

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 497**

51 Int. Cl.:

**A61J 3/07** (2006.01)

**B65B 1/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2014** **E 14181014 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2949309**

54 Título: **Aparato y proceso para verter materiales particulados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VAN GOOLEN, GUNTHER y**  
**VANQUICKENBORNE, STEFAAN JAAK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 602 497 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

Aparato y proceso para verter materiales particulados

**Campo**

- 5 La presente divulgación se refiere a aparatos y procedimientos para el llenado de material/es particulado/s sólido/s en uno o más recipientes. Los recipientes pueden estar en forma de artículos de forma de dosificación, preferiblemente cápsulas de múltiples partes o cápsulas duras de dos partes, típicamente adecuadas para la administración de uno o más fármacos por vía oral, u otra, administración de los mismos a un sujeto. Más particularmente, los artículos de forma de dosificación son adecuados para la ingestión por un sujeto, preferiblemente el sujeto se selecciona de humanos o animales.
- 10 En particular, la presente divulgación puede aplicarse ventajosamente al llenado y producción de cápsulas duras que contienen un medicamento en forma sólida, tal como gránulos, microplacas, partículas múltiples lipídicas y similares, especialmente partículas múltiples lipídicas.

**Antecedentes**

- 15 La tecnología de recipientes, y en particular la tecnología de cápsulas, continúa estando sujeta al desarrollo y mejoras, al igual que su llenado, incluyendo procesos y equipos. En su forma básica, los recipientes estándar para productos farmacéuticos u otras sustancias en polvo, granulares o líquidas (generalmente denominados cápsulas de tipo telescópico o de dos piezas) incluyen una primera parte con forma tubular y/o cilíndrica, a saber, una parte de tapa, que está cerrada en un extremo y abierta en el otro extremo opuesto. Una segunda parte apretada de forma similar, a saber la parte de cuerpo, es de diámetro menor que la parte de tapa y típicamente unida en el mismo de
- 20 forma telescópica para formar la forma de dosificación global o cápsula de dos piezas. Se puede usar una tecnología de cápsula similar para generar cápsulas de varios compartimentos.

El llenado de tales recipientes se lleva a cabo generalmente por máquinas de llenado comunes en la industria.

- 25 Las modernas máquinas de llenado de recipientes para fabricar, en particular, cápsulas duras rellenas, tal como en el documento US6.425.422, comprenden normalmente un carrusel o torreta rotatoria equipada con una pluralidad de estaciones operativas para procesar las cápsulas de acuerdo con un método estándar que consiste en la siguiente secuencia de etapas básicas: abrir las cápsulas vacías cerradas en una estación en la que los cuerpos de la cápsula están separados de las tapas para formar dos filas separadas de cuerpos y tapas; llenar una cantidad predeterminada de material en forma sólida en cada cuerpo de cápsula en una estación de dosificación; y cerrar cada cápsula llena aplicando una tapa al cuerpo respectivo.

- 30 La dispensación de cantidades medidas de material se consigue comprimiendo el material en polvo, típicamente mediante la aplicación de un vacío en un canal, seguido por la inserción de una pistola de llenado dentro del material compactado para recolectar una cantidad del material compactado, seguido a su vez por la dispensación de dicha cantidad en una cápsula respectiva, por ejemplo como se describe en el documento US3.847.191.

- 35 Tales máquinas todavía sufren típicamente una variación de dosis en los recipientes, particularmente cuando se llena un amplio intervalo de productos sólidos que tienen un amplio intervalo de densidades de empaquetado y/o características físicas que dificultan el manejo, tales como materiales sensibles al cizallamiento. Esto puede provocar la generación de un número de recipientes que tienen cantidades muy diferentes de llenado y/o de obstrucción de la máquina, proporcionando así una variación indeseable en la población de recipientes que se producen, así como limpieza y mantenimiento complejos y repetidos de la máquina. Esto es particularmente indeseable cuando los
- 40 recipientes contienen productos farmacéuticos sensibles que se deben administrar en una concentración y una dosis predeterminadas.

- 45 Como intento de resolver algunos de los problemas anteriores, la innovación en tales máquinas se ha centrado en la medición de la cantidad de llenado en los recipientes mediante métodos de pesaje después del llenado para rechazar cualquier recipiente que no cumpla con un parámetro preestablecido determinado. Los desarrollos posteriores han mejorado aún más dichos sistemas mediante mediciones volumétricas realizadas antes o durante la etapa de llenado, por ejemplo el documento US 7.677.016, para mejorar aún más la precisión y fiabilidad.

- 50 Tales sistemas todavía no abordan el problema radical de la variación de dosis que puede ocurrir durante la etapa de llenado real y particularmente el llenado preciso y consistente de materiales sensibles al cizallamiento en recipientes, así como no abordan el problema del atascamiento de la máquina y el daño de ciertos productos en partículas (por ejemplo pélets).

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un nuevo aparato y procedimiento para el llenado preciso y consistente de recipientes con un amplio intervalo de materiales sólidos de relleno y, en particular, materiales sensibles al cizallamiento.

## Compendio

Un primer aspecto de la presente divulgación se refiere a un aparato para dosificar material particulado sólido en uno o más recipientes

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere un proceso para llenar recipientes con el mismo.

- 5 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere al uso de un aparato para el llenado de recipientes.

## Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra una vista isométrica de una realización del aparato descrito en el presente documento.

La Fig. 2 ilustra una vista isométrica de una realización del aparato descrito en el presente documento.

- 10 La Fig. 3 ilustra una vista en sección de la parte frontal de la unidad de dosificación de acuerdo a una realización del aparato descrito en el presente documento.

La Fig. 4 ilustra una ampliación del área A - A en la Fig. 3.

La Fig. 5 (A & B) es un croquis que ilustra la forma de los raspadores de acuerdo a una realización del aparato descrito en el presente documento.

- 15 La Fig. 6 es una representación esquemática que ilustra las posiciones operativas de una realización del aparato descrito en el presente documento.

La Fig. 7 es una representación esquemática que ilustra el funcionamiento de una máquina que incorpora un aparato de acuerdo a una realización descrita en el presente documento.

## Descripción detallada

- 20 Por el término "un" y/o "una" al describir un elemento en particular, se entiende "al menos uno" de ese elemento en particular.

Por el término "medicamento" se entiende un "fármaco" o similar que comprende uno o más compuestos que proporcionan uno o más beneficios curativos a un sujeto, los términos "medicamento" y "fármaco" se pueden usar indistintamente en el presente documento.

- 25 Por el término "cubierta dura" o "cubierta de cápsula dura", se entiende una cubierta que es deformable, pero que vuelve substancialmente a su forma no deformada tras la eliminación de una fuerza de deformación. Típicamente dichas cubiertas comprenden menos que 25%, preferentemente menos que 20%, más preferentemente de 0% a 14%, even más preferentemente de mayor que 0% a menos que 14%, agua en peso.

- 30 Por el término "estado fluido", se entiende que las partículas referidas son no compactadas o no aglomeradas/ no sedimentadas, sino más bien son mantenidas en un estado fluidizado típicamente por acción de un gas tal como aire que mantiene las partículas en movimiento dinámico de manera tal que las partículas sólidas se comportan como un líquido (es decir, un líquido o gas).

- 35 Por el término "sensible al cizallamiento" se entiende un material que experimenta un cambio de estructura tras la aplicación de una fuerza de cizallamiento, particularmente fuerzas de cizallamiento sometidas al material en cuestión durante la carrera de dosificación en máquinas de llenado comunes, resultando tal en el manchado de una o más superficies, típicamente tal fuerza de cizallamiento (es decir, la fuerza a la que se produce dicho cambio de estructura) aplicada al material es menor que 0,08N, preferentemente mayor que 0N a 0,05N, más preferentemente de 0,02N a 0,05N.

- 40 Por el término "particulado múltiple", se entiende una forma de dosificación que comprende una multiplicidad de partículas sustancialmente individuales, típicamente cada una de las cuales tiene forma sustancialmente esférica, cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil pretendida de un fármaco en cuestión. Las partículas tienen generalmente un diámetro medio de aproximadamente 40 a aproximadamente 3000  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , y mucho más preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ .

- 45 Por el término "pélet", se entiende una aglomeración de particulados múltiples en partículas más grandes, típicamente de forma variable (de sustancialmente esférica o ovoidal a paralelepípeda), teniendo generalmente un tamaño medio de partícula (o diámetro medio) de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a 5000  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 3000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2500  $\mu\text{m}$ , even más preferentemente de aproximadamente 800  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ , mucho más preferentemente de aproximadamente 900  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ .

- 50 Por el término "particulado múltiple de lípidos", se pretende un particulado múltiple que comprende uno o más lípidos

(generalmente como matriz lipídica) y que típicamente atiende a manchar y aglomerarse con la aplicación de cizallamiento. El complejo particulado múltiple de lípidos en el presente documento puede tener una temperatura de fusión,  $T_m$ , de típicamente de 15°C a 75°C, preferentemente de 15°C a 45°C, más preferentemente de 15°C a menos que 45°C, y típicamente temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , de típicamente 10°C a 65°C, preferentemente de 15°C a 40°C, más preferentemente de 15°C a menos que 40°C. La relación de  $T_m/T_g$  es típicamente mayor que 1, preferentemente de mayor que 1 a 2, más preferentemente de mayor que 1 a menor que 2, más preferentemente de mayor que 1 a 1,5.

Se describirán ahora diversas realizaciones para proporcionar una comprensión general de los principios de la estructura, función, fabricación y uso de artículos de forma de dosificación y métodos descritos en el presente documento. Se ilustran más ejemplos de estas realizaciones en las figuras adjuntas. Los expertos en la técnica entenderán inmediatamente que las características descritas o ilustradas en conexión con una realización ilustrativa se pueden combinar con las características de otras realizaciones ilustrativas sin la generalización a partir de la presente descripción.

