

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 969**

51 Int. Cl.:

A61J 3/07 (2006.01)

B65B 1/36 (2006.01)

B65B 1/32 (2006.01)

B65B 1/46 (2006.01)

G01G 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2007 E 07709283 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1978913**

54 Título: **Método y sistema para dosificar un producto farmacéutico**

30 Prioridad:

23.01.2006 US 761320 P

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

10.10.2013

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**DJURLE, ALF y
WURST, REINER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 424 969 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 y sistema para dosificar un producto farmacéutico

Campo técnico

- 5 La presente invención se relaciona con un nuevo método para dosificar un producto farmacéutico en una máquina de empaque que comprende al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara de dosificación provista con una primera y segunda parte deslizables. El producto farmacéutico comprende al menos un primero y segundo componentes, siendo los componentes típicamente una porción de unas pellas farmacéuticas y una porción de un polvo, respectivamente.
- 10 La presente invención se relaciona adicionalmente con un sistema para dosificar un producto farmacéutico en una máquina de empaque que comprende al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara de dosificación provista con una primera y una segunda parte deslizables. El producto farmacéutico comprende al menos un primero y un segundo componentes. El sistema comprende una unidad de dosificación para medir un volumen de los componentes. El sistema comprende adicionalmente medios para introducir los dichos componentes en un empaque y medios para pesar los componentes y el empaque.
- 15 Antecedentes de la invención
- En la industria farmacéutica, la exactitud de las dosis medidas de mezclas medicinales es de importancia. Estas mezclas frecuentemente contienen componentes farmacológicos activos que son nocivos si la dosis dada es demasiado alta. Por otro lado, el efecto deseado del medicamento no se alcanza si la dosis es demasiado baja.
- 20 La mayoría de los productos farmacéuticos a granel como polvos, granulaciones y pellas se dosifican volumétricamente, debido a la velocidad del proceso y a la efectividad en costes. Midiendo individualmente un volumen de cada dosis antes de que la dosis sea empacada, se logra una manera exacta de asegurar una dosificación correcta.
- 25 La dosificación volumétrica puede ser llevada a cabo por alimentación gravimétrica de los componentes que se van a dosificar, o por alimentación forzada donde, por ejemplo, se utilizan uno o más rascadores, taladros rotatorios o medios de rotación que hacen uso de la fuerza centrífuga para alimentar un medicamento en una cámara de dosificación con un volumen predeterminado. Para generar la dosis correcta, la cámara de dosificación volumétrica está provista con láminas que abren y cierran la cámara de dosificación durante un ciclo, para alimentar y vaciar la cámara de dosificación, respectivamente.
- 30 En algunos campos de la manufactura farmacéutica la verificación del pesaje a 100% es una tecnología común donde se verifica el peso de un empaque lleno, y el peso medio del empaque vacío (peso de tara) es sustraído para calcular el peso de llenado ("pesaje tara-peso bruto"). Este método que provee un pesaje indirecto de la dosis del medicamento se utiliza frecuentemente cuando se llena el medicamento, por ejemplo, en cápsulas. Las cápsulas se pesan vacías, luego se llenan con medicamento y luego se pesan de nuevo junto con el contenido. Sustrayendo el resultado de la primera medición del segundo, se obtendrá una indicación indirecta del peso del medicamento.
- 35 El método de pesaje indirecto también es aplicable para otros empaques, tales como *sachets*. Así, el *sachet* se pesa vacío, luego se llena con el medicamento, y luego se pesa de nuevo junto con el contenido, y las dos mediciones son sustraídas para obtener indirectamente el peso del medicamento.
- 40 Cuando la varianza del peso de tara es igual a o mayor que el peso de llenado objetivo, los pesos de tara de los receptáculos individuales tienen que ser determinados individualmente para calcular pesos de llenado individuales. Adicionalmente, cuando el peso de tara del receptáculo es un múltiplo del peso de llenado de la dosis, la metodología de pesaje tara-peso bruto no es aplicable de ninguna manera. Para estos casos, debido a la precarga relativamente alta de los receptáculos, no pueden utilizarse las celdas de pesaje con sensibilidad y resolución apropiadas para la dosis que se va a pesar. Adicionalmente, esta metodología de pesaje indirecto no es suficientemente exacta cuando el peso de un ingrediente activo es considerablemente más pequeño que el peso del empaque. La cantidad de ingrediente activo en una dosis individual puede pesar tan poco como 1 mg, mientras que el excipiente con el cual se va a mezclar puede pesar mucho más, en algunos casos hasta milo veces más, uno o más gramos.
- 45 Sin embargo, el método de pesaje indirecto no basta suficientemente si se requiere una alta exactitud puesto que los empaques individuales pueden variar en peso debido a variaciones, por ejemplo, en el contenido de humedad, peso por superficie y tamaño.
- 50 Usualmente, los medicamentos contienen uno o más ingredientes activos que se mezclan con ingredientes inactivos. En algunos casos, la mezcla de los componentes antes de llenar la mezcla en dosis separadas no es una alternativa debido a problemas con la segregación de la mezcla durante la manipulación. Este podría ser el caso por

ejemplo cuando se mezclan componentes con propiedades diferentes, tales como propiedades de flujo, densidad y/o tamaño de partícula. El resultado de mezclar volúmenes más grandes antes de llenarlos en dosis separadas podría en estos casos ser una cantidad no confiable de contenido activo en cada dosis. Para esos casos, hay métodos de dosificación volumétrica de todos y cada uno de los componentes separadamente.

