



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 658**

51 Int. Cl.:  
**G01G 17/00** (2006.01)  
**G01G 9/00** (2006.01)  
**G01N 22/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04734470 .0**  
86 Fecha de presentación : **22.05.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1634041**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Procedimiento para obtener sin destruirlas, el peso neto de cápsulas, con ayuda de microondas.**

30 Prioridad: **03.06.2003 EP 03012566**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Mueller, Hanns-Walter**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 268 658 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**

Procedimiento para obtener sin destruirlas, el peso neto de cápsulas, con ayuda de microondas.

5 La invención se refiere a un procedimiento para obtener sin destruirlas, el peso neto de cápsulas, con ayuda de microondas.

**Antecedentes de la invención**

10 En muchos procesos industriales de fabricación, el conocimiento del peso neto de un artículo envasado (p. ej. un género a granel, alimentos, etc.), tiene una particular importancia. Cuando el peso de la tara frente al peso neto es despreciablemente pequeño, es suficiente por regla general la pesada del bruto del género envasado. En el caso de que los envases sean muy pequeños, como en el caso de formulaciones farmacéuticas que contiene sustancias activas medicamentosas, como por ejemplo, cápsulas, la relación entre la superficie y el volumen está fuertemente desplazada a favor de la superficie, y el peso de la tara sobrepasa fácilmente el peso neto en un múltiplo. En estos casos, las oscilaciones del peso de la tara ya no deben ignorarse. Por ello, el peso neto debe determinarse, o bien directamente mediante la pesada del neto del contenido, o mediante la pesada del objeto de medición antes y después del envasado (pesada de la tara y del bruto).

20 Naturalmente una pesada del peso neto se efectúa siempre que en la máquina de llenado o envasado, tiene lugar la verdadera dosificación. Lo mismo sirve también para la pesada bruto/tara cuando se trabaja con altos contingentes de producción, puesto que de otra manera se garantizaría sólo difícilmente o sólo con un alto costo, la adecuada asignación entre los valores de medición de la tara y del bruto de las mediciones individuales.

25 Cuando al mismo tiempo son necesarias pequeñas pesadas del orden de los mg, en altos contingentes de producción (p. ej., 100000 piezas por hora, y más), entonces se producen extremas exigencias de precisión y velocidad en el aparato de medición. En el estado actual de la técnica se conocen por ejemplo sistemas de pesada del bruto y de la tara, on line, en máquinas de llenado de cápsulas, en las cuales se emplea un sistema de medición capacitivo. En las mismas, se conduce el artículo a medir antes y después del llenado a través de un condensador, de cuya variación de capacidad se deduce la masa aplicada cada vez. Sin embargo, dichos procedimientos son específicos, según demuestra la experiencia, sólo para pesadas mayores de 50 mg. Modernos equipos gravimétricos de pesada satisfacen claramente más altas especificaciones de exactitud. Estos trabajan sin embargo, con una velocidad muy pequeña de algunas pocas cápsulas por segundo. En la correspondiente conexión en paralelo de dichos equipos de pesada se alcanzan básicamente en verdad, velocidades más altas de producción, aunque de todas maneras los equipos gravimétricos de pesada están sujetos a la limitación de que reaccionan muy sensiblemente a las vibraciones y que deben funcionar en un modo cadencial en lugar de un modo continuo. Por este motivo los equipos gravimétricos de pesada se emplean solamente en las máquinas de llenar cápsulas que trabajan exclusivamente en continuo.

40 Resulta con ello también la necesidad de un método de pesada, el cual - independizado de la máquina de llenado actuando como una solución única - esté en situación de determinar el contenido de la cápsula terminada, llenada y cerrada.

**Descripción de la invención**

45 El problema citado anteriormente se soluciona con el procedimiento según la invención. La invención se refiere a un procedimiento para la pesada del peso neto, sin necesidad de destruir el objeto de la pesada, de cápsulas con ayuda de microondas, mediante el cual, en un primer paso del procedimiento asistido por un procesador, se genera en un generador de microondas una corriente electromagnética de frecuencia variable que es conducida a un aplicador de muestras dispuesto como resonador, en el cual la señal de las microondas que sale del aplicador, se conduce a un diodo detector, a partir de cuyas señales se determinan mediante un convertidor analógico/digital por el ordenador, los valores de  $b(0)$  y  $f(0)$  como magnitudes primarias de medida, en donde  $b(0)$  es la amplitud del valor mitad de la frecuencia de resonancia  $f(0)$  del aplicador que está en unión activa con una muestra de medición, caracterizado porque con el resonador se pone en unión una muestra del material, de tal forma que el campo eléctrico del resonador al atravesar el material de la muestra corre en general paralelamente a la superficie, y porque a partir de las magnitudes primarias de medición  $b(0)$  y  $f(0)$  se obtienen las señales de medición:

$$F = f(L) - f(0) \text{ ó respectivamente } B = b(0) - b(L)$$

60 en donde  $F$  y  $B$  significan la disonancia y la ampliación de la resonancia de las señales de medición de las microondas, siendo  $f(L)$  y  $b(L)$  magnitudes de referencia constantes iguales, dependientes del material,

