varios componentes, comprendiendo, cada una de ellas, una pluralidad de subunidades. Cada subunidad puede ser, o bien un compartimento de cápsula que contiene una sustancia fármaco, que es soluble o que se puede disgregar en el medio ambiente gastrointestinal de un paciente para la liberación de la sustancia fármaco contenida en el compartimento de cápsula, o una matriz sólida que comprende un polímero y que contiene una sustancia fármaco, pudiendo el polímero solubilizarse, dispersarse o disgregarse en el medio ambiente gastrointestinal de un paciente para la liberación de la sustancia fármaco contenida en la matriz sólida. Al menos una de las formas de dosificación del conjunto comprende al menos uno de tales compartimentos de cápsula que contiene una sustancia fármaco, y al menos otra forma de dosificación del conjunto comprende al menos una de tales matrices sólidas, y en el compartimento de cápsula que contiene una sustancia fármaco, la forma de dosificación es intercambiable con la matriz sólida de la otra forma de dosificación. Por eso, en el procedimiento de fabricación, los componentes seleccionados se pueden soldar juntos, en diversas combinaciones, para proporcionar una forma de dosificación ensamblada para su administración a un paciente.

Otra ventaja importante de la invención reside en el procedimiento por el cual los componentes de los compartimentos de cápsula se preparan para el moldeo por inyección. Especialmente, en el caso de un compartimento de cápsula de pared delgada, moldeado por inyección, compuesto de un copolímero de poli(met)acrilato y excipientes tales como modificadores de la disolución, lubricantes, agentes de liberación y reforzadores, es importante que el material que forma el compartimento de cápsula sea homogéneo. También es importante que el material se trate a una temperatura suficientemente baja para evitar la degradación del polímero y de los excipientes. Según la invención, se consigue un alto grado de homogeneidad introduciendo simultáneamente el copolímero y una composición excipiente, y sustancialmente en el mismo lugar, en un extrusor de masa fundida alargado. El polímero y la composición excipiente se mezclan en el extrusor de masa fundida para formar allí la composición homogénea, y la composición se expulsa del extrusor de masa fundida en forma de una hebra a través de una matriz en un lugar distante de dicho lugar en el que se introduce el copolímero y dicha composición excipiente. La hebra se corta en glóbulos, y los glóbulos se introducen luego en un moldeador por inyección que forma compartimentos de cápsula de paredes delgadas. Las formas de dosificación farmacéutica se ensamblan usando los compartimentos de cápsula como componentes.

Con el fin de evitar la degradación del polímero y de la composición excipiente, el extrusor de masa fundida se mantendrá a una temperatura que no exceda de aproximadamente 135ºC, y preferiblemente a una temperatura que no exceda de aproximadamente 125ºC. En una realización preferida, la temperatura aumenta gradualmente a lo largo de la longitud del extrusor de masa fundida, desde el lugar en el que se introduce el polímero y la composición excipiente, a la matriz, no excediendo la temperatura máxima de aproximadamente 135ºC.

El moldeo por inyección de los compartimentos de cápsula de pared delgada del procedimiento, se lleva a cabo, preferiblemente, mientras que se mantiene el cuerpo cilíndrico del moldeador a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 120ºC a 140ºC, se mantiene la boquilla del moldeador por inyección a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 140ºC a 190ºC. Preferiblemente la temperatura de la boquilla es de aproximadamente 165ºC a 170ºC.

Los compartimentos de cápsula de pared delgada son ventajosos especialmente donde se desea la rápida disolución de la cápsula. Sin embargo, el espesor de la pared del cuerpo de la cápsula convencional es, generalmente, uniforme, y está en el intervalo de aproximadamente 0,3 mm a 0,5 mm, con el fin de conseguir la resistencia adecuada que permita que los cuerpos de las cápsulas se formen y se manipulen sin rotura o distorsión.

Según otro aspecto de la invención, un componente preferido de la cápsula farmacéutica moldeada está definido por una pared lateral generalmente troncocónica, una pared en un extremo en forma de cúpula, situada en, y conectada a, uno de los extremos de la pared lateral, y una porción de reborde anular dispuesta en un extremo opuesto de la pared lateral, formando, juntas, la pared lateral, la cúpula, y la porción de reborde anular, un receptáculo hueco que tiene una parte interior y una exterior, y un extremo abierto opuesto a la pared del extremo en forma de cúpula. La pared lateral está compuesta de una pluralidad de paneles, que tiene cada uno un espesor en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 0,3 mm, y unas costillas de refuerzo moldeadas íntegramente con los paneles, estando situado cada panel entre un par de costillas de refuerzo.

Las costillas de refuerzo están, preferiblemente, formadas sobre el exterior del receptáculo hueco, y se extienden sobre al menos una parte de la pared del extremo, en forma de cúpula, hacia un pico situado en el centro, y que disminuye gradualmente de espesor a medida que se aproximan al pico. En una realización preferida, la porción de reborde anular se extiende radialmente hacia fuera, más allá de los paneles, y comprende una superficie exterior trapezoidal troncocónica. Las costillas de refuerzo tienen extremos que se encuentran y están conectadas a la

superficie trapezoidal troncocónica de la porción del reborde anular. El espesor de las costillas, en sus extremos que se encuentran en la porción del reborde, es preferible y sustancialmente igual a la distancia a través de la cual se extiende hacia fuera la porción del reborde anular, más allá de los paneles, de manera que las costillas se fusionan suavemente con la porción anular.

Otros objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra componentes moldeados por inyección que comprenden 75% de EUDRAGIT® 4135F, 20% de EXPLOTAB®, 5% de alcohol estearílico.

La Figura 2 muestra componentes moldeados por inyección que comprenden 73% de EUDRAGIT® 4135F, 10% de Pharmacoat® 603, 5% de lactosa, 12% de alcohol estearílico.

La Figura 3 muestra un perfil de disolución de la composición polimérica de 75% de EUDRAGIT® 4135F, 20% de EXPLOTAB®, 5% de alcohol estearílico, con los cuerpos soldados a los elementos de unión de EUDRAGIT® 4135F, los medios de disolución usados eran fluido intestinal simulado (FIS), con pH 7,5.

La Figura 4 muestra un perfil de disolución de la composición polimérica de 73% de EUDRAGIT® 4135F, 10% de Pharmacoat® 603, 5% de lactosa, 12% de alcohol estearílico, con los cuerpos soldados a los elementos de unión de EUDRAGIT® 4135F, 12% de alcohol estearílico, los medios de disolución usados eran fluido intestinal simulado, con pH 7,5.

La Figura 5 muestra un perfil de disolución de la composición polimérica de 75% de EUDRAGIT® E100, 20% de POLYOX™ N-80 WSR, 5% de alcohol estearílico, soldada a elementos de unión de EUDRAGIT® 4135F, los medios de disolución usados eran fluido gástrico simulado, con pH 1,2.

La Figura 6 es una vista en corte longitudinal de una forma de dosificación de la invención totalmente ensamblada.

La Figura 7 es una vista en corte longitudinal de una forma de dosificación de la invención parcialmente ensamblada.

La Figura 8A es una vista en corte longitudinal, despiezada, de otra forma de dosificación de la invención.

La figura 8B es una vista en corte longitudinal de una subunidad alternativa para usar en la forma de dosificación de la Figura 8A.

La Figura 9 es una vista en corte longitudinal de una forma de dosificación de la invención totalmente ensamblada.

La Figura 10 es una vista en corte longitudinal de otra forma de dosificación de la invención totalmente ensamblada.

La Figura 11A es una vista en corte longitudinal de otra forma más de dosificación de la invención en una situación parcialmente ensamblada.

La Figura 11B es un corte transversal tomado sobre el plano B-B de la Figura 11A.

La Figura 11C es una vista aumentada, despiezada, de una porción de la forma de dosificación de la Figura 11A.

La Figura 12 es una secuencia del montaje de una forma de dosificación de la Figura 11A.

La Figura 13 es una vista en alzado de un cuerpo panelado, moldeado por inyección, según la invención.

La Figura 14 es un diagrama esquemático que ilustra el aparato para la extrusión de masa fundida caliente y la formación de glóbulos para producir glóbulos mediante moldeo por inyección.

La Figura 15 es una representación gráfica de la reología que compara el polímero basado en EUDRAGIT® 4135F con la formulación polimérica mezclada del Ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a nuevas composiciones de un polímero y de excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya composición polimérica se puede moldear por inyección en uno o más componentes que se pueden utilizar juntos, como por ejemplo una forma de dosificación acumulada o de varios componentes. Se reconoce que las mezclas poliméricas se pueden moldear por inyección en un único componente que puede contener también el agente activo para su administración oral.

Las mezclas poliméricas farmacéuticamente aceptables, como una forma final de dosificación, se pueden diseñar para que proporcionen una disolución rápida, inmediata, retardada o una disolución modificada, tal como las características liberaciones prolongadas y/o por pulsos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma final de dosificación que contenga un fármaco farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación de varios componentes poliméricos mezclados, farmacéuticamente aceptables.

Las partes de la forma de dosificación de esta invención, por ejemplo una pared del compartimento de cápsula, una subunidad sólida, o un cierre o elemento de unión, pueden comprender una mezcla polimérica farmacéuticamente aceptable (un material adhesivo si se forman soldaduras adhesivas) que se considera, por lo general, como seguro, por ejemplo para la ingestión oral y es capaz de que se conforme en la forma requerida de una pared de un compartimento de cápsula, una subunidad sólida, o un cierre o un elemento de unión como el anteriormente descrito. Un método preferido para conformar el material polimérico en la forma deseada es el moldeo por inyección, que puede ser un procedimiento de moldeo por inyección que transcurra en frío o en caliente. Se conocen máquinas adecuadas para el moldeo por inyección para un procedimiento semejante.

La forma de dosificación farmacéutica puede comprender una pluralidad de compartimentos de cápsula, unidos cada uno de ellos y físicamente separados de al menos un compartimento adyacente por una pared hecha de un material polimérico farmacéuticamente aceptable, estando los compartimentos adyacentes conectados juntos en una forma de dosificación ensamblada, y manteniéndose retenidos juntos uno o más de los compartimentos que contienen una sustancia fármaco mediante la conexión, al menos antes de su administración a un paciente. En la forma de dosificación ensamblada de esta primera realización hay, convenientemente, al menos dos, por ejemplo tres, de tales compartimentos de cápsula. En la forma de dosificación ensamblada pueden estar dispuestos tres o más de tales compartimentos, por ejemplo en una disposición que comprende dos compartimentos finales, en los extremos opuestos de la línea, y uno o más compartimentos intermedios. Convenientemente, puede haber dos de estos compartimentos de cápsula. Convenientemente, uno de estos dos compartimentos de cápsula pueden estar hechos de un material que es un componente de liberación prolongada, es decir de manera que la pared del compartimento de cápsula se disuelve, revienta se abre de otra manera para liberar su contenido después de un tiempo de demora, por ejemplo cuando el compartimento ha alcanzado el intestino. Convenientemente, los otros compartimentos de cápsula pueden estar hechos de un material que es un componente de liberación inmediata, es decir, de manera que la pared del compartimento de cápsula se disuelva, reviente o se abra de otra manera para liberar su contenido inmediatamente, o de manera inmediata y eficaz, por ejemplo cuando el compartimento esté en la boca o en el estómago.

Uno o más, por ejemplo todos, los compartimentos de cápsula pueden, por ejemplo, ser sustancialmente cilíndricos, cuyo término incluye formas que tienen un corte transversal circular, ovalado, circular achatado, a través del eje longitudinal, y formas que son paralelas o trapezoidales, por ejemplo, con las paredes laterales, las cuales convergen cónicamente sobre, al menos, una parte de su extensión. Tales compartimentos de cápsula, sustancialmente cilíndricos, se puede proporcionar con partes conectables en uno o en ambos de sus extremos dispuestos longitudinalmente, de manera que la forma de dosificación ensamblada puede tener, en conjunto, una forma sustancialmente cilíndrica.

Una forma preferida de la forma de dosificación de varios componentes, de esta invención, comprende dos compartimentos de cápsula.

La invención proporciona también subunidades individuales, por ejemplo compartimentos de cápsulas individuales o subunidades sólidas adaptadas para el uso en la forma de dosificación ensamblada.

En la forma de dosificación ensamblada, los compartimentos de cápsula adyacentes pueden estar conectados entre sí por medio de una soldadura en el área donde están en contacto dos partes adyacentes, por ejemplo subunidades, de la forma de dosificación, por ejemplo una soldadura térmica, una soldadura inductiva o por ultrasonidos, o una soldadura adhesiva (por ejemplo adhesivos curables, tales como adhesivos curables por la radiación UV). Una soldadura térmica se puede conseguir, por ejemplo, poniendo subunidades en contacto adyacente y aplicando un calentamiento localizado producido, por ejemplo, dirigiendo un haz láser o un chorro fino de gas caliente, por ejemplo nitrógeno, en el área en donde dos subunidades adyacentes están en contacto. En la soldadura térmica se produce la fusión conjunta, normalmente localizada, de los materiales de las partes adyacentes de la forma de dosificación que están en contacto, y con la solidificación posterior de los materiales se forma una unión entre las partes adyacentes. Se puede conseguir una soldadura adhesiva aplicando un adhesivo (por ejemplo, adhesivos curables, tales como adhesivos curables por la radiación UV) a partes de la forma de dosificación que están en contacto cuando se ensambla la forma de dosificación, y que dan lugar luego, o permiten, que el adhesivo se endurezca.

La forma de dosificación de varios componentes, de la presente invención, está particularmente indicada para la fabricación que usa soldadura ultrasónica. La soldadura ultrasónica es una técnica conocida que implica el uso de energía acústica para ablandar o fundir un material termoplástico en el sitio donde se requiere una unión con el material. Una descripción general de la soldadura ultrasónica se va a hallar, por ejemplo, en la publicación “Ultrasonic Welding of Thermoplastics” (TWI Ltd. Abington, Cambridgeshire GB, (1977)). Las partes que se va a unir se mantienen juntas bajo presión y luego son sometidas a vibraciones ultrasónicas, normalmente a una frecuencia de 20 – 40 kHz. El mecanismo real, responsable de la generación de calor en el sitio de unión, no se comprende bien. Una máquina para soldadura ultrasónica comprende cinco componentes principales, que son: una fuente de

energía, un sistema de control, un cabezal de soldadura, fijaciones para sujetar las partes que se van a soldar, y un sistema para aplicar la presión requerida. La fuente de energía convierte la electricidad en energía eléctrica de alta frecuencia que hace funcionar un transductor, por ejemplo un transductor piezoeléctrico, que convierte energía eléctrica, por ejemplo procedente de la fuente principal, en energía mecánica, es decir ultrasónica. Entre el transductor y las partes que se van a soldar se sitúa un sistema de bocina y de intensificación, que es normalmente un componente metálico que sirve para amplificar las ondas ultrasónicas (bocina intensificadora), transmite la presión de apriete, y comunica la energía acústica a la parte que se va a soldar (el sonotrodo o bocina de soldadura). Para que una soldadura ultrasónica tenga éxito, es importante el diseño cuidadoso de las partes que se van a soldar y la preparación del equipo de soldadura.

Preferiblemente, se pueden proporcionar, adicionalmente o como alternativa, subunidades adyacentes con unas partes, primero interconectables y segundo conectables, respectivamente, de manera que la primera parte conectable de una subunidad, se pueda conectar con la segunda parte conectable de la parte adyacente de la forma de dosificación, por ejemplo una subunidad adyacente en una configuración adecuada, por ejemplo en una configuración lineal anteriormente mencionada. Esta interconexión puede contribuir a la resistencia de la unión conseguida por la soldadura o, adicionalmente o como alternativa, puede ayudar a mantener juntas las partes adyacentes de la forma de dosificación antes de, y a disposición de, la soldadura que se va a formar, y contribuye a la retención de las partes adyacentes juntas, por ejemplo a través de una fricción de retención, ajuste rápido, tornillo u otra clase de ajuste entre las partes conectables. Las partes conectables pueden ser de una manera tal que faciliten el montaje conjunto de las subunidades en las configuraciones preferidas, por ejemplo la parte (o partes) conectable de una o más subunidades puede ser tal que únicamente conecte con una parte conectable que le corresponda, en otras subunidades seleccionadas, pero no con partes conectables que no le correspondan, en otras subunidades. Como alternativa, las partes conectables de las subunidades pueden ser comunes e intercambiables, de manera que las subunidades se puedan conectar juntas en un amplia gama de combinaciones. Esto significa, entre otras cosas, que los compartimentos de cápsula o subunidades sólidas, por lo demás diferentes, pueden tener partes mutuamente conectables de manera que los diferentes compartimentos de cápsula o subunidades sólidas se pueden conectar juntas en diferentes combinaciones de subunidades sólidas, o de compartimentos de cápsula y subunidades sólidas.

Por ejemplo, en una realización, las respectivas primera y segunda partes conectables pueden ser partes respectivamente acopladas. Por ejemplo, la primera o la segunda parte puede ser una parte de conexión de tipo casquillo, y la correspondiente segunda o primera parte conectable puede ser una parte de conexión de tipo clavija que se ajusta en la conexión de tipo casquillo con una fricción de retención, ajuste rápido, tornillo u otra clase de ajuste de acoplamiento. Si, por ejemplo, estas partes conectables de tipo clavija y casquillo son comunes, entonces cualquier parte de conexión de tipo clavija, en cualquier subunidad sólida o compartimento de cápsula, puede interconectar con cualquier parte de conexión de tipo casquillo en otra subunidad sólida o compartimento de cápsula.

En un ajuste por fricción, por ejemplo, la parte de conexión de tipo clavija puede ser ligeramente mayor de la conexión de tipo casquillo de manera que se necesita que se aplique un fuerza contra la resiliencia natural y la fricción de contacto de las partes conectables de tipo clavija y casquillo, para dar lugar a que la parte de la conexión de tipo clavija entre en la conexión de tipo casquillo, y se necesita que se apliquen similares fuerzas para separarlas. En un ajuste rápido, por ejemplo, las partes conectables de tipo clavija y casquillo pueden estar provistas, respectivamente, de una concavidad y una correspondiente convexidad, como un saliente y una ranura, que se acoplen juntas a medida que son forzadas conjuntamente contra la resiliencia natural de las partes. Semejantes salientes y ranuras pueden comprender, por ejemplo, una parte circular de cooperación, o saliente y ranura circular, por ejemplo situado sobre la circunferencia de una parte de conexión de tipo clavija y casquillo.

La primera y segunda partes conectables, anteriormente descritas, facilitan el montaje conjunto de las subunidades de diversas maneras.

Por ejemplo, en una forma de dosificación de la invención, que comprende una disposición lineal de tres o más, por ejemplo cuatro, subunidades, se puede proporcionar una subunidad intermedia con una o más partes conectables, por ejemplo una en cada extremo, que puede entrar en contacto con una o más partes conectables de una unidad intermedia adyacente. Se puede proporcionar una subunidad final con una o más partes conectables que se pueden conectar con una parte conectable de una subunidad intermedia adyacente y/o con una o más partes conectables de otra subunidad final. Mediante esto, se pueden conectar juntas dos unidades finales en una forma de dosificación que comprende dos subunidades, o se pueden conectar a una o más subunidades intermedias. Usando la primera y segunda partes conectables comunes de las subunidades, las diversas subunidades finales e intermedias se pueden hacer de manera que se puedan conectar juntas en diversas combinaciones de formas de dosificación ensambladas.

Una o más subunidades que son compartimentos de cápsula, pueden tener, por ejemplo, forma de cubeta, es decir que tengan una base cerrada mediante una pared base, y paredes laterales que se extienden desde la pared base (referida aquí como una dirección “hacia arriba”), y una boca superior abierta. Con una construcción semejante, los compartimentos de cápsulas se pueden conectar juntos por la base de un primer componente que se ajusta a la

boca abierta de un segundo compartimento adyacente de la cápsula, para cerrar la boca del compartimento adyacente de la cápsula, de manera que la pared de la base del primer compartimento separa, físicamente, los compartimentos. En semejante construcción, la base del primer compartimento comprende una parte conectable de tipo clavija, y la abertura de la boca del segundo compartimento comprende una parte conectable de tipo casquillo.

