(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 441 446**

(51) Int. Cl.:
A61J 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009** **E 09786382 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 2427166**

(54) Título: **Módulo de producción de pastillas y método para la producción continua de pastillas**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2014

(73) Titular/es:

GEA PHARMA SYSTEMS LIMITED (100.0%)
PO Box 15
Eastleigh, Hampshire S053 4ZD, GB

(72) Inventor/es:

PAGE, TREVOR GORDON;
WALDRON, MICHEL SIMON y
BOECKX, JURGEN

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 441 446 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

Módulo de producción de pastillas y método para la producción continua de pastillas.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un módulo para la producción de pastillas, comprendiendo el módulo: al menos una entrada para un ingrediente farmacéutico activo (API); al menos una entrada para un excipiente; al menos una unidad mezcladora; al menos un sensor analítico; una prensa de pastillas; y al menos una salida para pastillas. Además, la invención se refiere a un método para la producción continua de pastillas.

Antecedentes de la invención

Dentro de la industria farmacéutica hay un interés creciente en proporcionar productos de una calidad superior. La racionalización de una línea de proceso incluyendo sondas o sensores capaces de análisis en línea o sobre línea puede proporcionar una calidad incrementada del producto y una eficiencia incrementada del proceso, al hacer posible la obtención de resultados analíticos antes y después de cada paso, permitiendo que cada operación de una unidad sea controlada sobre la base de estos resultados. Además, se han esperar de las autoridades que conceden autorizaciones de comercialización unos requisitos aún más estrictos de la reproducibilidad y seguridad del proceso. Ideas recientes relativas a cómo deberán diseñarse y ejecutarse los procesos farmacéuticos han sido formuladas como un juego de directrices por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en los Estados Unidos de América. La FDA utiliza el término "Tecnología Analítica de Procesos" (PAT) y en su Guía para la Industria respecto a PAT (fechada en Septiembre de 2004) se indica que "la Agencia considera que la PAT es un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación mediante mediciones a su debido tiempo (es decir, durante el procesamiento) de atributos críticos de calidad y prestaciones de materias primas y materias en el proceso, así como de procesos, con el objetivo de asegurar la calidad final del producto. Es importante hacer notar que el término analítico en PAT se considera que incluye ampliamente análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de riesgos realizados de una manera integrada. El objetivo de PAT es mejorar la comprensión y controlar el proceso de fabricación, lo cual es compatible con nuestro sistema actual de calidad de fármacos: la calidad no puede probarse en productos; deberá incorporarse o deberá hacerse por diseño. En consecuencia, los útiles y principios descritos en esta guía deberán utilizarse para lograr comprensión del proceso y pueden usarse también para satisfacer los requisitos reguladores para validar y controlar el proceso de fabricación". Un ejemplo de una plataforma visual para facilitar una producción automatizada se da en el documento US2005/0137735, en donde se sugiere un plan para manejar flujos de información y aplicar la información en el diseño de un proceso.

Además de mejorar la eficiencia de procesamiento, hay un interés general en proporcionar procesos que sean ambientalmente más seguros y que supongan también un riesgo reducido para un operador del proceso. En particular, en un proceso para producir pastillas a partir de ingredientes farmacéuticos activos (API) y diversos excipientes en una forma de polvo se puede requerir que el operador lleve un aparato protector de respiración u otro equipo protector personal, como guantes o monos, para impedir una exposición excesiva al API y también a los excipientes. La reducción del riego de contaminación del ambiente circundante y también de la exposición del operador a un producto farmacéutico en un proceso de producción de pastillas ha sido abordada en el documento WO03/020499 (Courtoy), en donde se ha descrito una prensa de pastillas rotativa.

Sin embargo, el documento WO03/020499 no tiene en cuenta el interés en proporcionar un mejor control del proceso como se describe en las directrices PAT de la FDA.