### El aparato

En su forma básica (como se muestra en la Fig.1 a Fig. 6), el aparato de la presente divulgación comprende: un depósito 3 para contener una cantidad de material particulado sólido 2, que típicamente consiste en un particulado múltiple como se describe en el presente documento; una unidad de dosificación 4 que comprende una posición de recolección de dosis A para recolectar una dosis predeterminada de dicho material particulado sólido 2 de dicho depósito 3, y una posición de liberación de dosis B para liberar dicho material particulado sólido 2 en dicho uno o más recipientes (no mostrado), preferentemente artículos de forma de dosificación oral, más preferentemente cápsulas duras de dos piezas; una unidad de manipulación de recipientes 5 para retener dicho uno o más recipientes, dispuesta para alinear al menos periódicamente, preferentemente siguiendo un movimiento continuo de los mismos, al menos uno de uno o más recipientes con dicha unidad de dosificación 4 cuando está en dicha posición de liberación de dosis B; y opcionalmente una unidad de cierre de recipiente (no mostrada) para cerrar dichos uno o más recipientes una vez llenados con dicho material particulado sólido 2. La unidad de dosificación 4 que comprende una o más cámaras de dosificación 6 dispuestas para desplazarse con respecto a dicho depósito 3, y/o viceversa, a lo largo de un eje perpendicular Y de tal manera que al menos una porción de dicha/s cámara/s 6 es capaz de quedar inmersa en, y salir de, dicho material particulado sólido 2 al menos cuando dicha unidad de dosificación 4 está en dicha posición de recolección de dosis A. El depósito que está dispuesto para impartir un estado similar a un fluido a dicho material particulado sólido 2, manteniendo las partículas en movimiento dinámico de tal manera que las partículas sólidas se comportan como un fluido, al menos durante la duración de dicho desplazamiento y preferentemente en continuo funcionamiento durante la operación del aparato, típicamente de tal manera que el material particulado sólido 2 está en un estado no comprimido (o no compactado) durante el desplazamiento de la/s cámara/s 6 en y fuera del material particulado sólido 2. Una ventaja de tal disposición es que las tensiones de cizallamiento locales se reducen durante el movimiento de desplazamiento en interfaz de cámara/s/material particulado sólido, evitando así transiciones de fase y/o manchas de materiales sensibles al cizallamiento que pueden resultar en la obstrucción del aparato y/o variación de la dosis. Otra ventaja es que los pélets pueden dosificarse con precisión sin el riesgo de aplastar y dañar su forma como ocurriría durante la dosificación por compactación, permitiendo así que ciertos beneficios de biodisponibilidad se mantengan con materiales diseñados y fabricados para tener una determinada forma y tamaño de partícula. Otra ventaja es que la determinación de la dosis puede ser sustancialmente menos afectada por la variabilidad en la densidad de empaquetamiento del material a dosificar y la profundidad de inmersión de la/s cámara/s.

El depósito 3 puede comprender un lecho fluidizado, en el que se inyecta un fluido desde una superficie inferior 7 del depósito 3 hacia arriba, para proporcionar suficiente turbulencia para mantener el material particulado sólido 2 en un estado de flujo libre y no aglomerado, preferentemente en el que dicho fluido es un gas. La superficie inferior 7 puede estar inclinada (es decir, en un ángulo P desde un plano perpendicular al eje Y), preferentemente dicha superficie 7 inclinada hacia abajo hacia una región próxima a la/s cámara/s 6. Se ha descubierto que esto mejora y maximiza la fluidización de las partículas en la región próxima a la/s cámara/s durante el desplazamiento de recolección de dosis de la/s cámara/s en las partículas en el depósito. La superficie inferior 7 del depósito 3 puede comprender un distribuidor de fluido 8 dispuesto para distribuir uniformemente el fluido sobre sustancialmente toda la superficie inferior, preferentemente el distribuidor de fluido 8 que comprende o que consiste en una membrana porosa. Dicha disposición tiene la ventaja de asegurar que todo el contenido del depósito se mantiene en un estado similar a un fluido.

Durante la inmersión, emersión y posiciones que siguen a la posición de liberación de dosis de la/s cámara/s 6, una dosis dada de dicho material 2 se retiene típicamente en la/s cámara/s de dosificación 6 por una fuerza similar al vacío generada por una fuente de baja presión en comunicación fluida con dicha cámara/s de dosificación 6, siendo dicha fuerza en forma de vacío generalmente mayor o igual a una fuerza gravitatoria que actúa sobre dicha dosis de dicho material particulado sólido 2. Una ventaja de tal disposición es que una cantidad de material puede ser succionada y retenida sustancialmente independientemente de la profundidad de inmersión de la/s cámara/s durante la etapa de inmersión.

La unidad de dosificación puede comprender un empujador 9 para cada una de las cámaras de dosificación 6,

estando el empujador dispuesto para deslizarse dentro de dicha cámara de dosificación 6 a lo largo de un plano sustancialmente paralelo al eje Y; típicamente en el que la profundidad  $d$  del empujador puede ser ajustada dependiendo de la dosis objetivo deseada de material particulado sólido 2 para ser entregado a uno o más recipientes. En las realizaciones en las que está presente una pluralidad de cámaras de dosificación 6, la profundidad  $d$  de la pluralidad de empujadores 9 es simultáneamente ajustable típicamente por un miembro de ajuste de profundidad (no mostrado) acoplado a cada dicho empujador 9. El miembro de ajuste de profundidad puede estar dispuesto para desplazar simultáneamente los empujadores incluso cuando el aparato está en funcionamiento. El ajuste de profundidad de los empujadores puede ser automatizado o manual, preferentemente automatizado por acoplamiento del miembro de ajuste de profundidad con un accionamiento y preferentemente una escala de dosificación. De este modo se genera una dosis predeterminada de material por el volumen de la/s cámara/s determinado por el área superficial de su sección transversal fija (en un plano perpendicular al eje Y) y la profundidad del empujador  $d$  ajustada.

La profundidad  $d$  del empujador puede ser directamente proporcional a dicha dosis diana deseada; preferentemente el empujador 9 es capaz de empujar el material particulado sólido fuera de dicha/s cámara/s 6 durante al menos una porción de un movimiento de deslizamiento, típicamente un movimiento hacia abajo o carrera en una dirección hacia un orificio 10 de dicha cámara/s 6 generalmente cuando la unidad de dosificación 4 está en la posición de liberación de dosis. Dicho movimiento de deslizamiento puede ser sustancialmente simultáneo a un corte en la fuente bajo presión que detiene la fuerza de succión (es decir, fuerza similar al vacío). Esto tiene la ventaja de liberar de forma fiable y suave la dosis en el recipiente sin compactar dicho material.

El empujador 9 puede tener una forma similar a un tubo que comprende en un extremo del mismo un tapón de partículas 11, típicamente en forma de malla, dimensionado de tal manera que impida el paso del material particulado sólido a través de dicho empujador pero permitiendo que un fluido, típicamente gas fluya a través del mismo. El empujador 9 puede estar dispuesto para estar en comunicación fluida con la/s cámara/s 6 de manera tal que un gas puede fluir a través de dicho empujador 9 dentro de dicha cámara, y/o viceversa, y típicamente en el que el empujador 9 está en comunicación fluida con una fuente bajo presión.

En una realización, el aparato comprende un sistema de calibración (no mostrado) que puede comprender una unidad de procesamiento, una unidad de detección, que típicamente comprende uno o más sensores de posición próximos a uno o más empujadores o el miembro de ajuste y una unidad de pesaje. El sistema de calibración se puede disponer para determinar la profundidad  $d$  del empujador para proporcionar una cantidad predeterminada de dosis. El sistema de calibración puede estar dispuesto con un bucle de realimentación para ajustar automáticamente la profundidad del empujador en base a la dosis diana deseada. Preferentemente la unidad de procesamiento está dispuesta para calcular la densidad aparente del particulado múltiple que se dosifica típicamente procesando señales recibidas de la unidad de detección (proporcionando la posición del empujador para dar la distancia  $d$  y por lo tanto el volumen medido) y la unidad de pesaje (proporcionando el peso, típicamente en gramos, de la cantidad de particulado múltiple que encaja dentro de dicho volumen) y calcular la nueva distancia  $d$  requerida para proporcionar una dosis diana. Una ventaja de tal sistema es que se puede conseguir una dosificación precisa sin comprimir/compactar el particulado múltiple y, por lo tanto, tal exactitud se puede expandir a un intervalo más amplio de materiales tanto en forma pulverulenta como no pulverulenta. Sin desear estar limitado por la teoría, se considera que una dosis consistente y precisa puede ser suministrada por mediciones efectivas de densidad aparente como se describe anteriormente, aprovechando el comportamiento de empaquetamiento muy consistente de particulados múltiples fluidizados en un volumen dado.

En una realización, el depósito 3 o la unidad de dosificación 4 comprende uno o más, preferentemente una pluralidad de niveladoras de cámara dosificadora (también referidas en el presente documento como raspadores) 12 dispuestas para eliminar cualquier material particulado sólido que se asiente sobre una superficie exterior 13, y/o próximo a un orificio 10, de dicha cámara de dosificación 6 una vez que las cámaras de dosificación han emergido de dicho material particulado sólido. Cada cámara 6 puede tener al menos un nivelador de cámara de dosificación designado 12 de tal manera que al menos durante el movimiento de dicha unidad de dosificación desde dicha posición de recolección de dosis a dicha posición de liberación de dosis preferentemente justo después de que se salga la cámara 6 del material y todavía esté situada sobre dicho depósito, la cámara 6 es raspada por el respectivo nivelador de cámara de dosificación 12. Esto puede traer ventajas tales como una mayor exactitud de la dosis mediante una eliminación más completa de residuos de material que pueden surgir debido a la fuerza similar al vacío que succiona el material en la cámara, así como la reducción de la contaminación de partes del aparato.

El/los raspador/es 12 pueden estar en voladizo desde una porción del depósito 3 y/o unidad de dosificación 4 y/o soporte (17) y puede tener una superficie sobresaliente (22) próxima a su vértice para formar una forma seleccionada entre semicircular, semielíptica, rectilínea y combinaciones de las mismas. Cuando la superficie sobresaliente 22 es semicircular, semielíptica o combinaciones, el radio efectivo  $r$  puede ser de 3 a 12 mm, preferentemente de 6 a 10 mm. Cuando la superficie sobresaliente 22 es rectilínea, el ángulo efectivo  $a$  puede ser de  $20^\circ$  a  $90^\circ$ , preferentemente de  $40^\circ$  a  $60^\circ$ . En el caso de la combinación de semicircular/semi-elíptica y rectilínea, el radio efectivo  $r$  puede ser de 4 a 11 mm, y el ángulo efectivo  $a$  puede ser de  $25^\circ$  a  $80^\circ$ . Dicha disposición mejora la eficacia de la eliminación de material en exceso y, por lo tanto, contribuye a una menor variación de relleno adicional.