Por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir una o más unidades de elementos de unión situadas entre pares adyacentes de los compartimentos de cápsulas, preferiblemente puede estar con al menos una soldadura, en la forma de dosificación, entre un compartimento de cápsula y semejante unidad de elemento de unión. Semejante unidad de elemento de unión puede tener, por ejemplo, partes conectables que son conectables a la primera y/o segunda partes anteriormente mencionadas de los compartimentos de cápsula adyacentes. Convenientemente, para facilitar un montaje lineal de los compartimentos de cápsula, en la forma de dosificación, una unidad de elemento de unión puede tener sus partes conectables en direcciones lineales opuestas. Convenientemente, semejante unidad de elemento de unión puede comprender un cierre para la abertura de la boca del compartimento de cápsula, por ejemplo conectando con el compartimento de cápsula como si fuera un tapón o una tapa para su abertura de la boca, y que tenga una parte conectable que permita la conexión a una subunidad adyacente, por ejemplo otro compartimento de cápsula. Si un compartimento de cápsula está hecho de un componente de liberación prolongada, entonces, preferiblemente, semejante elemento de unión/cierre también está hecho de un componente de liberación prolongada, de manera que la envoltura completa del compartimento de cápsula, del compartimento y del cierre, es una envoltura de liberación prolongada.

En una forma específica, el elemento de unión puede tener una o dos partes conectable que se conecten con la abertura de la boca del compartimento de cápsula. Por ejemplo, semejante elemento de unión puede tener dos partes conectables que son partes de tipo clavija que miran en direcciones opuestas y que se pueden conectar a la manera de tipo clavija y casquillo con la abertura de la boca de dos compartimentos de cápsula, que miran en direcciones opuestas para formar, por ello, un montaje cápsula-elemento de unión-cápsula. En semejante forma de dosificación, se pueden formar convenientemente soldaduras, por ejemplo soldaduras ultrasónicas, entre ambos compartimentos de cápsula y el elemento de unión que hay entre ellos.

Por ejemplo, un elemento de unión puede comprender un cierre para la abertura de la boca del compartimento de cápsula, y este elemento de unión puede tener una o más primera y/o segunda partes conectables, de manera que la primera o la segunda parte conectable del cierre puede conectarse, respectivamente, con la segunda o primera parte de los compartimentos de cápsula adyacentes, en una configuración adecuada.

Por ejemplo, en una forma, se puede proporcionar semejante elemento de unión/cierre con dos compartimentos de cápsula, con sus aberturas de boca que miren en direcciones opuestas, en una disposición lineal de compartimento de cápsula-elemento de unión-compartimento de cápsula. Por ejemplo, esta disposición puede ser una disposición de compartimento final-elemento de unión-compartimento final.

Serán evidentes otras formas en las que se pueda usar semejante elemento de unión en una forma de dosificación de la invención. Por ejemplo, un compartimento de cápsula intermedio puede estar en forma generalmente cilíndrica con los dos extremos abiertos en direcciones opuestas, y se pueden conectar dos elementos de unión a través de cada una de sus partes conectables, respectivamente, con un extremo del cilindro abierto, dejando la otra parte conectable disponible para la conexión a otras subunidades, respectivamente.

Preferiblemente, al menos una, o ambas, de las partes conectables del elemento de unión es una parte de tipo clavija que se ajusta a la manera de clavija y casquillo en el extremo abierto de un compartimento de cápsula. Por lo tanto, semejante parte de tipo clavija tiene, habitualmente, forma cilíndrica, que se corresponde estrechamente con la forma interna del extremo abierto de un compartimento de cápsula adyacente al extremo abierto.

Preferiblemente, el elemento de unión está en forma de una parte de pared sólida con las partes de tipo clavija conectables mirando en direcciones opuestas, superficies de los extremos mirando en direcciones opuestas de las partes de tipo clavija que se extienden, por lo general, transversalmente a la dirección longitudinal del elemento de unión. Preferiblemente, se proporciona cada parte de tipo clavija con una superficie que hace de tope para definir y limitar la medida en la que cada parte de tipo clavija entrar en el extremo abierto de un compartimento de cápsula haciendo de tope contra el reborde del extremo abierto de un compartimento de cápsula cuando la parte de tipo clavija entra hasta una medida adecuada en la boca de la cápsula.

En una construcción preferida, el elemento de unión comprende un cuerpo sólido, generalmente cilíndrico, estando las partes de tipo clavija en sus extremos mirando en direcciones opuestas, con dos superficies que hacen de tope, que miran en direcciones opuestas siendo, cada una, la superficie de un resalte formado alrededor de la circunferencia del cuerpo cilíndrico, y que son generalmente planas, en el plano perpendicular a la dirección de la longitud. Semejante resalte puede tener, habitualmente, forma de anillo con su plano perpendicular a la dirección longitudinal de la cápsula. Con semejante elemento de unión, la forma de dosificación ensamblada puede comprender dos compartimentos de cápsula, cada uno de ellos en forma de cilindro, que tienen un extremo abierto y un extremo cerrado (por ejemplo formas de cubeta o de cubo), con sus extremos abiertos mirando en direcciones opuestas, con un elemento de unión entre ellos, con cada una de las partes de tipo clavija del elemento de unión mirando en direcciones opuestas, que se ajustan a la manera de clavija y casquillo en el extremo abierto de un

compartimento de cápsula, con una soldadura ultrasónica formada entre una parte de tipo clavija y/o una superficie que hace de tope del elemento de unión y la pared del compartimento en las proximidades del extremo abierto, por ejemplo el reborde del extremo abierto.

Una construcción preferida del montaje de la cápsula de varios componentes, comprende un compartimento de cápsula hecho de un componente de liberación prolongada, un compartimento de cápsula hecho de un componente de liberación inmediata, y un elemento de unión entre ellos, hecho de un componente de liberación prolongada. En semejante construcción, el compartimento de liberación inmediata puede abrirse y liberar su contenido, dejando la envoltura del compartimento y el cierre como una envoltura de liberación prolongada para liberar su contenido, por ejemplo, en el intestino.

En el procedimiento de moldeo por inyección, se inyecta un polímero fluido, bajo presión, en la cavidad matriz del bloque de un molde hecho de manera precisa. Los procedimientos de moldeo por inyección pueden permitir que las subunidades se hagan con la precisión necesaria para conseguir una conexión mediante ajuste apretado, por fricción, acoplamiento por ajuste rápido, y para mantener el contacto adecuado entre las partes adyacentes para facilitar la soldadura. Se conocen técnicas adecuadas de moldeo por inyección a partir de, por ejemplo, la técnica de fabricación de pequeños componentes de plástico, por ejemplo pequeñas partes de los juguetes LEGO. Se pueden usar procedimientos como los descritos por Cuff, G. y Raouf, F., citados anteriormente, para fabricar tales subunidades sólidas y compartimentos de cápsula mediante moldeo por inyección.

Por lo tanto, la invención también se ocupa de un procedimiento de moldeo, por ejemplo un moldeo por inyección o un procedimiento de compresión de polvos, en donde las subunidades, que incluyen las subunidades sólidas y los compartimentos de cápsula de la forma de dosificación, se hacen, en las respectivas cavidades del molde, de mezclas poliméricas farmacéuticamente aceptables.

Ahora se describirán los detalles de las formas de dosificación de varios componentes, referidas anteriormente, haciendo referencia a las Figuras 6 – 11.

Haciendo referencia a la Figura 6, se muestra una forma de dosificación 11 que comprende tres subunidades 12, 13, 14, dispuestas linealmente en la forma de dosificación ensamblada, en una disposición que comprende dos compartimentos extremos, 12 y 14, situados en los extremos opuestos de la línea, y una subunidad sólida 13 intermedia. Los compartimentos 12 y 14, y la subunidad sólida 13 son, sustancialmente, cilíndricos. Los compartimentos 12 y 14 tienen, sustancialmente, forma de cubeta; es decir cada uno tiene una base cerrada por una pared base 12A, 14A, y cada uno tiene paredes laterales 12B, 14B, que se extienden hacia arriba desde la pared base 12A, 14A y una boca superior. Cada uno de los compartimentos 12 y 14 está hecho de polímero de poli(alcohol vinílico) mediante moldeo por inyección.

La subunidad sólida 13 también es sustancialmente cilíndrica, y tiene su extremo base 13A conformado en forma elemento de tipo clavija, capaz de acoplarse con, y cerrar por ello, la boca de cualquiera de los dos compartimentos 12 ó 14. Como se muestra en la Figura 6, el extremo base 13A de la subunidad sólida 13 se ajusta a, y está acoplado con, la abertura de la boca del compartimento 14. El extremo superior de la subunidad sólida 13 tiene su extremo superior 13B conformado en un conector de tipo casquillo capaz de acoplarse con la forma de la base 12A o 14A del compartimento 12 ó 14 de cápsula. Como se muestra en la Figura 6, el casquillo en el extremo superior 13B de de la subunidad 13 está en acoplamiento con la base del compartimento 12.

Los compartimentos 12, 14 y la subunidad 13, se conectan juntos ajustando la base 12A del compartimento 12 en el casquillo superior 13B de la subunidad sólida 13 adyacente, y ajustando la base 13A de la subunidad sólida 13 en la boca del compartimento adyacente 14 para cerrar su boca. En este montaje de subunidades 12, 13, 14, la parte base de una subunidad superior 12, 13 comprende una parte de tipo clavija, y la abertura de la boca del casquillo superior de una subunidad inferior, respectivamente 13, 14, comprende un casquillo.

El compartimento 14 es un compartimento extremo, y tiene su abertura de boca cerrada por el extremo base 13A de la subunidad sólida 13. El otro compartimento 12 del extremo superior se cierra mediante un cierre 15, que tiene una parte de tipo clavija 16 que está dimensionada para ajustarse a la abertura de la boca del compartimento 12.

La parte de tipo clavija 16, y las partes base 12A y 13A, se ajustan respectivamente a la abertura de la boca del compartimento 12, el casquillo de la subunidad sólida 13, y a la abertura de la boca del compartimento 14. Se forman soldaduras térmicas entre la parte de tipo clavija 16, las partes base 12A y 13A, y las respectivas aberturas de la boca y el casquillo superior de los compartimentos 12, 14, y la subunidad sólida 13, en las regiones donde estas partes están en contacto. Cada una de las partes base 12A, 13A, y la parte de tipo clavija 16, y las correspondientes y respectivas aberturas de las bocas y el casquillo superior de los compartimentos 12, 13 y 14 se puede proporcionar además, o como alternativa, con características (no mostradas) tales como un saliente circular convexo y la ranura circular correspondiente en la que el reborde se puede ajustar, de manera que las partes base 12A, 13A, las aberturas de las bocas de los compartimentos 12 y 14, el casquillo superior 13B y la parte de tipo clavija 16 y la abertura de la boca del compartimento 12, se pueden conectar juntos mediante acoplamiento de ajuste rápido, que supere la resiliencia natural del material polimérico de la parte base y de la abertura de la boca.

Se pueden formar soldaduras térmicas entre la parte de tipo clavija 16, las partes base 12A y 13A, y las aberturas de la bocas y el casquillo superior de los compartimentos 12, 14, y la subunidad sólida 13, dirigiendo un haz láser hacia la región donde estas partes están en contacto.

Las partes base 12A, 13A, 14A de los compartimentos 12, 13, 14, las aberturas de las bocas de los compartimentos 12 y 14, el casquillo superior 13B y la parte de tipo clavija 16 son, preferiblemente todas ellas, de dimensiones comunes de manera que se pueda usar el tapón 15 para cerrar la abertura de la boca de los otros compartimentos 14.

De forma similar, dos o más de las tres subunidades 12, 13 ó 14, se pueden conectar juntas, de manera análoga a la mostrada en la Figura 1.

La Figura 7 muestra otro montaje 21 de forma de dosificación. Este montaje 21 comprende también tres subunidades 22, 23, 24, en un montaje lineal consistente en un compartimento extremo 22, un compartimento intermedio 23, y una subunidad sólida extrema 24. El compartimento intermedio 23 está compuesto por cuerpos de compartimentos de las partes 23A y 23B, los cuerpos de las partes 23A, 23B que comprenden, respectivamente, un extremo cerrado 23C y 23D y paredes laterales 23E y 23F, con una abertura de la boca opuesta a cada extremo cerrado 23C y 23D. Las aberturas de las bocas de los dos cuerpos 23A y 23B de las partes, están provistas respectivamente, cada una de ellas, de partes 25 y 26 conectables de tipo clavija y casquillo. Mediante acoplamiento de sus respectivas partes 25 y 26 de tipo clavija y casquillo, estos cuerpos 23A, 23B de las partes se conectan juntos para formar el compartimento 23 de cápsula. Los extremos cerrados 23C, 23D están provistos de partes conectables externas 27, 28.

El compartimento extremo 22 está en forma de un compartimento a modo de cubeta y tiene una abertura 29 de boca, que comprende una parte de tipo casquillo que se corresponde, en la forma, con la parte conectable 27 del compartimento intermedio 23 para conectar juntos en montaje 21.

La subunidad sólida 24 del extremo está formada por un cuerpo sustancialmente cilíndrico, que tiene una parte conectable 20, en forma de un casquillo acoplable con cualquiera de las dos partes conectables 27 ó 28 del compartimento de cápsula intermedio 23. Como se muestra en la Figura 2, la parte conectable 210 de la subunidad sólida 24 está conectada a la parte 28 del compartimento 23 de cápsula.

Como con la forma de dosificación de la Figura 6, se forma una soldadura térmica entre las partes 25, 26, 27, 29, 28 y 210, en la región en donde estas partes están en contacto. Cada una de estas partes 25, 26, 27, 20, 28 y 210 pueden además, o como alternativa, estar provistas de características (no mostradas) tales como, respectivamente, un saliente circular convexo y una ranura circular en la que se pueda ajustar el saliente, de manera que las partes acoplables se puedan conectar juntas mediante un acoplamiento de ajuste rápido.

La Figura 8A muestra otro montaje 31 de forma de dosificación. Este montaje 31 comprende cuatro subunidades 32, 33, 34, 35, en un montaje lineal consistente en una subunidad sólida 32 en el extremo, una subunidad sólida intermedia 33, un compartimento de cápsula intermedio 34, y una subunidad sólida 35 en el extremo. La subunidad 34 del compartimento de cápsula intermedio tiene una abertura 36 de boca, y el reborde 37, inmediatamente adyacente, de esta abertura 36 de boca está conformado como una parte conectable de tipo clavija. La subunidad sólida 35 del extremo es, sustancialmente, semiesférica y está conformada como una tapa de cierre para el compartimento de cápsula intermedio 34 con forma de cubeta, que está conformada en su extremo inferior como una parte conectable 38 de tipo casquillo que se ajusta en un acoplamiento hermético con la parte 37. El extremo inferior cerrado del compartimento 34 está provisto externamente de una parte conectable 39 de tipo casquillo.

La subunidad sólida intermedia 33 tiene su extremo superior conformado como una parte conectable 310 de tipo clavija, con la parte 39 del compartimento 34, y un extremo inferior conformado como una parte conectable 311 de tipo casquillo.

La subunidad sólida 32 del extremo tiene un fondo plano y un exterior esférico truncado, con una parte conectable 312 de tipo clavija que se corresponde, en la forma, con la parte conectable 311 del compartimento intermedio 33. Cada una de estas partes 37, 38, 39, 310, 311, 312 puede además, o como alternativa, estar provista de características (no mostradas) tales como, respectivamente, un saliente circular convexo y una ranura circular en la que se pueda ajustar el saliente, de manera que estas partes acoplables puedan ponerse en contacto juntas mediante un acoplamiento de ajuste rápido.

En la Figura 8B, se designa como referencia número 313 una construcción alternativa de una subunidad sólida intermedia 33, numerándose correspondientemente las partes comunes con la subunidad 33. La subunidad 33 tiene una pared interior cilíndrica 314 de manera que la subunidad 313 es de forma cilíndrica generalmente hueca. La pared interior cilíndrica 314 puede, como alternativa, tener longitudinalmente forma cónica, por ejemplo generalmente cilíndrica.

Mediante la conexión de diversas partes conectables 37, 38, 39, 310, 311, y 312, el montaje 31 se puede conectar conjuntamente a lo largo del eje mostrado.

La Figura 9 muestra una forma de dosificación 41 que comprende tres compartimentos de cápsula 42, 43, 44, dispuestos linealmente en la forma de dosificación ensamblada, en una disposición que comprende dos compartimentos extremos 42, 44 en los extremos opuestos de la línea, y un compartimento intermedio 43. Todos los compartimentos 42, 43, 44 son sustancialmente cilíndricos, y tienen un corte transversal ovalado a través del eje longitudinal. Los compartimentos 42, 43, 44 tienen, sustancialmente, forma de cubeta, es decir que cada uno de ellos tiene una base cerrada por la pared base 42A, 43A, 44A, una pared lateral 42B, 43B, 44B, que se extiende desde la pared base 42A, 43A, 44A, y una boca superior. Cada uno de los compartimentos 42, 43 y 44, está hecho de un polímero tal como el EUDRAGIT® 4135F mediante moldeo por inyección.

Los compartimentos se conectan conjuntamente mediante la base 42A, 43A de un primer compartimento 42, 43 que se ajusta en la boca abierta de un segundo compartimento adyacente 43, 44, respectivamente, para cerrar la boca, y de manera que la pared base 42A, 43A, del primer compartimento 42, 43 separa físicamente el primer y segundo compartimento 42, 43 y 44. En este montaje de compartimentos 42, 43, 44, la parte base de un compartimento superior 42, 43, comprende una parte de tipo clavija, y la abertura de la boca del compartimento inferior, 43, 44, comprende, respectivamente, un casquillo.

El compartimento 44 es un compartimento extremo y tiene su abertura de boca cerrada por la pared base 43A del compartimento 43. El otro compartimento extremo 42 se cierra mediante un cierre 45 que tiene una parte 46 de tipo clavija que está dimensionado de manera que se ajuste en la abertura de la boca del compartimento 42.

Las partes base 42A y 43A, y la parte 46 de tipo clavija, se ajustan a las respectivas aberturas de boca de los compartimentos 43, 44 y 42. Se forma una soldadura entre las partes base 42A y 43A, la parte 46 de tipo clavija, y las respectivas aberturas de las bocas de los compartimentos 43, 44 y 42, por ejemplo mediante la aplicación de calentamiento local o de una bocina ultrasónica (no mostrada) a la región en donde estas partes están en contacto. Cada una de las partes base 42A, 43A, y la parte 46 de tipo clavija, y las correspondientes aberturas de las bocas de los compartimentos 43, 44 y 42, pueden además, o como alternativa, estar provistos de características (no mostrada) tales como un saliente circular convexo y una correspondiente ranura circular en la que se puede ajustar el saliente, de manera que la parte base 42A, 43A, y las aberturas de la bocas de los compartimentos 43 y 44, y la parte 46 de tipo clavija y la abertura de la boca del compartimento 42, se pueden poner en contacto juntos mediante un acoplamiento de ajuste rápido que supere la resiliencia natural del material polimérico de la parte base y de la abertura de la boca.

Las partes base 42A, 43A, 44A, de los compartimentos y las aberturas de las bocas de los compartimentos 42, 43, 44, y la parte 46 de tipo clavija son, todas ellas, de dimensiones comunes, de manera que los compartimentos 42, 43 y 44, se pueden ajustar juntos en otras combinaciones lineales, y de manera que la clavija 45 se puede usar para cerrar la abertura de la boca de cualquiera de los otros compartimentos 42, 43 ó 44.

De manera similar, dos o más de los tres compartimentos 42, 43 ó 44, se pueden conectar juntos de manera análoga a la mostrada en la Figura 4.

La Figura 10 muestra otro montaje 51 de forma de dosificación. Este montaje 51 comprende también tres compartimentos 52, 53, 54, en un montaje lineal de dos compartimentos extremos 52, 54, y un compartimento intermedio 53. El compartimento intermedio 53 está compuesto de dos partes 53A y 53B que forman el cuerpo, la parte 53A que forma el cuerpo, que comprende un extremo cerrado 53C y paredes laterales 53E, y la parte 53B que forma el cuerpo, que comprende un extremo cerrado 53D y una pared lateral 53F. Cada una de las partes que forma el cuerpo tiene una abertura de boca, opuesta a su extremo cerrado. Las aberturas de las bocas de las dos partes 53A y 53B, que forman el cuerpo, están provistas, respectivamente, de una parte conectable 55 de tipo clavija y una parte conectable 56 de tipo casquillo. Las respectivas partes de tipo clavija y casquillo, 55 y 56, de estas partes que forman el cuerpo, se conectan juntas para formar el compartimento de cápsula 53. Ambos extremos cerrados, 53C, 53D, está provistos externamente de partes conectables 57, 58 de tipo clavija.