Los procesos de fabricación típicos empleados dentro del campo farmacéutico hasta ahora son de una naturaleza de tandas. Los procesos de fabricación por tandas tienen una serie de ventajas y proporcionan resultados satisfactorios dentro de muchas áreas. Sin embargo, debido a la aplicación crecientemente difundida de los criterios PAT para vigilar y controlar en particular procesos de fabricación farmacéuticos, y debido al aumento general en las demandas de calidad por diseño, el nivel de calidad de la vigilancia y control obtenible por un proceso de tandas no es con frecuencia suficiente, entre otras cosas debido al hecho de que los ajustes son fijos. Además, se requiere un volumen tampón relativamente grande, lo que entraña un contramezclado no deseado de la corriente de material y una trazabilidad limitada del producto fabricado. Como consecuencia, el foco de interés de los fabricantes y los clientes se ha desplazado hacia procesos continuos en los que se puedan variar los ajustes y se permita cambiar un espacio de diseño. Para conseguir más rendimiento de producción con un proceso de tandas se requerirían equipos más grandes y volúmenes tampón más grandes, con ajustes diferentes del proceso para alcanzar el mismo rendimiento. Esto se conoce como el problema de aumento de escala. Más rendimiento con un proceso continuo justamente requiere más tiempo de funcionamiento, junto con la capacidad de mantener los mismos ajustes. Otras ventajas del proceso continuo incluyen la capacidad para proporcionar una puesta a la venta en tiempo real y sus ventajas inherentes: Menos producto en almacén, menos ensayos de calidad, un tiempo más rápido hasta el mercado, menos costes implicados, etc. Además, existe un interés incrementado en equipos de procesamiento más robustos y en la capacidad de controlar la llegada de más variaciones, al tiempo que se mantiene la calidad de las pastillas.

Un ejemplo de un proceso continuo para producir pastillas se describe en el documento EP 0 275 834 A1, en el que se alimentan dos o más ingredientes a la línea del proceso en diversos puntos de alimentación o de entrada, y los

ingredientes se mezclan, se secan y se compactan seguidamente en una máquina convencional de producción de pastillas. La línea del proceso incluye una primera unidad mezcladora, una unidad secadora, una unidad calibradora y una segunda unidad mezcladora.

Idealmente, la salida de la máquina de producción de pastillas corresponde a la entrada agregada de ingredientes en los puntos de alimentación o de entrada, es decir que todo el material es alimentado a la máquina de producción de pastillas en un flujo continuo y a una tasa constante. Debido a una diversidad de factores, esto no es factible en la práctica. En primer lugar, en algunas circunstancias es casi imposible ajustar la salida de las unidades mezcladoras y secadoras para proporcionar un suministro justo a tiempo de material a la máquina de producción de pastillas. En segundo lugar, la producción continua de pastillas de un alto nivel de calidad deseado requiere una cuidadosa vigilancia, control y ajuste de parámetros del proceso a fin de evitar un gran número de rechazos de la máquina de producción de pastillas. Esto puede conducir a una acumulación de material a lo largo de la línea del proceso en espera del ajuste de ciertos parámetros del proceso. A su vez, esto necesita inevitablemente el uso de vasijas tampón intermedias a fin de almacenar material aguas arriba de la prensa de pastillas.

Sumario de la invención

Ante este antecedente, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un módulo para la producción de pastillas y un proceso de producción de pastillas en los que se mejoren las condiciones operacionales globales. Además, una objeto de la invención consiste en reducir el riesgo de exposición del operador a polvos de API y excipientes cuando maniobre el aparato.

En un primer aspecto, estos y otros objetos se consiguen con un módulo para la producción de pastillas según la reivindicación 1 que comprende: al menos una entrada para un ingrediente farmacéutico activo (API); al menos una entrada para un excipiente; al menos una unidad mezcladora; al menos un sensor analítico; una prensa de pastillas; y al menos una salida para pastillas; en donde dichas entradas están en comunicación de fluido con una entrada de la al menos una unidad mezcladora, una salida de la al menos una unidad mezcladora está en comunicación de fluido con una entrada de la prensa de pastillas, y una salida de la prensa de pastillas está en comunicación de fluido con la salida para pastillas; el módulo está contenido; y dicho al menos un sensor analítico está posicionado para analizar el contenido o las propiedades aguas arriba de la prensa de pastillas.

Con este diseño del módulo de producción de pastillas todas las unidades del proceso de producción de pastillas pueden estar contenidas, reduciendo así el riesgo de exposición del operador y facilitando el funcionamiento de la prensa de pastillas, ya que todos los preparativos de la corriente de material alimentado a la prensa de pastillas se realizan de una manera contenida y controlada. El término "contenido" dentro del contexto de la presente solicitud viene definido por su nivel de contención de acuerdo con mediciones adecuadas, y se define como al menos hermético al polvo.