5 La dosificación volumétrica es usada ampliamente a pesar de los inconvenientes mencionados anteriormente. Utilizando formulaciones bien investigadas, al balancear necesidades diferentes es posible manejar los inconvenientes mencionados. Para formulaciones pediátricas los inconvenientes con exactitud y precisión son aún más pronunciados. Estas formulaciones requieren menos fármaco activo y los requerimientos de exactitud en la dosificación de un paciente así como las perspectivas legislativas son tan altas como para otros grupos de
10 pacientes.

En contraste con la dosificación, donde la dosis normalmente se determina midiendo un volumen específico, los requisitos de la farmacopea se refieren a masa, uniformidad de masa y uniformidad de contenido (en % de masa).

Cuando se utilizan sistemas de dosificación volumétricos, la masa de la porción dosificada y la uniformidad de la masa dependen de la precisión del confinamiento de la dosis y la uniformidad del reservorio de producto.

15 En el caso de la dosificación volumétrica de partículas o pellas hay más para considerar; cambios por ejemplo, en la densidad, forma o tamaño de partícula, pueden llevar a una desviación en los pesos dosificados, incluso si los volúmenes medidos son los mismos.

Adicionalmente, si la dosis que se va a medir disminuye en comparación con el tamaño de las partículas, o las pellas, la contribución de cada partícula o pella individual se incrementa. Un rango de dosificación normal
20 comprende 1000 - 10000 partículas o pellas. En formulaciones con menos de 500 partículas o pellas la experiencia es que aquellas generarán una incertidumbre de exactitud y precisión en el contenido de la dosificación (precisión del peso objetivo) y en la uniformidad del contenido (desviaciones estándar relativas altas).

En esos casos, por lo tanto es apropiado controlar adicionalmente el proceso de dosificación, esto es, pesos
25 individuales y uniformidad de dosis, mediante IPC estadístico o mediante un pesaje de verificación al 100%. Los resultados de pesaje son útiles para ajustar el sistema de dosificación, minimizando así los rechazos.

Un ejemplo de cuando el pesaje indirecto no es suficientemente exacto es cuando una pequeña cantidad de pellas, en el rango de 5 mg a 500 mg, tiene que ser llenada en *sachets* con peso de tara de uno a varios gramos.

El objeto de la invención

30 El objeto de la presente invención es en un primer aspecto proveer un método y un sistema para dosificar un producto farmacéutico, superando las desventajas discutidas anteriormente. Para superar los problemas mencionados anteriormente, el producto que se va a llenar es pesado para verificación antes de su introducción en un paquete. El sistema verifica por pesaje el producto dosificado volumétricamente con velocidad apropiada y está integrado en una máquina de llenado o empaque.

Resumen de la invención

35 La presente invención se relaciona con un método para dosificar un producto farmacéutico. El método se utiliza en una máquina de empaque que comprende al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara de dosificación. El producto farmacéutico comprende al menos un primero y segundo componentes. El método comprende medir un volumen del primer componente y pesar el volumen medido del primer componente. Así, la dosis confinada del primer componente, siendo por ejemplo pellas, es verificada en peso en línea. Adicionalmente, el
40 método comprende introducir el volumen medido y verificado en peso del primer componente en un empaque, medir un volumen del segundo componente, introducir el volumen medido del segundo componente en el empaque, pesar el empaque en el cual los componentes han sido introducidos.

Pesando el volumen medido del primer componente, se asegura la cantidad del primer componente para cada dosis, con exactitud muy alta. Así, una de las ventajas con la presente invención es que la exactitud y precisión de la
45 cantidad de los componentes pesados puede ser monitoreada y el resultado puede ser utilizado para asegurar la calidad de producto farmacéutico.

En otra realización, la cámara de dosificación está provista con una primera y una segunda parte deslizables.

En otra realización, el método comprende sellar el empaque después de introducir el primero y el segundo
50 componentes y antes de pesar el empaque. El procedimiento de sellado llevado a cabo antes del pesaje del empaque con su contenido asegura que la cantidad que se va a pesar no es afectada por ningún procesamiento adicional, o que el contenido en el empaque, y como consecuencia el peso, no es afectado por factores ambientales antes del pesaje, tal como manipulación mecánica o humedad.

En aun otra realización el método comprende pesaje del segundo componente después de medir el volumen del segundo componente y antes de introducir el segundo componente en el empaque. La ventaja de esto es que se utiliza la exactitud y precisión del pesaje directo y que el peso del material de empaque no interfiere con el pesaje del segundo componente.

5 En aun otra realización, en el caso de que el producto farmacéutico comprenda más de dos componentes, el método comprende pesar al menos dos de los componentes después de medir el volumen de dichos al menos dos componentes, y antes de introducir los componentes en el empaque. La ventaja de esto es que se usan la exactitud y la precisión del pesaje directo y que el peso del material de empaque no interfiere con el pesaje de ninguno de los componentes pesados antes de introducirlos dentro del empaque.