y en un segundo paso se efectúa una pesada gravimétrica del peso bruto para la determinación de la señal de la pesada del peso bruto:

$$65 \quad C = m_T + m_N$$

## ES 2 268 658 T3

en el cual la magnitud  $m_T$  significa la masa del envase vacío y la magnitud  $m_N$  significa la masa neta, y a continuación se determina por cálculo a partir de las señales de medición obtenidas  $F$ ,  $B$  y  $C$ , la masa neta a determinar  $m_N$  según la siguiente ecuación:

$$m_N = \alpha F + \beta B + \gamma C + \delta$$

en donde los coeficientes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  fueron determinados previamente mediante calibración del sistema de medida mediante regresión lineal a partir de una serie de mediciones con muestras de referencia de peso neto conocido.

Para la determinación de las señales de medición  $F$  y  $B$  pueden emplearse dispositivos descritos en la patente DE 4004119. La figura 1 muestra un montaje esquemático de uno de estos dispositivos.

Este dispositivo se caracteriza, como se representa en la figura 1, por un generador de microondas (3) de frecuencia variable, sintonizable con un procesador (2) digital, el cual está unido a una sonda de acoplamiento (5) la cual está situada en un aplicador (4) para la medición de las señales de medición  $F$  y  $B$  de una muestra (11), el cual tiene otra sonda de acoplamiento (6) la cual mediante un amplificador o respectivamente un amortiguador (7) de microondas está unido con un diodo detector (8), cuya salida de la señal está unida al procesador (2). El diodo-detector (8) puede, como está representado en la figura 1, estar unido mediante un convertidor analógico/digital (9) con el procesador (2). El amortiguador (7) puede, como muestra la figura 1, estar unido mediante un convertidor digital/analógico (10) con el procesador (2). Entre el generador de microondas (3) y la sonda de acoplamiento (5) así como entre la sonda de acoplamiento (6) y el amplificador de microondas o respectivamente el amortiguador (7), está situado en cada caso para el desacoplamiento, un circulador (28).

Para la determinación de la señal del peso bruto  $C$  pueden emplearse equipos gravimétricos de pesada, los cuales determinan el peso con una desviación estándar de +/- 0,1 mg.

La figura 2 muestra el montaje esquemático del acoplamiento del procedimiento de microondas a la pesada del peso bruto. Con ayuda de una unidad de separación (2') se conducen las cápsulas llenas y cerradas desde un embudo (1') una tras otra y/o individualmente, al resonador de microondas (3'). Una unidad de distribución (4') conectada al mismo, como las empleadas actualmente en las máquinas de pesar cápsulas, paraleliza el transporte y distribuye las cápsulas en varias pistas, en las cuales se encuentran las células de pesada gravimétrica (5'). Una unidad de recogida de datos asistida por ordenador (7') la cual está unida con las unidades (3'), (4') y (5'), cuida de la correcta asignación de los valores de medida a las cápsulas individuales y efectúa la evaluación. Las cápsulas con una pesada defectuosa, son separadas mediante un desvío (6').

Con el nombre de resonador de microondas (3'), se entiende un dispositivo según la figura 1.

Este procedimiento es apropiado para las pesadas por debajo del orden de los mg. Trabaja a gran velocidad y se emplea incluso cuando el peso del envase o respectivamente la cápsula vacía sobrepasa el peso del contenido de la cápsula.

La particular aplicación del procedimiento consiste en poder efectuar la necesaria medición a alta velocidad y con precisión, de manera que puedan efectuarse todavía pesadas del orden de los mg. Las oscilaciones en la humedad del producto o del medio del envase son también compensadas por el procedimiento según la invención.

La evaluación del conjunto de datos obtenidos por el procedimiento según la invención, tiene lugar como se describe a continuación.

Las masas del envase (tara) y del género a medir (neto) se designan como  $m_T$  y  $m_N$ . Bien sea el envase o bien sea el contenido contienen agua. La masa de agua contenida bien sea en la cápsula vacía o bien sea en el género de llenado, se designa a continuación como  $m_{H_2O}$ .

Las dos señales de medición determinadas por el método de microondas para la disonancia y la ampliación de la resonancia se designan a continuación como  $F = f(L) - f(0)$  ó respectivamente  $B = b(O) - b(L)$ , y el resultado de la pesada del peso bruto se designa como  $C$ .

La disonancia del resonador de microondas  $F$  así como la ampliación de la resonancia  $B$  son proporcionales a la masa de la muestra aplicada cada vez en el resonador. Por consiguiente, las dos señales de medición con microondas pueden representarse de la siguiente forma:

$$F = f_T m_T + f_{H_2O} m_{H_2O} + f_N m_N, \quad (1)$$

$$B = b_T m_T + b_{H_2O} m_{H_2O} + b_N m_N. \quad (2)$$

## ES 2 268 658 T3

A este respecto, los coeficientes  $f_T$ ,  $f_{H_2O}$ ,  $f_N$  y  $b_T$ ,  $b_{H_2O}$ ,  $b_N$  significan las constantes de proporcionalidad específicas de la substancia en cada caso particular.

