

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 941**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07003277 .6**  
96 Fecha de presentación: **16.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1958620**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Método de verificación**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.07.2012**

73 Titular/es:  
**CSEM CENTRE SUISSE D'ELECTRONIQUE ET DE  
MICROTECHNIQUE SA - RECHERCHE ET  
DEVELOPPEMENT  
RUE JAQUET-DROZ 1  
2002 NEUCHÂTEL, CH**

72 Inventor/es:  
**Walter, Harald y  
Stuck, Alexander**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

**ES 2 384 941 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

## Método de verificación

- 5 La presente invención se refiere a un método de verificación de comprimidos, en particular comprimidos farmacéuticos. La presente invención se refiere, además, a una marca o información de seguridad invisible que es parte de dicho comprimido. La invención se refiere, además, a comprimidos adecuados para dicho método de verificación, a procesos para fabricar dichos comprimidos y a métodos para leer la información.
- 10 La falsificación, el mercado gris y las reimportaciones ilegales están considerados un problema en aumento en la industria, en particular para la industria farmacéutica, dado que muchos productos farmacéuticos son el objetivo de falsificadores. Esto se está adquiriendo cada vez más importancia debido a las severas normativas legales que fuerzan a las compañías farmacéuticas a actuar contra las falsificaciones. Muchos productos farmacéuticos están afectados. Éste no es solamente un asunto del tercer mundo, donde la fracción de productos falsificados en la
- 15 cadena de suministros ya supera a veces el 50%. El problema ha alcanzado igualmente el segundo y el primer mundo, especialmente dado que los productos farmacéuticos son, a menudo, mucho más caros en el primer mundo. Los fármacos para el SIDA y el cáncer están, a veces, subvencionados de forma distinta en los países en desarrollo, lo que aumenta el peligro de reimportaciones ilegales.
- 20 Los elementos anti-falsificación en el mercado farmacéutico se aplican típicamente a los envases. Por ejemplo hologramas, tintas variables ópticamente, colorantes fluorescentes y otros elementos de seguridad se unen a los envases, por ejemplo mediante etiquetas adhesivas. Como alternativa, dichas etiquetas están laminadas en cartón o se aplican directamente a los envases. El principal inconveniente de dichas etiquetas es que pueden retirarse del producto o el envase. Además, los propios comprimidos no están marcados, por lo tanto pueden separarse
- 25 fácilmente del envase y envasarse de nuevo.
- Además, se conocen pocas estrategias para el etiquetado de seguridad de los propios comprimidos, padeciendo cada uno diversos inconvenientes.
- 30 Las técnicas basadas en elementos identificativos resistentes a falsificación tales como ADN de secuencia conocida o (documento US 5.451.505) o moléculas con composición isotópica característica o micropartículas con secuencia de capas de color característica (documento US 6.455.157 B1) se consideran inadecuadas para comprimidos farmacéuticos, ya que estos elementos identificativos se administran simultáneamente y requerirán una aprobación
- 35 adicional.
- Se conocen técnicas basadas en un holograma en productos comestibles. El documento WO 01/10464 describe el recubrimiento de un producto comestible con una capa termoformable y, por lo tanto, estampable. Los comprimidos, tal como se describen en ese documento, comprenden un núcleo, un recubrimiento y una microestructura en la superficie de dicho recubrimiento. El microrrelieve difractivo es visible a simple vista y está expuesto a tensión
- 40 mecánica, como abrasión. Los microrrelieves, tal como se describen en ese documento, se consideran muy sensibles y pueden proporcionar resultados falsos en métodos de verificación. Otro inconveniente más es que los métodos descritos para implementar la estructura en relieve difractiva en dichos comprimidos no se consideran compatibles con los procesos de producción en masa de comprimidos existentes.
- 45 El documento WO2006/027688A1 describe un artículo, tal como un comprimido, que tiene una microestructura difractiva visible en su superficie o en una interfaz. Iluminado con luz blanca, el comprimido muestra un efecto de colores del arco iris similar a los hologramas. La microestructura difractiva puede proporcionar una indicación de autenticidad del comprimido. Aunque adecuado para fines de verificación, este documento describe un elemento de seguridad que es visible a simple vista. En segundo lugar, es necesario cubrir un área relativamente grande del
- 50 comprimido con la microestructura para obtener buenos resultados con respecto a la visibilidad. El documento WO2006/047695 describe formas de dosificación, tales como comprimidos, que tiene una superficie en microrrelieve, así como métodos y aparatos para su producción. El documento US6776341 describe un código legible por una máquina, directamente impreso en un comprimido.
- 55 Se conocen una serie de dispositivos de detección óptica útiles para analizar estructuras tridimensionales. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica conocida, capaz de visualizar un patrón tridimensional, incluso aunque estén situados en una interfaz por debajo de la superficie de un artículo. La profundidad que puede visualizarse en un material depende de las propiedades ópticas del material. Puede ser de hasta varios milímetros
- 60 actualmente. El documento US6469489 describe un sensor de matriz que se usa para tomografía de baja coherencia óptica paralela (pOCT) que permite la formación de imágenes en 3D en tiempo real para un patrón topográfico. Proporciona información tridimensional y estructural con resolución espacial en el intervalo del micrómetro. Una pluralidad de circuitos de detección eléctricos con salidas en paralelo pueden formar un sensor de matriz unidimensional o bidimensional para la detección coherente o heterodina análoga de señales ópticas moduladas por intensidad simultáneamente para todos los píxeles con un elevado intervalo dinámico. El sensor de
- 65 matriz puede usarse, por ejemplo, en interferometría de única o múltiple longitud de onda y especialmente en tomografía de baja coherencia óptica. Se conoce el uso de OCT para investigar la piel humana, para controlar la

calidad de procesos de producción rápida como en encastramiento de cubos, en sistemas de emplazamiento de componentes SMD, así como sistemas de inspección mecánica.

