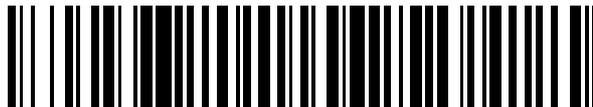


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 494**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 49/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2010 E 10747220 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2473095**

54 Título: **Forma de dosificación oral que comprende al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnetizables**

30 Prioridad:

03.09.2009 DE 102009029170
03.09.2009 US 239613 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2015

73 Titular/es:

EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt , DE

72 Inventor/es:

HARTWIG, BENEDIKT;
WINDHAB, NORBERT;
LIEFKE, MELANIE;
TOME ALCALDE, JUAN;
DAMM, MICHAEL;
LIZIO, ROSARIO;
GOTTSCHALK, MICHAEL;
OLF, ANGELA;
MEIER, CHRISTIAN y
GRYCZKE, ANDREAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 528 494 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

Forma de dosificación oral que comprende al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnetizables.

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al campo de la monitorización de formas de dosificación orales con respecto a su ingestión en el cuerpo y su disolución en el cuerpo utilizando campos magnéticos integrados en las formas de dosificación.

Técnica anterior

- 10 El documento WO 98/07364 describe un sistema de monitorización para monitorizar la ingestión regular de una medicina o forma de dosificación. Un instrumento de detección para la detección no invasiva de una sustancia contenida en la forma de dosificación en el cuerpo del paciente está incluido como componente del sistema. El instrumento de detección en este caso está diseñado para una medición directa exenta de reactivo de un parámetro físicamente mensurable correlacionado con la presente de la sustancia en el cuerpo del paciente. En particular, se utiliza una sustancia marcadora que influye mensurablemente sobre la radiación electromagnética radiada hacia dentro del cuerpo. La radiación electromagnética es preferiblemente luz, en particular en la banda visible o infrarroja.
- 15 El sistema de monitorización permite la detección de la ingestión de la forma de dosificación en el cuerpo y el seguimiento sistémico del marcador en el torrente sanguíneo. A modo de ejemplo, el instrumento de detección puede comprender un sensor semejante a un reloj.

- 20 *Weitschies et al. (2005), Advanced Drug Delivery Review 57, 1210 - 1222*, describen la llamada "monitorización de marcadores magnéticos". En este caso, se integra un campo magnético en una forma de dosificación oral, por ejemplo una cápsula o una pastilla, cuyo campo magnético puede ser medido después de la ingestión oral de la forma de dosificación por medio de un dispositivo de detección. A modo de ejemplo, unas partículas de magnetita (Fe_3O_4) confinadas en un aglutinante farmacéutico son adecuadas para generar un campo magnético. A modo de ejemplo, se pueden revestir pastillas con polímeros resistentes a los jugos gástricos que contienen partículas de magnetita, por ejemplo EUDRAGIT® L. Utilizando un llamado dispositivo SQUID, se puede detectar la presencia de
- 25 la pastilla magnéticamente marcada directamente después de su ingestión en el cuerpo. Una vez que se disuelve el polímero resistente a los jugos gástricos en la región del intestino, se pierde la señal magnética. No es posible una diferenciación adicional.

- 30 *Weitschies et al. (2010) European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 74, p. 93 - 101*, describe un rastreo de alta resolución en tiempo real de formas de dosificación sólidas orales en el tracto gastrointestinal por monitorización de marcadores magnéticos. En una de las figuras se muestra una pastilla de doble capa magnéticamente marcada con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada. Ambas capas se marcan magnéticamente taladrando pequeños orificios de sondeo en las capas, en donde los orificios de sondeo se llenan con polvo de óxido de hierro. Los orificios de sondeo se sellan con cianoacrilato de butilo o estearato de Mg. Las pastillas se magnetizan durante 5 minutos en un campo magnético homogéneo (*Weitschies et al. (2008) European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 70, p. 641 - 648, s. Materials and methods, 2.1 Magnetic labelling of tablets, citado en Weitschies et al. (2010) en la figura 3 como [42]*). Así, los campos magnéticos incorporados en las dos capas se orientan en la misma dirección u orientación y tienen con ello la misma alineación.

- 40 Esto se produce debido a que el momento magnético relativo mostrado en otra figura solamente parece disminuir. Además, los momentos magnéticos relativos medidos en un voluntario sano en condiciones de ayuno, al comienzo de una comida y 30 minutos después de una comida, difieren notablemente de modo que no puede detectarse ninguna clase de signatura que sería típica para la forma de dosificación oral utilizada. No se menciona el problema de la marcación magnética de formas de dosificación orales a fin de producir una signatura típica que permita identificar sin ambigüedad las formas de dosificación orales después de su ingestión.

- 45 El documento DE 102008033662A1 describe una forma de dosificación farmacéutica que es una cápsula o una pastilla que incluye al menos dos piezas magnéticas activas. Las al menos dos piezas magnéticas activas están posicionadas en una posición inestable una con respecto a otra y son biocompatibles. Ejemplos típicos de piezas magnéticas son imanes permanentes o materiales magnetizados como el hierro. Para posicionar las piezas magnéticas en la posición inestable se sugiere utilizar revestimientos especiales o interpiezas estabilizadoras. La biocompatibilidad deberá establecerse revistiendo las piezas magnéticas con materiales de revestimiento biocompatibles. Después de la disolución de la forma farmacéutica se liberan las piezas magnéticas activas y éstas
- 50 deberán posicionarse en una posición estable por atracción magnética en forma de piezas agregadas. Este cambio en el campo magnético deberá ser detectable desde el exterior del cuerpo humano. Las piezas magnéticas agregadas deberán salir después del cuerpo a través del intestino.

- 55 En contraste con la presente invención, los campos magnéticos del documento DE 102008033662A1 no se disuelven. Las piezas magnéticas permanecen tal como están e incluso aumentan su tamaño por agregación debida a atracción magnética. Aun cuando las piezas magnéticas podrían hacerse biocompatibles por revestimiento, no

5 puede excluirse que puedan causar irritaciones o que incluso puedan causar lesiones por esfuerzo mecánico en las superficies interiores del intestino al pasar por éste en forma de piezas agregadas. Además, resulta evidente que el posicionamiento de las piezas magnéticas activas en una posición inestable dentro de una forma de dosificación farmacéutica, que es una cápsula o una pastilla, podría ser bastante difícil de realizar. La necesidad de proporcionar un revestimiento biocompatible sobre las piezas magnéticas es otra desventaja de la forma de dosificación farmacéutica según el documento DE 102008033662A1.

Lista de figuras y símbolos de referencia

Se explica la invención con ayuda de las figuras siguientes:

Figura 1: Diagrama de campo magnético para el ejemplo 1

10 Figura 2: Disposición de ensayo para el ejemplo 3

20 Sensor de Hall conectado a un instrumento de medición

21 Placa de Petri

22 Rejilla de plástico

23 Película de EUDRAGIT® PO/óxido de hierro

15 24 Película de EUDRAGIT® FS30/óxido de hierro

25 Mordazas de plástico

26 Medio líquido (H₂O destilada, 0,1 HCl o 0,1 NaOH)

Figura 3: Diagrama de campo magnético para el ejemplo 3

20 Figura 4: Explicación de la producción del revestimiento interior magnetizado para la mitad de una cápsula de gelatina dura

40 Pasta que comprende polvo de óxido de hierro

41 Cápsula de gelatina dura, tamaño 0, mitad inferior

42 Cápsula de gelatina dura, tamaño 1, mitad inferior

43 Vectores de movimiento de la cápsula interior para distribuir la mezcla de EUDRAGIT®/PEG/óxido de hierro

25 44 Imán permanente

Problema y solución

30 La falta inadvertida o deliberada de seguimiento de las prescripciones de toma de medicinas constituye un problema económico, ya que esto da como resultado con frecuencia que las enfermedades no puedan tratarse con tanta eficiencia como sería posible si se tomara correctamente la medicina. Esto crea un gasto adicional no deseado en el servicio sanitario. Además, la falta de seguimiento de las prescripciones de toma puede conducir a que el paciente se ponga en riesgo, particularmente en el caso de medicinas críticas tales como remedios cardiovasculares. Por tanto, existe la necesidad de sistemas de detección para monitorizar la toma real de la medicina tanto en general como en particular cuando se recetan medicamentos críticos para el estado de salud agudo.

35 Los estudios clínicos tienen frecuentemente el problema de que las formas de dosificación previstas para tomarlas no son accidental o incluso deliberadamente tomadas por los pacientes en los intervalos prescritos en un cierto porcentaje no despreciable. Si no se nota esto, los resultados de tales estudios clínicos no pueden ser evaluados sobre la base de datos fiables.

40 El sistema de monitorización descrito en el documento WO 98/07364 para monitorizar la ingestión regular de una medicina o una forma de dosificación es solamente adecuado si están disponibles unas sustancias marcadoras correspondientes en la propia forma de dosificación. Esto restringe significativamente los campos de aplicación posibles. Además, se requiere una gran cantidad de energía de radiación electromagnética para los fines de detección y así no se pueden excluir efectos secundarios no deseados tales como un fuerte calentamiento de las partes irradiadas del cuerpo. La "monitorización de marcadores magnéticos" descrita en la técnica anterior abre una posibilidad de monitorización adicional. Sin embargo, la complejidad requerida para detectar la ingestión de una forma de dosis ha sido extremadamente alta hasta ahora. Los aparatos SQUID utilizados por *Weitschies et al.* (2005) son caros y prácticamente inamovibles.