5 Puesto que la amortiguación de las microondas depende en primer lugar del contenido en agua del artículo que se mide, se determina esencialmente la señal de medición  $B$  mediante el término  $b_{H_2O} m_{H_2O}$  en la ecuación (2). Las oscilaciones, o bien en la humedad del producto, o bien en el material del envase, se compensan también mediante la toma en consideración del valor de la medición  $B$ .

10 Para la señal de la pesada del peso bruto, vale la ecuación:

$$C = m_T + m_N \quad (3)$$

15 Después de la inversión del sistema lineal de ecuaciones (1), (2) y (3), y de la solución después de la pesada del peso neto buscada, se obtiene  $m_N$  como la combinación lineal de los datos obtenidos de las mediciones  $F$ ,  $B$  y  $C$  en la forma

$$m_N = \alpha F + \beta B + \gamma C + \delta \quad (4)$$

20 Para la calibración, se determinan los coeficientes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  de la ecuación (4) mediante una regresión lineal de una serie de mediciones con muestras de referencia de pesada conocida. El coeficiente  $\delta$  tiene aquí en cuenta una posible desviación de la calibración por otros factores influyentes (p. ej., la temperatura).

25 Puesto que la disonancia de las microondas  $F$  es siempre proporcional a las correspondientes constantes dieléctricas (DK) de los materiales aplicados en el resonador, el principio del funcionamiento del aparato propuesto está garantizado cuando las DKs del envase y del contenido son suficientemente distintas.

30 Con la denominación de cápsulas se comprenden cápsulas cerradas en el marco de la presente invención, las cuales se caracterizan por un contenido en forma de polvo.

El material a partir del cual están constituidas estas cápsulas, está escogido según la invención del grupo formado por la gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, Chitosan y substancias plásticas sintéticas. Cuando se emplea la gelatina como material para cápsulas puede escogerse ésta en mezcla con otros aditivos escogidos del grupo formado por polietilenglicol (PEG), de preferencia PEG 3350, glicerina, sorbitol, propilenglicol, copolímeros de bloque PEO-PPO y otros polialcoholes y poliéteres. Con particular preferencia se emplea en el marco de la presente invención la gelatina en mezcla con PEG, de preferencia PEG 3350. Con particular preferencia, una cápsula de gelatina según la invención contiene una proporción de PEG de 1-10% (% en peso) de preferencia 3-8%. Con particular preferencia, las cápsulas de gelatina contienen PEG en una proporción de 4-6%, en donde la proporción de PEG de aproximadamente el 5% es la más preferida según la invención. En el caso de que se empleen los derivados de celulosa como material para las cápsulas, se prefieren la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Es particularmente preferida en este caso, la hidroxipropilmetilcelulosa, (HPMC), con particular preferencia se emplea HPMC 2910 como material de la cápsula. En caso de que se empleen como material de las cápsulas substancias plásticas sintéticas, éstas se escogen de preferencia según la invención del grupo formado por el polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y polietilentereftalato. Son particularmente preferidos como materiales plásticos sintéticos para las cápsulas de inhalación según la invención el polietileno, policarbonato o polietilentereftalato. En caso de que se utilice el polietileno como uno de los materiales particularmente preferidos para cápsulas según la invención, se emplea de preferencia polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m<sup>3</sup>, de preferencia de 940-980 kg/m<sup>3</sup>, con particular preferencia de 960 kg/cm<sup>3</sup> (polietileno de alta densidad).

35 La fabricación de las cápsulas vacías puede tener lugar según procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica. Por ejemplo, pueden citarse como posibles procedimientos de obtención los procedimientos conocidos por el estado actual de la técnica del procedimiento por inmersión, procedimiento de soplado a presión, procedimiento por inyección, procedimiento por extrusión y procedimiento por estiramiento en inmersión.

40 El procedimiento según la invención para la pesada del peso neto de las cápsulas pretende la determinación de la pesada o respectivamente la masa exacta  $m_N$  del polvo contenido en la cápsula. Este polvo se trata de preferencia de un polvo previsto para inhalación, el cual junto con una substancia activa, contiene un excipiente farmacéuticamente compatible.

45 Como excipientes farmacéuticamente compatibles, pueden citarse por ejemplo, los monosacáridos (p. ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo y polisacáridos (p. ej., dextrano), polialcoholes (p. ej., sorbita, manita, xilita), sales (p. ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. De preferencia se emplean mono y disacáridos de los cuales se prefiere el empleo de la lactosa y glucosa en particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como particularmente preferida en el sentido de la invención se emplea la lactosa, con la mayor preferencia, el monohidrato de lactosa como excipiente.

## ES 2 268 658 T3

Como sustancias activas se comprenden en el marco de la presente invención, compuestos que de preferencia se escogen del grupo formado por los anticolinérgicos, betamiméticos, dopaminagonistas, antialérgicos, antagonistas de leucotrieno y corticosteroides, así como eventualmente, combinaciones de dichas sustancias activas.