5 En general, existe una necesidad de un marcado de seguridad que no cambie la composición de los comprimidos. Existe también una necesidad de un proceso de fabricación que sea compatible con los procesos existentes para la producción en masa de comprimidos y permita un marcado de seguridad de comprimidos. Además, existe una necesidad de un método de verificación que sea sin contacto y rápido y fiable.

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención mitigar al menos algunos de estos inconvenientes del estado de la técnica. En particular, es un objetivo de la presente invención proporcionar un comprimido, que comprende un elemento de autenticidad invisible al ojo humano y un proceso de fabricación para dichos comprimidos. Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de verificación para comprimidos, para determinar la autenticidad de dichos comprimidos, evitando los inconvenientes de los métodos de verificación conocidos.

15 Estos objetivos se consiguen mediante un comprimido como se define en la reivindicación 1, un proceso de fabricación como se define en la reivindicación 5 y un método de verificación como se define en la reivindicación 6. Aspectos adicionales de la invención se describen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones independientes, realizaciones preferidas se describen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones dependientes.

20 La presente invención se describirá con más detalle a continuación. Se entiende que las diversas realizaciones, preferencias e intervalos pueden combinarse a discreción. Además, dependiendo de la realización específica, definiciones, realizaciones o intervalos seleccionados pueden no aplicarse.

A menos que se indique otra cosa, las siguientes **definiciones** se aplicarán en esta memoria descriptiva:

25 El término "comprimido" se conoce en el sector. Se refiere en particular a una única forma de dosificación sólida que comprende al menos un ingrediente activo sólido y opcionalmente excipientes sólidos (tales como aglutinantes y otros componentes). Los comprimidos se fabrican habitualmente compactando, por ejemplo prensando, polvos o gránulos de los respectivos componentes. La expresión "ingrediente activo" ("i.a."), como se usa en este documento, no está limitada a un "ingrediente activo farmacéutico" sino que incluye todo tipo de ingredientes que son activos, tales como aromas, fragancias, ingredientes activos para la salud animal, ingredientes activos para la protección de plantas. Además, los comprimidos pueden estar recubiertos, dando como resultado un comprimido que comprende un núcleo y un recubrimiento. Los comprimidos farmacéuticos están diseñados habitualmente para ser tragados y son, por lo tanto, de un tamaño y una forma adecuados.

35 Un "elemento de autenticidad" o "patrón topográfico" comprende una o más estructuras tridimensionales predeterminadas. Su presencia demuestra la autenticidad de un comprimido. Las estructuras adecuadas son caracteres alfanuméricos, logotipos, símbolos y similares.

40 Una "estructura tridimensional predeterminada" indica cualquier estructura detectable por un dispositivo óptico. En una realización, dicha estructura es no periódica,

Un "método de verificación" es un método que permite distinguir artículos genuinos, tales como comprimidos, de artículos falsos.

45 Las **figuras** adjuntas a esta memoria descriptiva pretenden ilustrar adicionalmente la invención, en las que

La figura 1: es un dibujo esquemático del proceso de compactación de comprimidos y  
 La figura 2 es un dibujo esquemático de un comprimido recubierto que muestra la marca de seguridad invisible de estructura tridimensional predeterminada en la interfaz entre el núcleo del comprimido y el recubrimiento del comprimido; en la que a) muestra una forma angular de la estructura, mientras que b) muestra una forma redondeada de dicha estructura

55 En un **primer aspecto**, la invención se refiere a un comprimido que comprende una o más estructuras tridimensionales predeterminadas en su superficie o por debajo de un recubrimiento, en el que dicha estructura o estructuras predeterminadas son  $> 2 \mu\text{m}$  en dirección lateral y  $> 50 \text{ nm}$  en dirección vertical y en el que dicha estructura o estructuras son invisibles a simple vista mediante dicho recubrimiento y en el que dicha estructura o estructuras son detectables mediante un dispositivo de detección óptica.

60 En una realización ventajosa, el dispositivo de detección óptica es un microscopio de interferometría óptica.

El término comprimido se conoce en el sector y ya se ha definido anteriormente. Típicamente, un comprimido es una mezcla de al menos un i.a. y excipientes, habitualmente en forma de polvo o granulados, prensados en un sólido. Las mezclas están constituidas por partículas de diferente tamaño, mientras que la distribución del tamaño de partícula se considera crítica para el proceso de compresión. Una composición típica de dicha mezcla en polvo que es adecuada para comprimidos farmacéuticos comprende el 50 - 80% de un derivado de lactosa (por ejemplo el

73% de Lactosa Monohidrato), el 10 - 50% de un derivado de celulosa (por ejemplo el 24% de Celulosa Microcristalina), el 0,1 - 5% de Sílice, (por ejemplo el 1% Aerosil (sílice coloidal, anhidra)), el 0,1 - 5% de una sal de ácido graso (por ejemplo el 1% de estearato de magnesio) y el 0,1 - 20% de i.a. (por ejemplo el 1% de a.i). Lactosa y celulosa son los agentes aglutinantes y de carga usados más ampliamente, el Aerosil mejora el flujo de polvo y el estearato de Mg se usa como lubricante. La distribución del tamaño de partícula del polvo es habitualmente el 15-25% más pequeña que 75 μm, el 30-50% en el intervalo de 75 μm-150 μm, el 15-25% entre 150 μm-250 μm, el 5-15% entre 250 μm-500 μm y menos del 2% mayor de 500 μm.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un comprimido como se ha definido anteriormente en el que el polvo o los gránulos usados en la fabricación están recubiertos con un agente aglutinante. Las mejoras en la plasticidad de un polvo pueden conseguirse recubriendo la superficie de la partícula con un material plástico. Por ejemplo, las partículas pueden recubrirse parcialmente con un agente aglutinante como Polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo, en granulación en húmedo, que mejora la compresibilidad de las partículas. Esto, a su vez, mejora la calidad de las estructuras tridimensionales estampadas en el comprimido.