Cada compartimento extremo 52, 54 está como un compartimento con forma de cubeta, y tiene una abertura de boca, por ejemplo la abertura 59 del compartimento 52, que comprende una parte de tipo casquillo que se corresponde, en la forma, con las partes conectables 57, 58, de tipo clavija, del compartimento intermedio 53 para conectar conjuntamente el montaje 51.

Como con la forma de dosificación de la Figura 9, se forma una soldadura entre las partes 55, 56, 57, 58 y las respectivas aberturas de las bocas de los compartimentos 52, 54, mediante la aplicación de un calentamiento local o una bocina ultrasónica (no mostrada) a la región en donde estas partes están en contacto. Cada una de estas partes 55, 56, 57, 58 y las respectivas aberturas de las bocas de los compartimentos 52, 54 pueden además, o como alternativa, estar provistos de características (no mostradas) tales como, respectivamente, un saliente circular convexo y una ranura circular en la que se pueda ajustar el saliente, de manera que estar partes de acoplamiento puedan conectarse juntas mediante un acoplamiento de ajuste rápido.

Cada uno de los compartimentos 42, 43, 44, 52, 54, de las Figuras 9 y 10, pueden estar hechos del mismo o de diferente polímero, y pueden tener las mismas o diferentes características de liberación del fármaco. Los compartimentos intermedios, respectivamente, de las figuras 6 y 7, son más adecuados para un compartimento de

liberación modificada, ya que se puede producir la disolución o la ruptura de los compartimentos extremos sin alterar los compartimentos intermedios, y antes de la disolución o la ruptura de los compartimentos intermedios.

Los compartimentos 42, 43, 44, 53, 54 y 55, de las Figuras 9 y 10, pueden contener las mismas o diferentes formulaciones y/o sustancias fármaco. La formulación o sustancia fármaco puede estar, por ejemplo, en forma de polvo, granulados, u otras formas sólidas. Como alternativa, los compartimentos pueden contener formulaciones líquidas, en forma de gel, o similares (no mostradas).

Las Figuras 11A, 11B y 11C, muestran otro montaje 61 de forma de dosificación. Como se muestra en el corte longitudinal de la Figura 11A y en el corte transversal de la Figura 11B, esta forma de dosificación es un montaje compuesto de un compartimento de cápsula extremo 62, un elemento 63 de unión, y otro compartimento de cápsula extremo 64 en una disposición lineal. Cada compartimento extremo 62, 64, tiene un extremo abierto y un extremo cerrado, y generalmente tiene la forma de un cilindro, teniendo los compartimentos mostrados en la Figura 11A una ligera inclinación cónica, y siendo el corte transversal más grande en el extremo abierto. El extremo cerrado está en forma de una pared extrema que tiene una periferia redondeada, dando al compartimento una forma de “cubo” o de “cubeta” abierta en un extremo. La parte central del extremo redondeado de cada compartimento (designado 65 en el caso del compartimento 62) es aplanado en el menos el 5% del área de la superficie del extremo para facilitar la aplicación de energía ultrasónica durante una operación de soldadura. La pared de cada compartimento de cápsula 62, 64 tiene, aproximadamente, un espesor de 0,4 – 0,05 mm en las paredes laterales del compartimento.

Se proporciona el elemento 63 de unión en forma de una pared sólida con las superficies 66, 67 mirando en direcciones opuestas que se extienden, por lo general, transversalmente a la dirección longitudinal del elemento de unión. Estas superficies que miran en direcciones opuestas son las superficies de los extremos de las partes conectables 68, 69, de tipo clavija, que miran en direcciones opuestas, formadas en cada uno de los extremos longitudinales del elemento de unión. El elemento 63 de unión es, por lo general, un cuerpo cilíndrico aplanado en la dirección de su longitud, con una relación diámetro:longitud de, aproximadamente 3:1. En una realización específica, el diámetro del elemento 63 de unión es de aproximadamente 7,5 mm, y su longitud es de aproximadamente 3,0 mm. Las superficies 66, 67 de los extremos son sustancialmente planas, en al menos el 50% de su extensión, para facilitar la aplicación de energía ultrasónica a ellas en la operación de soldadura. La superficie 67 es una superficie en forma de anillo plano que rodea una concavidad central 610. La superficie 66 es similar, excepto en que dentro de la cavidad central está el residuo 611 de una operación de moldeo por inyección. Las superficies planas 66, 67 se extienden de manera continua durante una extensión de al menos 2 mm, es decir que tienen un área de la superficie de al menos 4 mm^2. Cada parte 68, 69, de tipo clavija, se ajusta perfectamente con un ajuste por fricción en el extremo abierto del compartimento de cápsula 62, 64. Cada parte 68, 69 está provista de una superficie 612 que hace de tope, constituida por un borde formado alrededor de la circunferencia del cuerpo cilíndrico 63. La superficie 612 que hace de tope, tiene forma de anillo con su plano perpendicular a la dirección longitudinal de la cápsula. La superficie 612 que hace de tope define y limita la extensión a la que cada parte 68, 69, de tipo clavija, puede entrar en el extremo abierto de un compartimento de cápsula 62, 64, haciendo tope contra el reborde del extremo abierto del compartimento 62, 64 de cápsula. En una realización específica mostrada, la superficie 612 que hace de tope es de, aproximadamente, 0,3 mm de ancho, midiendo a través de la dirección longitudinal.

Se forma una soldadura ultrasónica entre cada parte 68, 69, de tipo clavija, y/o una superficie 612, que hace de tope, del elemento 63 de unión y la pared 62, 64 del compartimento en las proximidades del extremo abierto, por ejemplo el reborde del extremo abierto. Se muestra el compartimento inferior conformado de esta manera, mostrándose el compartimento superior 62 desensamblado.

Para formar una soldadura ultrasónica entre partes adyacentes, que están en contacto, de los compartimentos de cápsula 62, 64, y el elemento 63 de unión, estas partes están perfiladas y dimensionadas para facilitar una unión ultrasónica rompible, como se muestra agrandada en la Figura 11 C.

La clavija 68 y el casquillo 613 conectables, comprenden partes 614, 615 de tipo espiga que se acoplan, donde la longitud de una espiga 614 (D1 aproximadamente 0,2 – 0,3 mm) es inferior a la longitud (D2 aproximadamente 0,5 – 0,6 mm) de la otra parte 615 de la espiga, y bajo la operación de soldadura ultrasónica, el material del compartimento de cápsula 62, en la región 616, puede deshacerse hasta que las partes de tipo espiga se encastren longitudinalmente para formar la soldadura ultrasónica entre el compartimento de cápsula 62 y el elemento 63 de unión. La soldadura entre el elemento 63 de unión y el compartimento 64 se ha formado de una manera similar.

La longitud D2 de la parte de tipo clavija, que es de aproximadamente 0,55 mm, es aproximadamente el 20% de la longitud global del elemento 63 de unión entre las superficies extremas 66 y 67.

La Figura 12 muestra un típico procedimiento de montaje para una forma de dosificación de la Figura 11A. El procedimiento comprende los siguientes pasos:

(1) Se coloca un primer compartimento de cápsula 64, y se mantiene en un medio de sujeción adecuado, con su abertura de boca apuntando hacia arriba, y el compartimento de cápsula 64 se llena con una cantidad adecuada de una sustancia fármaco.

(2) Una primera parte 69 de tipo clavija (véase la Figura 11A), de un elemento 63 de unión, se inserta en el extremo abierto del primer compartimento de cápsula 64. De esta manera, el elemento 63 de unión forma un cierre para la abertura de la boca del compartimento de cápsula 64.

(3) A la superficie 66 del elemento de unión se le aplica una bocina ultrasónica (no mostrada) que apunta hacia abajo, es decir a la superficie del extremo del elemento de unión opuesto a la primera parte 69 de tipo clavija, y se forma una soldadura entre el elemento 63 de unión y el primer compartimento de cápsula.

(4) El montaje formado con el primer compartimento de cápsula 64 y el elemento 63 de unión se invierte, de manera que la parte 68 de tipo clavija (véase la Figura 11A) esté apuntando hacia abajo.

(5) Se coloca un segundo compartimento de cápsula 62 y se mantiene en un medio de sujeción adecuado (no mostrado) con la abertura de boca apuntando hacia arriba, de una manera análoga al paso 1, y el segundo compartimento 62 se llena con una cantidad adecuada de una sustancia fármaco.

(6) La parte 68 de tipo clavija, del elemento 63 de unión, se inserta en el extremo abierto del segundo compartimento de cápsula 62.

(7) Se aplica una bocina ultrasónica (no mostrada) a la superficie exterior del segundo compartimento 62 desde abajo. Una soldadura ultrasónica se forma entre el elemento 63 de unión y el segundo compartimento de cápsula 62.

En un modo de soldadura alternativo mostrado como paso (8), se aplica lateralmente una bocina ultrasónica (no mostrada), como se muestra mediante la flecha, al lateral de la región de contacto entre el compartimento de cápsula 64 y el elemento 63 de unión.

En otros modos alternativos, se pueden formar soldaduras térmicas, láser o adhesivas, (no mostradas), entre los compartimentos de cápsula 62 y 64, y el elemento 63 de unión.

Cada uno de los compartimentos y subunidades de las Figuras 1 a 6 pueden estar hechos del mismo o de diferente polímero, y pueden tener las mismas o diferentes características de liberación del fármaco. Los compartimentos de cápsula intermedios son más adecuados como compartimento para liberación modificada, ya que se puede producir la disolución o la ruptura de los compartimentos extremos, sin la alteración de estos compartimentos intermedios, antes de que los compartimentos intermedios se rompan o se disuelvan.

Las subunidades sólidas son más adecuadas como subunidades de liberación prolongada, porque la disolución del polímero matriz es probable que se produzca más lentamente que la rotura de la pared delgada de un compartimento de cápsula. El taladro hueco de la unidad 313 (Figura 8B) da a la unidad sólida 313 una velocidad de disolución que tiende hacia cinéticas de disolución de primer orden.

Cada una de las subunidades 12, 13, 14, 22, 23, 24, 32, 33, 34, 35, pueden contener la misma, o diferente, formulación y/o sustancia fármaco. Esta puede, por ejemplo, estar en forma de polvos, granulados u otras formas sólidas. Como alternativa, los compartimentos de cápsula 12, 14, 22, 34 pueden contener formulaciones líquidas, en forma de gel, etc. (no mostradas). La subunidad extrema 35 puede contener una sustancia fármaco o, como alternativa, puede simplemente comprender una tapa de polímero sólido sin ninguna sustancia que sea un fármaco.

Como se muestra en la Figura 13, un cuerpo de cápsula preferido, que tiene las ventajas de paredes delgadas para la disolución rápida, pero que evita las deficiencias de las paredes excesivamente delgadas, está compuesto de una pluralidad de paneles delgados separados por costillas de refuerzo. Como se ve en la Figura 13, la cápsula está compuesta de tres secciones principales, una pared lateral 106, que generalmente tiene forma troncocónica, una cúpula 108, generalmente semiesférica, y un reborde anular 110. (El término “troncocónico”, según se usa aquí, a menos que se matice de otra forma, incluye una forma cilíndrica, es decir un tronco que tiene inclinación cero).

La pared lateral 106 está compuesta de una pluralidad de paneles 112 de paredes delgadas, con costillas 114 de refuerzo, conformada íntegramente sobre el exterior de la pared lateral 106, interpuestas entre los paneles adyacentes. Las costillas se pueden extender, en parte, sobre la cúpula 106, y preferiblemente van disminuyendo gradualmente en espesor, en 116, de manera que se fusionan suavemente con el pico de la cúpula. Las costillas, como se muestra, pueden tener diversas anchuras.

Al menos la parte 118 de la superficie exterior del reborde anular 110 está, preferiblemente, en forma de una superficie 118 troncocónica inclinada, y una parte 120 opcional, que es la parte del reborde 110 que se extiende más exteriormente y puede ser cilíndrica. La parte 110 se extiende hacia fuera desde la parte inferior de la pared 106 una distancia preferiblemente igual al espesor de las costillas en sus extremos inferiores, de manera que las costillas, que se conectan en la parte 118 inclinada, se fusionen suavemente con el reborde anular.

El cuerpo de la cápsula que tiene la construcción mostrada en la Figura 13, se puede usar como un componente de una cápsula de una sola dosificación, así como un componente una forma de dosificación múltiple, como se describe en las Figuras 8A – 12. Tiene la ventaja de que sus paredes-paneles pueden ser extremadamente delgadas, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 0,3 mm, para su rápida disolución, pero es resistente a la

distorsión o rotura en virtud de sus costillas de refuerzo. En la realización preferida descrita en la Figura 13, la configuración del cuerpo de la cápsula no tiene bordes u otras partes externas que puedan originar alguna dificultad al manipularla o tragarla.

Para los fines de la presente memoria descriptiva, los ejemplos de polímeros representativos adecuados para el moldeo por inyección en formas de dosificaciones de un solo, o de varios, componentes, y para el uso en aplicaciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, poli(óxidos de etileno) (PEO), polietilenglicoles (PEG), mezclas de PEO y de PEG, poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acetato de vinilo), povidona (polivinilpirrolidona), derivados de la celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil-metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, fatalato-acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como hidroxietil-almidón, almidón-glucolato de sodio, polímeros naturales (tal como polisacáridos como el pululano, carragenina, xantano, quitosano, o gomas de agar), poliacrilatos y poli(met)acrilatos, y sus derivados, tales como la familia de los polímeros EUDRAGIT®, que se pueden conseguir de Roehm Pharma, poli(alfa-hidroxiácidos) y sus copolímeros tales como la poli(caprolactona), poli(lactida-co-glucolida), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, glicéridos poliglucosados (tales como Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/02, Gelucire® 50/13, y Gelucire® 53/10), polímeros carboxivinílicos (tales como Carbopols), y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (tal como el Poloxamer 188™); y sus combinaciones o mezclas.

Son también potencialmente adecuados para usar en la presente memoria descriptiva los polímeros de poli(ortoésteres), polifosfazenos, poli(fosfoésteres), y también pueden ser útiles para usar aquí los polianhídridos, y sus combinaciones o mezclas.

Además, también pueden ser adecuados para el moldeo por inyección el ácido hialurónico, alginatos, carragenina, colágeno, gelatina y albumen, solos o en combinación con otras mezclas poliméricas. Se reconoce que la elección última de los polímeros, si previamente no se han aprobado por las agencias reguladoras del mundo, está en la categoría de los generalmente aprobados y reconocidos como seguros. Por último, si el polímero no se disuelve para liberar el contenido del componente o subunidad, el componente puede contener reactivos formadores de poros que permitan que el contenido del tracto gastrointestinal entre en la subunidad y disuelva allí el agente activo. En semejante función, la subunidad o forma de dosificación actuará más como un dispositivo de reparto, y no como una cápsula o reactivo que modifique la liberación controlada. Se reconoce que la elección del polímero dependerá del resultado deseado y de la agencia reguladora bajo la que se está solicitando su aprobación.

Más convenientemente, los copolímeros de ácido metacrílico (tales como EUDRAGIT® E, EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT® L y/o EUDRAGIT® S), copolímeros de (met)acrilato, tal como EUDRAGIT® 4135F, y copolímeros de metacrilato de amonio (tales como Eudragi RL y/o EUDRAGIT® RS), son adecuados para el moldeo por inyección. El grupo de copolímeros de poli(met)acrilato, tal como el EUDRAGIT® 4135F es un aspecto preferido de esta invención.

El EUDRAGIT® E100, también referido como copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de (2-dimetilaminoetilo)-metacrilato de metilo (1:2:1), es un copolímero basado en metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 150.000. Contiene no menos del 20,8 y no más del 25,5% de grupos dimetilaminoetilo en la sustancia seca.

Por ejemplo, en el documento US 5.705.189 (Roehm GmbH) se describen polímeros basados en ácido acrílico y/o ácido metacrílico que son solubles en los fluidos intestinales. Estos copolímeros de poli(met)acrilato se podían extruir y moldear por inyección en forma de medias cápsulas, en los que la relación de ácido acrílico y/o metacrílico era generalmente de 20% peso/peso o más del copolímero (Ejemplos 1 – 8). En estos ejemplos, se añadió monoestearato de glicerol sobre una base del 3 – 5% en peso del polímero como agente para desprenderse del molde.

Se ha descubierto que un polímero concreto descrito en el documento US 5.705.189, la emulsión E2 (columna 6, línea 10), que es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo (convenientemente en una relación de 10:25:65), va a ser un polímero preferido en la presente invención. Esta relación de componentes también es conocida como EUDRAGIT® 4135F, y es un producto sólido obtenido a partir del EUDRAGIT® FS 30D y, como se indicó anteriormente, se puede conseguir de Roehm Pharma, Alemania. Sin embargo, se ha descubierto que el polímero solo, sin mezclar, no es adecuado para el moldeo por inyección, sino que se debe mezclar según las enseñanzas aquí descritas para producir componentes de cápsulas/subunidades adecuadas, no alabeadas ni distorsionadas, moldeadas por inyección para el montaje de cápsulas aisladas o de formas de dosificación de varios componentes.

Para el polímero EUDRAGIT® 4135F, es necesario al menos un lubricante y un agente modificador de la disolución para conseguir componentes moldeados de calidad, sin distorsión, que se desprendan fácilmente de los moldes de inyección. Los polímeros puestos como ejemplo en el documento US 5.705.189 tienen, todos, viscosidades aumentadas respecto a las composiciones mezcladas como las usadas en esta invención.

Por lo tanto, un aspecto de esta invención es la nueva mezcla de excipientes para obtener este polímero adecuado para el moldeo por inyección y formar cápsulas y unidades con varios compartimentos. Un polímero preferido es un

material que, preferencialmente, se disuelva o se disgregue en diferentes puntos del tracto digestivo. Como se indicó anteriormente, tales polímeros incluyen los conocidos polímeros basados en ácido acido acrílico y/o metacrílico, que son solubles en los fluidos intestinales, por ejemplo la serie EUDRAGIT® de polímeros que se pueden conseguir comercialmente. Ejemplos de estos incluyen EUDRAGIT® E, tal como el EUDRAGIT® E 100, que preferencialmente se disuelven en los pH más ácidos del estómago, o polímeros entéricos tales como EUDRAGIT® L y/o EUDRAGIT® S, que preferencialmente se disuelven en el pH más alcalino del intestino.

Otros polímeros preferidos incluyen también polímeros que son insolubles pero que se hidratan a una proporción controlable, por ejemplo en una proporción predeterminada en el tracto digestivo, tal como los EUDRAGIT® RL, por ejemplo el EUDRAGIT® RL 100, y/o los EUDRAGIT® RS, por ejemplo el EUDRAGIT® RS 100, y/o mezclas de tales polímeros EUDRAGIT®. Una mezcla de polímeros sugerida sería la combinación de RL y RS con los necesarios agentes de deslizamiento y excipientes.

El polímero EUDRAGIT® 4135F se disuelve únicamente por encima de pH 7, por ejemplo en el colon y por eso es adecuado para una formulación como componente de liberación prolongada. Por el contrario, como se indicó, el polímero EUDRAGIT® E 100 se disuelve en ácido, por lo que es adecuado para su uso como un componente de liberación inmediata.

La mayoría de estos polímeros farmacéuticamente aceptables están descritos con detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Britain.

Preferiblemente, los vehículos poliméricos se dividen en tres categorías: (1) polímeros solubles en agua, útiles para la rápida disolución y liberación inmediata de los agentes activos; (2) polímeros insolubles en agua, útiles para la liberación controlada de los agentes activos; y (3) polímeros sensibles al pH, para la liberación por pulsos, o localizada, de los agentes activos. Se reconoce que en la presente memoria descriptiva se pueden usar combinaciones de ambos vehículos. También se reconoce que varios de los poli(met)acrilatos son dependientes del pH para su solubilidad y pueden caer en ambas categorías.

Un aspecto de la presente invención es la nueva mezcla de componentes que tiene la capacidad de dar poli(met)acrilatos, tales como el EUDRAGIT® 4135F que son dependientes del pH, independientes de esta característica. Ya no están gobernados por el pH de la solución, es decir el tracto gástrico, sino que en cambio son dependientes de la liberación controlada en el tiempo, cuya determinación se basa en la adición de los agentes tensioactivo y sólidos hinchable que se describirán aquí con más detalle.

Los polímeros solubles en agua generalmente incluyen, pero no se limitan a, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de la celulosa tales como carboximetil-celulosa de sodio, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, acetato de celulosa, propionato-acetato de celulosa, ftalato-acetato de celulosa, almidón y sus derivados, tales como el hidroxietil-almidón, almidón-glucolato de sodio, dextrina, quitosano y sus derivados, albumen, zeína, gelatina, y colágeno.