50 *Weitschies et al.* (2010) *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 74, p. 93 - 101, describen una pastilla de doble capa magnéticamente marcada con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada, como se muestra en una de las figuras. Ambas capas se marcan magnéticamente taladrando orificios de sondeo en las capas, en donde los orificios de sondeo se llenan con polvo de óxido de hierro. Los orificios de sondeo se sellan con cianoacrilato de butilo o estearato de Mg. Las pastillas se magnetizan durante 5 minutos en un campo magnético homogéneo (*Weitschies et al.* (2008) *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70, p. 641 - 648, s. *Materials and methods*, 2.1 *Magnetic labelling of tablets*, citado en *Weitschies et al.* (2010) en la

5 *figura 3 como [42]).* Así, los campos magnéticos incorporados en las dos capas se orientan en la misma dirección u orientación y con ello tienen la misma alineación. La pastilla de doble capa según la *publicación de Weitschies et al. (2010)* tiene dos desventajas importantes. Dado que los orificios de sondeo se llenan de polvo de óxido de hierro, las partículas magnetizables solamente fijadas al mismo no son parte integrante más que de las fases, que tienen un comportamiento de disolución diferente. Esto significa que, cuando una de estas fases comienza a disolverse, las cavidades de los orificios de sondeo pueden llegar a abrirse más pronto o más tarde una manera no controlada. Así, el momento magnético resultante de los campos magnéticos integrados variará después de la ingestión de una manera no controlada, aún cuando las condiciones en el cuerpo humano se tomen como constantes. Dado que éstas no lo son, existe una variación adicional. Por tanto, esta forma de dosificación oral no forma una base adecuada para una forma de dosificación oral que pueda proporcionar un perfil de signatura magnética detectable inequívoco. Además, dado que los campos magnéticos incorporados en las dos capas están orientados en la misma dirección u orientación y tienen así la misma alineación, no es posible detectar un perfil de signatura magnética inequívoco debido a que no existe una clara diferenciación entre la disolución de las dos fases a lo largo del tiempo.

10 DE 102008033662A1 describe una forma farmacéutica que es una cápsula o una pastilla y que incluye al menos dos piezas magnéticas activas. Las al menos dos piezas magnéticas activas están posicionadas en una posición inestable de una con respecto a otra y son biocompatibles. Ejemplos típicos de piezas magnéticas son imanes permanentes o materiales magnetizables como el hierro. Después de la disolución de la forma farmacéutica las piezas magnéticas activas se posicionen ellas mismas en una posición estable por atracción magnética, con lo que el campo magnético detectable adopta un cambio. Como se muestra en las figuras, las partes magnéticas dentro de la forma farmacéutica están alineadas en la misma dirección. Dado que las partes magnética no están ligadas como las partículas magnetizables de la presente invención en sustancias auxiliares de formulación, estas partes serán liberadas de una manera no controlada. Así, no es posible detectar un perfil de signatura magnética inequívoco.

15 Se consideró que el problema era el de proporcionar una forma de dosificación oral compuesta de al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnéticamente orientables que pueda utilizarse ventajosamente en estudios clínicos. En particular, las desviaciones respecto de los intervalos y manipulaciones de toma del sistema deberán ser fiablemente detectables. Además, deberá ser posible una detección fiable e individual de la forma de dosificación.

20 El objeto se consigue por:

25 una forma de dosificación oral que comprende al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnetizables, en la que la forma de dosificación tiene una composición de al menos dos fases, en la que las fases se disuelven en el cuerpo después de la administración oral debido a su formulación y las partículas magnéticas están fijadas en sustancias auxiliares de formulación y están presentes en un estado magnetizado,

30 en la que las partículas magnetizadas están presentes en al menos dos fases, preferiblemente en tres o cuatro o cinco fases de la forma de dosificación y generan campos magnéticos, en la que dos o al menos dos de los campos magnéticos tienen alineaciones diferentes, en la que estas fases se disuelven en momentos diferentes en el cuerpo después de la administración oral, con lo que los campos magnéticos se extinguen después de las disolución de las fases, y en la que la intensidad del campo magnético con respecto al tiempo, posición y movimiento en el cuerpo se adquiere utilizando un sistema de detección y puede evaluarse utilizando un sistema de evaluación basado en ordenador.

35 La forma de dosificación según la invención difiere de la técnica anterior particularmente en que al menos dos campos magnéticos están integrados en fases diferentes, siendo las fases capaces de disolverse en el cuerpo después de la ingestión oral debido a su formulación y teniendo los dos o al menos dos de los campos magnéticos unas alineaciones diferentes. Esto provoca en primer lugar una superposición de al menos dos campos magnéticos. Una vez que se ha disuelto el primer campo magnético, se anula completamente o en parte esta superposición si están presentes campos magnéticos adicionales, hasta que incluso se pierda el último campo magnético después de que se haya disuelto la fase correspondiente. Debido a las alineaciones diferentes de los dos o al menos dos de los campos magnéticos se genera una señal ascendente y descendente a medida que se disuelve la forma de dosificación, cuya señal puede asociarse con una cierta forma de dosificación por su signatura.

40 Por tanto, después de su incorporación en la forma de dosificación, los campos magnéticos generan un espectro de intensidad ascendente y descendente a lo largo del tiempo que es característico de la forma de dosificación y que puede adquirirse utilizando el sistema de detección y el sistema de evaluación. Dado que la señal específica de al menos dos etapas es emitida solamente después de la ingestión en el cuerpo humano como resultado de la disolución de la forma de dosificación, resulta ya con ello difícilmente posible una manipulación no descubierta del sistema. La señal semejante a una signatura puede utilizarse no sólo en estudios clínicos, sino también para la protección contra la piratería de productos si la forma de dosificación inventiva es provista también de un marcador magnético correspondiente en la forma de venta subsiguiente.

Realización de la invención

La forma de dosificación oral según la invención comprende al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnetizables.

Partículas magnetizables

5 Dentro del significado de la invención, las partículas magnetizables son partículas, preferiblemente partículas compuestas de un material ferromagnético, que pueden magnetizarse por medio de un campo magnético que actúe desde el exterior, una u otra cosa o ambas como resultado de la orientación de dichas partículas y/o por magnetización de las partículas magnéticas elementales en su interior, y, por tanto, dichas partículas forman en total un campo magnético. Antes de la magnetización, las partículas están en un estado magnéticamente desordenado con respecto a su orientación y a la alineación de las partículas magnéticas elementales en su interior y así prácticamente no puede medirse con un teslámetro ningún campo magnético que exceda de la señal de ruido circundante ($< \text{o} \ll 1 \mu\text{T}$). Se puede asumir en muchos casos, y es preferible, una combinación o superposición de ambos efectos, tanto de la orientación de las partículas como de la magnetización de las partículas magnéticas elementales en el interior de las partículas. Las partículas magnetizables están preferiblemente incrustadas en una matriz de auxiliares de formulación. La matriz se utiliza para fijar el campo magnético y para monitorizar la liberación del agente desde la forma de dosificación.

Como resultado de la influencia del campo magnético que actúa desde el exterior, las partículas magnetizables, siempre que estén en una matriz, una matriz sólida o una matriz congelada, que no permita su movimiento, pueden ser magnetizadas por la alineación de las partículas magnéticas elementales en su interior. Esto da como resultado un campo magnético que continúa existiendo incluso cuando se haya retirado el campo magnético que actúa desde el exterior.

Como resultado de la influencia del campo magnético que actúa desde el exterior, las partículas magnetizables, siempre que estén en una matriz, preferiblemente una matriz en un estado de líquido, gel o masa fundida, que permita su movimiento, pueden ser orientadas en su alineación por el campo magnético que actúa desde el exterior, primordialmente a lo largo de las líneas del campo magnético. A modo de ejemplo, una dispersión o suspensión, que comprende partículas magnetizables, se basa en un polímero formador de película utilizado para generar un revestimiento de pulverización y, en el estado de secado, transiciona a un estado coloidal o semejante a gel en la forma de dosificación, puede ser magnetizada en este estado. Esta alineación genera ya un campo magnético. Si se fija esta orientación, por ejemplo por la transición de la matriz a un estado sólido, esto da como resultado un campo magnético que continúa existiendo una vez que se haya retirado el campo magnético que actúa desde el exterior. Se puede asumir una superposición de los dos efectos, tanto de la orientación de las partículas como de la orientación de las partículas magnéticas elementales en el interior de las partículas. Las partículas magnetizables son preferiblemente magnetita (Fe_3O_4) o maghemita (Fe_2O_3). La magnetita y la maghemita pueden considerarse como seguras toxicológica y farmacológicamente y se utilizan, entre otras cosas, como pigmentos insolubles no tóxicos en alimentos o medicamentos. La posible toxicidad de otras partículas magnetizables, por ejemplo composiciones inorgánicas dopadas complejas (por ejemplo, NdFeB) conocidas por un experto en la materia, pueden reducirse también mediante formulaciones específicas en la forma de dosificación, por ejemplo mediante vitrificación en silicatos. Si fuera necesario, pueden ser adecuadas también otras partículas magnéticamente orientables tales como las ferritas MnFe_2O_4 o MgFe_2O_4 . Para los fines de una detección fiable, deberá haber no menos de aproximadamente 0,01 mg de partículas magnetizables por campo magnético o en total en una forma de dosificación, por ejemplo en una pastilla. En casos extremos, se puede alcanzar el más alto contenido posible del orden de 1 g o por debajo de 10 g. Convenientemente, cada campo magnético puede comprender 0,05 a 100, preferiblemente 0,1 a 50, en particular 0,2 a 20 mg de partículas magnetizables. El tamaño medio de las partículas magnetizables puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 1 nm a 1 mm, preferiblemente de 100 nm a 100 μm .