En una realización, al menos una porción de la unidad de dosificación está dispuesta para girar alrededor de un eje paralelo al eje perpendicular Y, o trasladarse a lo largo de un eje perpendicular al eje Y, de la posición de recolección de dosis A a la posición de liberación de dosis B, preferentemente dicha rotación es sustancialmente continua. Tal movimiento es típicamente de la posición de recolección de dosis a la posición de la liberación de dosis, ya sea en un movimiento hacia adelante y hacia atrás o en una rotación continua en sentido horario o antihorario alrededor del eje Y. Típicamente, dicha porción de la unidad de dosificación está comprendido por uno o más casetes móviles 14, preferentemente una pluralidad de casetes 14, dispuestos para moverse alternativamente entre la posición de recolección de dosis A y la posición de liberación de dosis B.

En una realización, cada cámara de dosificación 6 en la unidad de dosificación comprende un ventilador de descontaminación de cámara 15 dispuesto para disparar un primer soplo de fluido, típicamente un gas tal como el aire, a través de la cámara de dosificación para eliminar cualquier residuo de material particulado sólido de la cámara de dosificación 6, el que dicho sopladador 15 está dispuesto para disparar dicho soplo después de que la dosis de material particulado sólido haya sido entregada a los uno o más recipientes típicamente una vez que el empujador se retrae a al menos su posición inicial, teniendo la ventaja de maximizar la dinámica del fluido de tubería y mejorar la limpieza de la/s cámara/s contaminada/s, preferentemente en el que cada sopladador de descontaminación de cámara 15 comparte la misma fuente de soplado típicamente en forma de una bomba de gas. Una ventaja de tal disposición es reducir aún más los riesgos de obstrucción y aumentar la vida útil de las piezas antes de la limpieza y/o la sustitución.

En una realización, cada cámara de dosificación 6 en la unidad de dosificación comprende un sopladador de liberación de dosis 16 dispuesto para accionar un segundo soplo de fluido, típicamente un gas a través de la cámara de dosificación para liberar una dosis predeterminada de material particulado sólido de la cámara de dosificación, típicamente dicho sopladador de liberación de dosis 16 esta dispuesto para accionar dicho soplo de fluido sustancialmente en forma simultánea a un corte en una fuente bajo presión que retiene dicho material particulado sólido dentro de la cámara de dosificación 6 contra la gravedad y/o deslizando el empujador 9, típicamente la fuerza de soplo generada por el sopladador de liberación de dosis 16 es menor que la fuerza de soplado generada por el sopladador de descontaminación de cámara 15. En una realización, el sopladador de liberación de dosis 16 y el sopladador de descontaminación de cámara puede ser el mismo componente dispuesto para liberar dos presiones diferentes de gas. Preferentemente el accionador es cronometrado para ser cuando la unidad de dosificación esté en la posición de liberación de dosis.

En una realización, el aparato en el presente documento comprende un medio de verificación de dosis (no mostrado) para determinar si los recipientes llenados son llenados hasta la cantidad deseada, y sino para proporcionar una señal a un medio de rechazo (no mostrado) para rechazar dicho recipiente. Similarmente, el aparato en el presente documento puede comprender medios para detectar si falta un depósito de la unidad de manipulación de recipientes y está dispuesto de tal manera que, si falta un recipiente, impide que la unidad de dosificación libere una dosis en el lugar respectivo cuando está en la posición de liberación de dosis.

En una realización, al menos una porción de la unidad de dosificación 4 está acoplada, típicamente en forma rotatoria a un soporte 17; donde el soporte 17 además comprende un dispositivo de convergencia de dosis 18 dispuesto entre la unidad de retención de recipiente (también referida en el presente documento como unidad de manipulación de recipientes) 5 y una o más cámaras de dosificación 6 a lo largo del eje perpendicular Y; donde dicho dispositivo de convergencia 18, dicha unidad de retención de recipiente 4 y dicha/s cámara/s de dosificación 6 están alineados entre sí a lo largo de dicho eje Y, preferentemente solamente, cuando dicha unidad de dosificación 4 está en la posición de liberación de dosis B; preferentemente el dispositivo de convergencia de dosis 18 comprende uno o más conductos sustancialmente con forma de embudo 19 en el que cada dicho conducto 19 está dispuesto para alinearse con cada una de dicha/s cámara/s de dosificación 6 y cada uno de dichos recipientes en la unidad de retención de recipiente 5 a lo largo de dicho eje Y, preferentemente solamente, cuando dicha unidad de dosificación 4 está en la posición de liberación de dosis B de tal manera que se permite que el material particulado sólido fluya o caiga de dicha/s cámara/s de dosificación 6 a través de dicho/s conducto 19 y dentro de dichos recipientes para llenar dichos recipientes. Esta disposición tiene la ventaja de que se reduce el riesgo de que el material se libere fuera del recipiente (es decir, sea perdido por el recipiente) y de que los recipientes estén situados a una distancia de la línea central de las cámaras (paralela al eje Y) en una dirección perpendicular a dicho eje Y (que se incrementa particularmente incrementando la inclinación de una de las superficies de los conductos en forma de embudo en un ángulo mayor en comparación con las superficies restantes de la misma), permitiendo el uso de tales unidades en una disposición de tipo carrusel.

En una realización, el aparato comprende una tolva 20 acoplada a un unidad de llenado de depósito 21 para llenar el depósito 3 con una cantidad constante de material particulado sólido, preferentemente donde la unidad de llenado 21 está acoplada a un mecanismo de accionamiento (no mostrado) para impartir el desplazamiento de la misma (preferentemente en un movimiento hacia arriba/hacia abajo a lo largo del eje Y) para proporcionar flujo de una cantidad de material particulado sólido dentro de dicho depósito 3, esta disposición puede minimizar las fuerzas de cizallamiento aplicadas al material, siendo esta última particularmente deseable para particulados sensibles al cizallamiento. En esta realización, un sensor 29 puede estar comprendido próximo al depósito 3 para medir la altura del material particulado sólido en el depósito 3 y puede estar dispuesto para impartir una primera señal cada vez que dicha altura esté por debajo de un valor predeterminado para activar el mecanismo de accionamiento, e impartir una

segunda señal cada vez que dicha altura esté por encima de un valor predeterminado, para desactivar el mecanismo de accionamiento. El mecanismo de accionamiento puede estar dispuesto para impartir a dicha unidad de llenado de depósito 21 un desplazamiento hacia arriba/hacia abajo en una dirección sustancialmente paralela al eje Y y la superficie inferior de la unidad de llenado de depósito puede formar un ángulo con respecto a una posición horizontal (El plano horizontal es perpendicular al eje Y) para facilitar el flujo de material hacia el depósito 3. Dicha disposición asegura el mantenimiento del depósito 3 al nivel de llenado deseado minimizando al mismo tiempo las fuerzas de cizallamiento sobre el material particulado, donde se ha descubierto que el movimiento hacia arriba y abajo es particularmente beneficioso en la reducción de la fuerza de cizallamiento contra otros movimientos.

En una realización, el aparato en el presente documento Pueden incorporarse en una máquina de llenado de tipo carrusel 23 (figura 7). La máquina 23 puede comprender una torreta giratoria o carrusel que define al menos una línea circular L para el manejo de los recipientes y que está equipada con una pluralidad de estaciones operativas para procesar los recipientes. Preferentemente, la máquina 23 tiene dos líneas de manipulación de recipientes L adyacentes e idénticos, separadas a lo largo de un eje vertical (siendo el eje vertical perpendicular al plano de rotación a lo largo de la línea circular L) que corren sustancialmente paralelas entre sí (preferentemente una línea de manipulación para procesamiento de tapas de cápsulas y la otra para procesar cuerpos de cápsula).

Las estaciones de operación comprenden típicamente: al menos una estación 24 para alimentar los recipientes en una configuración cerrada, vacía, es decir, unidos entre sí pero vacíos; una estación de apertura 25 que puede comprender una unidad de apertura, donde los recipientes se abren y se separan en al menos dos componentes, preferentemente tapas de cápsula y cuerpos de cápsula, para formar dos filas separadas de recipientes abiertos; una estación 26 para alimentar y dosificar el material particulado que va a ser vertido en los recipientes, preferentemente cuerpos de cápsula, donde dicha estación comprende un aparato como se describe en el presente documento; opcionalmente una estación 27 de alimentación y dosificación de material líquido que se debe verter en los recipientes, donde dicha estación comprende un aparato de llenado de líquido; opcionalmente una estación (no mostrada) para insertar una cápsula dentro de los recipientes, por ejemplo para formar una cápsula en forma de dosificación de cápsula; una estación 28 para dosificar los recipientes (que pueden o no ser incorporados adicionalmente en el aparato descrito en el presente documento dependiendo de la naturaleza del proceso deseado), preferentemente acoplado telescópicamente la tapa de la cápsula sobre el cuerpo de la cápsula; y, por último, una estación de salida (no mostrada) para descargar los recipientes.

Los recipientes en el presente documento pueden estar hechos de, o consistir en, un material ingerible, que comprende materiales seleccionados del grupo que consiste en gelatina, uno o más polisacáridos, preferentemente pululano; hidrogeles no iónicos, preferentemente celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y mezclas de los mismos. Los materiales más preferidos son gelatina y/o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los artículos de dosificación en el presente documento pueden ser moldeados sin inyección, y preferentemente hechos mediante un proceso de moldeo por inmersión. Este último garantiza velocidades de producción y rentabilidad elevadas. También pueden usarse otros materiales, como reconocerán los expertos en la técnica, incluyendo éteres de celulosa, tales como almidones (por ejemplo almidón de maíz ceroso, dextrina de tapioca y sus derivados), carragenano y polímeros o copolímeros de ácidos (met)acrílicos y derivados de los mismos.