Los polímeros insolubles en agua generalmente incluyen, peo no se limitan a, poli(acetato de vinilo), metil-celulosa, etil-celulosa, celulosa no cristalina, poliacrilatos y sus derivados, tales como la familia de polímeros EUDRAGIT®, que se pueden conseguir de Rohm Pharma (Alemania), poli(alfa-hidroxiácidos) y sus copolímeros tales como la poli(ε-caprolactona), poli(lactida-co-glucolida), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres, polifosfazenos, poli(fosfoésteres) y polianhídridos. Un polímero preferido para usar en la presente memoria descriptiva es el polimetacrilato EUDRAGIT® 4135F, presente en una cantidad del 20 al 90%, preferiblemente del 50 al 90% peso/peso.

Estos polímeros farmacéuticamente aceptables y sus derivados se pueden conseguir comercialmente y/o prepararse mediante técnicas conocidas. Por derivados se entiende, polímeros de peso molecular variable, la modificación de grupos funcionales de los polímeros, o copolímeros de estos agentes, o sus mezclas.

Además, se pueden usar, en combinación, dos o más polímeros para formar mezclas que tengan las características deseadas, tales como un flujo potenciado, flexibilidad en el moldeo, o el perfil deseado de liberación del fármaco.

Se reconoce que la composición polimérica que se funde primero en el procedimiento de extrusión de la masa fundida, puede contener también aditivos o excipientes adicionales para ayudar al flujo de la masa fundida, la resistencia, la fragilidad, y otras características del moldeo; estos excipientes adicionales incluyen, pero no se limitan a, plastificantes, potenciadores de la absorción, agentes tensioactivos adicionales, agentes que dan sabor, tintes, etc.

Aunque la composición de la presente memoria descriptiva se puede moldear con espesores de pared variables, es preferible que las cápsulas o componentes tengan un espesor de pared de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6 mm. Sin embargo, el comportamiento de disolución hará que se diseñe más apropiadamente el espesor de pared dependiendo de los perfiles de liberación deseados. Pueden ser necesarios aumentos en el

espesor de pared para reducir el alabeo de los componentes o, además de esto, puede ser necesaria la modificación de los excipientes adicionales.

El material polimérico puede incluir otras sustancias para modificar sus propiedades y para adaptarlas a diversas aplicaciones que incluyen, pero que no se limitan a, agentes tensioactivos, potenciadores de la absorción, lubricantes, plastificantes, agentes modificadores de la disolución, adyuvantes del tratamiento, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes edulcorantes. Puede ser necesaria, o de desear, la incorporación de un agente tensioactivo a la formulación para disminuir la viscosidad y la tensión superficial de la formulación/mezcla, sin embargo, en cantidades superiores puede afectar negativamente a la calidad de la forma de dosificación resultante. La selección del agente tensioactivo se puede guiar por los valores de HLB pero no es necesariamente un criterio útil. Aunque se han utilizado aquí agentes tensioactivos HLB, tales como TWEEN® 80 (HLB = 10), Pluronic® F68 (HLB = 28), y SDS (HLB > 40), también se pueden usar agentes tensioactivos con inferior valor de HLB, tales como el Pluronic® F92 y F127. El Pluronic®, hecho por BASF, EE.UU, tiene un sinónimo de POLOXAMER. Pluronic® F68, por ejemplo, tiene un peso molecular de 8.400. Pluronic® F1127 tiene un peso molecular de 12.600. Los Pluronics son copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno.

Un agente tensioactivo también puede ser denominado modificador oligomérico de la superficie, e incluye, pero no se limita a: Pluronics® (copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y también se les denomina copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno); lecitina, Aerosol OT® (dioctilsulfosuccinato de sodio), laurilsulfato de sodio, aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40™, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán, es decir los polisorbatos tales como Tween®, Tal como Tween 20, 60 y 80, los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, es decir monolaurato, monooleato, monopalmitato, monoestearato, etc. de sorbitán, tal como Span® o Arlacel®, Emsorb®, Capmul® o Sorbester®, Triton™ X-200, polietilenglicoles, monoestearato de glicerilo, Vitamin E-TPGS® (succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, tal como el estearato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, y butirato-acetato de sacarosa, etc.; y sus combinaciones y mezclas. Los agentes tensioactivos preferidos son Vitamin E-TPGS®, lauril-sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, lecitina y el grupo de los Pluronic.

Convenientemente, la formulación contendrá desde aproximadamente 0 a aproximadamente 10% peso/peso de agentes tensioactivos. Un agente tensioactivo preferido es el lauril-sulfato de sodio, también referido como dodecil-sulfato de sodio (SDS) o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, o una mezcla de ellos. Preferiblemente, si en la formulación se usa SDS o los polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, están presentes en una cantidad inferior al 2% en peso, más preferiblemente < 1% peso/peso.

Un uso preferido del agente tensioactivo en combinación con las formulaciones EUDRAGIT® 4135F, es conseguir una liberación por pulsos del contenido de la cápsula en unos marcos de 2 – 8 horas, más preferiblemente 3 – 4 y 6 – 8 horas. El uso de SDS parece que produce un cuerpo de cápsula que tienen estas características de liberación deseadas. El uso de otros agentes tensioactivos, tales como los del grupo Pluronic, puede afectar al tiempo de liberación para dar una disgregación posterior, tal como un pulso/liberación con retraso.

Los vehículos poliméricos o los segundos modificadores poliméricos de las superficies, si se eligen de manera apropiada, pueden ellos mismos actuar como potenciadores de la absorción. Los potenciadores de la absorción adecuados para usar en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, quitosano, lecitina, lectinas, ésteres de ácidos grasos de la sacarosa, tales como los derivados del ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, y Vitamin E-TPGS®, y sus combinaciones o mezclas. Convenientemente, los potenciadores de la absorción están presentes en un intervalo de aproximadamente 0 – 20% peso/peso.

Se emplean plastificantes para ayudar en las características de fusión de la composición. Ejemplos de plastificantes que se pueden emplear en esta invención son el citrato de trietilo (TEC), triacetina, citrato de tributilo, citrato de acetil-trietilo (ATEC), citrato de acetil-tributilo (ATBC), ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo (DBS), ftalato de dietilo, triacetato de glicol-vinilpirrolidona, polietilenglicol, monolaurato de poli(oxietilen-sorbián), propilenglicol, o aceite de ricino; y sus combinaciones y mezclas. El material polimérico determinará qué plastificante es adecuado para usarlo. Por ejemplo, no se prefiere la triacetina para usarla con EUDRAGIT® 100 o EUDRAGIT® 4135F en niveles de aproximadamente el 5%, pero puede ser adecuado para usarla con EUDRAGIT® RS o RL, o PVA. Convenientemente, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente el 20% peso/peso. Preferiblemente, de aproximadamente 0 a aproximadamente el 5%. Un aspecto importante de la presente invención es la capacidad de formar un cuerpo moldeado por inyección de una formulación de EUDRAGIT® 4135F sin la adición de un plastificante como los indicados anteriormente.

Los agentes modificadores de la disolución, o las sustancias que ayudan a la modificación de la liberación cambian las características de erosión y de hinchamiento del cuerpo. Se pueden usar muchas clases diferentes de agentes, tales como los disgregantes representados por “EXPLOTAB®” (almidón-glucolato de sodio), “Kollidon®-CL”, (PVP reticulada), Kollidon® VA 64 (copovidona) que se puede conseguir comercialmente de BASF, Starch 1500, agentes de hinchamiento tales como polivinilpirrolidona (PVP, también conocida como POVIDONE, USP), fabricada por ISP-Plasdone, o BASF-Kollidon®, principalmente de calidades con valores K más bajos (K-15, K-25, pero también K-30 a K-90), derivados celulósicos tales como la hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), agentes absorbentes tales como

solutos de bajo peso molecular, por ejemplo manitol, lactosa, y almidón; sales inorgánicas tales como cloruro de sodio (habitualmente al 5 – 10%).

El Kollidon® VA 64, o copovidona, también es conocido como copolividona, copovidonum, copovidona o copovidon, es una relación de dos monómeros, vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

Más específicamente, la clase de agentes conocidos como sólidos hinchables, para uso en agentes modificadores de la disolución incluyen, pero no se limitan a, poli(óxido de etileno), los derivados celulósicos tales como etil-celulosa y ftalato-acetato de celulosa, hidroxipropil-celulosa (HPC), especialmente en pesos moleculares inferiores, por ejemplo KLUCEL de calidades EF y LF, que se pueden conseguir de Aqualon, hidroxipropilmetil-celulosa, y otros derivados de hidroxialquil-celulosa. Convenientemente, los sólidos hinchables usados como excipientes para modificar la disolución están en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% peso/peso, preferiblemente aproximadamente de 10 a 50%. La cantidad de HPC, si se usa, variará dependiendo de si está indicado un perfil de tasa de disolución inmediata o más larga. Si se prefiere una tasa de disolución inmediata, entonces, preferiblemente, habrá presente aproximadamente 40 a 70% peso/peso de HPC. Si se prefiere un perfil de tasa de liberación por pulsos modificada, entonces se disminuirá la cantidad de HPC y, convenientemente, se usarán excipientes modificadores de la disolución adicionales, junto con el HPC. Por lo tanto, la cantidad de HPC puede variar desde aproximadamente 5 a 70% pesos/peso. En combinación, es probable que el HPC esté presente de 10 a 40% peso/peso, preferiblemente < 30% peso/peso.

Otros excipientes adecuados modificadores de la disolución incluyen, pero no se limitan a, la clase de azúcares no reductores, tal como el xilitol, o manitol, presentes en el intervalo de aproximadamente 2,5 a 15% peso/peso. También está incluida la clase de cargas solubles en agua, tales como la lactosa, convenientemente presente en el intervalo de aproximadamente 5 a 20%.

Otro grupo de excipientes adecuados modificadores de la solución son los agentes denominados, de forma general, disgregantes, tales como el almidón-glucolato de sodio, croscaramelosa de sodio NF (Ac-Di-Sol® producido por FMC), copovidona, y crospovidona (polivinilpirrolidora reticulada); y sus combinaciones o mezclas. Convenientemente, la clase de disgregantes está presente en el intervalo de aproximadamente 10 a 40%, más preferiblemente aproximadamente 20 a 30% peso/peso. Se reconoce que uno de los de la clase de excipientes modificadores de la disolución se puede usar solo, o en combinación o mezclas con cada uno de los otros, que da como resultado un intervalo de aproximadamente 2,5 a 70% peso/peso. Una combinación semejante es la croscaramelosa de sodio con almidón-glucolato de sodio. Otra es la combinación de hidroxipropilcelulosa y lactosa. Preferiblemente, se usa hidroxipropilcelulosa en cantidades de 10 a 70% peso/peso, más preferiblemente de 40 a 70%, y lactosa en intervalos de aproximadamente 0 a 10%, preferiblemente 5% peso/peso.

Los reactivos adicionales, por lo general clasificados como adyuvantes del tratamiento, incluyen agentes reforzadores, tales como el talco. Convenientemente, estos adyuvantes del tratamiento están presentes desde aproximadamente 0 a aproximadamente 10% peso/peso.

Los lubricantes o los agentes de deslizamiento adecuados para el tratamiento de los moldes de uso en la presente memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearílico, ácido esteárico, monoesterato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido silícico amorfo, y sílice expuesta a humos; y sus combinaciones o mezclas. Estos funcionan principalmente como un promotor del flujo para la composición. Un lubricante preferido es el alcohol estearílico, o el GMS. Para usarlo aquí, se prefiere un ácido estearílico de calidad comercial, tal como Crodacol S95 (Croda Oleochemicals). El material deberá adecuarse para su molienda. Convenientemente, la cantidad de lubricante presente en la formulación es de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% peso/peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% peso/peso, y más preferiblemente, 10 a 15% peso/peso.

El alcohol estearílico tiene la ventaja de que actúa como lubricante para el tratamiento de moldes, pero no produce distorsión del molde, es decir la deformación del cuerpo del compartimento de varias dosificaciones, cuando el cuerpo blando caliente se saca del molde, que podría resultar del uso del lubricante que hizo mejorar el flujo de la mezcla. Otro material alternativo que se puede usar también como lubricante/promotor del flujo es la lecitina (un producto natural). Convenientemente, los lubricantes de uso en la presente memoria descriptiva no introducen ninguna contaminación de ion metálico.

Un aspecto preferido de la invención es la combinación de un alcohol estearílico, un sólido hinchable, y un agente tensioactivo con el polímero, EUDRAGIT® 4135F. Convenientemente, un agente tensioactivo es el SDS al 2% peso/peso o menos, más preferiblemente el 1% o menos, Pharmacoat® 603 o HPMC 5% peso/peso, y 20% peso/peso de sólidos hinchables, tal como 10% de EXPLOTAB® y/o 10% de Ac-Di-Sol®.

Los productos finales de esta invención, es decir las cápsulas y/o los componentes o subunidades, pueden incluir además materiales a los materiales poliméricos de los que están hechos, para potenciar la facilidad con la que se pueden soldar juntos. Las subunidades puede estar provistas, además, de características de construcción y/o incluir materiales en los materiales poliméricos de los que están hechos para potenciar la facilidad con la que se pueden soldar juntas, por ejemplo materiales que dan opacidad, tal como el carbono (por ejemplo, 0,2 - 0,5%), óxidos de

hierro o dióxido de titanio (por ejemplo, 0,5 – 1,0%) para ayudar al polímero a absorber la energía láser. Tales materiales que producen opacidad son generalmente considerados como seguros.

Por ejemplo, cada subunidad de una pluralidad de subunidades, por ejemplo de los compartimentos de cápsula, subunidades sólidas, o sus combinaciones, puede comprender el mismo o diferente polímero. Por ejemplo, cada subunidad de la pluralidad de subunidades, por ejemplo de compartimentos de cápsula, subunidades sólidas, o sus combinaciones, puede comprender la misma o diferente sustancia fármaco. Por ejemplo, cada subunidad puede contener la misma sustancia fármaco, pero liberar el contenido en el tracto gastrointestinal del paciente a una velocidad diferente, en tiempos diferentes, después de su administración al paciente o en diferentes lugares en el sistema gastrointestinal del paciente. Como alternativa, cada subunidad puede contener una sustancia fármaco diferente, cada una de las cuales se puede liberar a la misma o a diferente velocidad, o tiempo, después de su administración al sistema gastrointestinal del paciente.

Por ejemplo, dos o más subunidades, por ejemplo dos compartimentos de cápsula, pueden, cada uno, contener diferentes sustancias fármaco, y/o diferentes formulaciones de la sustancia fármaco, y/o el mismo fármaco en diferentes formulaciones, de manera que se puede administrar a un paciente una combinación de dos o más sustancias fármaco o formulaciones.

La forma de dosificación de esta invención permite el montaje conjunto de subunidades que difieran en su contenido de fármaco y/o en sus características de liberación del contenido de fármaco, para proporcionar una forma de dosificación ajustada a unos requisitos específicos de administración.

Las dimensiones y forma de cada una de las subunidades y, por lo tanto, de la forma de dosificación global ensamblada, se puede determinar por la naturaleza y la cantidad del material que va a estar allí contenido, y el modo de administración y destinatario deseados. Una forma de dosificación deseada para su administración oral puede estar en forma y en tamaño similar al de las cápsulas conocidas para su administración oral.

La forma de dosificación está particularmente adecuada para su administración como forma de dosificación oral que contiene una o más sustancias fármaco adecuadas para su administración oral, y parece que va a ser adecuado para todos los tipos de tales sustancias fármaco.

La sustancia fármaco contenida en cualquier compartimento de cápsula puede estar presente en alguna forma adecuada, por ejemplo como polvos, gránulos. Comprimidos, microcápsulas, gel, jarabe o líquido con tal que el material de la pared del compartimento de cápsula sea suficientemente inerte al contenido líquido de las tres últimas formas. El contenido de los compartimentos, por ejemplo sustancias fármaco, se pueden introducir en los compartimentos mediante métodos estándar. Tales como los usados convencionalmente para llenar cápsulas, tal como agujas dosificadoras o llenado de matrices.

Las subunidades pueden diferir unas de otras en las características de liberación del contenido de fármaco, y esto se puede conseguir de diversas maneras. Por ejemplo, una o más de las subunidades sólidas y/o compartimentos de cápsulas se pueden liberar de forma sustancialmente inmediata, es decir liberar su contenido de fármaco de forma sustancialmente inmediata tras la ingestión, o al alcanzar el estómago. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio del polímero matriz, disolviendo o disgregando la pared del compartimento de cápsula o, si no, rompiéndose para liberar el contenido de fármaco sustancialmente de forma inmediata.

Por ejemplo, una o más subunidades sólidas y/o compartimentos de cápsula pueden ser subunidades de liberación prolongada. Preferiblemente, hay subunidades sólidas, como una matriz másica del polímero, que es probable que se disuelva o se disperse más lentamente, para liberar su contenido de fármaco, que la cápsula con paredes delgadas.

Por ejemplo, una o más subunidades sólidas y/o compartimentos de cápsula pueden ser subunidades de liberación por pulsos, por ejemplo liberando su contenido de fármaco en un punto específico predeterminado del sistema gastrointestinal del paciente. Esto se puede conseguir mediante el uso de materiales poliméricos que se disuelven o se dispersan únicamente en ambientes a pH definidos, tal como los polímeros EUDRAGIT® anteriormente mencionados. Por ejemplo, el E100 es inestable en medio ácido.

Por ejemplo, en la forma de dosificación compartimento de cápsula-elemento de unión-compartimento de cápsula anteriormente descrita, un compartimento de cápsula se puede liberar eficazmente de forma inmediata y otro se puede liberar de forma prolongada, retardada, o por pulsos. Para conseguir esto, por ejemplo, un compartimento de cápsula puede estar hecho de materiales poliméricos que den lugar a que el compartimento de cápsula libere su contenido de fármaco en el estómago o en la parte superior del tracto digestivo, y el elemento de unión (que actúa como un cierre para el segundo compartimento) y el segundo compartimento puede, él mismo, estar hecho de materiales, por ejemplo de los polímeros entéricos anteriormente descritos, que liberan su contenido de fármaco únicamente el medio ambiente intestinal.

La determinación del tiempo o del lugar, dentro del tracto intestinal, en el que una subunidad libera su contenido de sustancia fármaco, se puede conseguir, por ejemplo, por la naturaleza del material de la subunidad, por ejemplo un

polímero matriz de la subunidad sólida o material de la pared del compartimento de cápsula, o en el caso de un compartimento extremo que está cerrado mediante un cierre, por la naturaleza del material de cierre. Por ejemplo, la pared de diferentes compartimentos, por ejemplo adyacentes, puede estar hecha de polímeros que son diferentes o que, si no, difieren en sus características de disolución o disgregación para crear diferentes compartimentos con diferentes características de liberación de fármacos. De manera similar, por ejemplo, el material de la matriz del polímero de diferentes subunidades sólidas, por ejemplo adyacentes, puede estar hecho de polímeros que son diferentes o que, si no, difieren en sus características de disolución o disgregación para crear diferentes subunidades sólidas con diferentes características de liberación del fármaco.

Por ejemplo, el material de la matriz, de la pared o del cierre, puede ser un polímero que se disuelva o se disperse en el pH del estómago para liberar la sustancia fármaco en el estómago. Como alternativa, el material de la pared de diferentes compartimentos puede diferir de manera tal, que diferentes compartimentos tengan diferentes características de liberación.

Por ejemplo, una subunidad sólida o compartimento de cápsula puede tener, respectivamente, una matriz o una pared, o un cierre que comprenda un polímero entérico que se disuelva o se disperse en el pH del intestino delgado o grueso para liberar la sustancia fármaco en el intestino. Tales polímeros adecuados se han descrito anteriormente, por ejemplo, con referencia al documento US 5.705.189.

Además, o como alternativa, el material de la pared puede diferir en el espesor entre compartimentos, de manera que los compartimentos se alteren más lentamente que los compartimentos de paredes más delgadas.

Además, o como alternativa, las paredes de los compartimentos o el cierre pueden tener áreas o puntos con falta de solidez que, preferencialmente, se disuelven y pueden por ello determinar el momento del comienzo y/o la velocidad de liberación del contenido de la sustancia fármaco. Por ejemplo, tales puntos de falta de solidez pueden comprender, por ejemplo, pequeños orificios, por ejemplo orificios perforados por láser en la pared del compartimento o del cierre, estando estos orificios cerrados y/o cubiertos con una película de un material polimérico que se disuelve en un punto determinado del tracto digestivo, por ejemplo un material polimérico entérico. Por ejemplo, tales puntos de falta de solidez pueden comprender partes adelgazadas en una pared del compartimento de cápsula formada durante la operación de moldeo en la que se forma el compartimento de cápsula.