Después de la disolución de la fase de la forma de dosificación oral o, respectivamente, de la matriz que contenía originalmente las partículas magnetizables incrustadas en auxiliares de formulación, desaparece o se extingue el campo magnético y se liberan las partículas magnetizables en el intestino. Debido a su tamaño relativamente pequeño y a sus propiedades magnéticas individualmente bastante bajas, estas partículas se distribuirán libremente dentro del intestino y no llegarán a agregarse. Así, no deberá haber problemas o irritaciones en relación con las partículas magnetizables en la superficie del intestino. La desaparición o la extinción del campo magnético después de la disolución de la fase correspondiente de la forma de dosificación oral significa que no se deja prácticamente ningún campo magnético que exceda de la señal de ruido circundante ($< \text{o} \ll 1 \mu\text{T}$).

Campos magnéticos

Los campos magnéticos dentro del significado de la invención son campos magnéticos que se apartan de la señal de ruido circundante, en particular campos magnéticos con una intensidad del orden de al menos 1, preferiblemente al menos 10 μT , medida por un teslámetro a una distancia de 1, preferiblemente 2 cm.

La orientación de las partículas magnéticamente orientables o magnetizables puede generarse aplicando

5 un campo magnético externo. A modo de ejemplo, los imanes permanentes, los electroimanes y los campos magnéticos desplazables y espacialmente estructurables son adecuados para generar los campos magnéticos externos. El campo magnético externo a aplicar puede tener convenientemente una densidad de flujo magnético en el intervalo de, por ejemplo, 0,01 a 0,9, en particular de 0,1 a 0,8 T. El campo magnético externo puede aplicarse convenientemente a una distancia de 0,1 a 2 cm. Los campos magnéticos incluidos en la forma de dosificación pueden tener alineaciones iguales o diferentes.

10 Sin embargo, dos o al menos dos de los campos magnéticos tienen preferiblemente alineaciones diferentes u opuestas. Una alineación diferente u opuesta de dos campos magnéticos significará que los campos magnéticos están más o menos orientados en la dirección opuesta y así la intensidad de campo magnético resultante total que puede medirse es la diferencia de los vectores de ambas intensidades de campo magnético. Una dirección diferente u opuesta significará toda orientación en la que la suma de las intensidades de los dos campos magnéticos sea menor que la intensidad de campo magnético del más fuerte de ambos. Preferiblemente, una dirección diferente u opuesta significará una orientación en la que la suma de los vectores de las dos intensidades de campo magnético es inferior a 50, inferior a 60, inferior a 70, inferior a 80, inferior a 90 o a 100% de la suma de los dos campos magnéticos. Por ejemplo, en el caso de dos campos magnéticos de intensidad idéntica y orientación perfecta en la dirección opuesta la suma de estos dos campos magnéticos es cero. Esto es un 100% inferior a la suma de las intensidades de los dos campos magnéticos debido a que los vectores de los campos magnéticos o de las intensidades de campo magnético se adicionan respectivamente dando cero o se extinguen uno a otro, respectivamente.

20 La ventaja de la presencia de dos o al menos dos campos magnéticos con alineaciones diferentes es que, después de la disolución de uno de los campos magnéticos, el sistema de detección detectará el campo magnético resultante o, respectivamente, un cambio en la dirección del campo magnético total. Esto da como resultado una detección más sensible y más clara de la signatura magnética de la forma de dosificación original.

25 Si los dos campos magnéticos o todos ellos tuvieran la misma alineación, el sistema de detección podría detectar solamente en el curso de la disolución de la forma de dosificación original la disminución de un campo magnético total en una dirección, lo que da más espacio para efectos artificiales y problemas de interpretación que podrían influenciar la precisión de la detección de signatura y del propio sistema de signatura.

30 La intensidad de los campos magnéticos, medida con un teslámetro a una distancia de 1 cm, puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 1 a 1000, preferiblemente 2 a 500, en particular preferiblemente 5 a 250 μ T. Se ha asumido una distancia de 5 - 20 cm a la superficie de la piel cuando se miden los campos magnéticos dentro del cuerpo humano. Los sistemas o sensores de detección apropiados tienen que seguir siendo capaces de detectar los campos magnéticos, cuya intensidad se reduce marcadamente como resultado de la distancia. Se pueden usar para este fin sensores que se basen en sensores de Hall.

Perfil de intensidad característico

35 Después de su incorporación en la forma de dosificación, los campos magnéticos o la superposición de los mismos dan como resultado un perfil de intensidad característico en función del tiempo para la forma de dosificación, cuyo perfil puede adquirirse utilizando el sistema de detección y el sistema de evaluación.

Alineaciones

40 La tabla siguiente explicará posibles alineaciones de las fases magnetizadas de diferentes formas de dosificación orales sin limitar la invención a los ejemplos inventivos aquí presentados.

45 Los ejemplos No. 1 a 3 explican formas de dosificación orales con dos fases magnetizadas que se disuelven una tras otra en diferentes momentos en el cuerpo después de su administración oral. Los ejemplos No. 4 a 9 explican formas de dosificación orales con tres fases magnetizadas que se disuelven una tras otra en momentos diferentes en el cuerpo después de su administración oral. En cada caso de los ejemplos, primero se disuelve la fase 1, luego la fase 2 y después, en el caso de los ejemplos No. 4 a 9, la fase 3.

50 La flecha arriba (\uparrow) indicará que las partículas magnetizables en la cierta fase están presentes en un estado magnetizado y forman un campo magnético en una alineación o dirección (por ejemplo, norte/sur). La flecha abajo (\downarrow) indicará que las partículas magnetizables en la cierta fase están presentes en un estado magnetizado y forman un campo magnético en la dirección opuesta o en la alineación opuesta (sur/norte en este ejemplo, ángulo de 180° con norte/sur) a la del campo magnético con la indicación de flecha arriba (\uparrow). Se supone que la intensidad del campo magnético tiene el valor relativo más uno flecha (\uparrow) o menos flecha abajo (\downarrow).

Directamente después de la ingestión no hay ninguna fase disuelta. En este momento, todas las intensidades de campo magnético incluidas en la forma de dosificación original se adicionan formando una suma total.

Cuando se disuelve la fase 1, la intensidad de campo magnético restante es la intensidad de campo magnético de la

fase 2 en el caso de los ejemplos No. 1 a 3 o la suma de la intensidad de campo magnético de la fase 2 y la fase 3 en el caso de los ejemplos No. 4 a 9. Cuando se disuelve la fase 2, la intensidad de campo magnético restante es cero en el caso de los ejemplos No. 1 a 3 o la intensidad de campo magnético de la fase restante 3 en el caso de los ejemplos No. 4 a 9.

5 En los ejemplos 1, 4 y 7 todas las fases de la forma de dosificación oral tienen campos magnéticos con las mismas alineaciones. En estos casos puede detectarse a lo largo del tiempo solamente un momento magnético descendente o solamente un momento magnético ascendente. Esto hace difícil identificar un perfil de signature inequívoco para la cierta forma de dosificación oral. Por tanto, estos ejemplos no están conformes con la invención.

10 En todos los demás ejemplos 2, 3, 5 a 6 y 8 y 9 el momento magnético sube y baja o baja y sube, lo que hace mucho más fácil identificar un perfil de signature inequívoco para la cierta forma de dosificación oral. Por tanto, estos ejemplos están conformes con la invención.

Tabla 1

Ejemplo No.	Alineación			Suma de intensidades de campo magnético				Según la invención
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Sin fase disuelta	Fase 1 disuelta	Fase 2 disuelta	Fase 3 disuelta	
1	↑	↑	--	2	1	0	--	No
2	↑	↓	--	0	-1	0	--	Sí
3	↓	↑	--	0	1	0	--	Sí
4	↑	↑	↑	3	2	1	0	No
5	↓	↑	↑	1	2	1	0	Sí
6	↓	↓	↑	-1	0	1	0	Sí
7	↓	↓	↓	-3	-2	-1	0	No
8	↓	↑	↓	-1	0	-1	0	Sí
9	↑	↓	↑	1	0	1	0	Sí

Producción general de formas de dosificación y de medicamento

15 Un experto en la materia del campo de la farmacia y, en particular, la galénica conoce todos los métodos de producción farmacéutica. Estos pueden aplicarse fácilmente por dicho experto que tenga conocimiento de la invención a fin de producir unas formas de dosificación correspondientes magnéticamente marcadas de acuerdo con la invención. En particular, un experto en la materia está muy familiarizado con la producción de nódulos y núcleos que contienen agentes, la aplicación de auxiliares de formulación, la producción de encapsulaciones de polímero, la producción de pastillas en general, en particular la producción de pastillas por prensado, y la producción y el llenado de cápsulas.

Pueden recogerse detalles de libros de texto establecidos, por ejemplo:

25 - Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de la tecnología farmacéutica]; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basilea.
 - Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), en particular los capítulos 15 y 16, pp. 626 - 642.
 Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pensilvania (1985), capítulo 88, pp. 1567 - 1573.
 30 - List, P. H. (1982): Arzneiformlehre [Enseñanzas de medicamentos], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Forma de dosificación según la invención

35 La forma de dosificación según la invención puede ser prácticamente cualquier tipo de forma de dosificación oral en tanto tenga al menos dos fases diferentes para integrar campos magnéticos y en tanto estas fases se disuelvan en el cuerpo en momentos diferentes después de la administración oral. Por tanto, la forma de dosificación comprende al menos dos fases. A modo de ejemplo, puede tener dos, tres, cuatro, cinco o más fases.