10 En aun otra realización el método comprende utilizar al menos uno de los resultados de los procedimientos de pesaje en una regulación de bucle por retroalimentación de la medición del volumen de los componentes farmacéuticos. Mediante el uso de un bucle por retroalimentación, el volumen definido en la cámara de dosificación volumétrica se ajusta para asegurar que el peso de la cantidad del componente introducido en la cámara de dosificación iguale al peso objetivo. Así, se minimiza el riesgo de que un paciente reciba una dosis demasiado alta o demasiado baja.

15 En aun otra realización, el método comprende regulación de bucle por retroalimentación intermitente de la medición del volumen de los componentes farmacéuticos durante la operación de dicha máquina de empaque. Mediante el uso intermitente del bucle por retroalimentación, se permite que este proceso se estabilice entre cada ajuste y el proceso de manufactura será fácil de estabilizar.

20 En aun otra realización, el método comprende una regulación de bucle por retroalimentación continua de la medición del volumen de los componentes farmacéuticos durante la operación de dicha máquina de empaque. Con el uso de un bucle por retroalimentación continua, la regulación reaccionará ante eventos y tendencias rápidas y el proceso será ajustado rápidamente para satisfacer el peso del objetivo a pesar de ellos. Mediante este procedimiento, se minimiza la cantidad de producto que debe ser descartada debido a dosis por fuera del intervalo de dosis.

25 En aun otra realización, el método se lleva a cabo en el caso de que el peso del primer componente farmacéutico sea significativamente menor que el peso del segundo componente farmacéutico. Es posible determinar exactamente el peso del primer componente cuando se utiliza la invención.

En aun otra realización, la relación de peso entre el primero y el segundo componentes farmacéuticos es más de 1:10.

30 En aun otra realización, la relación de peso entre el primero y el segundo componentes farmacéuticos es más de 1:100.

En aun otra realización, el volumen del primer componente farmacéutico es significativamente más pequeño que el volumen del segundo componente farmacéutico.

35 En aun otra realización, la relación de volumen entre el primero y el segundo componentes farmacéuticos es más de 1:10.

En aun otra realización, la relación de volumen entre el primero y el segundo componentes farmacéuticos es más de 1:100.

40 En aun otra realización, el producto farmacéutico es introducido en *sachets*. Para los *sachets*, las variaciones en propiedades, por ejemplo, peso, pueden variar bastante entre *sachets* individuales. Mediante el uso del método, se minimiza la influencia de dichas variaciones.

En aun otra realización, los dichos *sachets* están hechos de lámina de aluminio.

En aun otra realización, el producto farmacéutico es introducido en empaques blíster.

45 En aun otra realización, el producto farmacéutico es introducido en cápsulas. Para las cápsulas, las variaciones en propiedades, esto es peso, pueden variar entre cápsulas individuales. Mediante el uso del método, se minimiza la influencia de dichas variaciones.

En aun otra realización, el al menos uno de dichos componentes es pellas.

En aun otra realización, el al menos uno de dichos componentes es polvo.

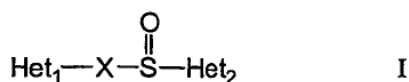
En aun otra realización, el al menos uno de dichos componentes es un granulado.

- La invención se relaciona adicionalmente con un sistema para dosificar un producto farmacéutico en una máquina de empaque que comprende al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara de dosificación provista con una primera y segunda partes deslizables. El producto farmacéutico comprende al menos un primero y un segundo componentes. El sistema para la dosificación comprende una primera unidad de dosificación para medir un volumen del primer componente, y una segunda unidad de dosificación para medir un volumen del segundo componente. Adicionalmente, el sistema comprende medios para introducir los componentes en un empaque y medios para pesar el empaque y los componentes.
- El medio comprende una primera unidad de pesaje para pesar el empaque y los componentes, y una segunda unidad de pesaje para pesar el primer componente después de medir el primer componente por volumen y antes de introducir el primer componente en el empaque.
- En otra realización, el sistema comprende medios para sellar el dicho empaque.
- En otra realización, el sistema comprende una tercera unidad de pesaje para pesar el segundo componente después de medir el segundo componente por volumen y antes de introducir el segundo componente en el empaque.
- En aun otra realización, el sistema comprende medios para la regulación por bucle por retroalimentación de la medición del volumen de los componentes. Los medios para la regulación de bucle por retroalimentación utilizan al menos uno de los resultados de los procedimientos de pesaje.
- En aun otra realización, el medio para regulación de bucle por retroalimentación está dispuesto para llevar a cabo una regulación intermitente de la medición de volumen de los componentes farmacéuticos durante la operación de dicha máquina de empaque.
- En aun otra realización, los medios para regulación de bucle por retroalimentación están dispuestos para llevar a cabo una regulación continua de la medición de volumen de los componentes farmacéuticos durante la operación de dicha máquina de empaque.
- La invención se relaciona adicionalmente con un empaque que contiene un producto farmacéutico que comprende al menos un primero y un segundo componentes, siendo dosificados dichos componentes por un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22.
- La invención todavía adicionalmente se relaciona con un método para producir un empaque que contiene un producto farmacéutico que comprende al menos un primero y un segundo componentes, comprendiendo dicho método el método para dosificar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22.
- Breve descripción de los dibujos
- Las Figuras 1-9 muestran un sistema para dosificar de acuerdo con la presente invención.
- Descripción detallada de las realizaciones preferidas
- La Figura 1 muestra parte de un sistema para dosificación volumétrica de acuerdo con la presente invención. El producto farmacéutico que se va a dosificar comprende al menos un primero y un segundo componentes. El sistema comprende una primera unidad de dosificación que comprende una cámara 11 de dosificación ajustable, confinada por una primera parte deslizable, la lámina 10 de alimentación, y una segunda parte deslizable, la lámina 12 de descarga. La unidad de dosificación comprende adicionalmente una pared 16 de cámara ajustable y una pared 17 de cámara (véase Figura 6a, b) unida a la lámina 12 de descarga. La unidad de dosificación se utiliza para medir un volumen del primer componente, mostrado en la figura como pellas.
- El sistema comprende una primera unidad de pesaje para pesar el empaque junto con los componentes, después de que los componentes hayan sido introducidos en el empaque. Así, el empaque final es verificado en peso para controlar el peso de llenado total. El sistema comprende adicionalmente una segunda unidad de pesaje para pesar el primer componente después de que ha sido medido por volumen. Cada dosis individual del primer componente es verificada en peso por la segunda unidad de pesaje antes de introducirla en un primer receptáculo del empaque.
- En el sistema, la dosis del primer componente, mostrado en las figuras como pellas, se confina por medio de un sistema de dosificación volumétrica, consistente de una unidad de alimentación de pellas con un tubo 7 de alimentación, que tiene una válvula 15 de cierre, y un sensor 8 de nivel y una tolva de pellas intermedia y la unidad de dosificación descrita anteriormente.
- Las formulaciones farmacéuticas usadas junto con la invención pueden comprender un inhibidor de la bomba de protones sensible a ácido o una sal alcalina del mismo o un enantiómero individual o una sal alcalina de su enantiómero como ingrediente activo. Los enantiómeros individuales, mezclas racémicas (50% de cada