Típicamente, los recipientes están en forma de cápsulas duras de dos piezas que comprenden las partes de tapa y cuerpo que pueden tener forma sustancialmente tubular y cada uno comprende una abertura simple.

#### 40 **El material particulado sólido**

El material particulado sólido 2 puede consistir en particulados múltiples típicamente seleccionados del grupo que consiste en pélets, particulados múltiples de lípidos, y mezclas de los mismos.

Los particulados múltiples pueden comprender uno o más fármacos, proporcionando ejemplos de fármacos adecuados en los siguientes pasajes.

45 Los particulados múltiples pueden comprender además materiales opcionales seleccionados del grupo que consiste en deslizantes, colorantes y tinturas, espesantes, agentes estructurantes, tensioactivos, y similares. En cualquier caso, todos estos materiales opcionales son preferentemente ingeribles.

Los pélets en el presente documento pueden estar recubiertos o sin recubrimiento. La naturaleza del recubrimiento dependerá de la aplicación específica pretendida. Se pueden usar recubrimientos adecuados en la técnica, tales como recubrimiento de azúcar. Los pélets son preferentemente coloreados, en los que todos pélets son del mismo color o colores diferentes.

55 Los particulados múltiples de lípidos (LMP) típicamente comprenden uno o más lípidos como matriz lipídica, preferentemente una matriz lipídica hidrófoba, que típicamente comprenden un material activo (siendo el fármaco/medicamento respectivo), un material de matriz y opcionalmente uno o más materiales excipientes (tal como talco, ácidos grasos no neutralizados, agentes activos neutralizantes, formadores de poros, co-especies volátiles y mezclas). La matriz lipídica puede comprender una o más de: una mezcla de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos que tienen un número de carbonos que varía de C<sub>6</sub> a C<sub>40</sub>; ésteres de ácidos grasos que tienen un número de carbonos que varía de C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> con etilenglicol o propilenglicol; una mezcla de triglicéridos que tiene una

longitud de cadena media; y/o una mezcla de glicéridos con un número de carbonos que varía de C<sub>18</sub> a C<sub>24</sub> y/o ceras (típicamente con punto de fusión T<sub>m</sub> por debajo de 70 °C), aceites, alcoholes de cadena larga, ésteres de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de los mismos y/o glicerol que contienen alquilo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y mezclas de los mismos; y mezclas de los mismos.

- 5 Se entiende sin embargo que otros materiales que conducen a propiedades físicas de partículas difíciles de manejar similares pueden utilizarse adecuadamente en el aparato y en los procesos descritos en el presente documento. Algunos ejemplos de partículas adecuadas que pueden usarse en el presente documento se describen en los documentos PCT/IB2014/000463, EP1030687B1, EP1827382B1, US7.625.507, US7.736.672 y EP1691787B1.

- 10 Los LMP descritos en el presente documento son aquellos que generalmente tienden a manchar y/o aglomerarse con la aplicación de cizallamiento. Esto se debe a las propiedades físicas de tales materiales que son altamente sensibles al cizallamiento y temperatura. Se ha descubierto que estos materiales se aglomeran en una sustancia similar a la mantequilla, particularmente durante las etapas de dosificación en máquinas de llenado estándar en la técnica, lo que resulta en una dosificación inconsistente, obstrucción de las partes de la máquina y negación adicional de algunos de los beneficios de biodisponibilidad del diseño de LMP específico. Sorprendentemente, sin embargo, utilizando el nuevo aparato desarrollado y el proceso descrito, se supera este problema y se hace posible el llenado automático continuo y confiable de las formas de dosificación con tales LMP.

- 15 Los fármacos (es decir, medicamentos) adecuados para su uso en las formas de dosificación descritas en el presente documento pueden adoptar cualquier forma y ser para cualquier tratamiento de un sujeto humano o animal. Esto incluye no sólo compuestos farmacéuticos sino también suplementos dietéticos tales como vitaminas, minerales y similares.

El fármaco puede estar en un estado seleccionado entre sólido o líquido, preferentemente sólido, a temperatura ambiente y presión atmosférica, y comprende uno o más compuestos activos.

Los compuestos adecuados para el suministro de la descripción incluyen, pero no se limitan a, formas particuladas, en polvo, cerosas, líquidas, y/o de pélets de los siguientes:

- 25 a) productos farmacéuticos (también llamados activos farmacéuticos) tales como betametasona, ácido tióctico, sotalol, salbutamol, norfenefrina, silymahn, dihidroergotamina, buflomedil, etofibrato, indometacina, oxazepam, acetildigitoxinas, piroxicam, halopendol, mononitrato de isosorbida, amitriptilina, diclofenac, nifedipina, verapamilo, piritinol, nitrendipina, doxiciclina, bromhexina, metilprednisolona, clonidina, fenofibrato, alopurinol, pirenzepina, levotiroxina, tamoxifeno, metildigoxina, o-(B-hidroxietyl)-rutosida, propicilina, aciclovirmononitrato, paracetamolol, naftidrofurolo, pentoxifilina, propafenona, acebutolol, 1-tiroxina, tramadol, bromocriptina, loperamida, cetofineno, fenoterol, ca-dobesilato, propanolol, minociclina, nicergolina, ambroxol, metoprolol, B-sitosterina, enalaprilhidro genmaleat, bezafibrato, dinitrato de isosorbida, galopamil, xantolnicotinato, digitoxina, flunitrazepam, benciclano, depantenol, pindolol, lorazepam, diltiazem, piracetam, fenoximetilpenicilina, furosemida, bromazepam, flunarizina, eritromicina, metoclo-pramida, acemetacina, ranitidina, biperiden, metamizol, doxepina, dipotassiclorazetamina, tetrazepam, estramustinafosfato, terbutalina, captopril, maprotilina, prazosina, atenolol, glibenclamida, cefaclor, etilefrina, cimetidina, teofilina, hidromorfona, ibuprofeno, primidona, clobazam, oxaceprol, medroxiprogesterona, flecainida, Mg-pihdoxal-5-fosfateglutaminato, himicromona, etofilineclofibrato, vincamina, cinarizina, diazepam, cetoprofeno, flupentixol, molsidomina, glibornuhde, dimetindeno, melperona, soquinolol, dihidrocodeína, clometiazol, clemastina, glisoxépida, kallidinas, oxifedina, baclofeno, carboximetilcistisina, tiorredoxina, betahistina, 1-triptofano, mirtol, bromelaína, prenilamina, salazosulfapiridina, astemizol, sulpirida., benzerazida, dibenzepina, ácido acetilsalicílico, miconazol, nistatina, cetoconazol, picosulfato sódico, colestiramat, gemfibrozil, rifampina, fluocortolona, mexiletina, amoxicilina, terfenadina, ácido mucopolisacárido polisulfúrico, triazolam, mianserina, tiaprofensaur, ameziniummetilsulfato, mefloquina, probucol, quinidina, carbamazepina, Mg-1-aspartato, penbutolol, piretanida, amitriptilina, caproterona, valproinato de sodio, mebeverina, bisacodilo, ácido 5-amino-salicílico, dihidralazina, magaldrato, fenprocumona, amantadina, naproxeno, carteolol, famotidina, metildopa, auranofina, estriol, nadolol, levomepromazina, doxorubicina, medofenoxato, azatioprina, flutamida, norfloxacin, fendilina, prajmaliumbitartrato, escina acromicina, anipamil, benzocaína, [Beta]-caroteno, cloranfenicol, clordiazepoxid, clormadinoneacetato, clorotiazida, cinnarizina, clonazepam, codeína, dexametasona, dicumarol, digoxina, drotaverina, gramicidina, griseofulvina, hidrocortotiazida hexobarbital, hidrocortisona, hidroflumetiazida, cetoprofeno, lonetil, medazepam, mefrusida, metandrostenolona, sulfaperina, ácido nalidixico, nitrazepam, nitrofurantoína, estradiol, papaverina, fenacetina, fenobarbital, fenilbutazona, fenitoína, prednisona, reserpina, espirolactina, estreptomycin, sulfametoxazol, sulfametazina, sulfametoxazol, sulfametoxidiazinon, sulfametiazol, sulfosoxazol, testosterona, tolazamida, tolbutamida, trimetoprim, tirotricina, antiácidos, supresores de reflujo, antiflatulentos, antidopaminérgicos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, citoprotectores, análogos de prostaglandina, laxantes, antiespasmódicos, antidiarreicos, secuestradores de ácidos biliares, opioides, bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, glucósidos cardíacos, antiarrítmicos, nitratos, antianginosos, vasoconstrictores, vasodilatadores, inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores alfa, anticoagulantes, heparina, antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos, factor antihemofílico, fármacos hemostáticos, agentes hipolipidémicos, estatinas, hipnóticos, anestésicos, antipsicóticos, antidepresivos (incluidos los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamina oxidasa, sales de litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), antieméticos, anticonvulsivos, antiepilépticos, ansiolíticos,

- barbituratos, fármacos para trastornos, estimulantes (incluidas las anfetaminas), benzodiazepina, ciclopirrolona, antagonistas de dopamina, antihistamínicos, colinérgicos, anticolinérgicos, eméticos, cannabinoides, antagonistas de 5-HT, analgésicos, relajantes musculares, antibióticos, sulfá fármacos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, broncodilatadores, NSAID, fármacos antialérgicos, antitusivos, mucolíticos, descongestionantes, corticosteroides, antagonistas de receptores beta, anticolinérgicos, esteroides, andrógenos, antiandrogénos, gonadotropina, corticosteroides, hormonas de crecimiento, insulina, fármacos antidiabéticos (incluyendo sulfonilurea, biguanidimetformina y tiazolidinediona), hormonas tiroideas, fármacos antitiroideos, calcitonina, difosfonato, análogos de vasopresina, anticonceptivos, hormona estimuladora de folículos, hormona luteinizante, inhibidor de la liberación de gonadotropina, progestágeno, agonistas de la dopamina, estrógeno, prostaglandina, gonadorelina, clomifeno, tamoxifeno, di- etilstilbestrol, antimaláricos, antihelmínticos, amibicidas, antivirales, antiprotozoarios, vacunas, inmunoglobulina, inmunosupresores, interferón, anticuerpos monoclonales, y mezclas de los mismos;
- 5 b) vitaminas, por ejemplo, vitaminas liposolubles tales como vitaminas A, D, E y K, y vitaminas solubles en agua tales como vitamina C, biotina, folato, niacina, ácido pantoténico, riboflavina, tiamina, vitamina B6, vitamina B12, y mezclas de los mismos;
- 10 c) minerales tales como calcio, cromo, cobre, fluoruro, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio (incluyendo cloruro de sodio), zinc y mezclas de los mismos;
- d) suplementos dietéticos tales como hierbas u otros ingredientes botánicos, aminoácidos y sustancias tales como enzimas, tejidos de órganos, glandulares y metabolitos, así como concentrados, metabolitos, constituyentes, extractos de ingredientes dietéticos, y mezclas de los mismos;
- 20 e) ingredientes homeopáticos tales como los enumerados en la Farmacopea Homeopática del Servicio de Revisión de los Estados Unidos (HPRS), y mezclas de los mismos. Debe reconocerse, por supuesto, que HPRS se actualiza periódicamente y que la presente invención incluye ingredientes homeopáticos que pueden añadirse a HPRS; y mezclas en cualquier combinación de los anteriores