En una realización ventajosa adicional, el comprimido comprende un ingrediente farmacéuticamente activo ("comprimido farmacéutico" o "píldora"). Las píldoras están sujetas en particular a dispositivos contra falsificación y de autenticación y son, por lo tanto, de relevancia particular.

La estructura tridimensional predeterminada puede ser cualquier estructura y no está limitada a ninguna periodicidad o forma particular. Son adecuados, por ejemplo, caracteres alfanuméricos, figuras geométricas, códigos de barras, logotipos o combinaciones de los mismos. En una realización de la invención, dicha estructura tridimensional es no periódica. La estructura tridimensional puede ser una impresión o una cresta o ambas, se prefieren estructuras tridimensionales impresas.

En una realización ventajosa, la estructura tridimensional predeterminada es de 2 μm a 50 μm (en particular 2 μm - 20 μm) en dirección lateral y de 50 nm a 5 μm (en particular 5,0 nm - 2 μm) en dirección vertical. Las estructuras de este tamaño son detectables por un dispositivo de detección óptica y son típicamente invisibles a simple vista. Dichos comprimidos son fáciles de fabricar, son conformes totalmente con los procesos de fabricación existentes y pueden distinguirse de productos falsos, por ejemplo mediante un método tal como se describe a continuación.

En una realización ventajosa adicional, el comprimido comprende un núcleo, un recubrimiento y una o más estructuras tridimensionales predeterminadas en una interfaz entre núcleo y recubrimiento en la que dicha estructura es invisible a simple vista a través del recubrimiento. El uso de recubrimientos es bien conocido en el sector y tiene muchas ventajas tales como manejo mejorado, conformidad, almacenamiento y un mejor sabor. Además, un recubrimiento permite el uso de estructuras tridimensionales más grandes, en comparación con el comprimido no recubierto, dado que el recubrimiento cubre dichas estructuras, haciéndolas invisibles. Para asegurar que la estructura tridimensional es invisible a través del recubrimiento, las propiedades de dicho recubrimiento deben adaptarse apropiadamente. De este modo, las impresiones / crestas formadas por el estampado deben ser suavizadas por el recubrimiento. Además, la invisibilidad de la estructura es garantizada por un color, grosor, propiedades de reflexión o dispersión apropiadas del recubrimiento. Los parámetros adecuados para un recubrimiento pueden ser determinados por el especialista en la técnica en experimentos rutinarios.

En una realización ventajosa adicional, el comprimido comprende un núcleo, un recubrimiento y una o más estructuras tridimensionales predeterminadas en una interfaz entre núcleo y recubrimiento en el que dicha estructura es invisible a simple vista a través del recubrimiento y en el que el índice de refracción complejo (como se define en la ecuación) del recubrimiento y el índice de refracción complejo del núcleo difieren.

$$\tilde{n} = n - i\kappa \quad (1)$$

en el que n es la parte real, el llamado índice de refracción que indica la velocidad de fase v de la luz ( $n=c/v$ ), y K es la parte imaginaria, el coeficiente de extinción, que indica la cantidad de pérdida de absorción cuando la onda electromagnética se propaga a través de un material. La diferencia en la parte real de este índice es al menos 0,04 y/o la diferencia en la parte imaginaria al menos 0,02. Debido a la diferencia en el índice de refracción complejo, dicho comprimido es, en particular, adecuado para un método de verificación usando un microscopio de interferometría óptica. Combinaciones de recubrimiento / núcleo adecuadas pueden ser determinadas por el especialista en la técnica en experimentos rutinarios.

En una realización ventajosa adicional, el comprimido como se describe en este documento contiene adicionalmente una interfaz visible, que contiene una microestructura difractiva prensada, por ejemplo un holograma. Dichos hologramas se conocen y se describen por ejemplo en el documento WO2006/027688A1. De esta manera, puede prepararse un comprimido, que tiene un elemento de seguridad visible así como uno invisible en él. De este modo, la invención también se refiere a un comprimido que comprende una o más estructuras tridimensionales predeterminadas como se describen en este documento y una microestructura difractiva.

En un **segundo aspecto**, la invención se refiere a un método de verificación para un comprimido en el que dicho comprimido comprende una o más estructuras tridimensionales en su superficie o por debajo de un recubrimiento, en el que dicha estructura es invisible a simple vista y en el que dicho método comprende la etapa de detectar dicha estructura por medio de un dispositivo de detección óptica.

5 Dicha estructura tridimensional puede ser una estructura predeterminada, como se describe en relación con el primer aspecto de la presente invención. Como alternativa, dicha estructura tridimensional puede ser la estructura obtenida mediante un proceso de fabricación del estado de la técnica para comprimidos. En este caso, la superficie característica de las herramientas de estampado (la "huella dactilar" del punzón o punzones y el troquel) es transferida al comprimido causando una estructura áspera. Dicha estructura áspera es una estructura tridimensional en el contexto de esta invención, pero no una estructura predeterminada.

15 En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se ha descrito anteriormente que comprende además las etapas de registrar un conjunto de datos que describe características de dicha estructura por medio de dicho dispositivo de detección, y comparar el conjunto de datos obtenido de este modo con al menos un conjunto de datos predefinido. Dicho conjunto de datos predefinido contiene información sobre la estructura tridimensional predeterminada y/o información sobre la huella dactilar de las herramientas de estampado usadas para la fabricación.