enantiómero) y mezclas desiguales de los dos enantiómeros son adecuados para la formulación farmacéutica acordada para ser usada con la presente invención.

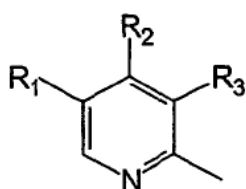
El ingrediente activo está comprendido opcionalmente junto con excipientes, en pellas/cuentas pequeñas con recubrimiento entérico.

- 5 Los compuestos/ingredientes activos de interés para las composiciones farmacéuticas en cuestión son compuestos de la fórmula general I, una sal alcalina de los mismos, uno de los enantiómeros de los mismos o una sal alcalina de uno de los enantiómeros

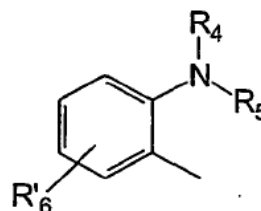


en donde

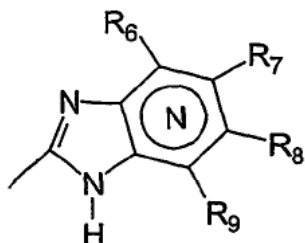
- 10 Het₁ es



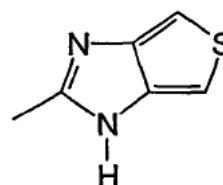
o



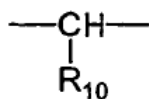
Het₂ es



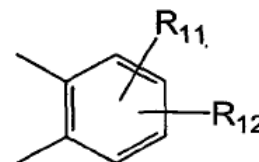
o



X =



o



- 15 en donde

N en la unidad estructural bencimidazol significa que uno de los átomos de carbono del anillo sustituido por R₆-R₉ opcionalmente puede ser intercambiado por un átomo de nitrógeno sin ningún sustituyente;

R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno fenilo y fenilalcoxi;

- 20 R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilalquilo;

R₆' es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcoxi;

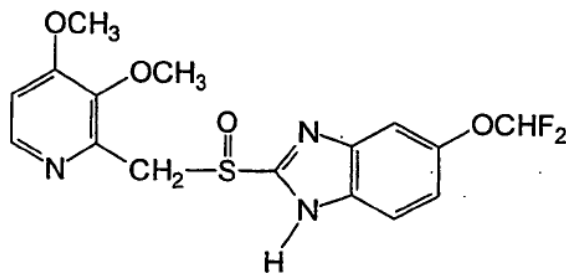
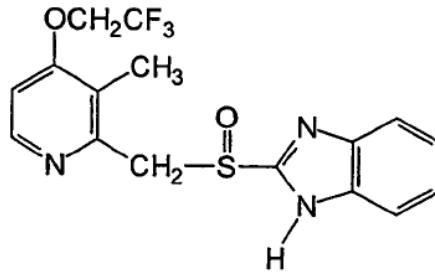
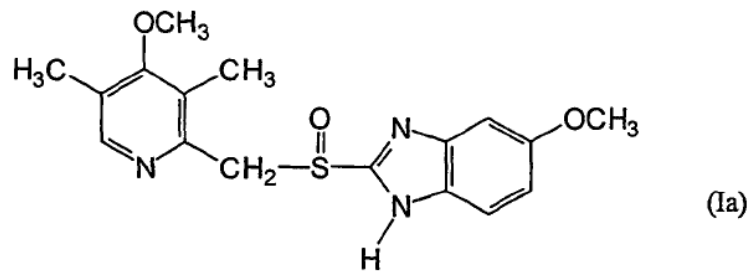
R₆-R₉ son los mismos o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno halo-alcoxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, oxazolinilo, pirrolilo y trifluoroalquilo, o grupos adyacentes R₆-R₉ forman estructuras de anillo los cuales pueden ser sustituidos adicionalmente;