#### **Materiales de llenado opcionales**

- 25 Los recipientes pueden rellenarse adicionalmente con materiales de relleno opcionales que pueden estar en estado físico sólido o líquido, preferentemente líquido, durante y/o después del llenado (es decir, pueden ser líquidos a temperaturas que varían de 15°C a 70°C).

En realizaciones en las que los materiales de relleno opcionales consisten en líquidos, su llenado en recipientes se realiza en una estación de llenado específica próxima al aparato descrito en el presente documento.

- 30 El llenado de tales materiales puede llevarse a cabo antes o después, preferentemente después, del llenado del material de particulado múltiple descrito en el presente documento.

Los materiales de relleno opcionales adecuados se pueden seleccionar de aceites, tales como aceite vegetal como aceite de girasol, aceite de soja, aceite de arachida, aceite de semilla de colza, aceite de oliva; aceite de pescado, aceite de krill o similares, o excipientes comunes en la técnica.

#### **35 El proceso**

- El proceso para llenar recipientes pueden comprender las etapas, preferentemente secuenciales de; proporcionar un aparato como se describe en el presente documento; sumergir la/s cámara/s de dosificación 6 en el material particulado sólido 2 contenido en el depósito 3 con la unidad de dosificación 4 en la posición de recolección de dosis A; ajustar opcionalmente una fuente bajo presión dependiendo de la densidad, preferentemente la densidad aparente del material a llenar para regular una fuerza de succión; aplicar una fuerza de succión (es decir, fuerza similar al vacío) para retener una dosis predeterminada de dicho material particulado sólido 2 en dicha/s cámara/s de dosificación 6; hacer emerger la/s cámara/s de dosificación 6 de dicho material particulado sólido 2 contenido en el depósito 3; remover opcionalmente cualquier material particulado sólido en exceso 2 que se asiente sobre una superficie exterior 13, y/o próximo a un orificio 10, de dicha cámara/s de dosificación 6, preferentemente raspando dicha cámara/s de dosificación 6 con una o más niveladoras de cámara dosificadora 12; liberar dicha fuerza de succión, preferentemente simultáneamente a un desplazamiento de un empujador 9 dentro de dicha/s cámara/s de dosificación 6, para liberar dicha dosis de material particulado sólido en uno o más recipientes con la unidad de dosificación 4 en la posición de liberación de dosis B; y aplicar opcionalmente un soplo de fluido accionado por un soplador de descontaminación de cámara 15 después de que dicha dosis de material particulado sólido se entrega en dicho uno o más recipientes y típicamente sustancialmente simultáneamente a un movimiento de la unidad de dosificación 4 desde la posición de liberación de dosis B a la posición de recolección de dosis A.
- 40
- 45
- 50

Las dimensiones y valores divulgados en el presente documento no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos citados. En su lugar, a menos que se especifique lo contrario, cada dimensión de este tipo pretende significar tanto el valor recitado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodea ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como "40 mm" pretende significar "aproximadamente 40 mm" (es decir, cada valor en un intervalo práctico cercano a 40 mm).

55

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato (1) para dosificar material particulado sólido (2) en uno o más recipientes, comprendiendo el aparato (1):  
un depósito (3) para contener una cantidad de material particulado sólido (2);
- 5 una unidad de dosificación (4) que comprende una posición de recolección de dosis (A) para recolectar una dosis predeterminada de dicho material particulado sólido (2) de dicho depósito (3), y una posición de liberación de dosis (B) para liberar dicho material particulado sólido (2) en dicho uno o más recipientes;
- una unidad de manipulación de recipientes (5) para retener dicho uno o más recipientes, dispuesta para alinear al menos periódicamente al menos uno de uno o más recipientes con dicha unidad de dosificación (4) cuando está en dicha posición de liberación de dosis (B); y
- 10 opcionalmente una unidad de cierre de recipientes para cerrar dicho uno o más recipientes una vez llenados con dicho material particulado sólido (2);
- caracterizado porque la unidad de dosificación (4) comprende una o más cámaras de dosificación (6), donde las cámaras de dosificación (6) y/o el depósito (3) están dispuestos para desplazarse uno respecto del otro, a lo largo de un eje perpendicular (Y), de tal manera que al menos una porción de dicha/s cámara/s (6) es capaz de ser sumergida en y emergida de, dicho material particulado sólido (2) al menos cuando dicha unidad de dosificación (4) está en dicha posición de recolección de dosis (A), y en el que el depósito (3) está dispuesta para impartir un estado similar a un fluido a dicho material particulado sólido (2) manteniendo las partículas en movimiento dinámico de tal manera que las partículas sólidas se comportan como un fluido al menos durante la duración de dicho desplazamiento.
- 15
2. Un aparato (1) de acuerdo a la reivindicación 1 en el que el depósito (3) comprende un lecho fluidizado, en el que un fluido es inyectado desde una superficie inferior (7) del depósito (3) hacia arriba, para proporcionar suficiente turbulencia para mantener el material particulado sólido (2) en un estado libre y no aglomerado, preferentemente en el que dicho fluido es un gas.
- 25
3. Un aparato (1) de acuerdo a la reivindicación 2 en el que la superficie inferior (7) comprende un distribuidor de fluido (8) dispuesto para distribuir en forma uniforme el fluido sobre sustancialmente la superficie inferior completa, preferentemente donde el distribuidor de fluido (8) comprende o consiste en una membrana porosa, que preferentemente tiene un tamaño de poro promedio no mayor que 50  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 5  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10  $\mu\text{m}$  a 45  $\mu\text{m}$ .
- 30
4. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la dosis de material particulado sólido (2) es retenida en la/s cámara/s de dosificación (6) por una fuerza similar al vacío generada por una fuente bajo presión en comunicación fluida con dicha cámara/s de dosificación (6), siendo dicha fuerza similar al vacío mayor o igual a una fuerza gravitacional que actúa sobre dicha dosis de dicho material particulado sólido (2).
- 35
5. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la unidad de dosificación comprende un empujador (9) para cada una o más cámaras de dosificación (6), el empujador dispuesto para deslizarse dentro de dicha cámara de dosificación (6) a lo largo de un plano sustancialmente paralelo al eje (Y); típicamente en el que la profundidad del empujador (d) puede ser ajustada dependiendo de la dosis objetivo deseada del material particulado sólido (2) para ser entregada a uno o más recipientes, siendo la profundidad del empujador (d) directamente proporcional a dicha dosis diana deseada; preferentemente el empujador (9) es capaz de empujar el material particulado sólido (2) fuera de dicha/s cámara/s (6) durante al menos una porción del movimiento de deslizamiento, típicamente un movimiento descendente o carrera en dirección hacia un orificio (10) de dicha/s cámara/s (6); preferentemente el empujador (9) está en forma de tubo que comprende en un extremo del mismo un tapón de partícula (11), típicamente en forma de malla, dimensionado de tal manera que impida el paso del material particulado sólido (2) a través de dicho empujador (9); preferentemente en el que el empujador (9) está dispuesto para estar en comunicación fluida con la/s cámara/s (6) de manera tal que un gas puede fluir a través de dicho empujador (9) dentro de dicha cámara, y/o viceversa y típicamente en el que el empujador (9) está en comunicación fluida con una fuente bajo presión.
- 40
- 45
6. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que uno o más recipientes son artículos de forma de dosificación oral, preferentemente cápsulas duras de dos piezas.
- 50
7. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el depósito (3) o la unidad de dosificación (4) comprende una o más niveladoras de cámara dosificadora (12) dispuestas para eliminar cualquier material particulado sólido (2) que se asiente sobre una superficie exterior (13), y/o próximo a un orificio (10), de dicha cámara de dosificación (6) una vez que las cámaras de dosificación han emergido de dicho material particulado sólido (2).
- 55
8. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el material particulado

sólido (2) consiste en particulados múltiples seleccionados del grupo que consiste en pélets, particulados múltiples de lípidos, y mezclas de los mismos.

5 9. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que al menos una porción de la unidad de dosificación está dispuesta para girar alrededor de un eje paralelo al eje (Y), o trasladarse a lo largo de un eje perpendicular al eje (Y), de la posición de recolección de dosis (A) a la posición de liberación de dosis (B), preferentemente en el que dicha porción de la unidad de dosificación está comprendida por uno o más casetes móviles (14), preferentemente una pluralidad de casetes (14) dispuestos para moverse alternativamente entre la posición de recolección de dosis (A) y la posición de liberación de dosis (B).

10 10. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la unidad de dosificación (4) comprende un soplador de descontaminación de cámara (15) en comunicación fluida con cada cámara de dosificación (6) y dispuesto para accionar un primer soplo de fluido, típicamente un gas, a través de la cámara de dosificación para eliminar cualquier residuo de material particulado sólido de la cámara de dosificación (6), en el que dicho soplador (15) está dispuesto para accionar dicho soplo después de que la dosis de material particulado sólido ha sido entregada a uno o más recipientes, preferentemente en el que cada soplador de descontaminación de cámara (15) comparte la misma fuente de soplado típicamente en forma de una bomba de gas.