20 En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se ha descrito anteriormente, en el que dicha estructura se obtuvo mediante un método de estampado usando una herramienta de estampado, en el que dicho conjunto de datos predefinido comprende características de una superficie de estampado de dicha herramienta de estampado - la huella dactilar -, y en particular en el que se proporciona una pluralidad de conjuntos de datos predefinidos, comprendiendo cada uno características de una de una pluralidad de herramientas de estampado. Este método permite la autenticación de comprimidos sin ninguna estructura predeterminada estampada en el comprimido. De este modo, es posible la verificación de comprimidos fabricados en plantas ya existentes.

30 En el sector se conocen dispositivos de detección óptica adecuados. En principio, cualquier dispositivo de detección óptica capaz de detectar estructuras tridimensionales como se han definido anteriormente es adecuado. Los dispositivos preferidos se seleccionan entre la clase constituida por microscopios de interferometría óptica. Dado que la marca o información de seguridad descrita no es visible mediante dicho recubrimiento al ojo humano, es necesario un método de verificación. Dicho método es preferiblemente rápido (es decir, requiere menos de un segundo para distinguir comprimidos falsificados de únicos). La microscopía de interferometría óptica ofrece todas las características necesarias para medir las estructuras tridimensionales con los tamaños de estructura mencionados anteriormente.

40 En una realización ventajosa de esta invención, los dispositivos ópticos son tomógrafos de coherencia óptica. La OCT es capaz de visualizar patrones tridimensionales con resolución lateral en el intervalo del micrómetro incluso aunque estén situadas en una interfaz por debajo de la superficie de un artículo. La profundidad que puede visualizarse en un material depende de las propiedades ópticas del material. En material absorbente o de dispersión, puede ser de hasta varios milímetros actualmente. Los instrumentos de OCT con una fuente de luz de baja coherencia pueden distinguir objetos en el eje vertical si su separación vertical supone al menos una distancia de la longitud de coherencia. De este modo, la distancia vertical mínima de dos interfaces corresponde a  $L_c$  que es típicamente del orden de 1-10  $\mu\text{m}$ . La resolución vertical de estructuras en cada interfaz es de aproximadamente 50 nm. La señal medida procede de un contraste en el índice de refracción complejo (véase la ecuación 1) en la interfaz. Tanto  $n$  como  $\kappa$  dependen de la frecuencia. El contraste puede estar en  $n$  o  $\kappa$  o en ambas. Dado que la OCT es una tecnología basada en el interferómetro, el contraste puede ser muy bajo. Se obtienen buenas señales incluso si el grosor óptico  $nxd$  de una capa es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . Una ventaja fundamental de OCT es la posibilidad de detectar estructuras tridimensionales a través de un recubrimiento de comprimidos típico ( $\approx 50 \mu\text{m}$  de grosor) incluso aunque se aplique un recubrimiento coloreado. Una ventaja adicional es la robustez con respecto a la forma de la estructura, en particular en comparación con microestructuras difractivas. La débil disolución de la superficie del núcleo del comprimido debido a la solución de recubrimiento de base acuosa es menos crítica; dicha disolución conducirá solamente a bordes redondeados (véase la figura 2) mientras que en el caso de microestructuras difractivas, la eficiencia de difracción cae muy rápido. Un instrumento de OCT básico se describe en el documento US5321501. La luz de baja coherencia reflejada desde la muestra se combina con una señal de referencia, conduciendo a una señal de interferometría que se procesa adicionalmente para dar información de la profundidad.

60 En una realización ventajosa de esta invención, los dispositivos ópticos son tomógrafos de coherencia óptica paralela (pOCT), una técnica de OCT específica. Un pOCT ofrece todos los elementos necesarios para medir el patrón de topografía incluso en la interfaz entre el núcleo del comprimido y el recubrimiento del comprimido. Se conoce el uso de la técnica de pOCT para investigar la piel de seres humanos y para inspeccionar la calidad de procesos de producción rápida como en encastramiento de cubos, en sistemas de emplazamiento de componentes SMD, así como sistemas de inspección mecánica. La técnica de OCT permite la rápida formación de imágenes en 65 3D para el patrón topográfico de medios difusos y reflectivos. Ofrece información dimensional y estructural sobre una amplia gama de objetos y materiales con resolución lateral en el intervalo del micrómetro. En más detalle pOCT es

incluso capaz de medir la estructura interna de medios difusos. El documento US6469489 describe un sensor de matriz CMOS que se usa para pOCT. Cada píxel individual de la matriz puede adquirir y procesar la señal óptica en paralelo. Una pluralidad de circuitos de detección eléctricos con salidas en paralelo puede formar un sensor de matriz unidimensional o bidimensional para la detección coherente o heterodina análoga de señales ópticas moduladas por intensidad simultáneamente para todos los píxeles con un elevado intervalo dinámico. Un único barrido del espejo de referencia permite un barrido de la muestra completa y produce una imagen completa tomográfica o topográfica en 3D. Este sensor proporciona información estructural 3-dimensional con resolución espacial en el intervalo del micrómetro. El sensor de matriz puede usarse, por ejemplo, en interferometría de única o múltiple longitud de onda, y especialmente en tomografía de baja coherencia óptica. La pOCT ofrece la posibilidad de realizar la verificación en menos de un segundo. Por lo tanto, esta tecnología puede usarse *in situ*. Incluso la verificación de comprimidos en las farmacias es factible.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se ha descrito anteriormente, en el que el comprimido es como se ha definido en el primer aspecto de la invención.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se ha descrito anteriormente en el que dicho comprimido comprende un núcleo y un recubrimiento y en el que dicha estructura predeterminada está situada en una interfaz entre dicho núcleo y dicho recubrimiento y en el que dicho método comprende la etapa de detectar dicha estructura a través de dicho recubrimiento. La aplicación del método de verificación a un comprimido recubierto se considera particularmente útil. Los comprimidos recubiertos son predominantes en el mercado; la estructura tridimensional está protegida contra la abrasión y la inspección directa.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se describe en este documento en el que dicho comprimido está situado en un envase blíster. En esta realización, la verificación de los comprimidos tiene lugar sin sacar los comprimidos del envase. Los envases blíster son envases típicos para comprimidos, en particular comprimidos farmacéuticos. De este modo, son posibles pruebas *in situ* en distribuidores o farmacias y similares.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación como se describe en este documento en el que dicho comprimido está situado en un envase blíster y dicho dispositivo de detección óptica es un OCT, especialmente un pOCT. La OCT es un método de detección adecuado, dado que los envases blíster convencionales son transparentes en la región del visible al infrarrojo cercano (NIR) (típicamente entre 400 y 900 nm). Por lo tanto, incluso comprimidos envasados pueden verificarse mediante OCT.