Las subunidades pueden además, o como alternativa, tener una superficie u otras características de construcción que modifiquen sus características de liberación del fármaco. Por ejemplo, las subunidades sólidas pueden estar provistas de cavidades internas o canales que crean una gran superficie específica. Por ejemplo, las subunidades sólidas pueden estar en forma de cilindros huecos, donuts, o toroides, cuyas formas se sabe que tienden hacia una erosión o disolución de primer orden en medios líquidos y, por consiguiente, tienden a una liberación de primer orden del contenido de fármaco allí disperso.

Los agentes farmacéuticamente aceptables, principios activos o fármacos, según se usan en la presente memoria descriptiva, se entiende que incluyen agentes activos que tienen una actividad farmacológica para usar en un mamífero, preferiblemente un ser humano. La actividad farmacológica puede ser profiláctica o para el tratamiento de un estado de enfermedad.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “agente activo”, “resto farmacológico” o “fármaco” se usan de manera intercambiable.

La solubilidad en agua de un agente activo está definida por la Farmacopea de E.E.U.U. Por lo tanto, los agentes activos que cumplen los criterios de muy solubles, totalmente solubles, y moderadamente solubles, según se definen aquí, están incluidos en esta invención.

Se pueden seleccionar sustancias fármaco adecuadas, a partir de una diversidad de clases de fármacos conocidas que incluyen, pero que no se limitan a, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo las penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásticos, inmunodepresores, agente antitiroideos, agentes antivirales, sedativos ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, productos sanguíneos y sucedáneos, agentes inotrópicos cardiacos, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, calcitonina paratiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes tiroideos, inhibidores de PDE IV, inhibidores de NK3, inhibidores de CSBL/RK/p38, antisicóticos, vasodilatadores y xantinas.

Las sustancias fármaco preferidas incluyen las destinadas a administración oral y la administración intravenosa. Una descripción de estas clases de fármacos y un listado de especies dentro de cada clase la podemos encontrar en The Extra Pharmacopoeia, vigesimonovena edición, Martindale. The Pharmaceutical Press, Londres, 1989. Las sustancias fármaco se pueden conseguir comercialmente y/o se pueden prepara mediante técnicas conocidas.

Las mezclas poliméricas se pueden seleccionar, preferiblemente, de polímeros farmacéuticos conocidos. Las características físico-químicas de estos polímeros, así como el espesor del último componente moldeado por inyección, dictarán el diseño de la forma de dosificación, como de disolución rápida, liberación inmediata, liberación retardada, liberación modificada, tal como liberación prolongada, liberación controlada, o liberación por pulsos, etc.

Las mezclas poliméricas se hacen mediante métodos bien conocidos para producir extrusiones de masa fundida caliente en la que se introducen los ingredientes seleccionados en una tolva de alimentación para una máquina de extrusión. Se puede disponer fácilmente de un equipo adecuado bien conocido para producir una extrusión de masa caliente de las mezclas de la presente memoria descriptiva.

Como se muestra en la Figura 14, se muestra un extrusor 70 de una masa fundida que produce una hebra 27 consistente en una mezcla homogénea de polímero (EUDRAGIT® 4135F) y una composición excipiente. El extrusor es un extrusor de doble tornillo (se muestra un tornillo 74). Los tornillos se accionan mediante un motor 76. El polímero y la composición excipiente, se introducen, respectivamente, a través de las tolvas 78 y 80. Las tolvas introducen el polímero y el excipiente simultáneamente y, sustancialmente, en el mismo lugar, en el interior del cuerpo cilíndrico del extrusor en un lugar próximo al extremo del extrusor alejado de la matriz 82. La introducción de ambos, el polímero y la composición excipiente, sustancialmente en el mismo lugar, asegura el alto grado de homogeneidad en la composición de la hebra 72 extruida que, como se mencionó anteriormente, es importante, especialmente en el caso de un compartimento de cápsula de pared delgada. Se proporcionan, a intervalos, elementos 88 de mezcla a lo largo de los tornillos para amasar el material a medida que es propulsado a través del cuerpo cilíndrico del extrusor.

La hebra 72 es transportada por la cinta 90 hacia un globulizador 92 que comprende un par de rodillos 94 y una cuchilla 96 giratoria. El globulizador corta la hebra 72 en glóbulos 98, que se recogen y se transportan a un moldeador por inyección (no mostrado).

En el extrusor de masa caliente, la mezcla polímero-excipiente se calienta gradualmente mediante serpentines calefactores mostrados esquemáticamente en 100, 102, y 104. La matriz, preferiblemente, se calienta por separado. Los serpentines calefactores y el calentador de la matriz se ajustan de manera que la temperatura en el extrusor de masa fundida caliente aumente gradualmente desde una temperatura relativamente baja, por ejemplo 50ºC, en el lugar en el que se introduce el polímero y la composición excipiente, hasta una temperatura de la matriz en el intervalo de aproximadamente 110ºC a aproximadamente 135ºC. la temperatura más alta se mantiene, preferiblemente, en un nivel que no exceda de 125ºC, aunque puede ser tolerada una temperatura de 135ºC por una composición que comprenda polímero de poli(met)acrilato, excipientes modificadores de la disolución, lubricantes y, opcionalmente, adyuvantes del tratamiento y agentes tensioactivos.

Como se muestra en la Figura 15, una representación gráfica que compara el polímero base EUDRAGIT® 4135F con la formulación del Ejemplo 1, demuestra que la adición de hidroxipropilmetil-celulosa, lactosa y alcohol estearílico, como adyuvantes del tratamiento, reduce la viscosidad a una velocidad de cizalladura dada y permite que los componentes sean moldeados a temperaturas inferiores a la velocidad de degradación, no originando problemas con la degradación.

Cápsulas o componentes de liberación rápida/por pulsos

Para la producción de una cápsula o componente de liberación precoz o por pulsos, en una cápsula de dosificación múltiple, (tal como un marco de 2 - 4 horas), el polímero EUDRAGIT® 4135F (Röhm), se puede extruir en un cuerpo de componente de pared delgada (tal como los indicados en la presente memoria descriptiva), mezclando con varios excipientes como los aquí indicados. Como se verá por la sección experimental, la formulación con un agente tensioactivo y un sólido hinchable producirá un componente estable moldeado por inyección que se puede reproducir de forma fiable e inyectarse desde el molde sin alabeo del cuerpo o con alabeo reducido.

Se han formulado y comprobado experimentos con KLUCEL® HPC en diversos porcentajes, que oscilan entre 10 y 70%, para ver la variación en los tiempos de disolución. Se ha descubierto que formulaciones que contienen de 40 a 70% de KLUCEL® tienen similares tiempos de disolución (< 2 horas) tanto en fluido gástrico simulado como en fluido intestinal simulado. Los tiempos de disolución para formulaciones que contienen de 10 a 30% de KLUCEL® son más largos y variables, indicando que es necesario un nivel de 40% de KLUCEL® para proporcionar perfiles de liberación reproducibles.

Cápsulas o componentes de liberación retarda/lenta/por pulsos

Para la producción de una cápsula o componente de liberación lenta, o de liberación retardada en una cápsula de dosificación múltiple, se prefiere el polímero EUDRAGIT® 4135F (Röhm), como se indicó anteriormente. El principal problema con el EUDRAGIT® 4135F, en su estado formulado, es su alto tiempo de disolución, por encima de 30 horas en medios acuosos, por ejemplo en fluido intestinal simulado (FIS). Por lo tanto, para mejorar su tiempo de disolución, el polímero se mezcla con uno o más excipientes hidrófilos. Esto potenciará la absorción del agua por parte del polímero EUDRAGIT® 4135F, y para acelerar la velocidad a la cual el polímero mezclado se hincha con la absorción de agua. Como se indica en la sección experimental de la presente memoria descriptiva, un excipiente

mejorador de la disolución, preferiblemente un excipiente sólido hinchable y, opcionalmente, un segundo excipiente modificador de la disolución, tal como un disgregante, un agente lubricante y, si se desea, un agente tensioactivo, producirá un componente estable, moldeado por inyección, que se puede reproducir de forma fiable y ser inyectado desde el molde sin alabeo del cuerpo o con alabeo reducido.

Una forma preferida de dosificación de varios componentes es la descrita en el documento PCT/EP00/07295, presentado el 27 de julio de 2000, publicado como WO 01/08666 el 8 de febrero de 2001. La forma de dosificación de varios componentes de esta solicitud usa una soldadura ultrasónica para cerrar herméticamente juntos a los componentes. El EUDRAGIT® 4135F se abrirá para liberar su contenido mediante el hinchamiento en la región de la soldadura ultrasónica, que originará la separación en la soldadura o la liberación mediante la erosión en un área más delgada (panelada) del cuerpo.

Como se indicó anteriormente, se pueden usar varios agentes modificadores de la disolución, tal como excipientes hidrófilos, para ayudar al hinchamiento del cuerpo, se ha descubierto que excipientes tales como PEG (polietilenglicol), por ejemplo PEG 4000, 6450, 8000, producidos por Dow® y Union Carbide® en combinación con EUDRAGIT® 4135F actúan como plastificantes y dan como resultado la distorsión del molde. El Gelucire® (un éster de ácido graso de PEG) puede originar un problema similar, debido a las trazas de PEG en el Gelucire®.

Preferiblemente, el excipiente hidrófilo es uno que no funda a la temperatura de extrusión, por ejemplo lactosa, sales inorgánicas, HPC, HPMC, tal como Pharmacoat® 603 (un HPMC con una temperatura de transición vítrea de 175ºC). Se ha descubierto que la copovidona va a ser un ingrediente preferido para usar en la presente memoria descriptiva con EUDRAGIT® 4135F, junto con HPMC, y otros agentes celulósicos o hinchables. Como se indicó, estos sólidos hinchables se pueden conseguir comercialmente en diversas calidades según el peso molecular, por ejemplo calidades 95K, o 80K, de HPC. Un cambio en el peso molecular del HPC, por ejemplo, mantendrá la capacidad de hidratar el cuerpo, pero la velocidad de hidratación puede disminuir, es decir se reducirá la velocidad de expansión. Por lo tanto, puede dar como resultado un tiempo de disolución del cuerpo y de liberación de los componentes más largo.

Se han formulado experimentos con HPC KLUCEL® a diversos porcentajes, que oscilan entre el 10 y el 70% y se ha comprobado la variación para los tiempos de disolución. Se ha descubierto que formulaciones que contienen de 40 a 70% de KLUCEL® tienen similares tiempos de disolución. Se espera que los tiempos de disolución de formulaciones que contienen de 10 a 30% de KLUCEL® se comporten de manera similar.

Además, se prefiere la inclusión de un lubricante, tal como el alcohol estearílico, y se descubierto que potencia el flujo, y se usa preferiblemente en un 10 a 20%, más preferiblemente en un 12 a 15% peso/peso. También se ha descubierto que proporciones más altas de alcohol estearílico aumentan la fluidez para permitir el moldeo de paredes más delgadas.

Componentes separadores

Este es el elemento de unión, de tipo clavija, que cierra y conecta los dos compartimentos extremos de las cápsulas (tal como compartimentos de liberación lenta/prolongada y de liberación inmediata). Esto se puede hacer de la misma mezcla de polímeros (mezcla de EUDRAGIT® 4135F) como los componentes de liberación lenta/prolongada, etc., pero se puede hacer igualmente bien de EUDRAGIT® 4135F mezclado con un lubricante adecuado, tal como el alcohol estearílico, pero sin otros excipientes hidrófilos. No incluyendo el excipiente hidrófilo en el separador, se mejorará la abertura del componente de liberación lenta/retardada debido al desajuste en la agitación del agua y, de ahí el hinchamiento diferencial, del componente de liberación lenta/retardada y del separador que actúa como un cierre, de tipo clavija, del componente.

Preferiblemente, el uso de un polímero de liberación retardada para formar un componente o subunidad de liberación lenta/retardada, que es parte de una forma de dosificación de varios componentes, facilitará un medio para liberar el contenido de la subunidad mediante el fallo de la soldadura, ya que la región delgada de los compartimentos extremos de cierre que se solapan con la clavija de unión se hinchan rápidamente y se apartarán rápidamente del separador adyacente, abriendo por ello el contenido de la subunidad a los fluidos gastrointestinales.

Los componentes de cápsula de la presente invención se pueden producir según la descripción y los ejemplos de la presente memoria descriptiva. El Ejemplo 1 facilita un resumen general de los parámetros de extrusión y moldeo usados para el EUDRAGIT® 4135F.

Sin embargo, en general, el extrusor se calienta a la temperatura apropiada, aproximadamente a una temperatura de unos 110 - 135ºC, preferiblemente 125ºC. El moldeador por inyección se precalienta a la temperatura apropiada, aproximadamente a una temperatura de 120 – 140ºC a lo largo del tornillo/cuerpo cilíndrico y a 140 – 190ºC, preferiblemente 170ºC en la punta caliente/boquilla, que mantendrá de principio a fin.

Ejemplos

La invención se describirá ahora en referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y que no se van a interpretar como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; todos los disolventes se pueden conseguir con la pureza más alta a no ser que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

Fabricación de formas de dosificación farmacéutica, de varios componentes, con composiciones poliméricas farmacéuticamente aceptables, como las aquí descritas. El ejemplo 1 describirá un procedimiento general usado para moldear las diversas cápsulas de varios componentes y las subunidades apropiadas. Se muestran composiciones farmacéuticas adicionales, como se describe más adelante

Número del componente	Material	% peso/peso
1.	Copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y metacrilato de metilo EUDRAGIT® 4135	73,0
2.	Hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
3.	Lactosa monohidratada	5,0
4.	Alcohol estearílco, molido	12,0
	Total	100

Usar una combinación adecuada de mezcladores juntos:

Componente 2. Hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat® 603)

Componente 3. Lactosa monohidratada

´ Componente 4. Alcohol estearílco, molido

para formar una mezcla homogénea de polvos.

Preparación de un extrusor adecuado, de masa fundida caliente, con doble tornillo co-rotativos con alimentador de glóbulos y un alimentador de polvos junto con un equipo de refrigeración de la hebra y un globulizador. Acoplamiento del molde seleccionado en la máquina de moldeo por inyección. Los parámetros del tratamiento del ejemplo son como sigue:

Extrusor:

Velocidad del tornillo	150 rpm (intervalo 125–175 rpm), para un extrusor de 19 mm, o 200 rpm (100 – 300 rpm) en un extrusor de 6 mm.
Temperatura de la zona 1 (zona de alimentación)	60ºC (intervalo 30 – 75ºC)
Temperatura de la zona 2	115ºC (intervalo 85 – 130ºC)
Temperatura de la zona 3	120ºC (intervalo 90 – 135ºC)
Temperatura de la zona 4	125ºC (intervalo 95 – 140ºC)
Temperatura de la zona 5	130ºC (intervalo 100 – 145ºC)
Temperatura de la matriz de la hebra	135ºC (intervalo 105 – 150ºC)
Alimentador de glóbulos	1,6 kg/hora (0,7 – 2,1 kg/hora)
Alimentador de polvos	0,6 kg/hora (0,26 – 0,79 kg/hora)
Equipo de refrigeración de la hebra:	Apropiado para la velocidad de extrusión usada
Globulizador:	Apropiado para la velocidad de extrusión usada

Moldeador por inyección: Tiempos de inyección/refrigeración apropiados, temperatura y presión de inyección, dependiente del tipo de máquina y de la formulación de los glóbulos.

Precalentar el extrusor a la temperatura apropiada. Cargar el alimentador de glóbulos con el copolímero de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo (EUDRAGIT® 4135F), y el alimentador de polvos con la mezcla. Hacer que los tornillos del extrusor empiecen a girar y poner en marcha los dos alimentadores. Tratar la hebra extruida a lo largo del equipo de refrigeración en el globulizador y recoger los glóbulos formados.

Bajo las condiciones de operación, se ha descubierto que abrir la salida de gases antes de que se abra la matriz a las condiciones atmosféricas, fuerza la salida de cualquier vapor/agua que se desprenda en el proceso de extrusión. Se ha descubierto, sin embargo, que las formulaciones de EUDRAGIT® 4135F de la presente invención no parecen tener ningún problema de humedad excesiva cuando se moldean por inyección.

Introducir los ajustes apropiados en la máquina y precalentar el moldeador por inyección. Cargar la tolva con los glóbulos y moldear las unidades de varios componentes.

Se han preparado ejemplos adicionales o realizaciones de este ejemplo usando los mismos pasos del procedimiento pero con formulaciones que varían, como se muestra en adelante.

Ejemplo Nº	Formulación	(% peso/peso)
Ejemplo 2	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Ac-Di-Sol (croscaramelosa de sodio)	20,0
Ejemplo 3	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	5,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	20,0
Ejemplo 4	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Xilitol	10,0
Ejemplo 5	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Ac-Di-Sol (croscaramelosa de sodio)	10,0
	Xilitol	10,0
Ejemplo 6	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Manitol	10,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	10,0
Ejemplo 7	EUDRAGIT® 4135F	65,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Manitol	10,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	20,0
Ejemplo 8	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	5,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	10,0
	Lactosa monohidratada	5,0

Ejemplo 10	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Lactosa monohidratada	10,0
Ejemplo 11	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Lactosa monohidratada	20,0
Ejemplo 12	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	5,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	5,0
	Lactosa monohidratada	10,0
Ejemplo 13	EUDRAGIT® 4135F	70,0
	Alcohol estearílico	5,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	5,0
	Lactosa monohidratada	20,0
Ejemplo 14	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	Alcohol estearílico	10,0
	Manitol	7,5
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	7,5
Ejemplo 15	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Almidón 1500	15,0
Ejemplo 16	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Almidón 1500	10,0
Ejemplo 17	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Almidón 1500	10,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 18	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Kollidon® CL	10,0
Ejemplo 19	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	5,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	10,0
	Lactosa monohidratada	5,0

Ejemplo 21	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Cloruro de sodio	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 22	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	KLUCEL® LF	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 23	EUDRAGIT® 4135F	85,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Pharmacoat® 603	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 24	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	10,0
	Pharmacoat® 603	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 25	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	10,0
	EXPLOTAB® (almidón-glucolato de sodio)	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 26	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	10,0
	Ftalato de hipromelosa	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 27	EUDRAGIT® 4135F	80,0
	Alcohol estearílico	10,0
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0
Ejemplo 28	EUDRAGIT® 4135F	90,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Pharmacoat® 603	5,0
Ejemplo 29	EUDRAGIT® 4135F	90,0
	Alcohol estearílico	5,0
	Lactosa monohidratada	5,0

Se han preparado ejemplos adicionales de una manera similar al anterior Ejemplo 1, que incluyen:

Ejemplo Nº	Formulación	(% peso/peso)
Ejemplo 30	EUDRAGIT® 4135F	73,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Monoestearato de glicerilo	12,0
Ejemplo 31	EUDRAGIT® 4135F	53,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HP55)	20,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 32	EUDRAGIT® 4135F	58,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HP55)	20,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 33	EUDRAGIT® 4135F	68,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	5,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 34	EUDRAGIT® 4135F	72,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 35	EUDRAGIT® 4135F	71,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	2,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 36	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	EXPLOTAB®	20,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0

Ejemplo 37	EUDRAGIT® 4135F	75,0
	EXPLOTAB®	10.0
	Alcohol estearílico	5,0
	Lactosa monohidratada	10,0
Ejemplo 38	EUDRAGIT® 4135F	72,0
	EXPLOTAB®	10,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 39	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	Ac-Di-Sol	20,0
	Lactosa (normal)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 40	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	EXPLOTAB®	20,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 41	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HP55)	20,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 42	EUDRAGIT® 4135F	62,5
	EXPLOTAB®	20,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	0,5
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 43	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	Ac-Di-Sol	10,0
	EXPLOTAB®	10,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0

Ejemplo 44	EUDRAGIT® 4135F	67,0
	Ac-Di-Sol	15,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 45	EUDRAGIT® 4135F	72,0
	Ac-Di-Sol	10,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 46	EUDRAGIT® 4135F	77,0
	Ac-Di-Sol	5,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 47	EUDRAGIT® 4135F	52,0
	Ac-Di-Sol	15,0
	EXPLOTAB®	15,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 48	EUDRAGIT® 4135F	42,0
	Ac-Di-Sol	20.0
	EXPLOTAB®	20,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 49	EUDRAGIT® 4135F	42,0
	Ac-Di-Sol	20,0
	EXPLOTAB®	20,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0

Ejemplo 50	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	Ac-Di-Sol	5,0
	EXPLOTAB®	5,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	15,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 51	EUDRAGIT® 4135F	62,9
	Ac-Di-Sol	10,0
	EXPLOTAB®	10,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Dodecilsulfato de sodio	0,1
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 52	EUDRAGIT® 4135F	62,0
	Ac-Di-Sol	10,0
	EXPLOTAB®	10,0
	Pluronic F-68	0,5
	Dodecilsulfato de sodio	0,5
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Alcohol estearílico	12,0
Ejemplo 53	EUDRAGIT® 4135F	61,0
	Ac-Di-Sol	10,0
	EXPLOTAB®	10,0
	Pluronic F-68	1,0
	Dodecilsulfato de sodio	1,0
	Hidroxipropilmetil-celulosa (Pharmacoat® 603)	5,0
	Alcohol estearílico	12,0

El tiempo de disolución en el fluido intestinal simulado, a pH 7,5, para un 100% de liberación, se determinó para varios de los ejemplos anteriormente ilustrados. Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

Formulación	Tiempo de disolución en FIS. pH 7,5 para 100% de liberación
Ejemplo 16 85% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 15% de almidón 1500	9 - 16 horas
Ejemplo 17 80% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 15% de almidón 1500, 5% de lactosa	11 - 18 horas

Formulación	Tiempo de disolución en FIS. pH 7,5 para 100% de liberación
Ejemplo 18 85% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 10% de Kollidon® CL	3 - 11horas
Ejemplo 19 80% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 10% de EXPLOTAB®, 5% de lactosa	4 - 13 horas
Ejemplo 21 85% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 5% de NaCl, 5% de lactosa	5 - 18 horas
Ejemplo 28 90% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 5% de Pharmacoat® 603	2 - 9 horas
Ejemplo 29 90% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 5% de lactosa	6 - 12 horas
Ejemplo 10 85% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 10% de lactosa	5 - 11 horas
Ejemplo 28 75% de EUDRAGIT® 4135F, 5% de SA, 20% de lactosa	6 - 14 horas

El tiempo de disolución se llevó a cabo en las siguientes formulaciones de E4135/agente tensioactivo de manera similar a la anterior (perfiles de liberación USP 3) y se resumen en la tabla siguiente.