Las fases de la forma de dosificación en las que se localizan los campos magnéticos pueden ser, por ejemplo, el núcleo, las encapsulaciones de película de polímero o las mitades de cápsula, o combinaciones de estas partes. Por tanto, el término "fase" puede ser equivalente a una parte delimitable o una parte producible o producida por separado de la forma de dosificación.

40 A modo de ejemplo, la forma de dosificación puede tener la forma de una cápsula llena, una cápsula llena que está confinada en una cápsula adicional o una pastilla encapsulada.

Una primera fase de la pastilla encapsulada puede ser provista, por ejemplo, de una encapsulación de película resistente a los jugos gástricos y soluble en los jugos intestinales que tenga partículas magnetizadas y forme así un campo magnético. El núcleo de la pastilla puede constituir una segunda fase compuesta de partículas magnetizadas que se disuelve solamente, por ejemplo, de una manera retardada, una vez que se ha disuelto la encapsulación de película resistente a los jugos gástricos y soluble en los jugos intestinales, y que libera lentamente las partículas magnetizadas juntamente con el agente.

La forma de dosificación puede tener, por ejemplo, un núcleo en forma de una pastilla plana que comprende el agente, en donde los dos lados planos de la pastilla son provistos, en cada caso, de una película magnetizada por un procedimiento de fusión. En este proceso, las películas magnetizadas estarán en una condición tal que se disuelvan en el cuerpo en momentos diferentes o en localizaciones diferentes.

La forma de dosificación puede tener una composición de al menos tres fases, en donde las partículas magnetizadas están presentes en tres fases de la forma de dosificación.

La forma de dosificación puede tener una composición de al menos tres fases en la que una o al menos una fase comprende al agente biológicamente activo, pero no partículas magnetizadas. Esto tiene la ventaja de que las fases que comprenden partículas magnetizadas, pero no ingrediente activo, pueden producirse por separado y pueden ensamblarse conjuntamente con una fase que contiene el agente biológicamente activo, pero no partículas magnetizadas. Esto puede conducir a un proceso de producción simplificado.

Una fase que comprende partículas magnetizadas puede formularse como una fase de liberación inmediata. Eso tiene la ventaja de que la electrónica receptora puede detectar una temprana subida o bajada en el momento magnético que ayuda a aumentar la sensibilidad para la detección del perfil magnético.

Método para producir la forma de dosificación según la invención

La invención se refiere a un método para producir una forma de dosificación que comprende al menos dos fases que forman un campo magnético, en el que las fases individuales se producen ligando partículas magnetizables con ayuda de auxiliares de formulación y las partículas magnetizables se magnetizan por un campo magnético que actúa desde el exterior y se desarrollan así campos magnéticos en las fases, y en el que la magnetización de las partículas magnetizables puede emprenderse antes o después de la unión de la forma de dosificación y las fases pueden disolverse en el cuerpo en momentos diferentes debido al posicionamiento en la forma de dosificación o debido al auxiliar de formulación utilizado en la fase.

Preferiblemente, las fases que comprenden un campo magnético se producen ligando partículas magnetizables con auxiliares de formulación que transicionan de un estado no sólido a un estado no sólido durante la producción, en donde las partículas magnetizables se orientan con ayuda de un campo magnético que actúa desde el exterior durante el estado no sólido del auxiliar de formulación, y la orientación y magnetización se fijan durante la solidificación del auxiliar de formulación y así se forman fases que comprenden un campo magnético.

Preferiblemente, las fases que forman un campo magnético se producen por separado una de otra y, posiblemente con fases adicionales que no tienen un campo magnético, se unen seguidamente una con otra para obtener una forma de dosificación según la invención.

A modo de ejemplo, se puede obtener una película de polímero magnetizada produciendo un preparado que comprende un polímero formador de película, un disolvente y partículas magnéticamente orientables, vertiendo dicho preparado en una película delgada en el estado no sólido y aplicando un campo magnético para orientar las partículas magnetizables, como resultado de lo cual las partículas magnetizables se orientan en la composición y forman un campo magnético que se fija después de la solidificación.

Se pueden introducir, por ejemplo, uno o más campos magnéticos utilizando una o más mitades de cápsula magnetizadas como fase o fases de la forma de dosificación. Esto se aplica tanto a cápsulas de gelatina dura como a cápsulas de gelatina blanda, y también a cápsulas o mitades de cápsulas de materiales diferentes, por ejemplo cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Se pueden obtener mitades de cápsula magnetizadas produciendo mitades de cápsula a partir de preparados que comprenden un polímero formador de película, un disolvente y partículas magnetizables, producidos usando un método de revestimiento por inmersión, aplicándose un campo magnético a las mitades de cápsula en el estado no sólido, como resultado de lo cual las partículas magnetizables se orientan en la composición y forman un campo magnético que se fija después de la solidificación.

Las mitades de cápsulas se pueden revestir, por ejemplo, en el interior con un auxiliar de formulación que comprenda partículas magnéticamente orientables (véase el ejemplo 5). Además, el auxiliar de formulación, que sigue siendo líquido y comprende partículas magnéticamente orientables, puede cargarse en una mitad de cápsula acabada. El líquido puede distribuirse uniformemente sobre la pared interior de la cápsula, por ejemplo utilizando

una estampa que llene el interior de la mitad de cápsula. Las partículas magnéticamente orientables o magnetizables pueden ser orientadas ahora por la influencia de un campo magnético externo mientras el auxiliar de formulación está todavía en estado de gel. La orientación de las partículas se fija después de que se haya secado el revestimiento interior. La mitad de cápsula obtenida de esta manera comprende ahora una fase situada en el interior que forma un campo magnético. La mitad de cápsula puede combinarse seguidamente con fases adicionales que forman también campos magnéticos, pero que se disuelven en momentos diferentes o en localizaciones diferentes en el cuerpo. La mitad de cápsula revestida en el interior puede combinarse, por ejemplo, con una mitad de cápsula conjugada que haya sido correspondientemente revestida en el exterior. Para completar la forma de dosificación se pueden cargar en las mitades de cápsula magnetizadas, por ejemplo, unos nódulos contenedores de agente que no han de tener un campo magnético.

Se pueden introducir también, por ejemplo, uno o más campos magnéticos utilizando uno o más núcleos extruidos magnetizados como fase o fases de la forma de dosificación. En este caso, puede haber, por ejemplo, núcleos o nódulos correspondientemente magnetizados que contengan el agente.

Se pueden producir núcleos extruidos por medio de una extrusión en cuerda a partir de preparados de un polímero termoplástico formador de película, posiblemente con un agente y partículas magnetizables, y por trituración subsiguiente de la cuerda en forma de cuerpos alargados o planares. La cuerda extruida del preparado en el estado de masa fundida puede pasar por un campo magnético aplicado desde el exterior, como resultado de lo cual se orientan las partículas magnéticamente orientables o magnetizables de la composición y se forma en ésta un campo magnético que se fija después del enfriamiento de la cuerda en los cuerpos alargados o planares.

Una fase que comprende partículas magnéticamente orientables, particularmente en forma de películas encapsuladoras, puede ser insertada en la forma de dosificación o aplicada a ella mediante una aplicación por pulverización de soluciones o dispersiones que comprenden polímeros transformables en película y las partículas magnéticamente orientables, y puede combinarse con otras fases que comprenden partículas magnéticamente orientables u orientadas.

Auxiliar de formación para las partículas magnéticamente orientables o magnetizables

Las partículas magnéticamente orientables o magnetizables se ligan o incrustan en una matriz con auxiliares de formulación. Los auxiliares de formulación pueden estar presente en forma de un polvo o en una forma que transiciona de un estado no sólido a un estado sólido durante la producción.

Las fases diferentes comprenderán en general auxiliares de formulación mutuamente diferentes de modo que dichas fases puedan disolverse en el cuerpo en momentos diferentes después de la administración oral.

Sin embargo, en una forma de dosificación es posible en principio también que se produzca las fases formadores del campo magnético con los mismos auxiliares de formulación, siempre que se seleccione su localización en la forma de dosificación de tal manera que las fases con, en principio, la misma formulación se disuelvan, a pesar de ello, en momentos diferentes en el cuerpo. Esto es lo que puede ocurrir si, por ejemplo, una fase formadora de campo magnético está situada en la región exterior de la forma de dosificación y otra fase formadora de cuerpo magnético esta situada en el interior, siendo factible que las fases estén posiblemente separadas por una capa separadora.

En el caso más simple, las partículas magnetizables junto con auxiliares de formulación en polvo y posiblemente un agente farmacéutico pueden ser prensadas para formar un núcleo de pastilla. El núcleo constituye una fase magnetizable dentro del significado de la invención. En general, las partículas magnetizables ya no podrán moverse después del prensado. La magnetización de la fase del núcleo puede efectuarse así por la magnetización de las partículas magnéticas elementales dentro de las partículas magnetizables como resultado de un campo magnético que actúa desde el exterior. Así, el núcleo puede convertirse en una fase formadora de un campo magnético.