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un método de verificación para un comprimido (en particular un comprimido como se define en este documento) que comprende la etapa de analizar (detectar y registrar) dicho comprimido por medio de microscopía de interferometría óptica y comparar el conjunto de datos obtenido de este modo con un conjunto de datos predefinido.

Dado que el tamaño de las partículas en polvo del comprimido está de forma predominante en el intervalo de 75  $\mu\text{m}$  - 500  $\mu\text{m}$  la estructura de topografía se superpone con la estructura de grano de las partículas. Hay que tener esto en cuenta para la verificación de la estructura topográfica.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a procesos para fabricar comprimidos como se describen en este documento que comprenden la etapa de estampar una o más de dichas estructuras tridimensionales predeterminadas en la superficie de dicho comprimido y opcionalmente recubrir dicho comprimido. Dicha estructura puede imprimirse simultáneamente con el estampado del comprimido o en una etapa de impresión diferente. Preferiblemente, el estampado y la impresión tienen lugar simultáneamente.

El proceso como se describe en este documento es totalmente compatible con los procesos de fabricación de comprimidos existentes. Además, dichos procesos permiten el uso de un método de verificación que lee información de seguridad sin establecer contacto y muy rápido. La marca de seguridad se basa en un perfil de topografía que se imprime en la superficie del comprimido / el núcleo del comprimido durante el proceso de compresión. Comprimidos: el término se conoce en el sector y se ha descrito anteriormente con más detalle.

Compresión de comprimidos: La compresión de la mezcla en polvo tiene lugar en un troquel entre dos punzones (véase la figura 1). Los punzones aplican fuerza mecánica axial. Típicamente, la fuerza de compresión está en el intervalo de 5-25 kN. El polvo llena la cavidad que es sellada por el punzón inferior. El tiempo de compresión por comprimido es muy corto en la mayoría de las máquinas de producción, típicamente  $\ll$  100 ms. La velocidad de producción de las prensas rotativas individuales del estado de la técnica es de hasta 300.000 comprimidos por hora. El volumen del troquel define la cantidad de polvo que es comprimido para formar el comprimido (figura 1a). Este volumen puede ajustarse mediante la posición del punzón inferior durante el llenado de la cavidad. La compresión y la consolidación, dos fenómenos interrelacionados tienen lugar simultáneamente, (K. Marshall, "Tablet press fundamentals", Tablets & Capsules 2005, p. 6-11). El primero es una reducción del volumen de la masa de polvo, el último un aumento de la resistencia mecánica de la misma. Cuando la carga es aplicada, el volumen del polvo disminuye debido al desplazamiento del aire entre las partículas de polvo (figura 1b). Esto se denomina la fase de

“reempaquetado” que está limitada por la consecución de la disposición de empaquetamiento de partículas más cercana posible y/o fricción en los puntos de contacto de las partículas. A continuación, la mayoría de los materiales comienzan a experimentar deformación elástica hasta que alcanzan su límite elástico (figura 1c). Esta fase se denomina fase de tensión de fluencia. Más allá de esta fase, los componentes pueden experimentar deformación plástica y/o viscoelástica. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que la estructura tridimensional predeterminada (que proporciona la información de seguridad) está implementada principalmente en la superficie de la píldora o comprimido mediante deformación plástica. En una realización ventajosa, puede seleccionarse una mezcla o formulación en polvo que proporcione una fracción de materiales deformables plásticos que es lo más elevada posible mientras se siguen cumpliendo los requisitos del producto final. Por ejemplo, la fracción de celulosa microcristalina o aglutinantes plásticos tales como PVP puede aumentarse, o estos materiales pueden sustituir a otros menos plásticos. Al final del proceso de prensado del comprimido, la carga se retira (figura 1d) y el comprimido terminado es expulsado (figura 1e).

Recubrimiento de comprimidos: A menudo se aplica un recubrimiento después del proceso de compresión, dando como resultado un comprimido que comprende un núcleo y un recubrimiento. Dichos recubrimientos se aplican por diversas razones, por ejemplo para ocultar el sabor de los componentes del comprimido, para prolongar la vida en almacenamiento de componentes que son sensibles a la humedad o la oxidación o por razones de conformidad. En el sector se conocen materiales de recubrimiento e incluyen recubrimientos a base de azúcar así como recubrimientos polisacáridicos y poliméricos. Aunque el recubrimiento con azúcar fue popular en el pasado, dicho recubrimiento tienen muchos inconvenientes. Los recubrimientos de comprimidos ventajosos son a base de polímeros y polisacáridos, con plastificantes y pigmentos incluidos. El recubrimiento puede conseguirse en equipo convencional, tal como máquinas recubridoras de tambor. Los recubrimientos de comprimidos deben ser lo suficientemente estables y resistentes para sobrevivir al manejo del comprimido, no deben hacer que los comprimidos se peguen entre sí durante el proceso de recubrimiento, y deben seguir el contorno de caracteres o logotipos macroscópicos en la superficie de los comprimidos. Materiales opacos o que dispersan la luz como dióxido de titanio pueden proteger a principios activos fotosensibles de fotodegradación y también ofrecen una oportunidad de realizar un aspecto atractivo del comprimido.