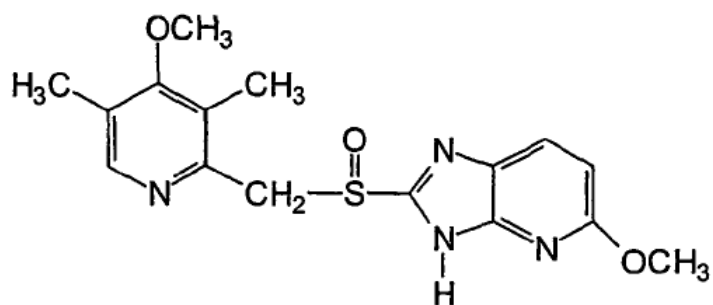
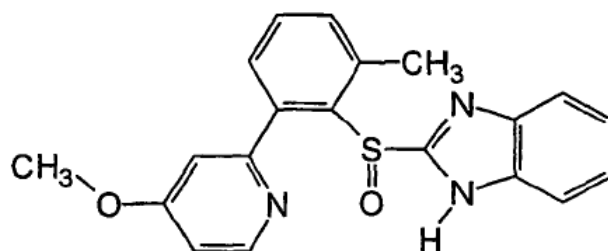
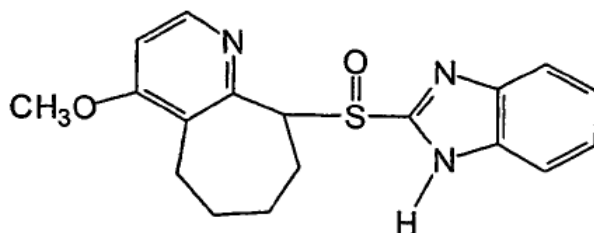
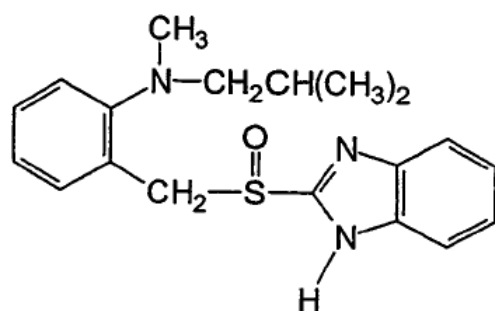
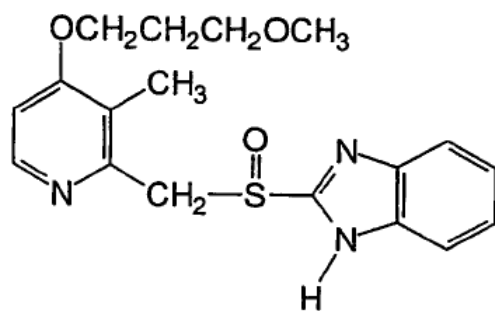
R₁₀ es hidrógeno o forma una cadena alquilenos junto con R₃ y

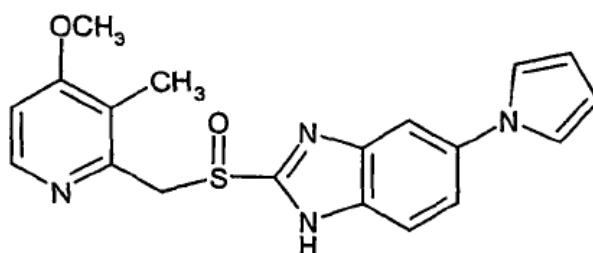
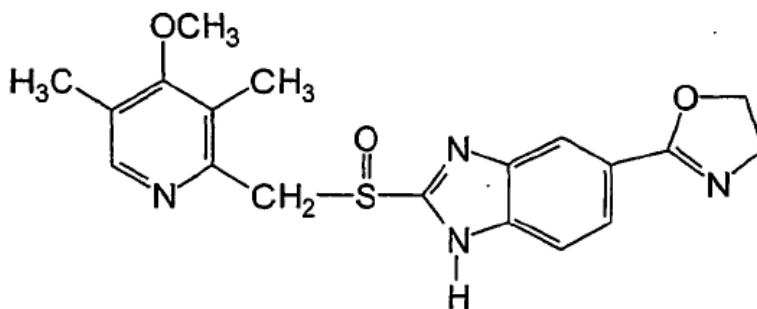
5 R₁₁ y R₁₂ son los mismos o diferentes y seleccionados de hidrógeno, halógeno y alquilo.

En las definiciones anteriores, grupos alquilo, grupos alcoxi y unidades estructurales de los mismos pueden ser cadenas C₁-C₉ ramificadas o rectas o comprender grupos alquilo cíclicos, por ejemplo cicloalquilalquilo.

Ejemplos de compuestos específicamente interesantes de acuerdo con la fórmula I son







incluyendo formas tautoméricas de los mismos.

5 Compuestos preferidos para la preparación farmacéutica usada con la presente invención son omeprazol, una sal de magnesio de omeprazol o una sal de magnesio del enantiómero(-) de omeprazol. Teniendo este último el nombre genérico de esomeprazol. El ingrediente activo puede ser por ejemplo trihidrato de esomeprazol magnesio, o tenatoprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un enantiómero individual de cualquiera de ellos, o siendo el fármaco activo un enantiómero individual de cualquiera de ellos.