15 11. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la unidad de dosificación (4) comprende un soplador de liberación de dosis (16) en comunicación fluida con cada cámara de dosificación (9) y dispuesto para accionar un segundo soplo de fluido, típicamente un gas, a través de la cámara de dosificación para liberar una dosis predeterminada de material particulado sólido de la cámara de dosificación, típicamente dicho soplador de liberación de dosis (16) esta dispuesto para accionar dicho soplo de fluido sustancialmente en forma simultánea a un corte en una fuente bajo presión que retiene dicho material particulado sólido dentro de la cámara de dosificación (6) contra la gravedad, típicamente la fuerza de soplo generada por el soplador de liberación de dosis (16) es menor que la fuerza de soplo generada por el soplador de descontaminación de cámara (15).

20 12. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que al menos una porción de la unidad de dosificación (4) está acoplada en forma rotativa a un soporte (17); dond ele soporte (17) además comprende un dispositivo de convergencia de dosis (18) dispuesto entre la unidad de manipulación de recipientes (5) y una o más cámara/s de dosificación (6) a lo largo del eje perpendicular (Y); donde dicho dispositivo de convergencia (18), dicha unidad de manipulación de recipientes (5) y dicha cámara/s de dosificación(6) están sustancialmente alineados entre si a lo largo de dicho eje (Y), preferentemente solamente, cuando dicha unidad de dosificación (4) está en la posición de liberación de dosis (B); preferentemente el dispositivo de convergencia de dosis (18) comprende uno o más conductos sustancialmente con forma de embudo (19) en el que cada uno de dichos conductos (19) está dispuesto para alinearse con cada una de dichas cámaras de dosificación (6) y cada uno de los recipientes en la unidad de manipulación de recipientes (5) a lo largo de dicho eje (Y), preferentemente solamente, cuando dicha unidad de dosificación (4) está en la posición de liberación de dosis (B) de tal manera que se permite que el material particulado sólido fluya o caiga de dicha cámara/s de dosificación (6) a través de dicho/s conducto/s (19) y en dichos recipientes para llenar dichos recipientes.

25 13. Un aparato (1) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende una tolva (20) acoplada a una unidad de llenado de depósito (21) para llenar el depósito (3) con una cantidad constante de material particulado sólido (2), preferentemente estando la unidad de llenado (21) acoplada a un mecanismo de accionamiento para impartir el desplazamiento del mismo para proporcionar el flujo de una cantidad de material particulado sólido (2) dentro de dicho depósito (3).

30 14. Uso de un aparato de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes para llenar cápsulas duras de dos piezas con una dosis consistente de material particulado sólido (2), que tiene tendencia a manchar tras la aplicación de una fuerza de cizallamiento, sin que dicho aparato se obstruya con y/o por el material dicho sólido (2).

35 15. Un proceso para llenar uno o más recipientes con una dosis consistente de material particulado sólido (2), donde el proceso comprende las etapas, preferentemente secuenciales de;

proporcionar un aparato de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 13;

sumergir la/s cámara/s de dosificación (6) en el material particulado sólido (2) contenido en el depósito (3) con la unidad de dosificación (4) en la posición de recolección de dosis (A);

40 50 aplicar una fuerza de succión para retener una dosis predeterminada de dicho material particulado sólido (2) en dicha cámara/s de dosificación (6);

hacer emerger la/s cámara/s de dosificación (6) de dicho material particulado sólido (2) contenido en el depósito (3);

55 remover opcionalmente cualquier material particulado sólido en exceso (2) que se asiente sobre una superficie exterior (13), y/o próximo a un orificio (10), de dicha cámara de dosificación(s) (6), preferentemente raspando dicha/s cámara/s de dosificación (6) con una o más niveladoras de cámara dosificadora (12);

liberar dicha fuerza de succión, preferentemente en forma simultánea a un desplazamiento de un empujador (9) dentro de dicha cámara/s de dosificación(6), para liberar dicha dosis de material particulado sólido (2) en uno o más recipientes con la unidad de dosificación (4) en la posición de liberación de dosis (B); y

- 5 aplicar opcionalmente un primer sople de fluido accionado por un soplador de descontaminación de cámara (15) después de que dicha dosis de material particulado sólido (2) es entregada a dicho uno o más recipientes y típicamente sustancialmente en forma simultánea a un movimiento de la unidad de dosificación (4) de la posición de liberación de dosis (B) a la posición de recolección de dosis (A).