De este modo, la invención se refiere, en una realización ventajosa, a un proceso para fabricar un comprimido que comprende la etapa adicional de recubrir el comprimido obtenido mediante el proceso descrito anteriormente, con un recubrimiento convencional.

Marca de seguridad invisible: la marca de seguridad invisible se basa en una estructura tridimensional predeterminada que está estampada en el comprimido / núcleo del comprimido durante el proceso de compresión. Para esto, la estructura respectiva es transferida a la superficie del punzón / punzones o troquel usados para la compresión del comprimido. Dicha transferencia es similar al método para realizar una microestructura difractiva en la superficie del núcleo del comprimido. Al contrario que la microestructura difractiva, no es necesario que la estructura tridimensional predeterminada como se define en este documento sea una estructura periódica. Puede ser un código de barras en 1d o 2d, un logotipo, un carácter alfanumérico o casi cualquier patrón. Dicha estructura también puede ser continua a pequeña escala (es decir, ondulada), puede contener estructuras profundas similares a una onda y similares. Las restricciones al patrón son valores mínimos y máximos para las etapas en dirección x-/y- (lateral) y z- (vertical). Aunque el valor de incremento lateral mínimo  $\Delta x$  y  $\Delta y$  son el de los microscopios ópticos, de este modo  $>1 \mu\text{m}$ , el valor de incremento vertical mínimo que puede resolverse con OCT es del orden de 50 nm.

En la interfaz con la estructura tridimensional (predeterminada) se requiere una diferencia en el índice de refracción y/o coeficiente de extinción y/o las propiedades de dispersión de los materiales adyacentes. Para comprimidos que portan el patrón de topografía en la superficie, el contraste es el que se da entre aire y el material en polvo. Dado que la mayoría de los comprimidos están recubiertos, la marca invisible debe medirse a través del recubrimiento de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  de grosor. Esto puede conseguirse con los métodos descritos en este documento, incluso aunque se aplique un recubrimiento coloreado. En el caso de comprimidos recubiertos, el contraste que da la señal medida es la diferencia en los parámetros mencionados anteriormente del material en polvo y el material de recubrimiento. La gran ventaja de esta marca de seguridad es que la señal medida no depende de una forma muy precisa de la estructura de topografía. Por el contrario, incluso una erosión menor de microestructuras difractivas reduce el monumental efecto óptico. Por lo tanto, la disolución débil de la superficie del núcleo del comprimido debido a la solución de recubrimiento de base acuosa es menos crítica para las estructuras tridimensionales descritas en este documento. La disolución conducirá solamente a bordes redondeados, mientras que en el caso de microestructuras difractivas, la eficiencia de difracción cae muy rápido.

Fabricación de herramientas de estampado: Como se describe en este documento, la fabricación es totalmente compatible con procesos de fabricación de comprimidos del estado de la técnica. Se usan herramientas de estampado convencionales o herramientas de estampado que comprenden una estructura tridimensional predeterminada para fabricar comprimidos.

La estructura tridimensional predeterminada puede implementarse en la superficie del punzón de uno o ambos punzones y/o en la pared del troquel usado para fabricar el comprimido. Como ya se ha mencionado, la estructura tridimensional predeterminada puede estar en forma de códigos de barras, logotipos, números, escritura y similares.

Dicho patrón puede implementarse en la superficie de la herramienta mediante métodos conocidos, por ejemplo grabado en seco y en húmedo o por pulverización, ablación por láser, grabado mecánico y similares. El grabado en seco en acero se describe, por ejemplo, en el documento US2004/0032667A1, grabado por pulverización en acero por S. Chatterjee et al en J. Micromech. Microeng. 16 (2006) p. 2585-2592 y micro-estructuración de superficies metálicas mediante ablación por láser en Physik Journal 5 (2006) p. 16. Por supuesto, el alcance de esta invención no está limitado a estos métodos. Todos los métodos capaces de fabricar estructura topográfica con las dimensiones laterales y verticales mencionadas anteriormente son posibles. El grabado en seco en acero puede realizarse depositando, por ejemplo recubrimiento por pulverización o giratorio, una capa de material protector en la superficie de la herramienta, modelar el material protector mediante iluminación a través de una máscara y desarrollar la capa iluminada. La capa modelada actúa como máscara en la etapa de grabado en seco. Si el tamaño lateral del patrón de topografía deseado es compatible con la resolución de técnicas como por ejemplo impresión por chorro de tinta o impresión tampográfica, la capa modelada puede imprimirse directamente. Para mejorar el contraste en la etapa de grabado en seco, la capa de material protector puede recubrirse antes de la etapa de desarrollo con una fina capa de un material que se graba muy lentamente. Los ejemplos de dichos materiales son Cromo y Níquel. La evaporación o pulverización catódica se usa ampliamente para el depósito de dichos materiales. De esta manera, pueden realizarse estructuras topográficas más profundas.

En una realización alternativa, el patrón topográfico natural de la superficie de la herramienta (como es después del proceso de fabricación de la herramienta) se usa como estructura tridimensional. En este caso, la huella dactilar de las herramientas de estampado se detecta en el método de verificación. Para cada superficie de herramienta debe medirse antes o después de que se usen las herramientas. Esta realización proporciona una firma de cada herramienta (una "huella dactilar") y, por lo tanto, un preciso control de los lotes. Para aplicar un método de verificación a un comprimido fabricado con dicha herramienta, el conjunto de datos que comprende las características de la herramienta - la huella dactilar - debe compararse con la señal detectada del comprimido a verificar.