En otro ejemplo, el compuesto/ingrediente activo puede ser una forma hidratada de cualquiera de los compuestos/ingredientes activos antes mencionados.

10 La cantidad de ingrediente activo en la preparación está en el rango de 1 mg - 100 mg, 2 mg - 80 mg o 5 mg - 50 mg.

Se provee una segunda unidad de dosificación para medir un volumen del segundo componente. Adicionalmente, se proveen medios para introducir los componentes en el receptáculo de empaque.

15 El sistema mostrado es para ser usado con una máquina de empaque para llenar *sachets* con pellas y al menos un componente adicional, esto es, un recipiente en la forma de un polvo. El sistema mostrado permite una determinación del 100% del peso lleno neto, independientemente de los pesos de tara de los receptáculos de empaque primarios, y utiliza la cámara 11 de dosificación ajustable optimizada con láminas 10, 12 de alimentación y descarga. El sistema utiliza una determinación de masa gravimétrica directa (por ejemplo una celda de pesaje). El sistema está protegido contra influencias por cualquier vibración de la máquina o turbulencia del aire.

20 El sistema puede ser utilizado con una velocidad de producción apropiada para la industria farmacéutica. El peso de llenado se determina hasta menos de 10 mg con exactitud apropiada. El sistema mostrado en las figuras utiliza fuerza gravimétrica para transportar las pellas a través del sistema. La retroalimentación al sistema de dosificación volumétrica permite que el sistema ajuste el volumen de dosificación. Los empaques defectuosos se identifican y rechazan.

25 Como se muestra en la Figura 1, cuando se ha iniciado el ciclo de dosificación, la parte superior de la cámara 11 de dosificación se abre deslizando la primera parte deslizable, la lámina 10 de alimentación, a su posición abierta. El primer componente, las pellas, es introducido en la cámara 11 de dosificación por medio de la gravedad a través de la abertura en la lámina 10 de alimentación. El primer componente puede ser alimentado en la cámara 11 de dosificación por gravedad, o por fuerza. En la figura, se muestra la alimentación gravimétrica. La dosis medida dependerá de la posición de la pared 16 de la cámara ajustable.

30

Como se muestra en las Figuras 2 y 3, el confinamiento de la dosis se logra mediante el movimiento de la lámina 10 de alimentación, la cual cerrará la cámara 11 de dosificación. Simultáneamente, la lámina 12 de descarga se mueve en la dirección de la flecha para abrir la cámara 11 de dosificación y liberar la dosis dentro de los tubos 13 de

primera descarga conectados al tubo 1 de transferencia. La funcionalidad de este sistema de dosificación de pellas se caracteriza por la ventaja de que la lámina 10 de alimentación, la lámina 12 de descarga y la pared 17 de cámara móvil están fijas una con respecto a la otra y así puede moverse mediante un único impulsor individual.

5 En la Figura 4, la lámina 12 de descarga se mueve en la otra dirección para liberar la dosis en el segundo tubo 14 de descarga.

La alimentación de pellas puede ser interrumpida por una válvula 15 de cierre, por ejemplo, para regresar vacía y desensamblar la unidad de dosificación sin pérdida de pellas. El estado cerrado interrumpido del sistema se muestra en la Figura 5.

10 Las Figuras 6a y 6b son vistas laterales de la unidad de dosificación. En la Figura 6a la cámara 11 de dosificación ha sido llenada a través de la tolva 9 de pellas y luego cerrada por la lámina 10 de alimentación. El volumen de la cámara 11 de dosificación se determina mediante la posición de la pared 16 ajustable, móvil en la dirección de las flechas.

En la Figura 6b la lámina 12 de descarga ha sido movida alineada a uno de los tubos 13, 14 de descarga para vaciar la cámara 11 de dosificación.

15 Como se muestra en la Figura 7, la dosis medida de pellas es transferida a través de un tubo 1 de transferencia a un receptáculo de pesaje 3. Durante la fase de alimentación de la porción de pellas el receptáculo 3 de pesaje se fija mediante un dispositivo 2 de elevación. La abertura cónica de descarga del receptáculo 3 de pesaje se cierra mediante la fuerza de resorte 3a cuando las pellas son transferidas al mismo.

20 Como se muestra en la Figura 8, cuando se ha recibido una porción de pellas premedida por volumen, el receptáculo de pesaje 3 se mueve hacia abajo hacia la celda de carga 4 donde no tiene contacto con el dispositivo 2 de elevación. En esta posición el peso (= masa) de las pellas contenidas se determina sustrayendo el peso de tara del receptáculo 3 de pesaje, el cual ha sido determinado con mucha exactitud antes del llenado.

25 La siguiente etapa se muestra en la Figura 9, donde el receptáculo 3 de pesaje es elevado por el dispositivo 2 de elevación, contrayendo el resorte 3a hasta que el eje del cono 5 de descarga es puesto en contacto con la barrera 3b. Mediante esto, el cono 5 de descarga es empujado hacia abajo para abrir el receptáculo 3 de pesaje y liberar la porción de pellas. Las pellas son transferidas por gravedad hacia un embudo 6 de transferencia, el cual las guía hacia el *sachet* como empaque primario.