Antes de la magnetización, la fase de núcleo que forma un campo magnético puede ser provista también de una encapsulación que tenga igualmente partículas magnetizables (fase de encapsulación). La encapsulación puede consistir, por ejemplo, en un polímero resistente a los jugos gástricos. La forma de dosificación encapsulada puede someterse entonces como un todo a un campo magnético actuante desde el exterior, como resultado de lo cual se magnetizan simultáneamente la fase de núcleo y la fase de encapsulación. Después de la ingestión en el cuerpo, la encapsulación resistente a los jugos gástricos como primera fase se disolverá rápidamente en el intestino, perdiéndose el campo magnético en el proceso. La segunda fase, el núcleo, puede formularse, por ejemplo, de tal manera que se retarde la disolución y así sólo se pierda más tarde el segundo campo magnético. La superposición de los dos campos magnéticos y la sucesiva pérdida de los mismos en el proceso de disolución de la forma de dosificación producen un perfil de intensidad característico en función del tiempo.

Preferiblemente, se pueden utilizar polímeros formadores de película como auxiliares de formulación para fijar las partículas magnetizables. Las partículas magnetizables obtenidas pueden magnetizarse orientándolas durante la producción en el estado no sólido, por ejemplo en el estado de gel o en el estado de masa fundida. Las partículas magnetizables obtenidas pueden magnetizarse también en el estado sólido orientando los imanes elementales en el

interior de las partículas magnetizables.

Los auxiliares de formulación adecuados incluyen, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de metilo y acrilato de etilo, copolímeros de metacrilato de metilo y acrilato de etilo y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo y metacrilato de metilo y ácido metacrílico, y copolímeros de metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Los productos EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT® E PO, EUDRAGIT® L100, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® FS, EUDRAGIT® RS o EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® NE o EUDRAGIT® NM son tipos de copolímeros particularmente adecuados.

Los productos siguientes son también adecuados: polivinilpirrolidona (PVP), polialcoholes vinílicos, copolímero de injerto de polialcohol vinílico-poli(etilenglicol) (Kollicoat®), almidón y sus derivados, poli(acetato-ftalato) de vinilo (PVAP, Coateric®), poli(acetato) de vinilo (PVAc, Kollicoat), copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (Kollidon® VA64), copolímeros de acetato de vinilo : ácido crotonico, poli(etilenglicoles) con una masa molecular superior a 1000 (g/mol), quitosano, un copolímero de (met)acrilato que comprende 20 - 40% en peso de metacrilato de metilo y 60 a 80% en peso de ácido metacrílico, un ácido poliacrílico reticulado y/o no reticulado, un alginato de Na, y/o pectina, celulosas, tal como carboximetilcelulosa aniónica y sus sales (CMC, Na-CMC, Ca-CMC, Blanose, Tylopur), carboximetilcelulosa (CMEC, Duodcell®), hidroxietilcelulosa (HEC, Klucel), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Pharmacoat, Methocel, Sepifilm, Viscontran, Opadry), hidroximetilcelulosa (HEMC), etilcelulosa (EC, Ethocel®, Aquacoat®, Surelease®), metilcelosa (MC, Viscontran, Tylopur, Methocel), éster de celulosa, glicolato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa (CAP, Cellulosi acetat PhEur, acetato-ftalato de celulosa, NF, Aquateric®), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimeliato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, HP-50, HP-55), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS -LF, -MF, -HF) o una mezcla de los polímeros mencionados. Son adecuados también polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico o co-glicolida poliláctica, tal como los diversos productos Resomer®.

Además de los polímeros formadores de película, otros auxiliares farmacéuticos usuales, que no son polímeros formadores de película, pueden utilizarse de una manera conocida como auxiliares de formulación o pueden estar adicionalmente contenidos. Deberán mencionarse aquí, a modo de ejemplo, estabilizadores, colorantes, antioxidantes, agente humectantes, pigmentos, abrillantadores, adyuvantes de flujo, agentes aromatizantes, fragancias, agentes promotores de penetración, plastificantes, agentes formadores de poros, lubricantes, etc. Estos se utilizan principalmente como auxiliares de procesamiento y deberán asegurar un método de producción fiable y reproducible y una buena estabilidad de almacenamiento a largo plazo. Otros auxiliares farmacéuticos usuales pueden estar presentes en cantidades de 0,001 a 30, preferiblemente 0,1 a 10% en peso con respecto al polímero formador de película. Por ejemplo, los agentes ligantes tales como lactosa, sacarosa, glucosa o almidón son adecuados como auxiliares de formulación.

Las partículas magnéticamente orientables o magnetizables pueden orientarse preferiblemente con ayuda de un campo magnético actuante desde el exterior cuando el auxiliar de formulación se encuentra en el estado no sólido. La orientación de las partículas se fija durante la solidificación del auxiliar de formulación y así se forman fases que comprenden un campo magnético.

Agente biológicamente activo

La forma de dosificación según la invención comprende al menos un agente biológicamente activo que puede localizarse en una o más fases de la forma de dosificación. Un agente biológicamente activo dentro del significado de la invención es un agente que despliega una acción fisiológica o terapéutica en el cuerpo después de su ingestión. Por tanto, el término "agente biológicamente activo" incluye todos los agentes nutritivos (nutracéuticos) y farmacéuticos. Esto es independiente de si esta fase o estas fases contiene o contienen también simultáneamente partículas magnéticamente orientadas. El agente biológicamente activo está contenido preferiblemente en el núcleo de la forma de dosificación o en una cápsula cerrada. La invención es particularmente adecuada para monitorizar la ingestión de medicinas críticas tales como remedios cardiovasculares, en donde una ingestión errónea conduce a que el paciente se ponga en riesgo.

Sistema de detección y evaluación

La intensidad de los campos magnéticos con relación a sus posiciones en el cuerpo puede adquirirse utilizando un sistema de detección y puede evaluarse utilizando un sistema de evaluación basado en ordenador. El sistema sirve para el propósito de monitorizar la ingestión de la forma de dosificación según la invención por un paciente. En particular, deberá ser detectable la ingestión correcta, la ingestión errónea inadvertida u otras irregularidades como un intento de manipulación del sistema.

El sistema de detección puede llevarse preferiblemente sobre el cuerpo y comprende primordialmente uno o más, preferiblemente dos o tres, sensores para medir los campos magnéticos. Los sensores pueden basarse preferiblemente en el principio de la sonda de Hall conocida o el sensor de Hall o un teslámetro para medir campos magnéticos. Se prefiere una medición de triangulación por medio de una pluralidad de sensores, específicamente

dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco sensores. La intensidad de los campos magnéticos obtenida en la forma de dosificación, medida utilizando un teslámetro o una distancia de 1 cm, puede estar en el rango de, por ejemplo, 1 a 1000, preferiblemente 2 a 500, en particular preferiblemente 5 a 250 μ T. Cuando se miden los campos magnéticos en el cuerpo humano, puede adoptarse una distancia de hasta 100 cm, por ejemplo 1 - 30 cm, entre el sensor y la fuente del campo magnético en la forma de dosificación. Los sistemas y sensores de detección correspondientes pueden seguir siendo capaces de detectar la densidad de flujo magnético que se va reduciendo en intensidad como resultado de la distancia. Las sondas de Hall o los sensores de Hall para medir campos magnéticos tienen una sensibilidad suficiente.

El sistema de detección, por ejemplo uno o más sensores, puede aplicarse, por ejemplo, al cuerpo directamente sobre la piel o en la proximidad de la piel, pero en cualquier caso a una distancia que siga siendo suficiente para asegurar una medición libre de error de los campos magnéticos dentro del cuerpo. En una realización particular se pueden fijar una o más partes del sistema de detección o del equipo sensor debajo de la piel o dentro del cuerpo utilizando una arquitectura de implante conocida por un experto en la materia. Uno o más sensores pueden fijarse directamente sobre la piel, por ejemplo sobre la pared abdominal y/o sobre el cuello. Uno o más sensores pueden fijarse en la proximidad de la piel, por ejemplo directamente dentro o sobre una pieza de ropa.

El sistema de detección y el sistema de evaluación basado en ordenador comprenden preferiblemente uno o más sensores para detectar o medir el campo magnético. El sistema de evaluación basado en ordenador comprende preferiblemente una parte de proceso de datos y un ordenador que está integrado en la parte de proceso de datos o bien puede estar presente independientemente, y un software para adquirir, calcular y evaluar los datos.

La parte de proceso de datos se utiliza para el almacenamiento definitivo o bien el almacenamiento intermedio de los datos y posiblemente ya también para su evaluación o evaluación parcial. Un ordenador que comprende todos los procesadores, elementos de almacenamiento y partes periféricas requeridos y que está equipado con un software correspondiente está integrado en la parte de procesos de datos o bien como una pieza de equipo separada.

El software requerido puede ser creado fácilmente por un experto en la materia del campo de la tecnología de la información si se conocen las características de señal conocidas o esperadas de la forma de dosificación. En el proceso se pueden medir las señales de campo magnético con relación a las variables de perturbación que emerjan del cambio espacial continuo de posición y alineación de los campos magnéticos en el cuerpo con respecto a la posición del sensor o sensores a lo largo del tiempo, y dichas señales pueden calcularse teniendo en cuenta las variables de perturbación y los datos pueden relacionarse uno con otro. Los datos depurados de las variables de perturbación corresponden sustancialmente a los datos que se obtendrían en el caso de una medición estática fuera del cuerpo. Para crear el software, un experto en la materia puede utilizar, por ejemplo, técnicas de modulación, reconocimiento de modos, transformaciones, transformadas de Fourier, etc., convoluciones, correlaciones y autocorrelaciones, determinación de invarianza, algoritmos de interpolación y extrapolación de errores, análisis de formas de líneas y eliminación de campos de perturbación. Los sistemas autoadaptativos, tales como redes neurales y bases de datos que contienen sistemas expertos, están preferiblemente integrados.