5 Como anticolinérgicos, entran en consideración de preferencia, compuestos escogidos del grupo formado por las sales de tiotropio, sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de los compuestos descritos en la patente WO 02/32899, éster de tropenol del ácido N-metil-2,2-difenilpropiónico, éster de escopina del ácido N-metil-2,2-difenilpropiónico, éster de escopina del ácido N-metil-2-flúor-2,2-difenil-acético, y éster de tropenol del ácido N-metil-2-flúor-2,2-difenilacético, así como sales de los compuestos descritos en la patente WO 02/32899, éster de tropenol del ácido N-  
10 metil-3,3',4,4'-tetrafluorbenzílico, éster de escopina del ácido N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbenzílico, éster de escopina del ácido N-metil-4,4'-diclorobenzílico, éster de escopina del ácido N-metil-4,4'-difluorbenzílico, éster de tropenol del ácido N-metil-3,3'-difluorbenzílico, éster de escopina del ácido N-metil-3,3'-difluorbenzílico y éster de tropenol del ácido N-etil-4,4'-difluorbenzílico, eventualmente en forma de sus hidratos y solvatos.

15 Como sales se comprenden a este respecto aquellos compuestos que junto a los cationes precedentemente citados contienen como ión opuesto un anión simplemente de carga negativa, escogido a partir del grupo formado por cloruro, bromuro y metansulfonato.

20 Con particular preferencia entran en consideración como sustancia activas en el marco de la presente invención, los bromuros o metansulfonatos de las estructuras citadas precedentemente.

De sobresaliente interés son, en el marco de la presente invención, por ejemplo, los anticolinérgicos bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metobromuro del éster de tropenol del ácido 2,2-difenil-propiónico, metobromuro del éster de escopina del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster de escopina del  
25 ácido 2-flúor-2,2-difenilacético, metobromuro del éster de tropenol del ácido 2-flúor-2,2-difenilacético, metobromuro del éster de tropenol del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorbenzílico, metobromuro del éster de escopina del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorbenzílico, metobromuro del éster de escopina del ácido 4,4'-diclorobenzílico, metobromuro del éster de escopina del ácido 4,4'-difluorbenzílico, metobromuro del éster de tropenol del ácido 3,3'-difluorbenzílico, metobromuro del éster de escopina del ácido 3,3'-difluorbenzílico y etilbromuro del éster de tropenol del ácido 4,4'-difluorbenzílico, en donde el bromuro de tiotropio, el bromuro de ipratropio, el metobromuro del éster de tropenol del ácido 2,2-difenil-propiónico, el metobromuro del éster de escopina del ácido 2,2-difenilpropiónico, el metobromuro del éster de escopina del ácido 2-flúor-2,2-difenilacético, así como el metobromuro del éster de tropenol del ácido 2-flúor-2,2-difenilacético, adquieren una particular importancia.

35 A este respecto, es de especial importancia, el bromuro de tiotropio, particularmente preferido en forma de su monohidrato cristalino conocido a partir de la patente WO 02/30928.

Como betamiméticos entran en consideración según la invención, de preferencia aquellos compuestos que se escogen del grupo formado por el bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salbutamol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-flúor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-  
45 [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(tert.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros, así como eventualmente de sus sales de adición  
50 ácida e hidratos farmacológicamente inocuos. Con particular preferencia, se emplean como betamiméticos aquellas sustancias activas escogidas del grupo formado por fenoterol, formoterol, salmeterol, salbutamol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantió-  
55 meros, de sus diastereómeros, así como eventualmente de sus sales de adición ácida e hidratos farmacológicamente inocuos. De los betamiméticos antes citados entran en consideración a este respecto, los compuestos formoterol y salmeterol eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, así como eventualmente sus sales de adición ácida e hidratos farmacológicamente inocuos.

Por ejemplo, las sales de adición ácida de los beta-miméticos se escogen del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metansulfonato y xinafoato.

65 Las sales particularmente preferidas en el caso del formoterol se escogen entre el hidrocloreuro, sulfato y fumarato, de las cuales, el hidrocloreuro y fumarato son las más particularmente preferidas. Según la invención es de notable importancia el fumarato de formoterol. En el caso del Salmeterol son particularmente importantes las sales escogidas entre el hidrocloreuro, sulfato y xinafoato, de las cuales el xinafoato es el más particularmente importante.

En el marco de la presente invención pueden emplearse los corticosteroides según la invención que comprenden los compuestos escogidos del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonid, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Son preferidos en el marco de la presente invención, los corticosteroides escogidos del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonid, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, de los cuales el budesonid, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en particular el budesonid y la fluticasona tienen una particular importancia. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente se emplea el nombre de esteroides en lugar de la denominación corticosteroides. Cuando se hace referencia a los esteroides se incluye en el marco de la presente invención, una referencia sobre las sales o derivados que pueden formarse de los esteroides. Como sales o derivados posibles pueden citarse por ejemplo: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenfosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticosteroides pueden encontrarse también en forma de sus hidratos.