El ciclo de verificación de pesaje es terminado bajando el receptáculo 3 de pesaje a la posición de alimentación, con lo cual el receptáculo 3 de pesaje se cierra de nuevo.

30 Para incrementar el rendimiento de la máquina, las pellas son verificadas en su peso alternativamente por dos celdas de pesaje en paralelo, las cuales son provistas por una cámara 11 de dosificación y descargarán las pellas sobre la misma posición del *sachet*.

Las celdas de pesaje están protegidas por una cubierta especial para eliminar cualquier turbulencia de aire causada por el producto y la máquina de empaque.

35 Los *sachets* con peso de llenado incorrecto serán rechazados en el curso del proceso.

La cámara 11 de dosificación es reajustada mediante un bucle por retroalimentación automáticamente sobre la base del peso lleno promedio.

REIVINDICACIONES

1. Un método para dosificar un producto farmacéutico en una máquina de empaque que comprende
5 al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara (11) de dosificación, comprendiendo dicho producto farmacéutico al menos un primero y un segundo componentes,
comprendiendo al menos uno de dichos componentes un ingrediente activo,
comprendiendo el dicho método:
medir un volumen del primer componente,
introducir el primer componente en un empaque,
10 medir un volumen del segundo componente,
introducir el segundo componente en el empaque,
pesar el empaque y los componentes, caracterizado porque el método comprende pesar el primer componente después de medir el volumen del primer componente y antes de introducir el primer componente en el empaque.
- 15 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha cámara (11) de dosificación está provista de una primera y segunda partes deslizables (10, 12).
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende el pesaje del segundo componente después de medir el volumen del segundo componente y antes de introducir el segundo componente en el empaque.
- 20 4. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el método comprende sellar el empaque después de introducir el primero y segundo componentes y antes de pesar el empaque.
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, comprendiendo el producto farmacéutico más de dos componentes, en donde el método comprende pesar al menos dos de los componentes después de medir el volumen de dichos al menos dos componentes y antes de introducir los componentes en el empaque.
- 25 6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el método comprende usar al menos uno de los resultados de los procedimientos de pesaje en una regulación de bucle por retroalimentación de la medición de volumen de los componentes farmacéuticos.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el peso del primer componente farmacéutico es significativamente menor que el peso del segundo componente farmacéutico.
- 30 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el volumen del primer componente farmacéutico es significativamente más pequeño que el volumen del segundo componente farmacéutico.
9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el producto farmacéutico es introducido en *sachets*.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dichos *sachets* están hechos de lámina de aluminio.
- 35 11. Un sistema para dosificar un producto farmacéutico que comprende al menos un primero y un segundo componentes,
comprendiendo dicho sistema:
al menos una unidad de dosificación volumétrica con una cámara (11) de dosificación, siendo usada la al menos una unidad de dosificación para medir un volumen de los componentes,
medios para introducir los dichos componentes en un empaque,
40 medios (3, 4) para pesar los componentes y el empaque,

dichos medios (3, 4) para pesaje comprenden una primera unidad de pesaje para el pesaje del empaque con los componentes,

caracterizado porque

dichos medios (3, 4) para pesaje comprenden adicionalmente una segunda unidad (3) de pesaje

5 para pesar el primer componente después de medir el primer componente por volumen y antes de introducir el primer componente en el empaque.

12. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha cámara (11) de dosificación está provista con una primera y una segunda parte (10, 12) deslizables.

10 13. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, que comprende una primera unidad de dosificación volumétrica y una segunda unidad de dosificación volumétrica, siendo usadas dicha primera y segunda unidades de dosificación volumétrica para medir un volumen del primer componente, y del segundo componente, respectivamente.

15 14. Un sistema de acuerdo con las reivindicaciones 11, 12 o 13, en donde los medios (3, 4) para pesar comprenden una tercera unidad (3) de pesaje, para pesar el segundo componente después de medir el segundo componente por volumen, y antes de introducir el segundo componente en el empaque.

15. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-14,

en donde el sistema comprende medios para regulación de bucle por retroalimentación de la medición del volumen de los componentes, usando dichos medios al menos uno de los resultados a partir de los procedimientos de pesaje.