Los sensores y la parte de proceso de datos pueden alojarse conjuntamente en un instrumento. Tal instrumento está diseñado preferiblemente de tal manera que pueda ser llevado fácilmente sobre el cuerpo. El tamaño no deberá exceder de aproximadamente las dimensiones siguientes: 200 x 100 x 30 mm (longitud x anchura x altura). El peso deberá ser tan bajo como sea posible y no deberá exceder de aproximadamente 500 g. El equipo puede fijarse, por ejemplo, a la pared abdominal del paciente utilizando un sistema de correas de transporte.

Los sensores y la parte de proceso de datos están preferiblemente presentes de una manera independiente entre ellos. Los sensores están preferiblemente provistos de un equipo capaz de transmisión que hace posible una transmisión de los datos a la parte de proceso de datos, cuya parte de proceso de datos a su vez puede tener interfaces para recibir datos y para transportar datos. Los sensores y la parte de proceso de datos están diseñados preferiblemente de tal manera que sean ligeros, por ejemplo de solamente 1 a 20 g para los sensores o 10 a 250 g para la parte de proceso de datos, y puedan fijarse al cuerpo, por ejemplo, en el cuello, la muñeca, el tórax o la pared abdominal, y sean escasamente perceptibles para el paciente. Las fuentes de energía de los sensores y la parte de proceso de datos son preferiblemente de naturaleza autosostenida o recargable. Los sensores deberán posibilitar de manera particularmente preferible una transmisión inalámbrica de datos a la parte del receptor.

50 **Uso**

La invención se refiere, además, al uso de una forma de dosificación según la invención combinada con un sistema de detección y un sistema de evaluación basado en ordenador para el propósito de monitorizar la ingestión de la forma de dosificación por el paciente. En términos de la práctica, el uso puede integrarse en numerosos procedimientos. Se pueden detectar así ingestiones erróneas sin ambigüedad y éstas puedan tenerse en cuenta cuando se evalúen estudios o, en progresión adicional, se evalúe una terapia.

55 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Medición de la intensidad de campo magnético de partículas magnéticamente orientables o magnetizables incrustadas en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

5 Se colocaron 360 g de agua destilada en una botella de laboratorio de 500 ml y se calentaron estos a 70°C mientras se les agitaba simultáneamente en un agitador magnético (IKA Combimag). Se añadieron 40 g de hidroxipropilmetilcelulosa (METHOCEL® E5 Premium LV, Dow Chemicals) al agua calentada y se agitó todo ello durante 10 minutos hasta que se disolvió completamente la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se redujo entonces la temperatura de la solución hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 0,75 g de polvo de Fe₃O₄ con un tamaño medio de partículas en la región de aproximadamente 20-200 µm (Sicovit® Black 80 E 172) a 39,25 g de la solución de HPMC producida (10% m/m) en una placa de Petri (VWR) con un diámetro de 100 mm, mientras se agitaba simultáneamente en el agitador magnético durante 10 minutos. Se detuvo el agitador magnético y se dejó que la solución que comprendía el óxido de hierro (Fe₃O₄) se solidificara en el agitador magnético a temperatura ambiente.

15 Se produjo para comparación una película adicional con los mismos componentes. Sin embargo, dicha película se secó en una mesa de trabajo de laboratorio normal a temperatura ambiente sin que estuviera un imán en las proximidades.

20 Se fijó la sonda de medición de un teslámetro (modelo FM 220 de Projekt Elektronik GmbH) al fondo de una pileta de evaporación desde el exterior; la distancia al suelo era de 4 mm. Se calibró ahora el teslámetro a 0 Tesla. Se puso la película magnetizada en el agitador magnético dentro de la pileta de evaporación, se la dio la vuelta hasta que pudo medirse el campo magnético más fuerte y la se la fijó seguidamente utilizando soportes de objetos. A continuación, se puso agua destilada calentada a 37°C en la pileta de evaporación. Se midió entonces cada segundo la intensidad del campo magnético.

Resultado:

25 Inicialmente, se pudo medir la señal con una intensidad de 44 µT y se hizo disminuir su intensidad hasta 8 µT después de la adición de agua durante un período de 300 segundos. Se pudo observar que la película de HPMC fue disuelta por el agua y, como resultado, las partículas de óxido de hierro alineadas en el campo magnético ya no estaban en sus posiciones alineadas. El campo magnético alineado previamente producido por el agitador magnético en forma de óxido de hierro fijado en HPMC ya no está presente cuando se disuelve la película de HPMC. La película de comparación no mostró una intensidad de campo magnético mensurable en la pantalla digital del teslámetro (< 1 µT).

30 Figura 1: Diagrama de campo magnético para el ejemplo 1. Medición de la intensidad del campo magnético de la película magnetizada (en µ-Tesla) después de añadir agua desmineralizada.

Ejemplo 2

Producción de películas de EUDRAGIT® que comprenden magnetita para medir la intensidad de campo magnético

35 Se cargaron 99 g de agua destilada en una botella de laboratorio de 250 ml con 3 g de citrato de trietilo (10% m/m basado en polímero TS) y 100 g de EUDRAGIT® L30 D-55) EUDRAGIT® L100-55 es un copolímero de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30D-55 es un dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT® L 100-55). Se agitaron los componentes durante 30 minutos a 400 rpm.

40 Seguidamente, se añadieron 750 mg de Fe₃O₄ (óxido de hierro, Sicovit® Black) a 19,25 g de la dispersión producida de EUDRAGIT® L 30D-55. Se vertió seguidamente la suspensión acuosa en una placa de Petri revestida con una lámina de Teflon, que estaba colocada en un agitador magnético. El campo magnético del imán contenido en el agitador magnético aseguró entonces una alineación del óxido de hierro en polvo fino contenido en la dispersión.

Resultado:

45 Durante un período de 48 horas, la solución acuosa de la placa de Petri formó una película seca en la que el óxido de hierro estaba visiblemente alineado a lo largo de las líneas del campo magnético del imán en el agitador magnético.

Ejemplo 3

Medición del cambio de intensidad de campo magnético como resultado de una disolución temporalmente diferente de dos películas magnetizadas en una disposición espacial específica en un medio acuoso

50 EUDRAGIT® E PO es un copolímero de 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo en polvo. EUDRAGIT® FS es un copolímero de 25% en peso de

metacrilato de metilo, 65% en peso de acrilato de metilo y 10% en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que comprende 30% en peso de EUDRAGIT® FS.

5 Se añadieron 0,75 g de óxido de hierro ((Fe₃O₄) Sicovit® Black 80 E 172) a 19,25 g de una solución neutralizada de EUDRAGIT® E PO (15% m/m en agua) en una placa de Petri revestida con una lámina de Teflon y se mezcló todo ello agitándolo con ayuda de un agitador magnético. Después de que se desconectó la función de agitación, se dejó secar la película en el agitador magnético a temperatura ambiente, alineándose las partículas de óxido de hierro a lo largo del campo magnético.

10 Se añadieron 0,75 g de óxido de hierro ((Fe₃O₄) Sicovit® Black 80 E 172) a 19,25 g de una dispersión de EUDRAGIT® FS30 D en una placa de Petri revestida de una lámina de Teflon y se mezcló todo ello por agitación con ayuda de un agitador magnético. Después de que se desconectó la función de agitación, se dejó secar la película en el agitador magnético, alineándose visiblemente las partículas de óxido de hierro a lo largo del campo magnético.

15 Se fijó el sensor del teslámetro (véase la figura 2, 20) al lado inferior del fondo de la placa de Petri (21) con un diámetro de 14 cm. Se colocó una rejilla de plástico (22) en la placa de Petri, sobre la cual se puso la película (23) de EUDRAGIT® E PO/óxido de hierro. Se fijó una película (24) de EUDRAGIT® FS 30 D/óxido de hierro por encima de la presente película por medio de unas mordazas (25). En el proceso se alinearon las películas de tal manera que las respectivas intensidades de campo magnético alcanzaron una cancelación máxima de la señal en el sensor a una distancia de 1,1 cm. Para impedir que flotar las películas durante el ensayo, se colocó una rejilla de plástico (22) sobre la combinación de películas como terminación del sistema de examen. Se pusieron primeramente 300 ml de agua destilada (26) en la placa de Petri. Se midió la intensidad del campo magnético cada 60 segundos. Se retiró el agua después de 8 minutos. Se utilizó el sistema de bombeo para poner 300 ml de una solución (26) de HCl 0,1 N en la placa de Petri hasta que se cubrieron completamente ambas películas. A continuación, se hizo circular la solución de HCl utilizando el sistema de bombeo. Se midió la intensidad del campo magnético cada 60 segundos. Se retiró la solución de HCl después de 67 minutos. Se utilizó ahora el sistema de bombeo para poner 300 ml de una solución (26) de NaOH 0,1 N en la placa de Petri hasta que se cubrió completamente la película restante de EUDRAGIT® FS/óxido de hierro. Después de esto, se hizo circular la solución de NaOH utilizando el sistema de bombeo. Se midió la intensidad del campo magnético cada 60 segundos. Se completó el ensayo después de 127 minutos.

Resultado:

El resultado se ilustra en el diagrama de campo magnético de la figura 3.