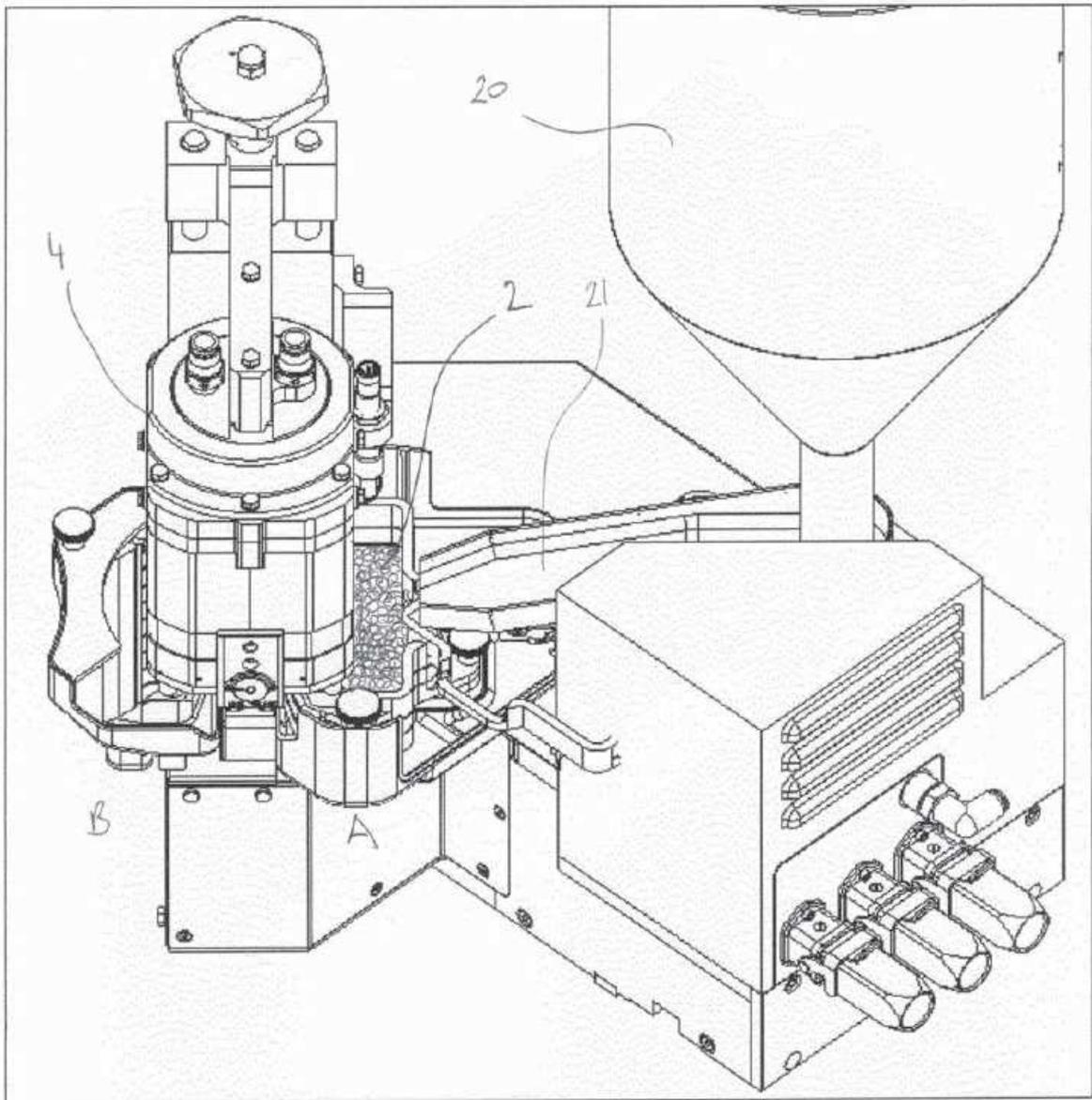


FIG. 1

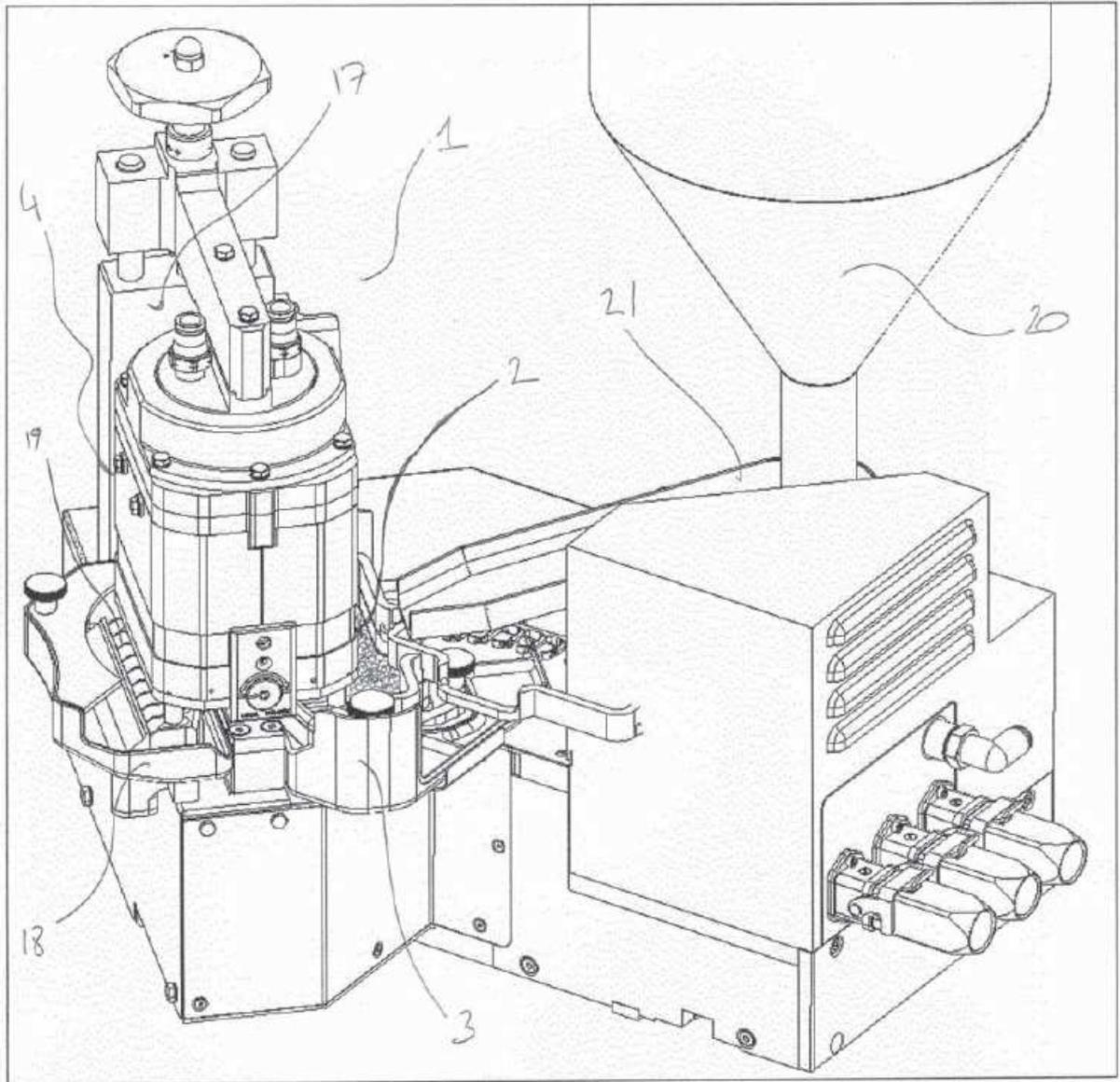


FIG. 2

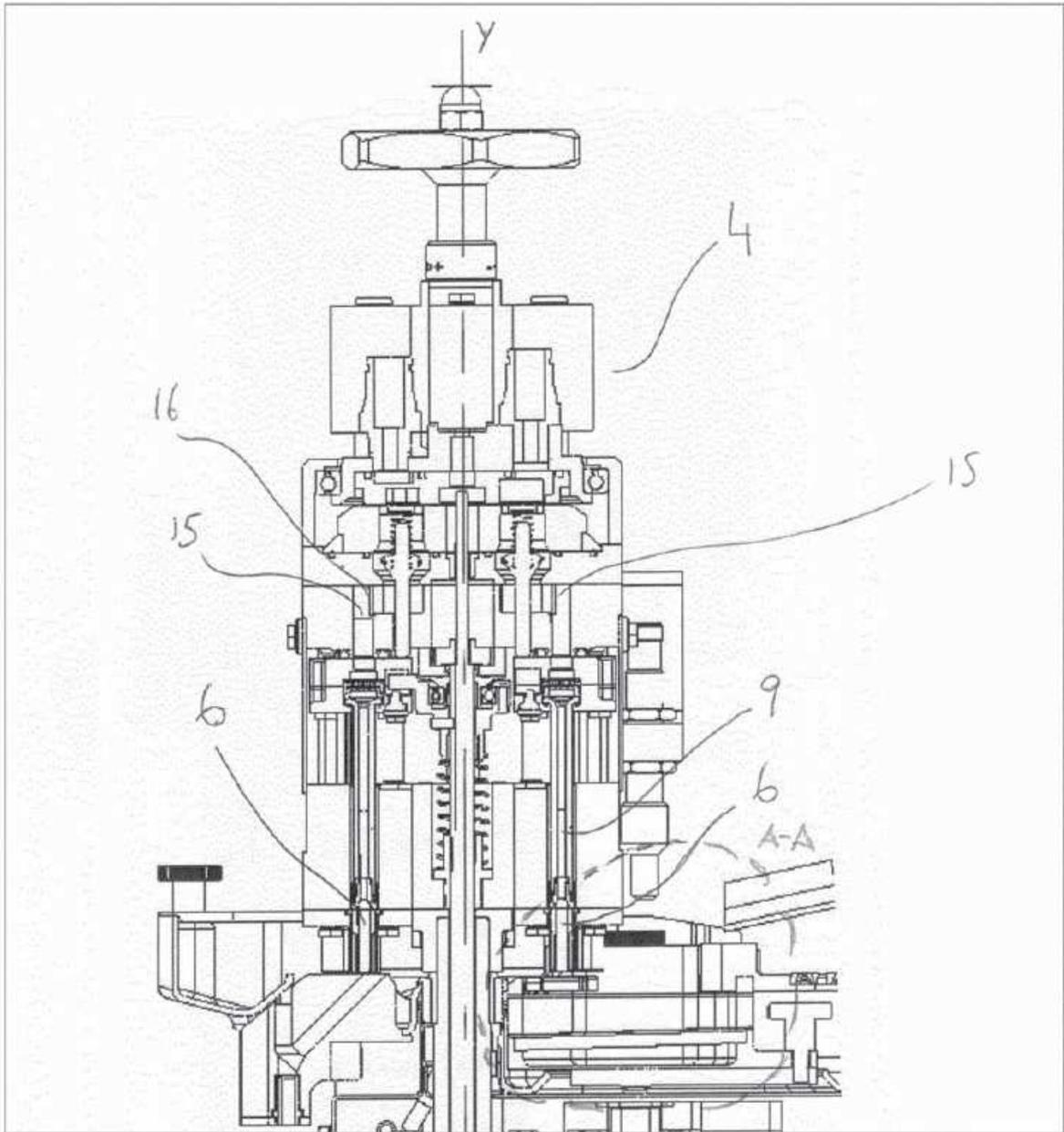


FIG. 3

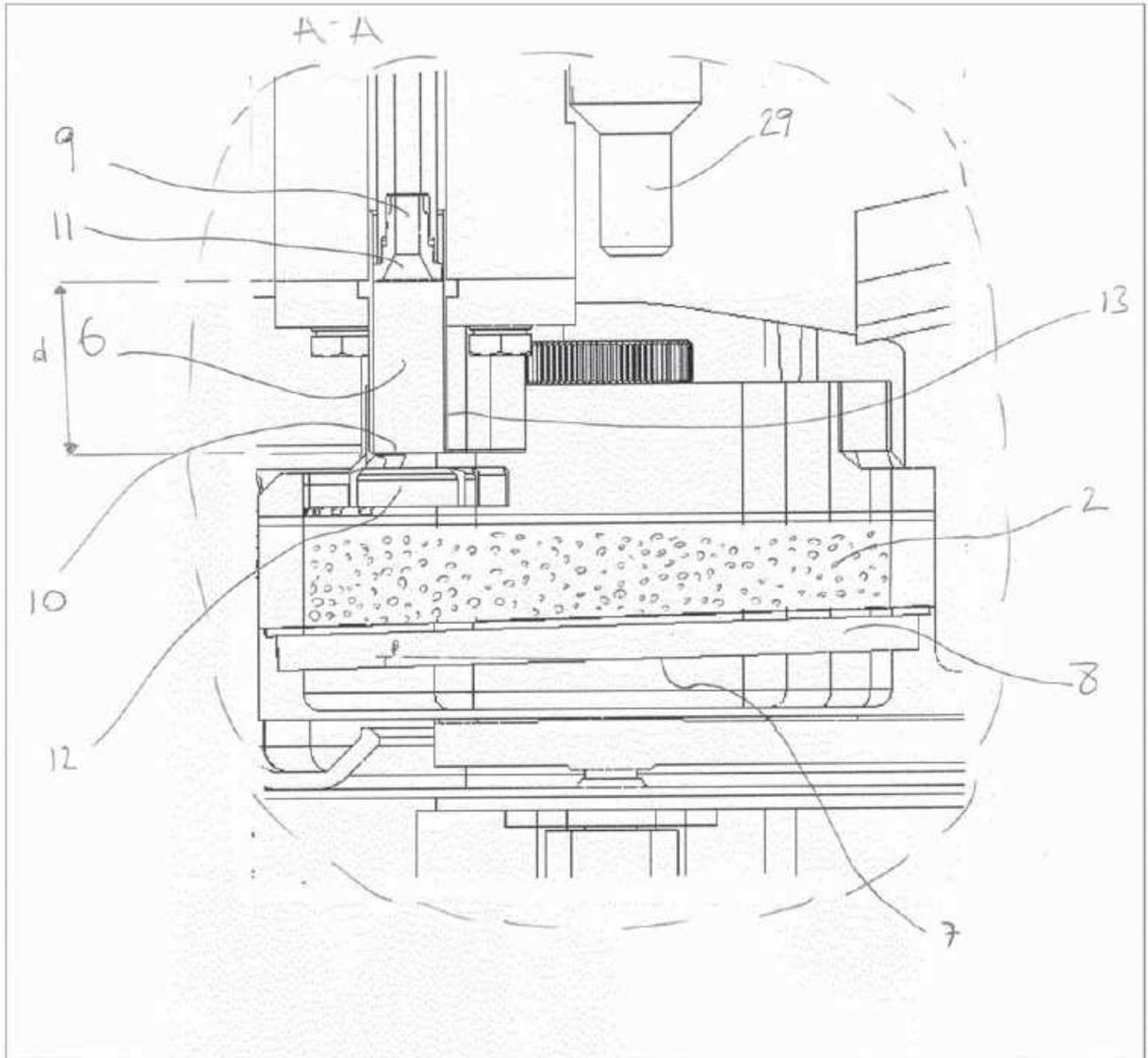


FIG. 4