En otro aspecto, se proporciona un método para la producción continua de pastillas según la reivindicación 11, incluyendo el método los pasos siguientes: habilitar un módulo contenido que comprende al menos dos entradas, al menos una unidad mezcladora, al menos un sensor analítico, una prensa de pastillas y al menos una salida para pastillas; alimentar un ingrediente farmacéutico activo (API) a una de dichas al menos dos entradas; alimentar un excipiente a la otra de dichas al menos dos entradas; mezclar la corriente de material que comprende el API y el excipiente en dicha al menos una unidad mezcladora, medir parámetros del contenido de la corriente de material con dicho al menos un sensor analítico aguas arriba de la prensa de pastillas; controlar dichas dos entradas y/o dicha unidad mezcladora en respuesta a los parámetros medidos; suministrar continuamente la prensa de pastillas con la corriente de material; controlar la velocidad de la prensa de pastillas en respuesta a los parámetros medidos aguas arriba de la prensa de pastillas y descargar pastillas en dicha al menos una salida.

En contraste con métodos de la técnica anterior, el método según la invención es completamente continuo, ya que cada unidad de la línea del proceso puede hacerse funcionar sin interrupción y sin necesidad de grandes volúmenes tampón a lo largo de la línea. Esta característica completamente continua se hace posible mediante la disposición de sensores aguas arriba de la prensa de pastillas. Esto proporciona una calidad uniforme del material alimentado a la prensa de pastillas, ya que la vigilancia, el control y el ajuste se realizan en las unidades situadas aguas arriba de la prensa de pastillas, siendo así de una alta calidad sustancialmente constante el material alimentado a la prensa de pastillas. Además, el control de la velocidad de la prensa de pastillas hace posible ajustar dicha prensa de pastillas a las condiciones de aguas arriba de la prensa. Por tanto, en el método según la invención se ha obtenido la mejora de las condiciones operacionales globales perseguidas, mejorando así a su vez la eficiencia del proceso con respecto a velocidad y calidad, y se rebaja finalmente a un mínimo el número de pastillas rechazadas.

Otros detalles y ventajas aparecen en las reivindicaciones subordinadas y en la descripción detallada de realizaciones y ejemplos preferidos para poner en práctica el método expuesto más abajo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un dibujo esquemático de una realización de un módulo contenido de la invención;

La figura 2a muestra un dibujo esquemático de otra realización de un módulo contenido de la invención con

recipientes para API, excipiente y producto desconectados;

La figura 2b muestra un dibujo esquemático, correspondiente a la figura 2a, de una realización de un módulo contenido de la invención con recipientes para API, excipiente y producto conectados;

La figura 3 muestra un dibujo esquemático de un módulo contenido según otra realización de la invención;

La figura 4 muestra una vista general esquemática de una línea de proceso para realizar una producción continua de pastillas y correspondiente sustancialmente a la realización del módulo contenido de la figura 3;

Las figuras 5 a 7 son vistas generales, correspondientes a la figura 4, de otras realizaciones; y

La figura 8 muestra una vista en perspectiva de una realización del módulo contenido según la invención.

Descripción detallada de la invención y de realizaciones preferidas.