30 Durante el tiempo en el que las películas estuvieron en agua destilada, no pudo observarse cambio alguno en la estructura de las películas o en la intensidad del campo magnético (min 0 - 8).

35 Después de añadir la solución de HCl, se pudo ver que se disolvía la película de EUDRAGIT® E PO/óxido de hierro. Al mismo tiempo, apareció un cambio en la intensidad del campo magnético: La intensidad del campo de la combinación de películas, que inicialmente estaba en -36 µT (micro-Tesla), estaba en +23 µT una vez que la película (EUDRAGIT® E) se había disuelto por completo (min 9 - 67).

Después de añadir NaOH, se pudo ver que se disolvía la otra película (EUDRAGIT® FS 30) y hubo un cambio en la intensidad del campo magnético pasando de +24 µT a 8 µT después de 127 minutos (min 68 - 127).

Ejemplo 4

40 Producción de cápsulas de HPMC que comprenden una película de EUDRAGIT® E con un polvo de Fe₃O₄ fijado que está alineado con el campo magnético

Se dispusieron 1,5 g de una solución de EUDRAGIT® E PO (15% m/m) en una botella de vidrio. Se añadieron 3 g de polvo de óxido de hierro (Fe₃O₄) y 1,5 g de polietilenglicol ((PEG) Macrogol® 300) y se mezcló todo ello con una varilla de plástico por agitación hasta que resultó una masa homogénea. Se puso la pasta resultante en una jeringuilla.

45 Utilizando la jeringuilla, se inyectó una cantidad de dicha pasta (figura 4, 40) en la parte inferior de una cápsula (41) de gelatina dura de tamaño 0 hasta que la parte redondeada del fondo de la cápsula quedó cubierta con la pasta (40). Se introdujo ahora a presión la parte inferior de una cápsula (42) de tamaño 1 en la cápsula llena y se hizo girar el conjunto (vectores de movimiento 43), y así la pasta cargada (40) se distribuyó sobre el fondo y sobre el hueco creado entre la pared de la cápsula de tamaño 0 y la cápsula de tamaño 1. Seguidamente, se puso la mitad de cápsula preparada de esta manera a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) con la abertura sobre un imán permanente (44, redondo, (14 x 5 mm)) durante 12 horas y se la almacenó allí hasta que el material estuvo completamente seco. Utilizando un teslámetro, se midió la mitad de cápsula revestida de esta manera y tratada por

el imán a una distancia de 1 cm. Se determinó un campo magnético con una intensidad de 30 μT .

Resultado:

5 La pasta comprendiendo el óxido de hierro se ligó de manera segura y duradera a la pared interior de la mitad de cápsula de gelatina dura después del tratamiento. La mitad de cápsula producida de esta manera está provista de una campo magnético mensurable y puede utilizarse como fase de una forma de dosificación que produce un campo magnético.

Ejemplo 5

Producción de cápsulas combinadas (gelatina y HPMC) con componentes magnéticos con campo magnético diferentemente alineado

10 Se produjo una mitad de cápsula inferior de tamaño 0 de acuerdo con el método del ejemplo 4. Se produjo una mitad de cápsula inferior de tamaño 4 de una manera análoga al ejemplo 4. En este ejemplo se midió la intensidad del campo magnético de la mitad de cápsula más pequeña dando 160 μT a una distancia de 1 cm y la mitad de cápsula más grande tenía una intensidad de campo magnético de 180 μT . Se cerró la mitad de cápsula inferior de tamaño 4 utilizando una mitad de cápsula superior de tamaño 4. Se cargaron ahora 200 mg de maltitol (un disacárido hidrogenado) (Maltisorb[®]) en la mitad de cápsula de tamaño 0 para asegurar la que la cápsula pequeña (tamaño 4) fuera fijada en la cápsula grande (tamaño 0). Se fijó ahora la cápsula interior (tamaño 4) o se la hizo girar en la cápsula exterior (tamaño 0) de tal manera que lo dos campos magnéticos superpuestos dieran como resultado la más baja intensidad de campo posible. Esto dio como resultado una intensidad resultante del campo magnético de 40 μT a una distancia de 1 cm. Se cerró la mitad de cápsula inferior de tamaño 0 utilizando una mitad de cápsula superior de tamaño 0.

La "cápsula en la cápsula" producida de esta manera tomada como ejemplo constituye una forma de dosificación según la invención, con la salvedad de que no contiene todavía ningún agente. Sin embargo, es evidente para un experto en la materia que se puede insertar un agente opcionalmente o en una forma combinada entre la cápsula o en el espacio interior de la cápsula más pequeña

25 Ejemplo 6

Producción de pastillas con capas y componentes magnéticos como fase para una forma de dosificación

30 Se puso en cada caso una gota de cera de parafina en una película de envasado blíster de PE con doce rebajos de 8 mm (diámetro). Seguidamente, se añadieron 5 gotas de una solución neutralizante de EUDRAGIT[®] E PO (15% m/m, pH 7,0) a la indentación del envase blíster de PE y se colocó después el conjunto en un armario de secado a 40°C y se le secó. Una vez que se hubo formado una película secada de EUDRAGIT[®] E PO, se añadieron 50 mg de polvo de óxido de hierro a la indentación de la película de envasado blíster de PE. Seguidamente, se añadieron 5 gotas adicionales de la solución neutralizante de EUDRAGIT[®] E PO y se colocó la película de envasado blíster de PE sobre un imán permanente redondo (14 x 5 mm) para alinear las partículas de óxido de hierro. Después de esto, se secó nuevamente el envase blíster (junto con el imán) a 40°C en el armario de secado.

35 Se pusieron 200 mg de una mezcla de pastillas placebo en la estampa inferior (12 mm) de una prensa excéntrica de pastillas ERWEKA tipo EP-1. Se colocó el núcleo secado de EUDRAGIT[®] E PO con el óxido de hierro de la película de envasado blíster de PE sobre la mezcla de pastillas. Seguidamente, se lleno la estampa inferior hasta el borde superior con una mezcla adicional de pastillas placebo. Se prensó subsiguientemente la mezcla en forma de pastillas utilizando una presión de entre 8 y 15 kN.

40 Resultado:

Estas pastillas producidas tenían un campo magnético que pudo medirse utilizando un teslámetro. Para obtener una forma de dosificación según la invención habría que añadir un agente y una segunda fase formadora de un campo magnético, cuyas propiedades de disolución difieren de las de la fase en el interior de las pastillas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende al menos un agente biológicamente activo, sustancias auxiliares de formulación y partículas magnetizables, en la que la forma de dosificación tiene una composición de al menos dos fases, en la que las fases pueden disolverse en el cuerpo después de la administración oral debido a su formulación y las partículas magnetizables están ligadas en sustancias auxiliares de formulación y se encuentran presentes en un estado magnetizado,
- 5 en la que las partículas magnetizadas están presentes en al menos dos fases de la forma de dosificación y generan campos magnéticos, en la que dos o al menos dos de los campos magnéticos tienen alineaciones diferentes, en la que estas fases se disuelven en momentos diferentes en el cuerpo después de la administración oral, y en la que intensidad del campo magnético con respecto al tiempo, posición y movimiento en el cuerpo se adquiere utilizando un sistema de detección y puede evaluarse utilizando un sistema de evaluación basado en ordenador.
- 10 2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que, después de la incorporación en la forma de dosificación, los campos magnéticos producen un espectro de intensidad en función del tiempo que es característico de la forma de dosificación y que puede adquirirse utilizando el sistema de detección y el sistema de evaluación.
- 15 3. La forma de dosificación según la reivindicación 1 o 2, en la que la forma de dosificación tiene una composición de al menos tres fases y en la que las partículas magnetizadas están presentes en tres fases de la forma de dosificación.
4. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma de dosificación tiene una composición de al menos tres fases y en la que una o al menos una fase comprende el agente biológicamente activo, pero no las partículas magnetizadas.
- 20 5. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que al menos una fase que comprende partículas magnetizadas está formulada como una fase de liberación inmediata.
6. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la intensidad del campo magnético, medida utilizando un teslámetro a una distancia de 1 cm, está en el intervalo de 1 a 1000 μ T.
- 25 7. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que las partes de la forma de dosificación en las que se localizan los campos magnéticos son el núcleo, encapsulaciones de película de polímero o mitades de cápsula, o combinaciones de estas partes.
8. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en la que las partículas magnetizables son de magnetita (Fe_3O_4) o maghemita (Fe_2O_3).
- 30 9. La forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la forma de dosificación tiene la forma de una cápsula llena, una cápsula llena que está confinada en una cápsula adicional, o una pastilla encapsulada.
10. Un método para producir una forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la forma de dosificación comprende al menos dos fases que forman un campo magnético, en el que las fases individuales se producen ligando partículas magnetizables con ayuda de auxiliares de formulación y las partículas magnetizables se magnetizan por un campo magnético que actúa desde el exterior y se desarrollan así campos magnéticos en las fases, y en el que la magnetización de las partículas magnetizables puede emprenderse antes o después de la unión de la forma de dosificación y las fases pueden disolverse en el cuerpo en momentos diferentes debido al posicionamiento en la forma de dosificación o debido al auxiliar de formulación utilizado en la fase.
- 35 11. El método según la reivindicación 10, en el que las fases que comprenden un campo magnético se producen ligando partículas magnetizables con auxiliares de formulación que transicionan de un estado no sólido a un estado sólido durante la producción, y en el que las partículas magnetizables se orientan con ayuda de un campo magnético actuante desde el exterior durante el estado no sólido del auxiliar de formulación y la orientación se fija durante la solidificación del auxiliar de formulación y así se obtienen fases formadoras de campo magnético.
- 40 12. El método según la reivindicación 10 u 11, en el que las fases formadoras de un campo magnético se producen por separado una de otra y, posiblemente con fases adicionales, se unen una con otra para obtener una forma de dosificación según la invención.
- 45 13. El método según una o más de las reivindicaciones 10 a 12, en el que se utilizan polímeros formadores de película como auxiliares de formulación para fijar las partículas magnéticamente orientables o magnetizables.
- 50 14. El método según una o más de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el estado no sólido de la formulación es un estado de gel o un estado de masa fundida.