En una realización ventajosa, la invención se refiere a un proceso como se describe en este documento, en el que una o más estructuras tridimensionales predeterminadas como se han definido anteriormente están situadas en ambos punzones. Usando este proceso, se obtienen comprimidos que contienen un elemento de seguridad a ambos lados. Esto asegura un método de verificación fiable, dado que al menos una cara del comprimido estará en la dirección del dispositivo de detección óptica. Esto es particularmente adecuado si se verifican comprimidos a través de un envase blíster.

Además, la invención se refiere a un comprimido obtenido mediante un proceso como se describe en este documento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de un método de verificación como se describe en este documento para fines de autenticación, identificación y/o seguridad en relación con comprimidos.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de microscopía de interferometría óptica para verificación de comprimidos, en particular para comprimidos como se describen en el primer aspecto de la invención. La técnica descrita tiene el potencial de ser implementada en el proceso de fabricación de comprimidos. El mercado del comprimido farmacéutico es muy grande y existe una necesidad de soluciones de seguridad en los comprimidos, dado que ésta es una exigencia de las autoridades gubernamentales tales como la FDA estadounidense.

En una realización ventajosa adicional, el método de verificación como se describe en este documento se usa para el control de calidad. Durante la producción de comprimidos, tienen lugar las etapas descritas anteriormente de prensado. Los comprimidos obtenidos de este modo se someterán a etapas de proceso adicionales tales como recubrimiento y/o envasado en envases blíster. Estas etapas del proceso pueden causar daños al comprimido. El método de verificación como se describe en este documento ofrece ahora una manera convencional de control de calidad antes del envasado final como se suministra al cliente. Por lo tanto, en una realización ventajosa adicional, la presente invención se refiere al uso de un método de verificación como se describe en este documento para el control de calidad de comprimidos.

Los siguientes **ejemplos** pretenden ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

Fabricación de un punzón: Un patrón de topografía constituido por letras invertidas de forma especular "CSEM" se fabricó en un punzón de acero recubierto de cromo duro de la siguiente manera: Una fina capa fotosensible de Microposit S1800 (Röhm & Haas) se aplicó recubriendo de forma giratoria sobre la superficie del punzón en un laboratorio sin luz azul o UV. El grosor de esta capa era de aproximadamente 4000 nm. Después del depósito, se realizó un horneado suave a 100°C durante 15 minutos. A continuación, el material fotoprotector se expuso a una lámpara UV a través de una máscara de sombra con dichas letras. Después de la exposición, el material protector se desarrolló en S303 (Microposit). Inmediatamente después de la etapa de desarrollo el punzón se introdujo en un baño de paro con agua pura. La temperatura de ambos baños era de 30°C, y está controlada a  $\pm 0,2^\circ\text{C}$ . La máscara abierta se usó para transferir la estructura topográfica a la superficie del punzón mediante una etapa de grabado en seco. Este grabado en la superficie del punzón duro se realizó mediante bombardeo con iones de Argón (Veeco RF



350) con una energía cinética del orden de 500 eV. A 500 eV la energía es lo suficientemente baja para impedir la alta penetración de los iones de la fuente en la muestra pero no para causar detrimento de la eficiencia de grabado. Después de que se alcanzó la profundidad de la estructura de topografía deseada de 4  $\mu\text{m}$ , el material protector residual se eliminó dejando la superficie del punzón limpia con la estructura topográfica.

- 5 Fabricación de comprimidos: El punzón como se ha fabricado anteriormente se usó en una prensa rotativa para fabricar comprimidos a una velocidad de 30000 comprimidos por hora. La mezcla en polvo usada era del 73% de Lactosa Monohidrato, el 24% de Celulosa Microcristalina, el 1% de Aerosil (sílice coloidal, anhidra), el 1% de Estearato de Magnesio y como agente activo el 1% salicilato de Na. Los comprimidos se prensaron con una fuerza
- 10 de compactación de 30 kN. Los comprimidos resultantes poseen las letras CSEM como patrón de topografía. En el núcleo del comprimido prensado, las letras son solamente muy poco visibles. Después de un recubrimiento coloreado ya no son visibles a simple vista. Para comparación, se fabricaron comprimidos usando los mismos materiales y condiciones de partida pero un punzón convencional.
- 15 Método de verificación: Los comprimidos tal como se han fabricado anteriormente se midieron con el microscopio pOCT M1 (Heliotis Inc., Suiza). Las estructuras tridimensionales predeterminadas, el patrón topográfico de las letras CSEM, podían identificarse en la superficie de los comprimidos. De este modo, se verificó el comprimido.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Comprimido, que comprende un núcleo, un recubrimiento y una o más estructuras estampadas o impresas en una interfaz entre dicho núcleo y dicho recubrimiento, en el que
- a. dichas estructuras son predeterminadas y tridimensionales,
  - b. dichas estructuras son no periódicas,
  - c. dichas estructuras son  $> 2 \mu\text{m}$  en dirección lateral (x/y) y  $> 50 \text{ nm}$  en dirección vertical (z),
  - d. dichas estructuras se hacen invisibles a simple vista mediante dicho recubrimiento,
  - 10 e. dichas estructuras son detectables mediante microscopía de interferometría óptica, y
  - f. el índice de refracción de dicho recubrimiento y el índice de refracción de dicho núcleo difiere en al menos 0,04 (parte real n) y/o en al menos 0,02 (parte imaginaria k).
- 15 2. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas estructuras se seleccionan entre el grupo constituido por caracteres alfanuméricos, figuras geométricas, códigos de barras, logotipos o combinaciones de los mismos.
3. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dichas estructuras son de  $2 \mu\text{m}$  a  $50 \mu\text{m}$  en dirección lateral y de  $50 \text{ nm}$  a  $5 \mu\text{m}$  en dirección vertical.
- 20 4. Comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un comprimido farmacéutico.
5. Proceso para fabricar un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 que comprende la etapa de i) estampar una o más de dichas estructuras en la superficie de dicho núcleo y ii) recubrir dicho comprimido.
- 25 6. Un método de verificación que comprende la etapa de detectar la estructura estampada o impresa del comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, por medio de microscopía de interferometría óptica.
- 30 7. El método de verificación de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende las etapas de
- a. registrar un conjunto de datos por medio de dicho microscopio de interferometría óptica, en el que dicho conjunto de datos describe características de dicha estructura estampada o impresa y
  - b. comparar el conjunto de datos obtenido de este modo con al menos un conjunto de datos predefinido.
- 35 8. El método de verificación de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que dicha estructura se obtuvo mediante un método de estampado usando una herramienta de estampado, en el que dicho conjunto de datos predefinido comprende características de una superficie de estampado de dicha herramienta de estampado, y en particular en el que se proporciona una pluralidad de conjuntos de datos predefinidos, comprendiendo cada uno características de una de una pluralidad de herramientas de estampado.
- 40 9. El método de verificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 - 8, en el que el microscopio de interferometría óptica es un tomógrafo de coherencia óptica, en particular un tomógrafo de coherencia óptica paralela.
- 45 10. El método de verificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 - 9, en el que dicho comprimido está situado en un envase blíster.
- 50 11. Uso de microscopía de interferometría óptica para la verificación de comprimidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4.