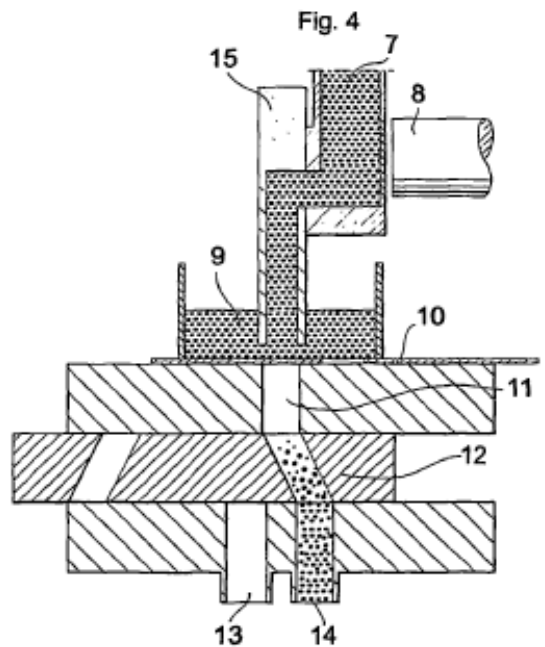
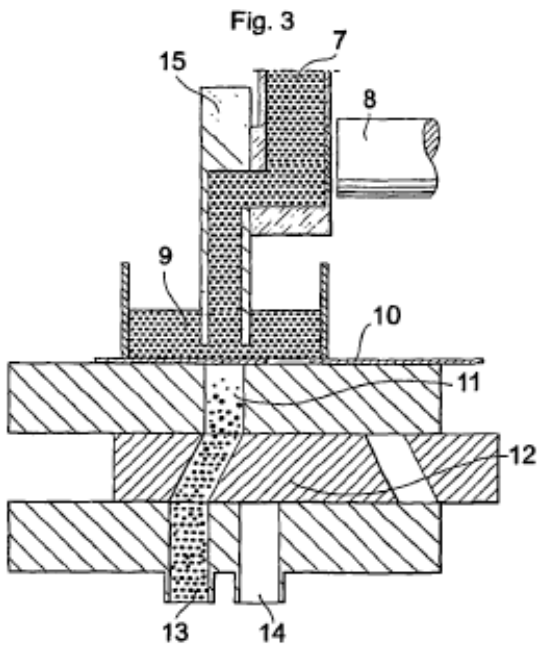
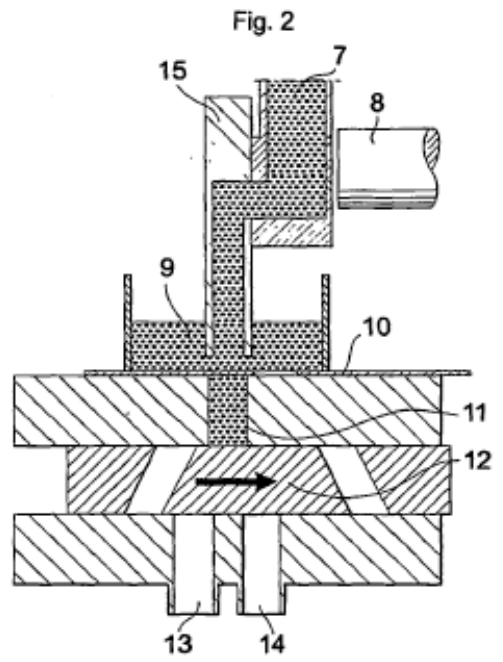
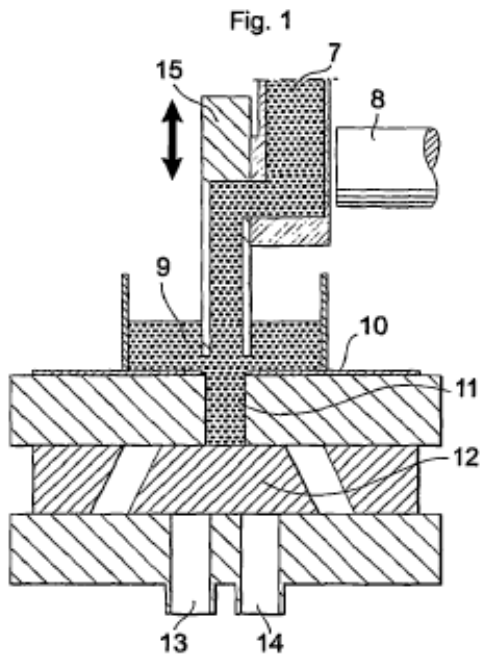


Fig. 5

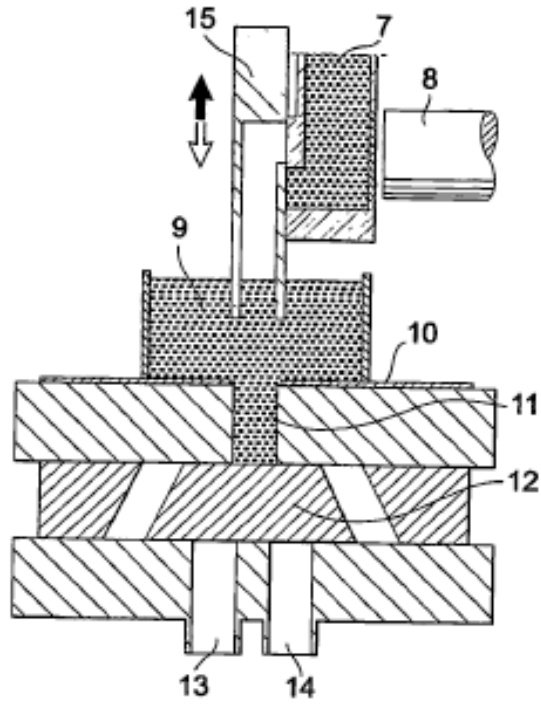


Fig. 6a

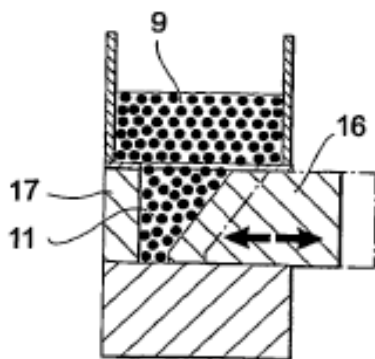


Fig. 6b