Formulación	Tiempo de liberación (horas)	Variabilidad
77% de EUDRAGIT® 4135F + 1% de SDS + 5% de Ac-Di-Sol® + 12% de alcohol estearílico (SA) + 5% de HPMC	2,5 – 11	Alta
68% de EUDRAGIT® 4135F + 15% de Ac-Di-Sol® + 12% de SA + + 5% de HPMC	3 – 7	Alta
62% de EUDRAGIT® 4135F + 1% de SDS + 10% de Ac-Di-Sol® + 10% de EXPLOTAB® + 12% de SA + 5% de HPMC	2,5 – 3,5	baja
63% de EUDRAGIT® 4135F + 10% de Ac-Di-Sol® + 10% de EXPLOTAB® + 12% de SA + 5% de HPMC	5 – 8,5	Moderada
52% de EUDRAGIT® 4135F + 1% de SDS + 15% de Ac-Di-Sol® + 15% de EXPLOTAB® + 12% de SA + 5% de HPMC	3 – 9	Alta
62% de EUDRAGIT® 4135F + 1% de Pluronic® F68 + 20% de EXPLOTAB® + 12% de SA + 5% de HPMC	4,5 – 10 (1 valor atípico)	Moderada
62% de EUDRAGIT® 4135F + 1% de Pluronic® F127 + 20% de EXPLOTAB® + 12% de SA + 5% de HPMC	4 – 11	Alta

Estos resultados de USP 3 muestran que el SDS es útil en la formulación del EUDRAGIT® 4135F para conseguir una liberación precoz por pulsos (2,5 – 3 horas). Sin SDS, estas muestras no se separaban del elemento de unión principal (parece que la liberación tiene lugar a través de pequeños orificios en la línea soldada). Sustituyendo el SDS con otro agente tensioactivo, tal como el Pluronic, cambia el tiempo de liberación.

El perfil de disolución USP 3 de una formulación de EUDRAGIT® 4135F que contiene 1% de SDS, con 10% de Ac-Di-Sol/10% de EXPLOTAB® se evaluó más usando un 80% de intensidad de soldadura para unir el elemento de unión al cuerpo. Se descubrió que el perfil de liberación a partir de estos cuerpos se parecía mucho a la liberación que tenía lugar entre 2,5 – 3 horas, para la totalidad de las 6 muestras probadas. Estas formulaciones se hicieron de nuevo usando una intensidad de soldadura del 100% para comprobar la variabilidad inducida por intensidades de soldadura más altas. Se determinó que el perfil de liberación es variable, y los tiempos de liberación se extendían entre 3 y 8 horas, indicando que el 80% de intensidad de soldadura es el óptimo.

Se ha investigado más la caracterización de la forma de la soldadura y la relevancia de los parámetros de soldadura sobre el comportamiento de la disolución en muestras consistentes en EUDRAGIT® 4135F / 20% de EXPLOTAB® / 1% de SDS / 5% de Pharmacoat® / 12% de alcohol estearílico. Estas muestras fueron embebidas en una resina epoxídica, y se segmentaron para examinar la forma de la soldadura usando microscopía SEM y óptica. Estos datos indican que la amplitud de la soldadura puede afectar significativamente a la resistencia de la soldadura y, por lo tanto, cambiar el proceso de disolución en el resultado de la forma de la soldadura.

Los ejemplos adicionales a los anteriores que se han moldeado, pero que no se han probado para ver sus características de disolución, incluyen:

62% de EUDRAGIT® 4135F, 12% de alcohol estearílico (SA), 5% de Ac-Di-Sol®, 5% de EXPLOTAB®, 15% HPMC, 1% de SDS.

42% de EUDRAGIT® 4135F, 12% de SA, 20% de Ac-Di-Sol®, 20% de EXPLOTAB®, 5% HPMC, 1% de SDS.

47% de EUDRAGIT® 4135F, 12% de SA, 10% de EXPLOTAB®, 30% HPMC, 1% de SDS.

Ejemplo 30

Según el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1 para la fabricación de glóbulos, se usaron los parámetros de tratamiento reales (promediados) para la siguiente composición del material:

Material	% peso/peso
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Almidón-glucolato de sodio (EXPLOTAB®)	20,0
Alcohol estearílico	5,0
Extrusor: PRISM de doble tornillo de 24 mm	
Condiciones de la extrusión (media):	
Velocidad del tornillo del extrusor (rpm)	100
Par de torsión del extrusor (%)	52
Presión de extrusor (kPa)	2800
Velocidad de alimentación (kg/hora)	2
Temperatura de la zona 1 (ºC)	19
Temperatura de la zona 2 (ºC)	120
Temperatura de la zona 3 (ºC)	120
Temperatura de la zona 4 (ºC)	120
Temperatura de la zona 5 (ºC)	120
Temperatura de la zona 6 (ºC)	120
Temperatura de la zona de la matriz (1C)	130

A continuación se muestran ejemplos de formulaciones adicionales del polímero EUDRAGIT® 4135F como un componente del cuerpo, de liberación más retardada, 6 – 8 horas (pulso atrasado), que contiene una respuesta de hidratación mejorada a pH > 6. En este agrupamiento concreto, el EUDRAGIT® 4135F está co-mezclado con hidroxipropilcelulosa.

	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)	(36)	(37)
EUDRAGIT® 4135F	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%
Alcohol estearílico	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Lactosa	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
KLUCEL® LF	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Se preparó otro grupo más de formulaciones, con el uso de un agente tensioactivo como adyuvante de la disolución para las formulaciones de E 4135F, usando las siguientes mezclas:

	(38)	(39)	(40)	(41)	(42)	(43)
EUDRAGIT® 4135F	63%	62,9%	62,75%	52%	42%	62%
Ac-Di-Sol®	10%	10%	10%	15%	20%	5%
EXPLOTAB®	10%	10%	10%	15%	20%	5%
Alcohol estearílico	12%	12%	12%	12%	12%	12%
Pharmacoat® 603	5%	5%	5%	5%	5%	15%
SDS	0%	0,1%	0,25%	1%	1%	1%

En un experimento de moldeo se ha evaluado la reproducibilidad de una formulación, para el componente de liberación por pulsos/precoz (EUDRAGIT® 4135F, 12% de alcohol estearílico, 1% de SDS y 10/10/5% de Ac-Di-Sol®/ EXPLOTAB®/ Pharmacoat® 603), similar a los anteriormente indicados, donde las muestras se tomaron al comienzo, en el medio, y al final de un proceso de producción prolongado.

También se han producido formulaciones para una liberación retardada/por pulsos (6 – 8 horas) que contenían una mezcla de agente tensioactivo con EUDRAGIT® 4135F, usando un extrusor APV de 19 mm.

Se produjeron las siguientes mezclas de polímeros:

	(44)	(45)	(46)	(47)	(48)	(49)	(50)
EUDRAGIT® 4135F	57%	47%	37%	57%	47%	37%	75%
Alcohol estearílico	12%	12%	12%	12%	12%	12%	5%
Pharmacoat® 603	20%	30%	40%	-	-	-	-
EXPLOTAB®	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
HPC Sub-bajo	-	-	-	20%	30%	40%	-
SLS (agente tensioactivo)	1%	1%	1%	1%	1%	1%	-
Lactosa monohidratada	-	-	-	-	-	-	10%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

REIVINDICACIONES

1. Una composición para cápsulas farmacéuticas moldeadas, que comprende un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F), presente en una cantidad de 20 a 90% peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de 5 a 30% peso/peso; un excipiente modificador de la disolución que comprende un sólido hinchable presente en una cantidad de 2,5 a 70% peso/peso y, opcionalmente, un agente tensioactivo presente en una cantidad de 0 a 10%, un plastificante presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso y/o un agente de tratamiento presente en una cantidad de 0 a 10% peso/peso.

2. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el copolímero está presente en una cantidad de 50 a 90% peso/peso.

3. La composición según la reivindicación 1, caracterizada por comprender un agente tensioactivo, presente en una cantidad de menos del 5% peso/peso.

4. La composición según la reivindicación 3, caracterizada porque el agente tensioactivo es dodecilsulfato de sodio, o es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

5. La composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el agente tensioactivo es dodecilsulfato de sodio, presente en una cantidad de menos del 2% peso/peso.

6. La composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el agente tensioactivo es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

7. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el lubricante está presente en una cantidad de 10 a 30% peso/peso.

8. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el lubricante es alcohol estearílico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio, ácido silícico amorfo, o sílice expuesta a humos; y sus combinaciones o mezclas.

9. La composición según la reivindicación 8, caracterizada porque el lubricante es alcohol estearílico.

10. La composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el alcohol estearílico está presente de un 10 a un 15% peso/peso.

11. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el sólido hinchable es etilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, u otro derivado de hidroxialquilcelulosa; y sus combinaciones o mezclas.

12. La composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el sólido hinchable es hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, u otra hidroxipropilcelulosa, presente en una cantidad de 10 a 50% peso/peso.

13. La composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el excipiente modificador de la disolución es una combinación de un sólido hinchable y lactosa, almidón-glucolato de sodio, croscaramelosa de sodio, copovidona, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), o polivinolpirrolidona-copovidona.

14. La composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el excipiente modificador de la disolución es hidroxipropilcelulosa y lactosa.

15. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente tensioactivo es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, lecitina, dioctil-sulfosuccinato de sodio, dodecil-sulfato de sodio, agente de ricino hidrogenado Polyoxyl 40, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán, éteres de ácidos grasos-sorbitán, polietilenglicol, Vitamin E-TPGS® (succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000), éster de ácido graso de sacarosa; y sus combinaciones y mezclas.

16. La composición según la reivindicación 15, caracterizada porque el excipiente modificador de la disolución es una combinación de sólido hinchable y lactosa, almidón-gluconato de sodio, croscaramelosa de sodio, , crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), o polivinolpirrolidona-copovidona.

17. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el plastificante es citrato de trietilo (TEC), citrato de tributilo, citrato de acetil-trietlio (ATEC), citrato de acetil-tributilo (ATBC), ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo (DBS), ftalato de dietilo, triacetato de glicol-vinilpirrolidona, polietilenglicol, monolaurato de poli(oxietilen-sorbitan), propilenglicol, o aceite de ricino; y sus combinaciones y mezclas.

18. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente de tratamiento es talco.

19. La composición según la reivindicación 18, caracterizada porque el agente de tratamiento está presente en una cantidad de 1 a 5% peso/peso.

20. La composición según la reivindicación 1, caracterizada por comprender además un potenciador de la absorción.

21. La composición según la reivindicación 20, caracterizada porque el potenciador de la absorción es quitosano, lecitina, lectina, un ácido graso de sacarosa, Vitamin E-TGPS; y sus combinaciones o mezclas.

22. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el copolímero está presente en una cantidad de 50 a 90% peso/peso, el lubricante es alcohol estearílico, y el excipiente modificador de la disolución es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, o un derivado de hidroxialquilcelulosa o una sal suya.

23. La composición según la reivindicación 22, caracterizada porque el excipiente modificador de la disolución incluye también un disgregante.

24. La composición según la reivindicación 23, caracterizada porque el disgregante es almidón-glucoloato de sodio, croscaramelosa de sodio, copovidona, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), o polivinilpirrolidona-copovidona, o sus combinaciones o mezclas.

25. La composición según la reivindicación 22, caracterizada porque el excipiente modificador de la disolución incluye también un agente absorbente.

26. La composición según la reivindicación 25, caracterizada porque el agente absorbente es lactosa.

27. La composición según la reivindicación 22, caracterizada porque el adyuvante del tratamiento es talco.

28. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por una composición:

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Alcohol estearílico	5,0
Manitol	10,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
EUDRAGIT® 4135F	65,0
Alcohol estearílico	5,0
Manitol	10,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Lactosa monohidratada	10,0

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	5,0
Lactosa monohidratada	10,0
EUDRAGIT® 4135F	70,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	5,0
Lactosa monohidratada	20,0
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Alcohol estearílico	10,0
Manitol	7,5
Almidón-glucolato de sodio	7,5
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	5,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	75,0
Alcohol estearílico	10,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	85,0
Alcohol estearílico	5,0
KLUCEL® LF	5,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	85,0
Alcohol estearílico	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Lactosa monohidratada	5,0

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	10,0
Almidón-glucolato de sodio	5,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	10,0
Ftalato de hipromelosa	5,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	80,0
Alcohol estearílico	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida	5,0
Lactosa monohidratada	5,0
EUDRAGIT® 4135F	90,0
Alcohol estearílico	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
EUDRAGIT® 4135F	73,0
Alcohol estearílico	12,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa monohidratada	5,0

29. Una composición para cuerpos de cápsulas moldeados, caracterizada por comprender:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
EUDRAGIT® 4135F	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%
Alcohol estearílico	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Lactosa	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
KLUCEL LF	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

30. Una composición para cuerpos de cápsulas moldeados caracterizada por comprender:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
EUDRAGIT® 4135F	63%	62,9%	62,75%	52%	42%	62%
Croscaramelosa de sodio	10%	10%	10%	15%	20%	5%
Almidón-glucolato de sodio	10%	10%	10%	15%	20%	5%
Alcohol estearílico	12%	12%	12%	12%	12%	12%
Hidroxipropilmetilcelulosa	5%	5%	5%	5%	5%	15%
SDS	0%	0,1%	0,25%	1%	1%	1%

31. Una composición para cuerpos de cápsulas moldeados, caracterizada por comprender:

	#(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
EUDRAGIT® 4135F	45%	35%	25%	15%	75%	65%	55%
Alcohol estearílico	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Lactosa	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
KLUCEL LF	40%	50%	60%	70%	10%	20%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

32. Una composición para cuerpos de cápsulas moldeados, caracterizada por comprender:

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	73,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Monoestearato de glicerilo	12,0
EUDRAGIT® 4135F	53,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	20,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	20,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	68,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	5,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	72,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	71,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	2,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	72,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Lactosa (normal)	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,5
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	0,5
Alcohol estearílico	12,0

Formulación	(% peso/peso)
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Croscaramelosa de sodio	10,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	67,0
Croscaramelosa de sodio	15,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	72,0
Croscaramelosa de sodio	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	77,0
Croscaramelosa de sodio	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	52,0
Croscaramelosa de sodio	15,0
Almidón-glucolato de sodio	15,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	42,0
Croscaramelosa de sodio	20,0
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	42,0
Croscaramelosa de sodio	20,0

Formulación	(% peso/peso)
Almidón-glucolato de sodio	20,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,0
Croscaramelosa de sodio	5,0
Almidón-glucolato de sodio	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,0
Dodecil-sulfato de sodio	1,0
Alcohol estearílico	12,0
EUDRAGIT® 4135F	62,9
Croscaramelosa de sodio	10,0
Almidón-glucolato de sodio	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
Dodecil-sulfato de sodio	0,1
Alcohol estearílico	12,0

33. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el lubricante es alcohol estearílico, presente en una cantidad de 10 a 15% peso/peso, el lubricante es SDS o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, presente en una cantidad de menos del 5% peso/peso; un excipiente modificador de la disolución es HPC, HPMC, almidón-glucolato de sodio, croscaramelosa de sodio, copovidona, y sus combinaciones o mezclas, presente en una cantidad de 2,5 a 70% peso/peso.

34. Un cuerpo de cápsula, un elemento de unión o un separador, moldeados por inyección, caracterizado por una composición como las definidas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

35. Un cuerpo de cápsula de varios componentes soldados, moldeado por inyección, caracterizado por una composición como las definidas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

36. Un procedimiento para elaborar una composición de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende los pasos de:

a) introducir un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo en una relación de 10:25:65 (EUDRAGIT® 4135F) y una composición excipiente, simultáneamente y sustancialmente en el mismo lugar, en un extrusor alargado de la masa fundida caliente;

b) mezclar dicho copolímero y dicha composición excipiente en el extrusor de masa fundida caliente para formar allí una composición homogénea e inyectar la composición homogénea en forma de una hebra desde el extrusor de masa fundida caliente a través de una matriz, en un lugar distante de dicho mismo lugar en el que se introduce el copolímero y dicha composición excipiente;

c) cortar la hebra en glóbulos;

d) introducir dichos glóbulos en un moldeador por inyección y formar compartimentos de cápsula de paredes delgadas a partir de dichos glóbulos mediante moldeo por inyección.

37. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque la composición excipiente comprende un excipiente modificador de la disolución.

38. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque la composición excipiente comprende un agente tensioactivo.

39. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque la composición excipiente comprende un lubricante.

40. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el extrusor de masa fundida caliente se mantiene a una temperatura que no excede de 135ºC.

41. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el extrusor de masa fundida caliente se mantiene a una temperatura no inferior a la de los puntos de fusión del copolímero y de dicha composición excipiente.

42. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el extrusor de masa fundida caliente aumenta gradualmente a lo largo de la longitud del extrusor de masa fundida caliente, desde dicho mismo lugar en el que se introduce el copolímero y la composición excipiente, a la matriz, no excediendo la temperatura máxima los 135ºC.

43. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el extrusor de masa fundida caliente comprende un cuerpo cilíndrico alargado que tiene un primero y segundo extremos opuestos, y dobles tornillos dentro del cuerpo cilíndrico para dicha composición excipiente a lo largo de la longitud del interior del cuerpo cilíndrico, y dicho sustancialmente mismo lugar en el que dicha composición excipiente es introducida está situado adyacente al primer extremo del cuerpo cilíndrico, y dicha matriz está situada adyacente al segundo extremo del cuerpo cilíndrico.

44. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el moldeo por inyección de los compartimentos de cápsula de pared delgada se lleva a cabo usando un moldeador por inyección que tiene un cuerpo cilíndrico y una boquilla, mientras que el cuerpo cilíndrico del moldeador por inyección se mantiene a una temperatura en el intervalo de 120ºC a 140ºC.

45. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el moldeo por inyección de los compartimentos de cápsula de pared delgada se lleva a cabo usando un moldeador por inyección que tiene un cuerpo cilíndrico y una boquilla, mientras que la boquilla del moldeador por inyección se mantiene a una temperatura en el intervalo de 140ºC a 190ºC.

46. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el moldeo por inyección de los compartimentos de cápsula de pared delgada se lleva a cabo usando un moldeador por inyección que tiene un cuerpo cilíndrico y una boquilla, mientras que la boquilla del moldeador por inyección se mantiene a una temperatura en el intervalo de 165ºC a 170ºC.

47. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque el moldeo por inyección de los compartimentos de cápsula de pared delgada se lleva a cabo usando un moldeador por inyección que tiene un cuerpo cilíndrico y una boquilla, mientras que el cuerpo cilíndrico del moldeador por inyección se mantiene a una temperatura en el intervalo de 120ºC a 140ºC, y la boquilla del moldeador por inyección se mantiene a una temperatura en el intervalo de 140ºC a 190ºC.

48. El procedimiento según la reivindicación 36, caracterizado porque las formas de dosificación farmacéutica se ensamblan usando dichos compartimentos de cápsula como componentes de dichas formas de dosificación.

49. El procedimiento según la reivindicación 48, caracterizado porque dichos compartimentos de cápsula de las formas de dosificación ensambladas, están conectadas conjuntamente mediante al menos una soldadura donde están en contacto las partes adyacentes de dichos componentes.

50. El procedimiento según la reivindicación 49, caracterizado porque la soldadura se produce mediante una soldadura térmica, una soldadura ultrasónica, una soldadura inductiva, o una soldadura adhesiva.

Fig. 1

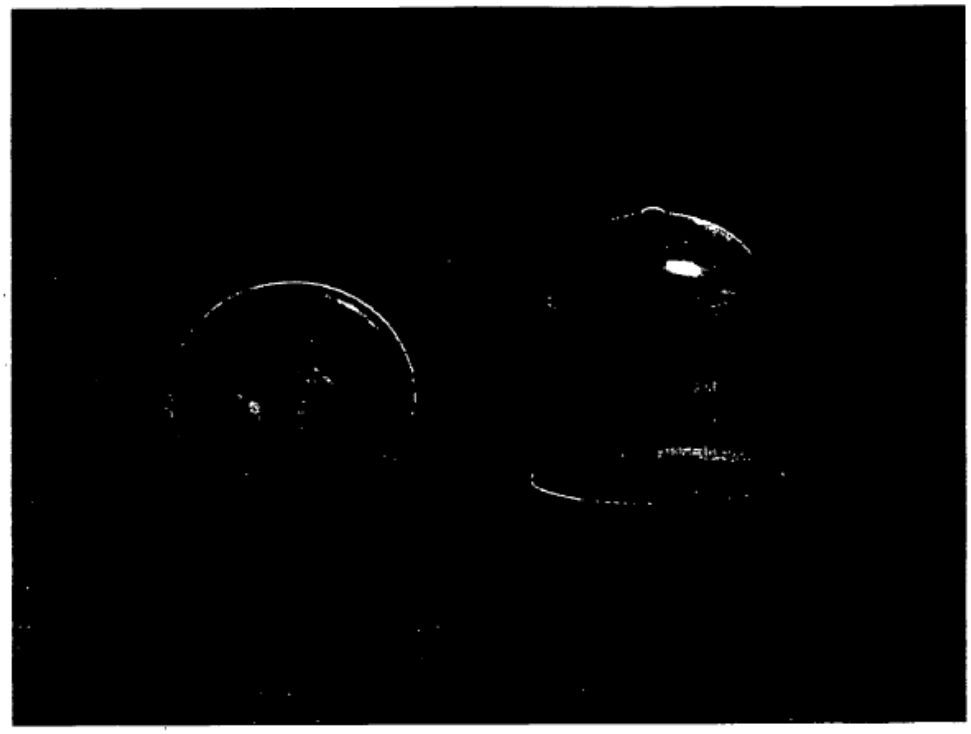


Fig. 2

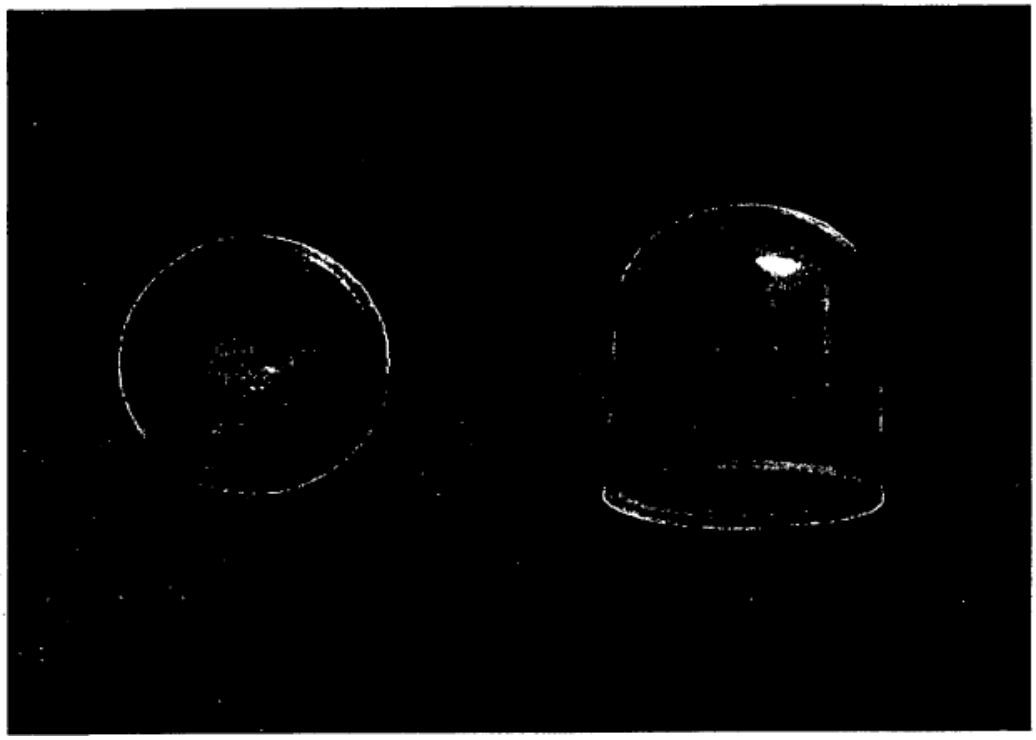


Fig. 3

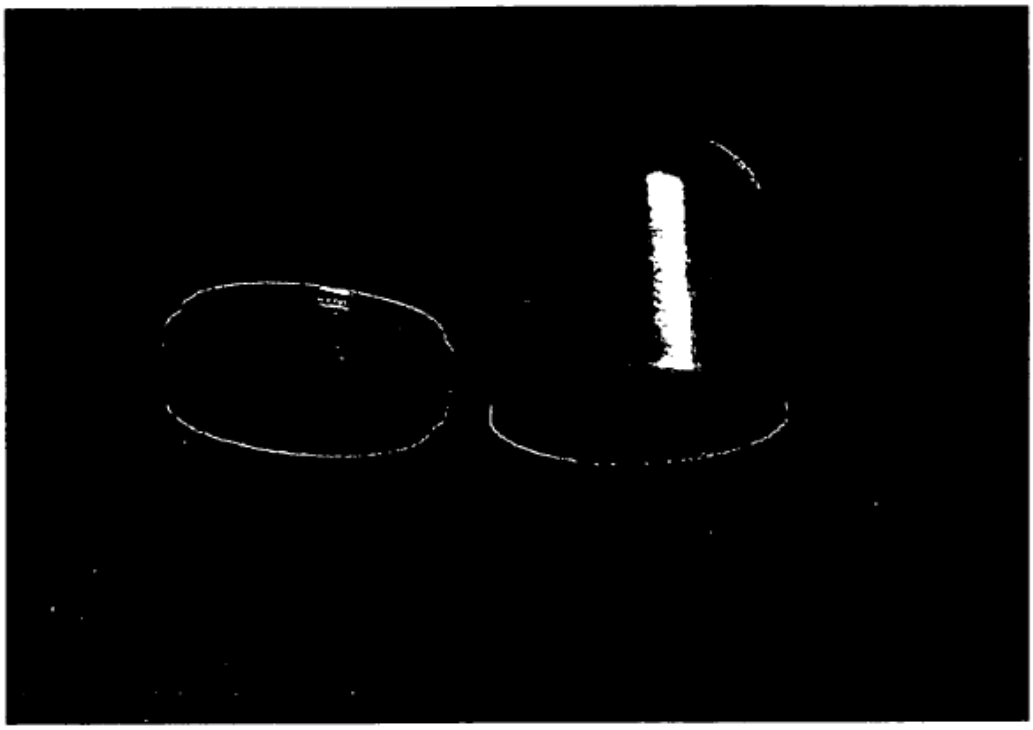


Fig. 4

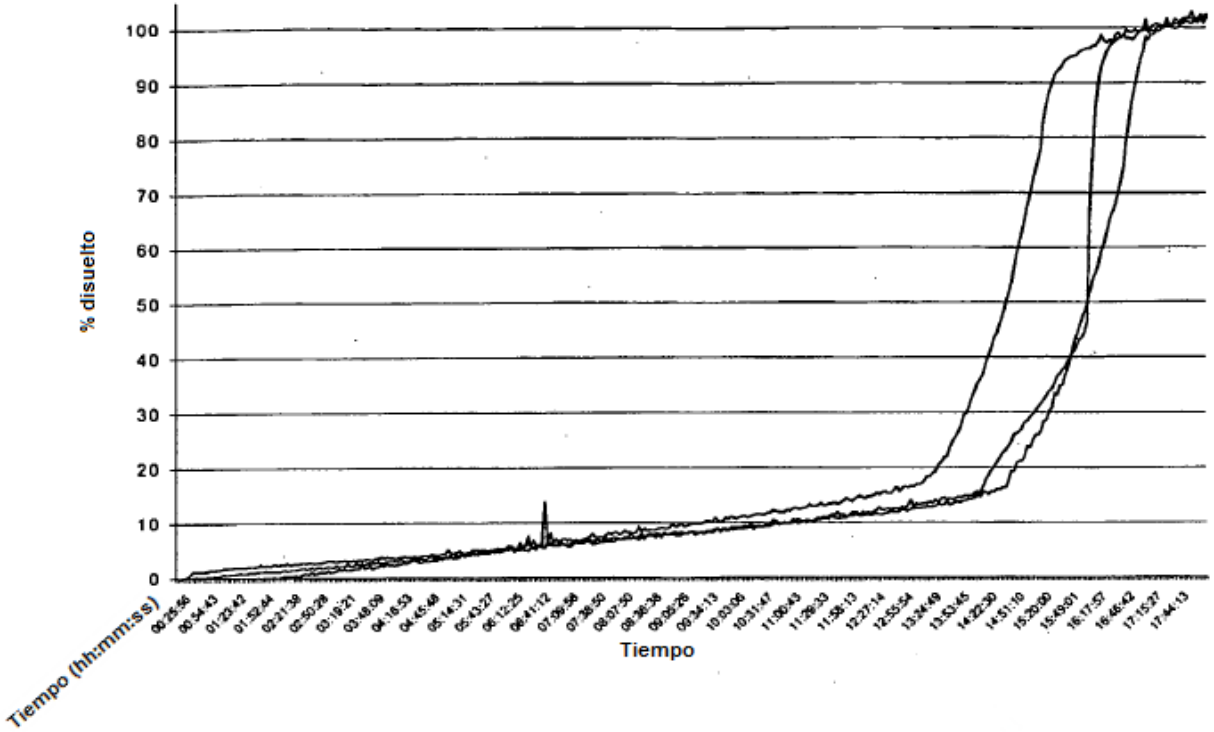


Fig. 5

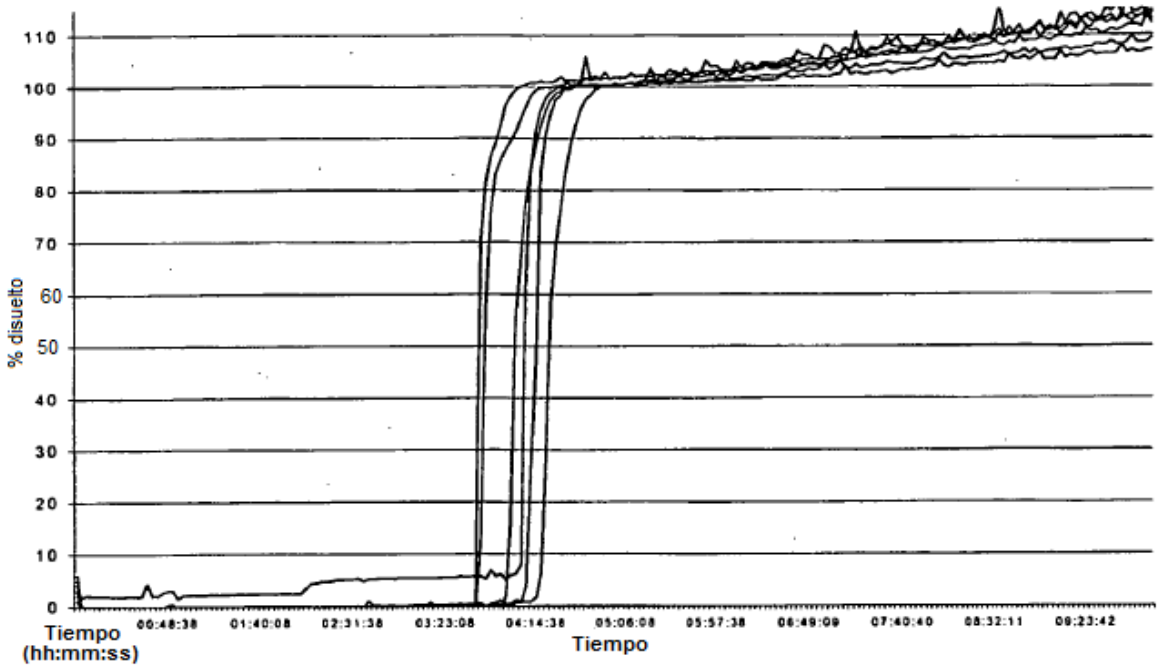

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% disuelto
Tiempo
(hh:mm:ss)
00:48:38
01:40:08
02:31:38
03:23:08
04:14:38
05:06:08
05:57:38
06:49:09
07:40:40
08:32:11
09:23:42
Tiempo

Fig. 6

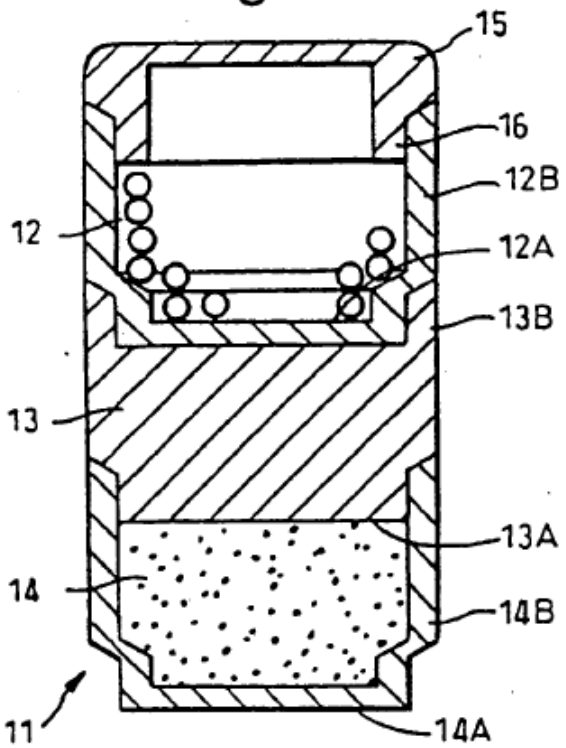
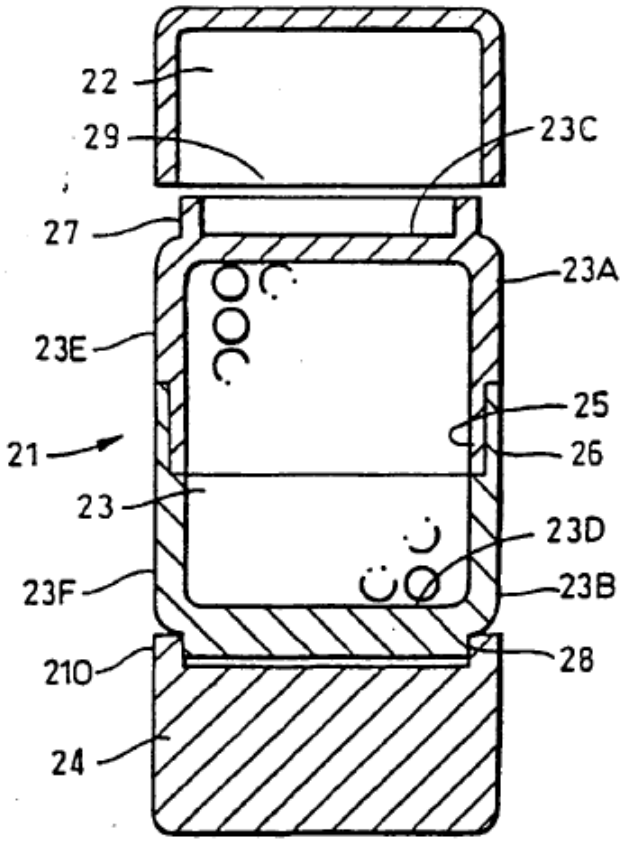