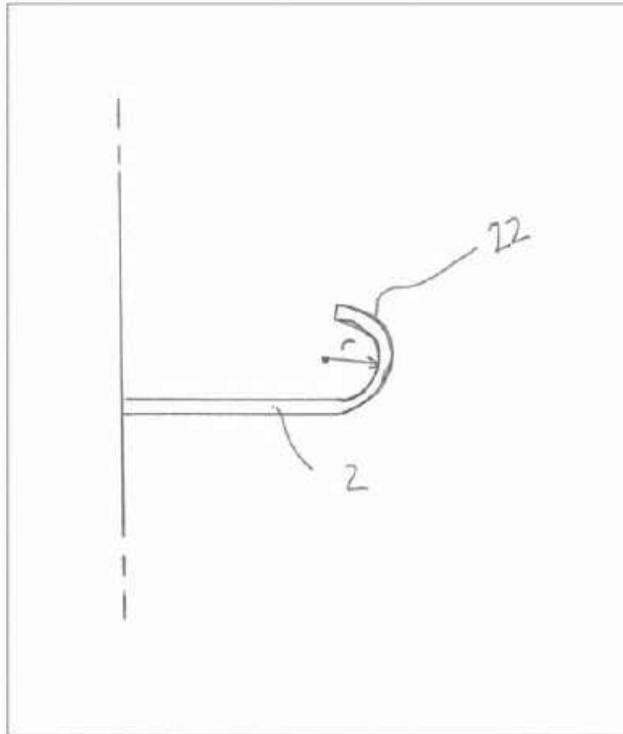


FIG. 5A

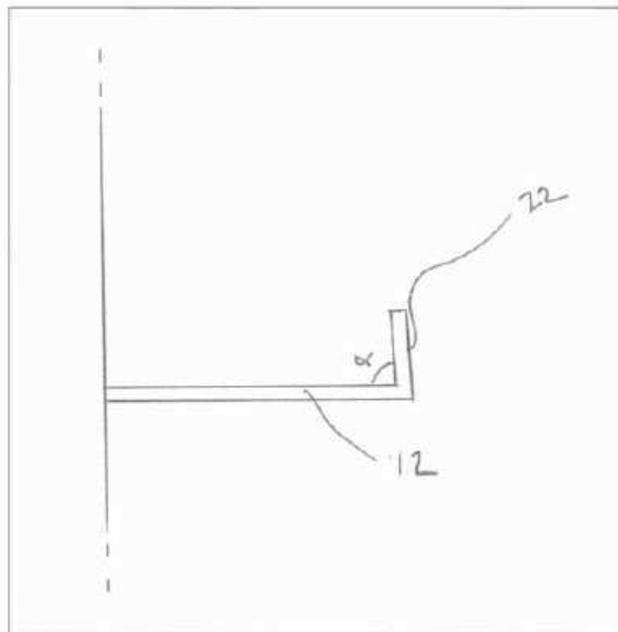


FIG. 5B

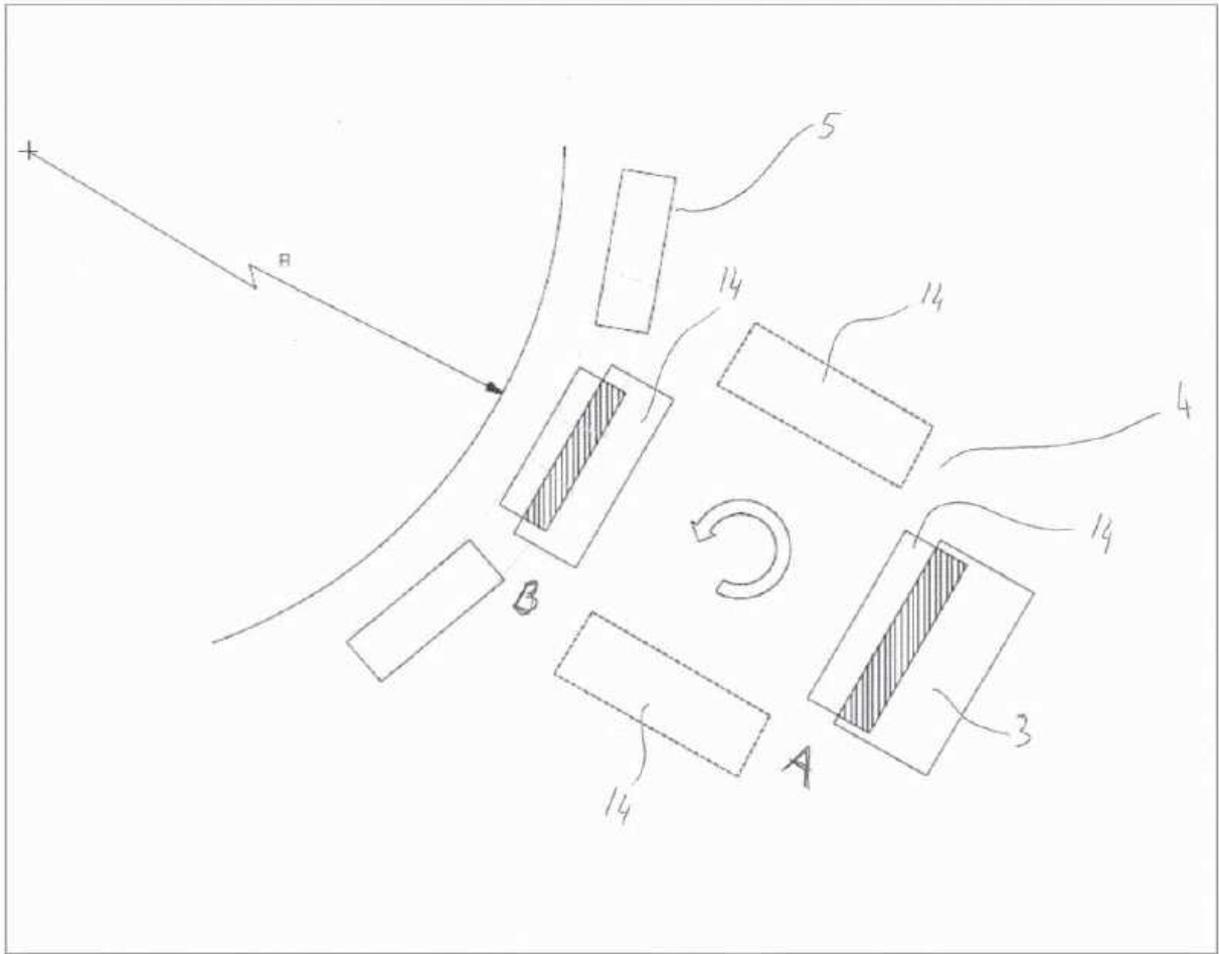


FIG. 6

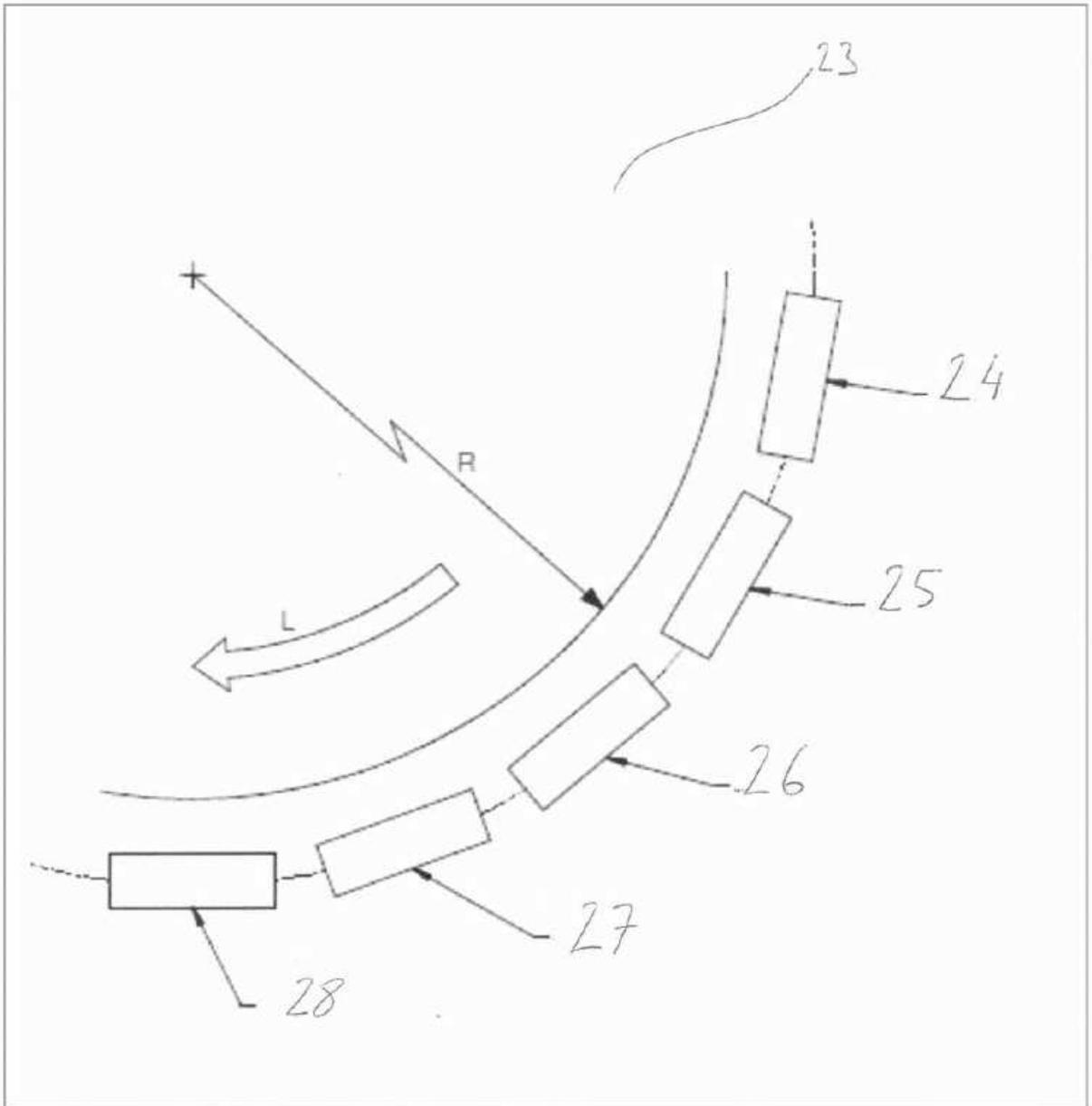


FIG. 7