En el marco de la presente invención se comprenden con el nombre de agonistas de la dopamina los compuestos que se escogen del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurid, pergolid, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid y viozan. De preferencia se emplean, en el marco de la presente invención, los agonistas de la dopamina escogidos del grupo formado por pramipexol, talipexol y viozan, en donde el pramipexol tiene una particular importancia. Cuando se hace referencia a los agonistas de la dopamina antes citados se incluye en el marco de la presente invención una referencia a sus eventualmente existentes sales de adición ácida farmacológicamente compatibles y eventualmente sus hidratos. Entre las sales de adición ácida fisiológicamente compatibles, que pueden obtenerse a partir de los agonistas de la dopamina anteriormente citados, se comprenden por ejemplo sales farmacéuticamente compatibles que se escogen entre las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como ejemplos de antialérgicos, que pueden emplearse según la invención, pueden citarse la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Los antialérgicos preferidos que pueden emplearse en el marco de la presente invención, se escogen del grupo formado por la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratidina, ebastina, desloratidina y mizolastina, en donde la epinastina y desloratidina son particularmente preferidas. Cuando se hace referencia a los antialérgicos anteriormente citados se comprende en el marco de la presente invención una referencia sobre sus sales de adición ácida eventualmente existentes farmacológicamente compatibles.

Los siguientes ejemplos de ejecución sirven para una posterior aclaración de la invención. Los siguientes resultados de mediciones fueron recogidos de un conjunto de 25 cápsulas llenas con un polvo de inhalación que contenía bromuro de tiotropio. Los valores de las microondas  $F$  y  $B$  fueron medidos con ayuda del aparato medidor de humedad MW3010, el aparato evaluador electrónico de microondas MW3010, y el resonador E83/8, construidos y distribuidos por la Firma TEWS Elektronik (Sperberhorst 10, D-22459 Hamburgo). Las pesadas del peso bruto para la determinación del valor de medida  $C$  fueron efectuadas con ayuda de unas balanzas de análisis AX105 de la Firma Mettler Toledo GmbH (Im Langacher, CH-8606 Greifensee, Suiza) con una reducida exactitud de lectura de 0,1 mg.

Para la calibración del aparato y para la evaluación de la exactitud que se consigue con el procedimiento era necesario conocer exactamente los verdaderos valores de las pesadas  $m_N$  de las 25 cápsulas. Para ello se llenaron manualmente las cápsulas mediante un dispositivo manual de bombeo de polvo. Mediante la pesada correspondiente de las cápsulas individuales antes y después del llenado utilizando las antes citadas balanzas de análisis Mettler con una exactitud de lectura de 0,01 mg, se determinó el peso neto de llenado.

La tabla 1 comprende todos los valores de medición y de peso neto. Las primeras 15 muestras se emplearon para la calibración del aparato. Para ello se calcularon los coeficientes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  de la ecuación (4) mediante la regresión lineal de los valores de medición  $F$ ,  $B$ ,  $C$  con los valores conocidos del peso neto  $m_N$ .

Como relación entre la señal de medida y el peso neto se obtuvo a partir de los mismos:

$$m_N = -0,18105 \frac{\text{mg}}{\text{MHz}} * A + 0,0438 \frac{\text{mg}}{\text{MHz}} * B + 1,470 * C \quad (5)$$

Como desviación estándar entre los 15 datos de calibración y el valor previsto calculado mediante la calibración (calibración cruzada) se obtuvo  $\sigma_{\text{datos de calibración}} = 0,33$  mg.

Después de la calibración así efectuada se operó con las restantes 10 cápsulas para el ensayo de exactitud del método de pesada propuesto. A partir de aquí la ecuación entre los valores verdaderos de pesada y los previstos basados en la calibración (5), proporciona una desviación estándar de  $\sigma_{\text{muestras de ensayo}} = 0,68$  mg. La figura 3 comprende juntos todos los datos de ensayo en el diagrama de validación cruzada.