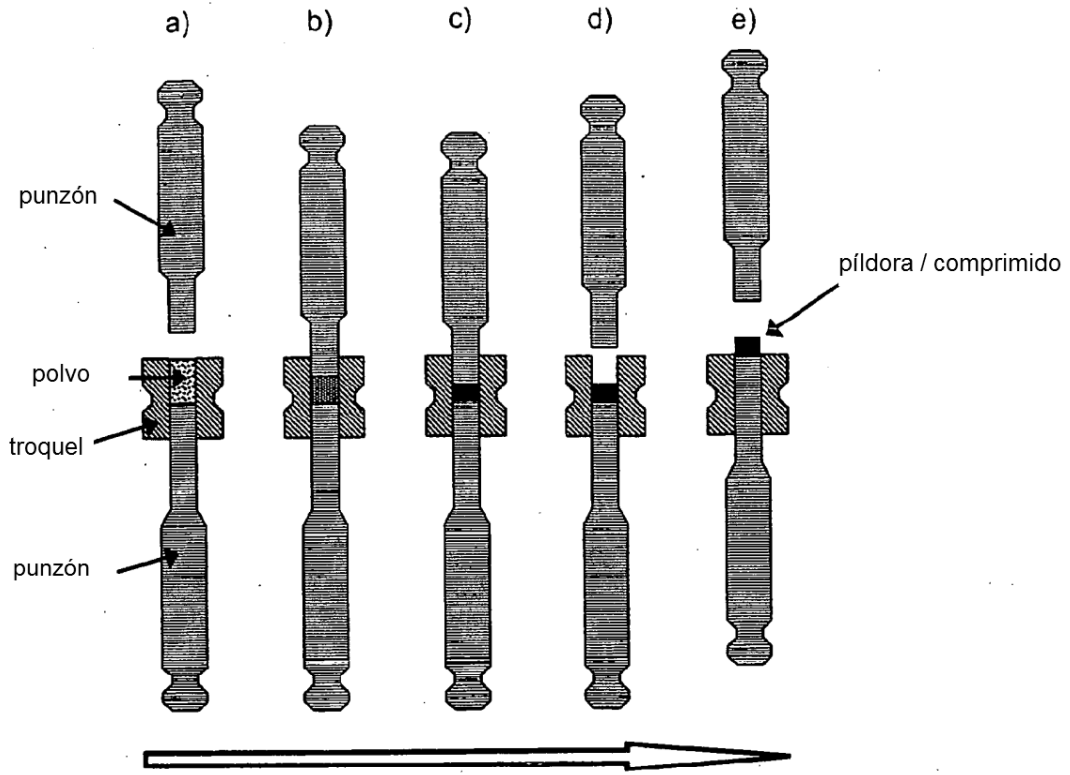


Fig. 1

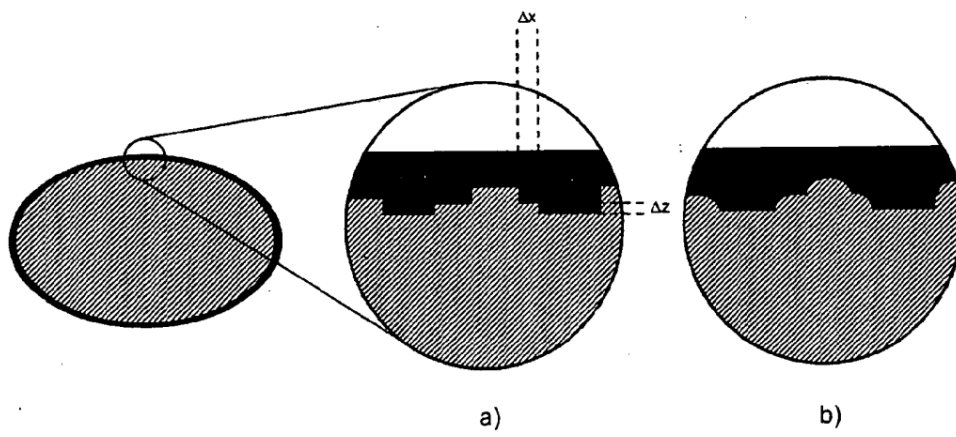


Fig. 2