15. El método según una o más de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la forma de dosificación comprende un núcleo contenedor de ingrediente activo en forma de una pastilla plana y en el que los dos lados planos de la pastilla son provistos, en cada caso, de una película magnetizada por un procedimiento de fusión, cuyas películas magnetizadas tienen campos magnéticos opuestamente dirigidos.
- 5 16. El método según una o más de las reivindicaciones 10 a 15, en el que se introducen uno o más campos magnéticos utilizando una o más mitades de cápsula magnetizadas como parte o partes de la forma de dosificación.
17. El método según la reivindicación 16, en el que se obtienen mitades de cápsulas magnetizadas produciendo mitades de cápsula a partir de preparados, que comprenden un polímero formador de película, un disolvente y partículas magnetizables, producidos utilizando un método de revestimiento por inmersión, aplicándose un campo magnético a las mitades de cápsula en el estado no sólido, como resultado de lo cual las partículas magnetizables se orientan en la composición y forman un campo magnético que se fija después de la solidificación.
- 10 18. El método de producción según una o más de las reivindicaciones 10 a 17, en el que se introducen uno o más campos magnéticos por medio de uno o más núcleos magnetizados extruidos que se utilizan como parte o partes de la forma de dosificación.
- 15 19. El método según la reivindicación 18, en el que se producen núcleos extruidos por medio de extrusión en cuerda de preparados de un polímero termoplástico formador de película, posiblemente un agente y partículas magnetizables, y trituración subsiguiente de la cuerda en fases alargadas o planares, y en el que la cuerda del preparado pasa por un campo magnético aplicado desde el exterior en el estado de masa fundida, como resultado de lo cual se orientan y se magnetizan las partículas magnéticamente orientables o magnetizables en la composición
- 20 y se forma en ésta un campo magnético que se fija después del enfriamiento de la cuerda en la forma alargada o planar.
20. El uso de una forma de dosificación según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, combinada con un sistema de detección y un sistema de evaluación basado en ordenador, para la finalidad de monitorizar la ingestión de la forma de dosificación por un paciente.

25

Fig. 1

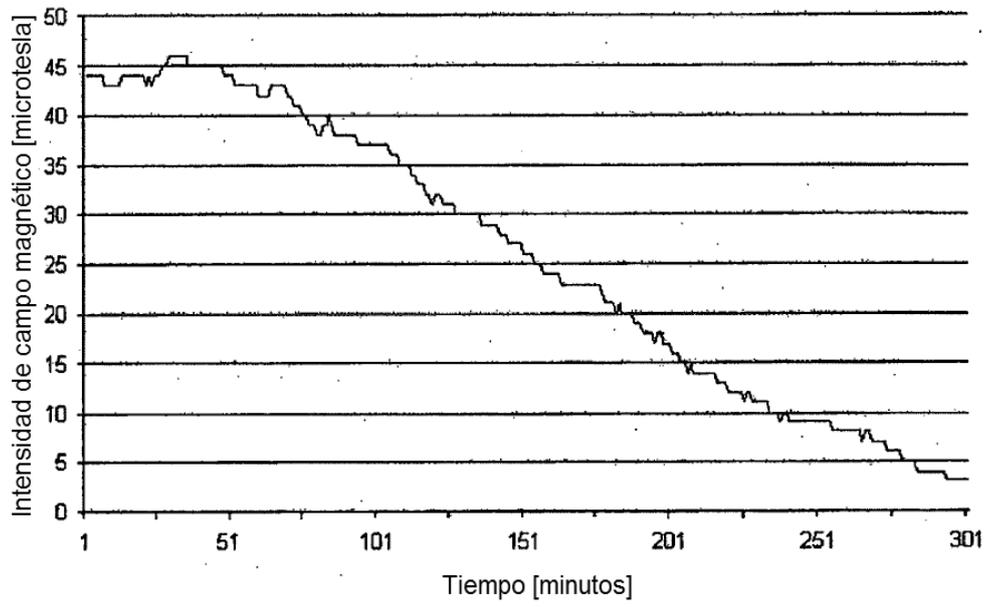


Fig. 2

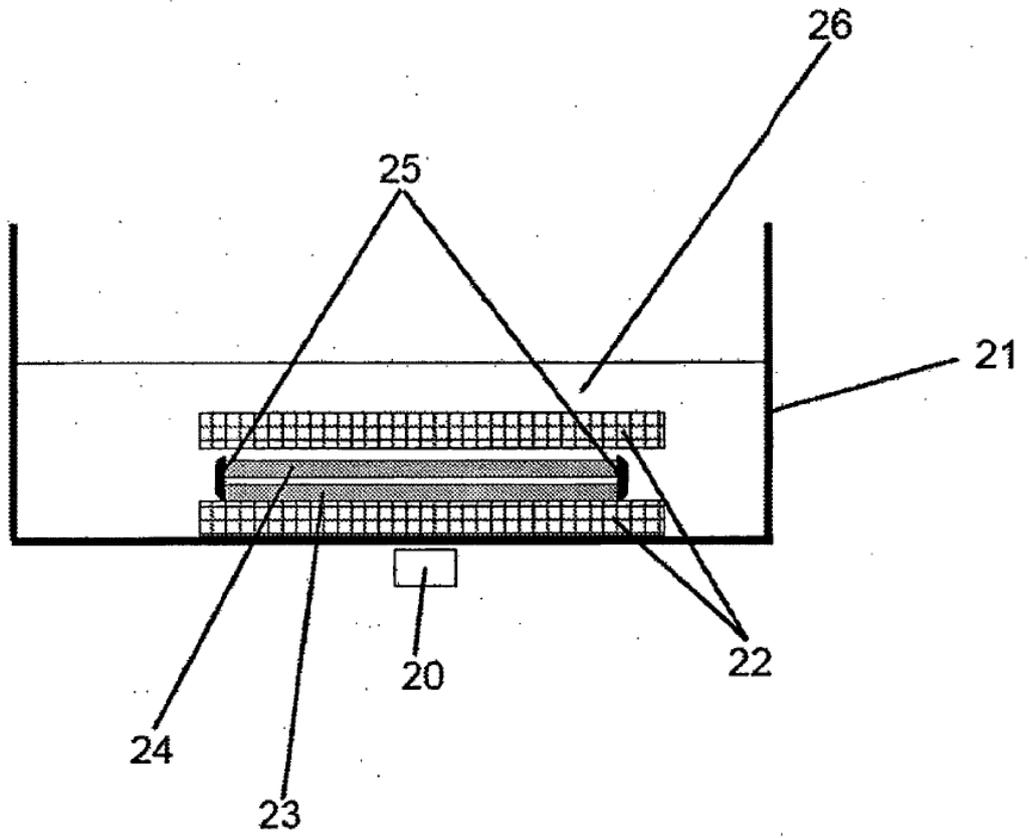


Fig. 3

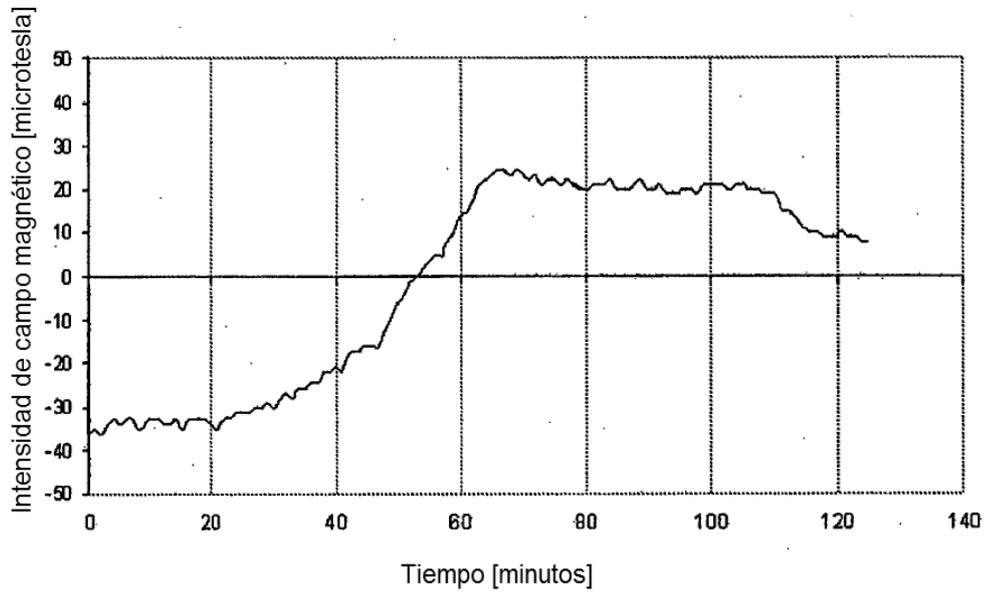


Fig. 4