# ES 2 268 658 T3

## TABLA 1

*Valores medidos de las 25 muestras de calibrado y ensayo*

Muestra	neto [mg] pesada de análisis	bruto [mg] pesada de análisis	Tara [mg] pesada de análisis	microondas F [MHz]	microondas B [MHz]	bruto [mg] C [mg]	previsto $\mu_w$ [mg] nach Gl. (5)
1	2.44	50.23	47.79	418.8594	103.9680936	50	2.24
2	2.85	51.06	48.21	424.9063	104.6123785	51.1	2.79
3	3.14	50.31	47.17	413.8125	100.6091802	50.3	3.45
4	3.97	52.04	48.07	425.9063	104.3166723	52.1	4.07
5	4.46	52.29	47.83	424.8594	102.5303456	52.1	4.18
6	5.19	52.46	47.27	416.9063	98.36373737	52.2	5.58
7	5.31	53.51	48.2	429.9063	103.8392956	53.8	5.82
8	6.08	54.36	48.28	430.875	102.979476	54.3	6.34
9	6.94	53.2	46.26	421.9375	101.2003059	53.2	6.27
10	7.56	54.7	47.14	427.9375	101.101946	54.7	7.38
11	8.23	56.18	47.95	434.9531	101.3368326	56.2	8.33
12	7.21	55.41	48.2	435.9453	102.809727	55.3	6.89
13	8.37	56.63	48.26	434.9375	101.9294894	56.4	8.65
14	8.67	56.97	48.3	440	101.7243854	56.9	8.46
15	10.08	58.3	48.22	440.9297	101.7071026	58.1	10.06
16	7.16	56.27	49.11	451.0703	111.1018252	56.3	5.98
17	7.16	56.27	49.11	451.1563	111.1708615	56.4	6.12
18	5.56	53.51	47.95	432.0078	107.2317522	53.4	5.00
19	5.56	53.51	47.95	434.0625	107.6035326	53.7	5.09
20	6.38	54.16	47.78	433.0313	106.4290683	54.3	6.10
21	6.38	54.16	47.78	435.0625	106.8360262	54.1	5.46
22	5.42	52.74	47.32	424.0703	103.103133	52.7	5.23
23	5.42	52.74	47.32	426.125	103.9186604	53.3	5.77
24	3.65	51.65	48	426.0156	105.6539372	51.6	3.37
25	3.65	51.65	48	424.0938	105.4024385	51.5	3.56

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la determinación del peso neto de cápsulas, sin destrucción de las mismas, en el cual, en un primer paso del procedimiento gobernado por un procesador, se genera en un generador de microondas una radiación electro-magnética de frecuencia variable, la cual es conducida a un aplicador de muestras dispuesto como un resonador, en el cual la señal de las microondas que sale del aplicador es conducida a un diodo detector, a partir de cuyas señales mediante un convertidor analógico/digital se determinan por el ordenador  $b(0)$  y  $f(0)$  como magnitudes de medición primarias, en donde  $b(0)$  es el ancho del semivalor de la frecuencia de resonancia  $f(0)$  del aplicador el cual está en unión activa con una muestra de medición, **caracterizado** porque se pone en contacto una muestra de material con el resonador de tal forma que el campo eléctrico del resonador cuando atraviesa el material de la muestra corre en general paralelamente a la superficie, y porque a partir de las magnitudes primarias de medición  $b(0)$  y  $f(0)$ , se obtienen las señales de medición:

$$F = f(L) - f(0) \text{ ó respectivamente } B = b(0) - b(L)$$

en donde  $F$  y  $B$  significan la disonancia y la ampliación de la resonancia de las señales de medición de las microondas, siendo  $f(L)$  y  $b(L)$  magnitudes de referencia constantes iguales dependientes del material,

y en un segundo paso se efectúa una pesada gravimétrica del peso bruto para la determinación de la señal de la pesada del peso bruto:

$$C = m_T + m_N$$

en donde la magnitud  $m_T$  significa la masa del envase vacío y la magnitud  $m_N$  significa la masa neta, y a continuación se determina por cálculo a partir de las señales de medición obtenidas  $F$ ,  $B$  y  $C$ , la masa neta a determinar  $m_N$  según la siguiente ecuación:

$$m_N = \alpha F + \beta B + \gamma C + \delta$$

en donde los coeficientes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  fueron determinados previamente mediante calibración del sistema de medida mediante regresión lineal a partir de una serie de mediciones con muestras de referencia de peso neto ya conocido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se pesan las cápsulas llenas, el material de las cuales se escoge del grupo formado por la gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados del almidón, Chitosan, y materiales plásticos sintéticos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque las cápsulas contienen un polvo el cual contiene una sustancia activa y eventualmente un excipiente farmacéuticamente compatible.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la sustancia activa se escoge del grupo formado por los anticolinérgicos, betamiméticos, dopaminagonistas, antialérgicos, antagonistas del leucotrieno y corticosteroides, así como eventualmente combinaciones de sustancias activas de los mismos.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque los valores  $F$  y  $B$  de las señales de medición, se determinan mediante un dispositivo el cual se **caracteriza** por un procesador digital (2) desmontable de un generador de microondas (3), de frecuencia variable, el cual está unido con una sonda de acoplamiento (5), la cual está situada en un aplicador (4) para la medición de las señales de medición  $F$  y  $B$  de una muestra (11), la cual presenta otra sonda de acoplamiento (6), la cual está unida con un diodo detector (8) mediante un amplificador o respectivamente un reductor de microondas (7), cuya salida de señal está unida con el procesador (2).

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque para la determinación de la señal de la pesada del peso bruto  $C$  se emplea un equipo gravimétrico de pesada, el cual determina el peso con una desviación estándar de +/- 0,1 mg.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque se efectúa mediante un dispositivo el cual presenta un embudo (1') a partir del cual las cápsulas llenas y cerradas se conducen mediante una unidad de individualización (2') una tras otra y/o individualmente, a través del resonador de microondas (3'), el cual presenta además una unidad distribuidora (4') conectada al mismo, a través de la cual se paraleliza el transporte de las cápsulas y mediante la cual las cápsulas se reparten sobre varias pistas, en las cuales se encuentran las unidades gravimétricas de pesada (5') las cuales además presentan una unidad de recogida de datos asistida por ordenador (7'), la cual está unida con las unidades (3'), (4') y (5') y cuida de la correcta asignación de los valores medidos a las cápsulas individuales, y efectúa la evaluación, y la cual finalmente presenta una desviación (6') mediante la cual son desviadas las cápsulas a las que se detectan pesos netos defectuosos.