15
16
12B
12
12A
13B
13
13A
14
14B
11
14A

Fig. 7


22
29
23C
27
23A
23E
25
21
26
23
23D
23F
23B
210
28
24

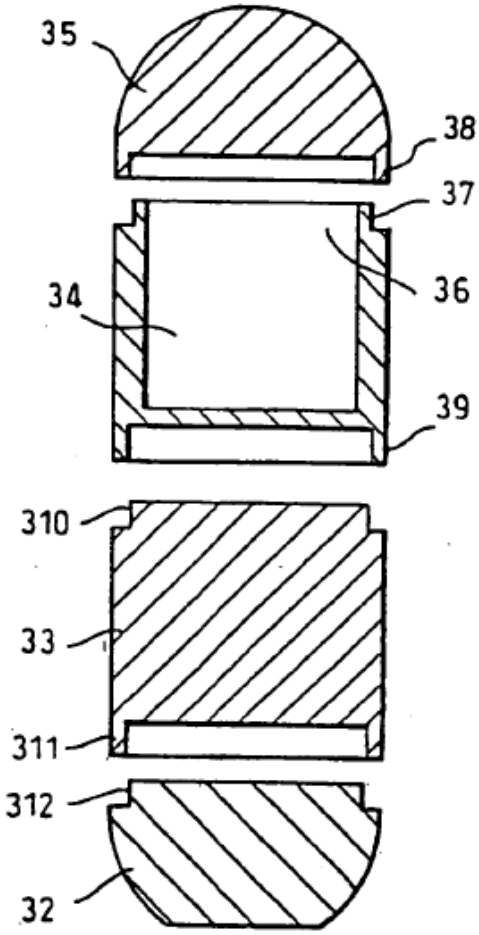


Fig. 8A

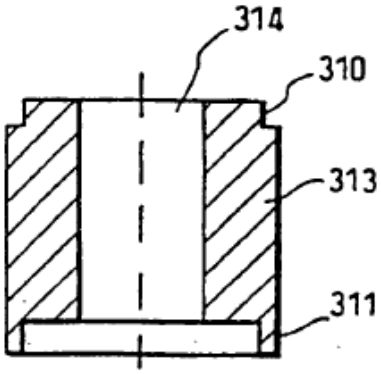


Fig. 8B

Fig. 9

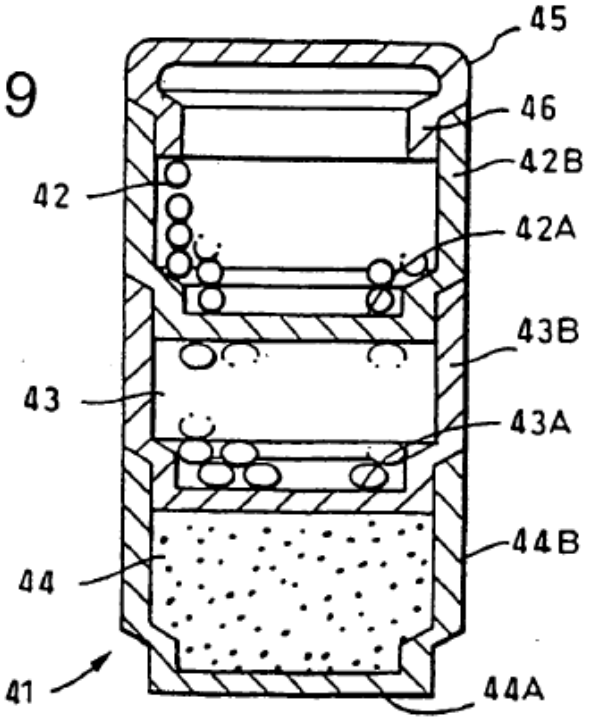


Fig. 10

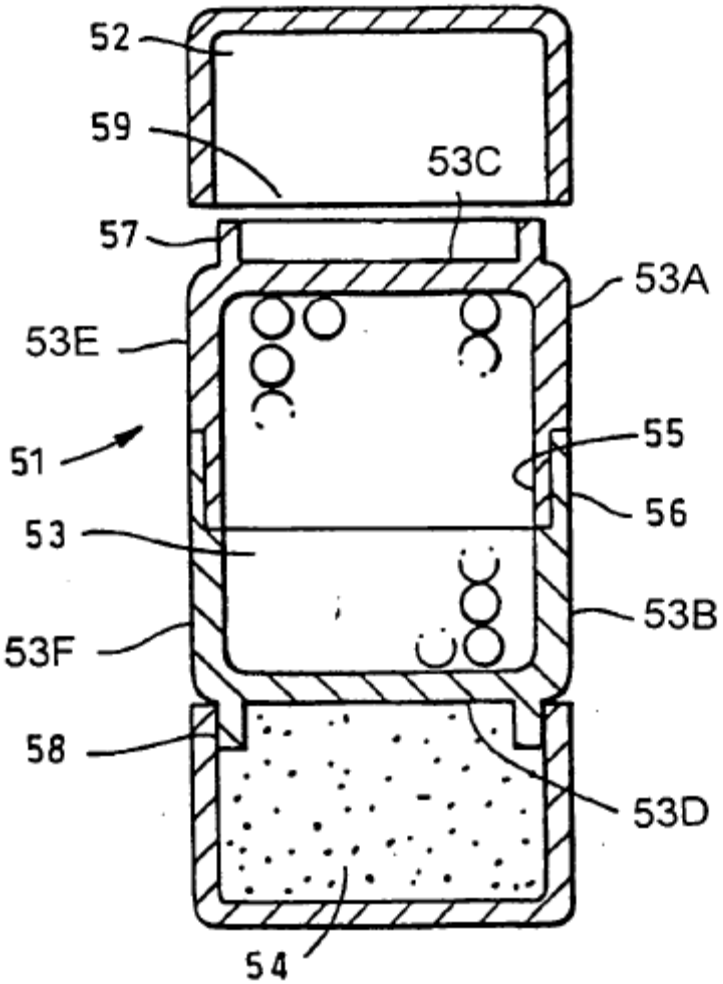


Fig. 11A

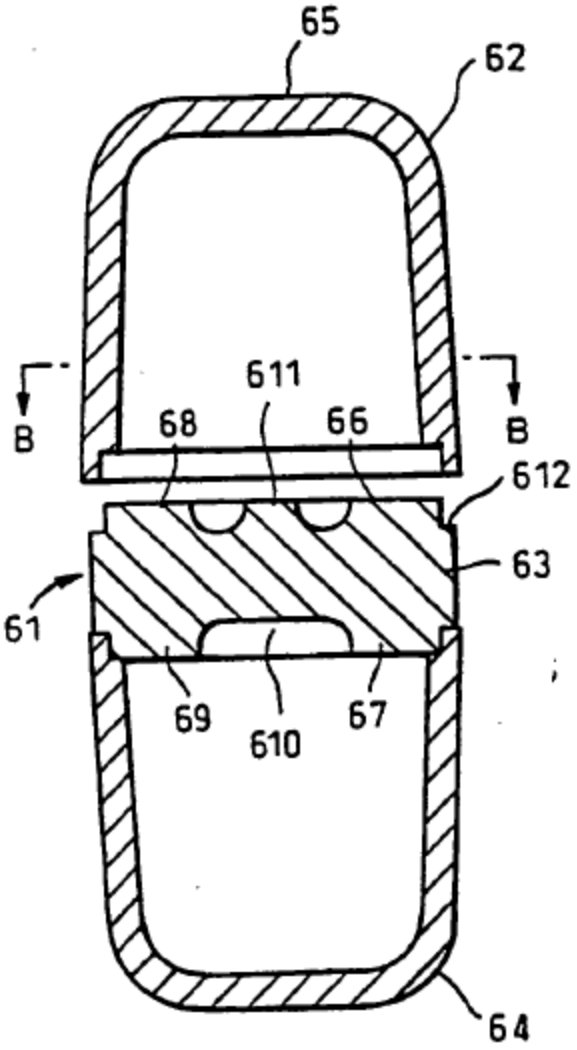


Fig. 11B

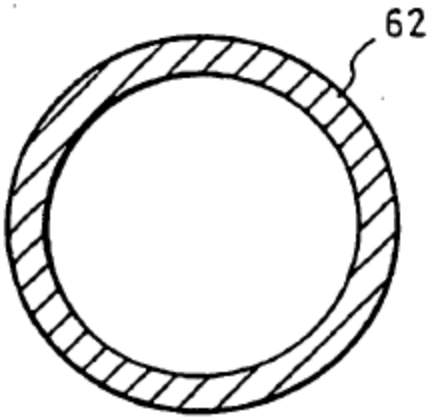


Fig. 11C

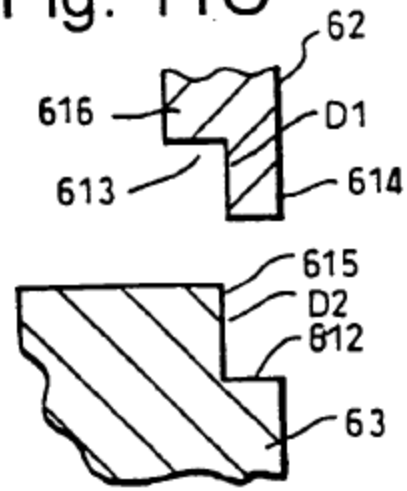
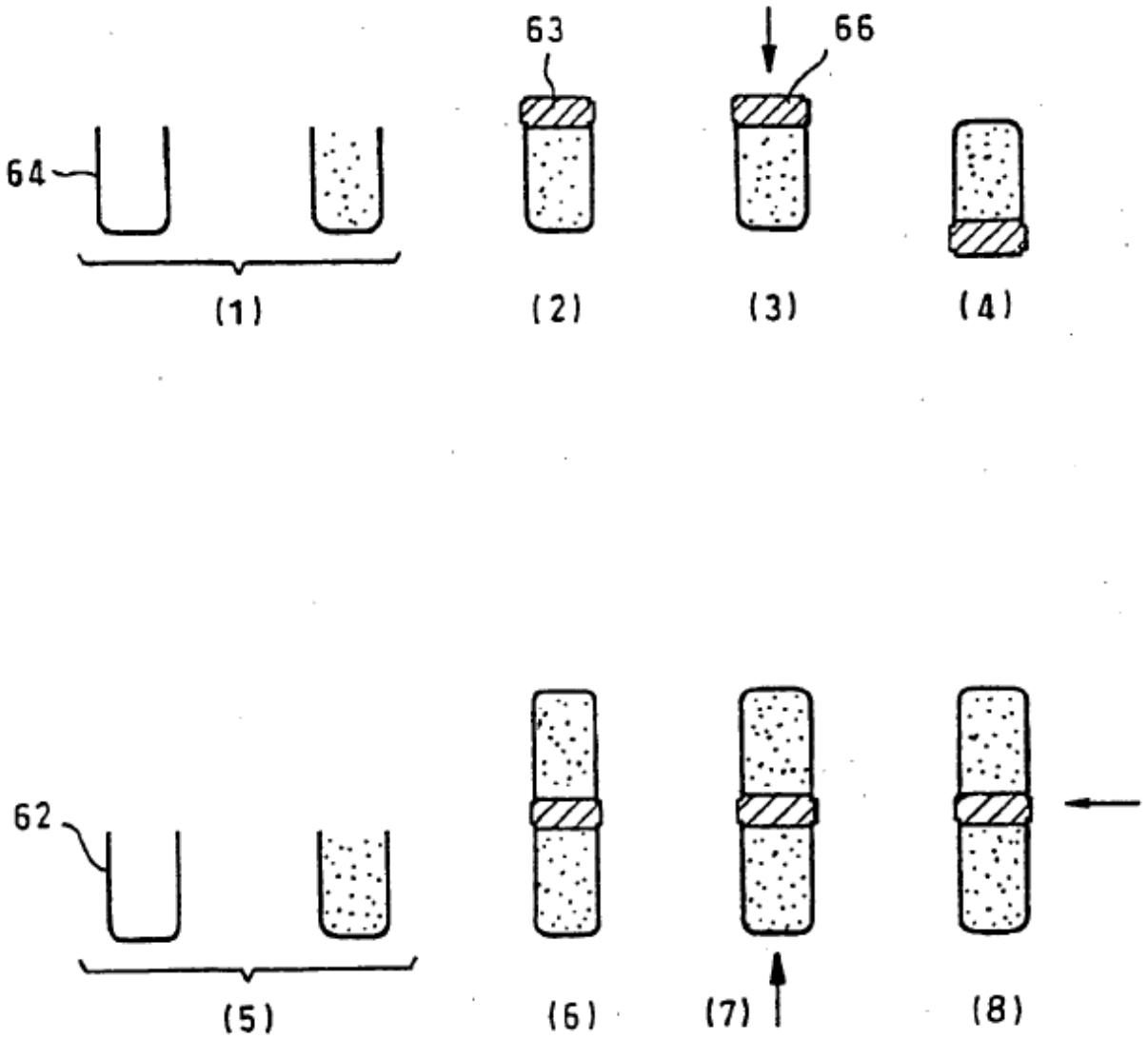


Fig. 12



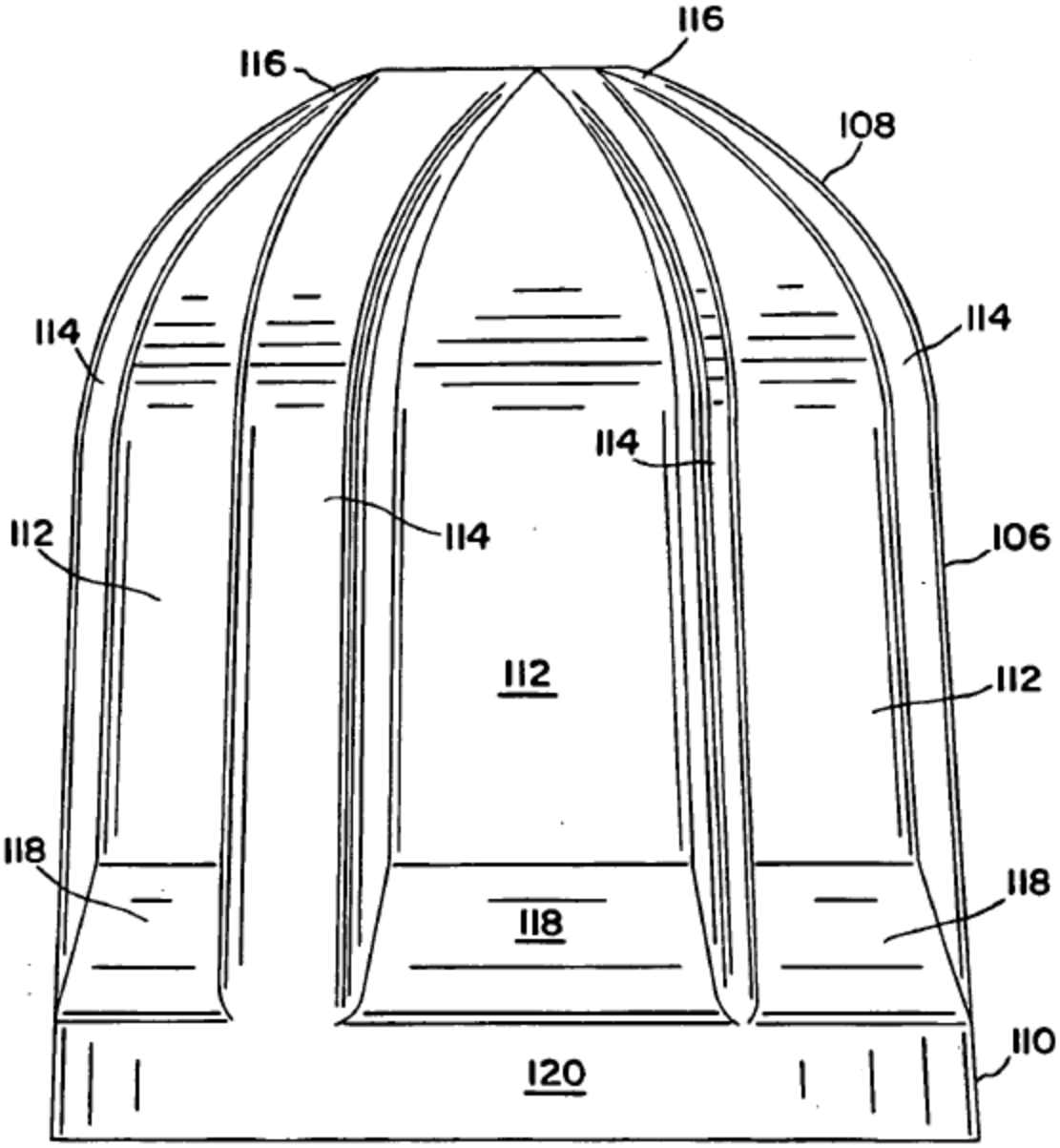


FIG. 13

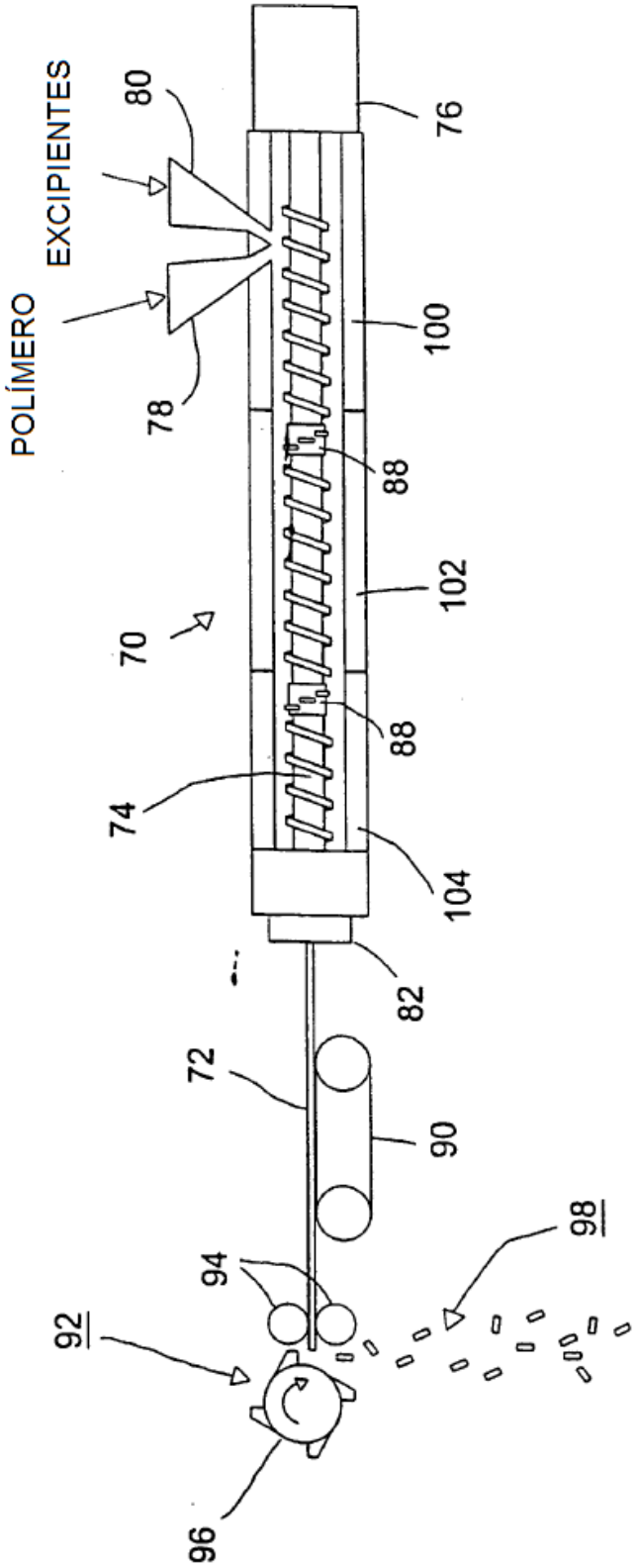
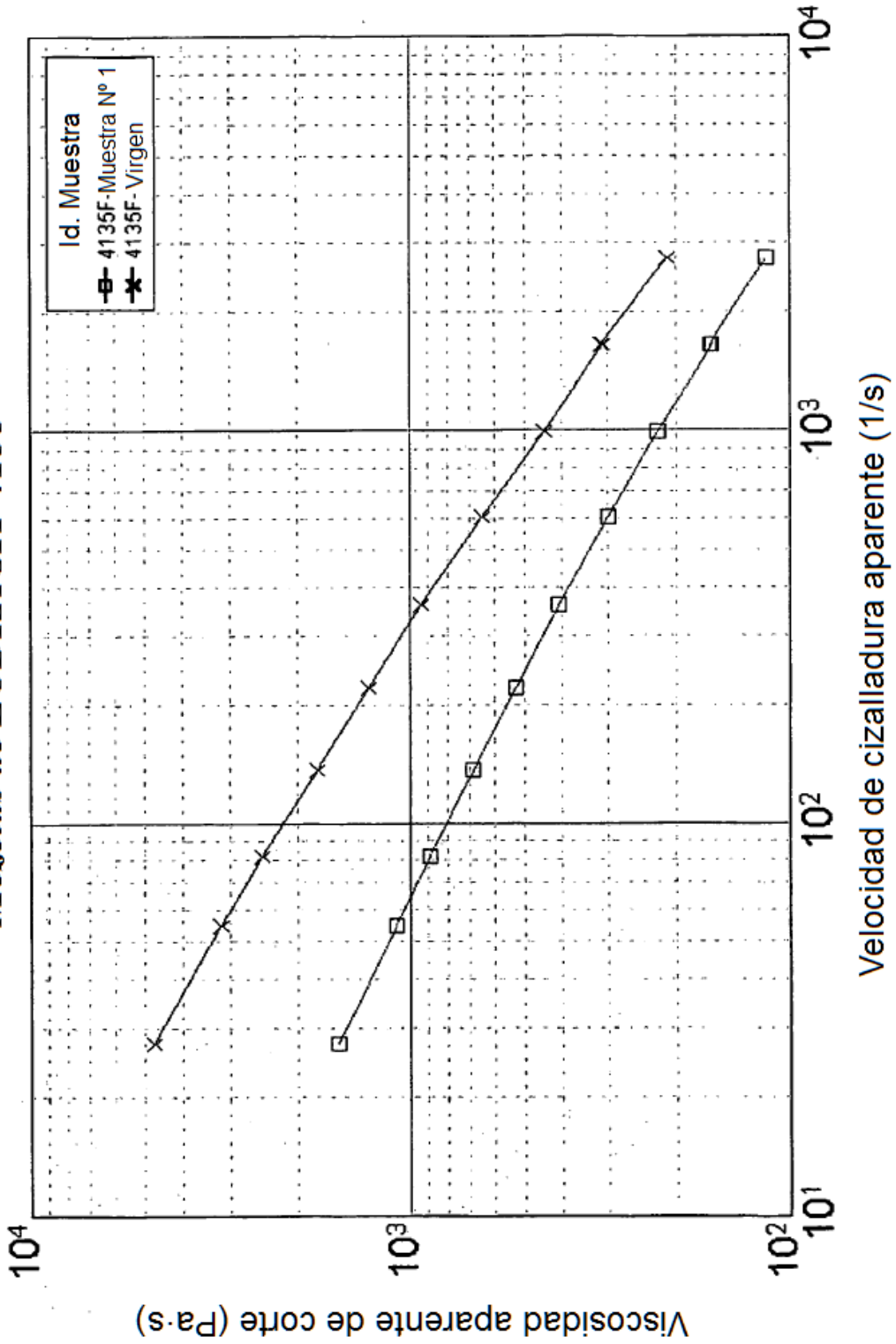

POLÍMERO
EXCIPIENTES
80
78
70
74
72
92
94
96
76
100
88
102
88
104
82
90
98

FIG. 14

Fig. 15

Mezclas de EUDRAGIT 4135