## ES 2 268 658 T3

8. Dispositivo para la realización del procedimiento según la reivindicación 1, el cual presenta un embudo (1') a partir del cual las cápsulas llenas y cerradas por medio de una unidad de individualización (2') una detrás de otra y/o individualmente son conducidas a través del resonador de microondas (3'), el cual presenta además una unidad de distribución acoplada (4') a través de la cual el transporte de las cápsulas se paraleliza y mediante la cual las cápsulas se distribuyen en varios surcos, en los cuales se encuentran las unidades gravimétricas de pesada (5'), la cual presenta además una unidad registradora de datos asistida por ordenador (7'), la cual está unida con las unidades (3'), (4') y (5'), y la cual cuida de la correcta asignación de los valores medidos a las cápsulas individuales, y efectúa la evaluación, y la cual finalmente presenta una desviación (6') a la cual son desviadas las cápsulas a las que se detecta un peso neto defectuoso.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

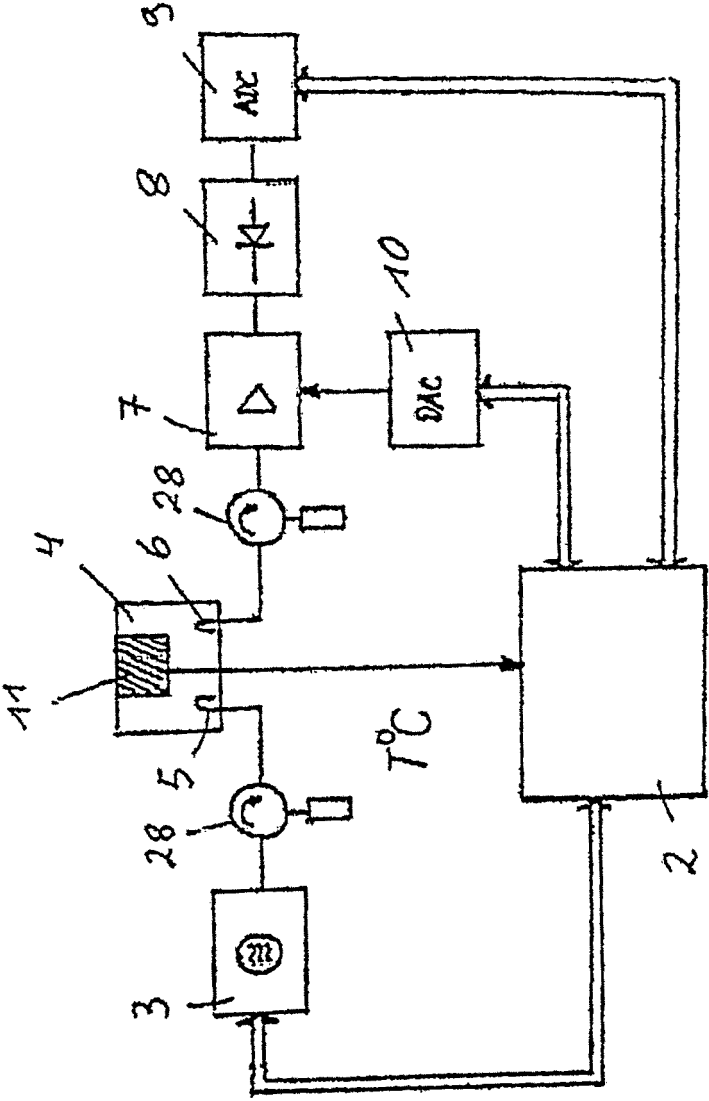


Fig 1

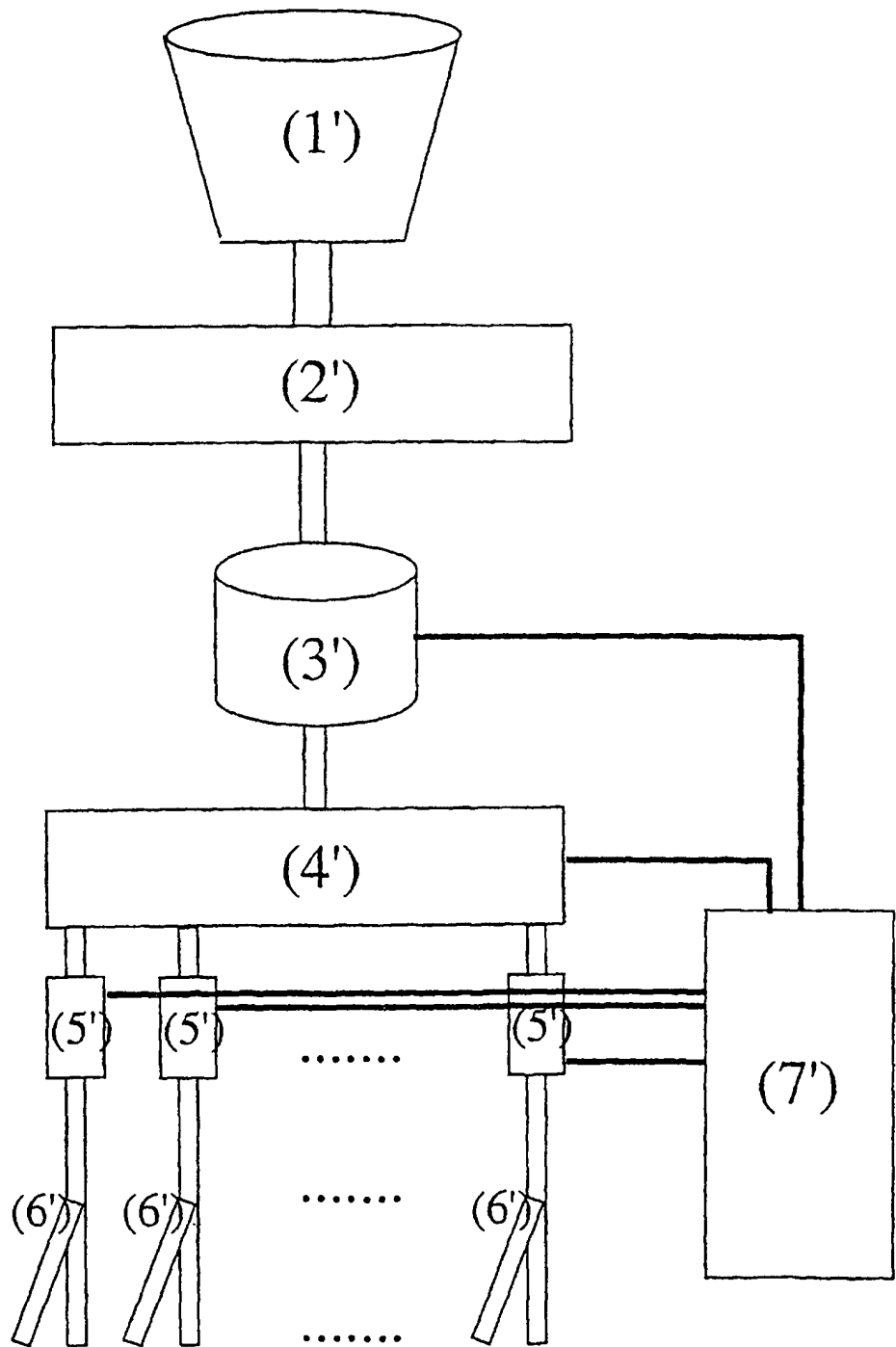


Fig 2

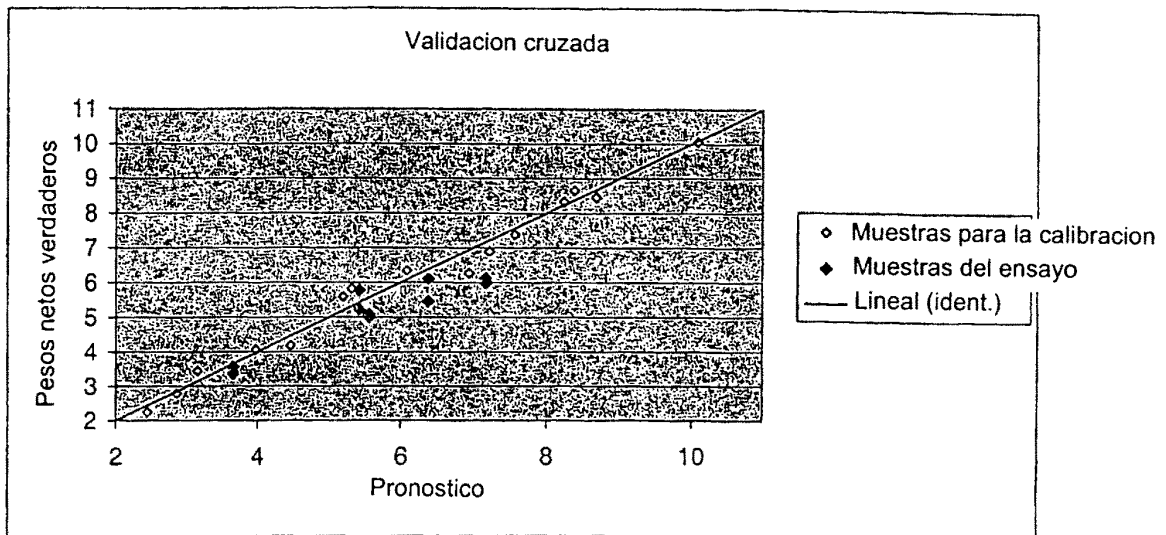


Fig.3