Haciendo ahora referencia a las figuras, la figura 1 muestra una ilustración esquemática de un módulo 1 según la invención. El módulo 1 es un módulo contenido, y el término "contenido" ha de describirse seguidamente con mayor detalle. En general en las figuras, las corrientes de material (flujo de materia prima, granulado, pastillas, etc.) y su dirección se indican con flechas, mientras que el flujo de información proveniente de sensores analíticos se indica con líneas de puntos, sin ninguna indicación de una dirección de flujo. En la realización de la figura 1 el módulo contenido 1 tiene dos entradas en forma de un conducto de entrada soltable 2 para un ingrediente farmacéutico activo (API) y un conducto de entrada soltable 3 para un excipiente. Los conductos de entrada soltables 2, 3 están en comunicación de fluido con una entrada de una unidad mezcladora 4. En el contexto de la presente invención la expresión "unidad mezcladora" deberá entenderse en sus términos más amplios. Así, la unidad mezcladora se refiere a una operación de dicha unidad capaz generalmente de mezclar dos o más componentes en una forma deseada. Por ejemplo, una unidad mezcladora puede ser capaz de mezclar dos componentes secos, tales como polvos o granulados, para formar una mezcla con un grado deseado de homogeneidad, tal como sustancialmente homogénea. La unidad mezcladora puede ser también capaz de modificar la forma física de componentes secos procesados en la unidad mezcladora; por ejemplo, una corriente de alimentación de dos o más polvos puede convertirse en un granulado que comprende los componentes de polvo. La unidad mezcladora puede ser un granulador para hacer un granulado a partir de polvos secos, tal como un granulado en seco o un compactador de rodillos. Además, la unidad mezcladora puede incluir un equipo tal como un mezclador en seco, un mezclador en seco continuo o similares. El módulo puede comprender también como unidad mezcladora un granulador en húmedo en el que se granulen los polvos utilizando un líquido de granulación. Se prefiere que la unidad mezcladora sea un granulador capaz de producir un granulado a partir de polvos, tales como polvos finos. En un punto a lo largo de la línea del proceso puede disponerse una unidad secadora, tal como un secador de lecho fluido.

La corriente de material proveniente de la unidad mezcladora 4 puede ser analizada con un sensor analítico 51 antes de que sea conducido a una entrada de una prensa de pastillas 6. La prensa de pastillas 6 puede ser de cualquier clase que permita un control adecuado de los ajustes de la prensa, tales como velocidad, altura de rellenado, velocidad de las paletas del alimentador, altura de llenado, fuerza de precompresión, desplazamiento de precompresión, fuerza de compresión principal y/o desplazamiento de compresión principal. El control de los ajustes de la prensa de pastillas puede implicar el control del perfil de compresión, es decir, la altura y la achura y/o la forma de la curva fuerza de compresión-tiempo por pastilla y/o la energía de compresión por pastilla. Un ejemplo de un método de control de una prensa de pastillas de esta clase se revela en el documento WO 2007/132281 (Courtoy). Un ejemplo de una prensa de pastillas que incluye una unidad de compresión que está dispuesta de manera separable en la sección de compresión del alojamiento de la prensa se revela en el documento WO03/020499 (Courtoy). Las pastillas que salen de la prensa de pastillas 6 pueden ser analizadas utilizando un sensor analítico 52 antes de que sean conducidas a una salida, en la realización mostrada una lumbrera de salida soltable 7 para una pastilla. Aunque las prensas de pastillas rotativas como las mencionadas anteriormente son muy ventajosas, es concebible también el uso de otros dispositivos de producción de pastillas. Tales dispositivos para producir pastillas o formas semejantes a pastillas pueden incluir una prensa briqueteadora, un extrusor y un esferonizador, un extrusor y un rebanador, o similares.

El módulo de la invención comprende un "sensor analítico". Puede emplearse cualquier sensor analítico apropiado para un proceso de producción de pastillas dado. El sensor analítico puede estar adaptado par realizar análisis ópticos dentro del espectro electromagnético, y el sensor analítico puede ser capaz de analizar parámetros de pastillas producidas, tales como peso, espesor y dureza, y/o contenido químico, friabilidad, desintegración, disolución, etc. El módulo puede contener también varios sensores, que pueden ser del mismo tipo o de tipos diferentes. Los sensores están destinados a analizar el contenido o las propiedades de la corriente de material aguas arriba de la prensa de pastillas, es decir que los sensores deberán ser en principio capaces de analizar una serie de parámetros del polvo producido. Ejemplos de parámetros a medir son, por ejemplo, el caudal másico y el caudal volumétrico del flujo de polvo, y la densidad, el tamaño de partículas, la humedad, la concentración de API, la concentración de excipientes, la compresibilidad, el flujo, etc. Un sensor analítico puede ser colocado en cualquier etapa de un proceso que deba realizarse en el módulo de la invención. Por ejemplo, un sensor analítico óptico puede analizar el API o un excipiente que entre en el módulo a través de los respectivos conductos de entrada, el material durante el mezclado o la granulación, el material que sale de una unidad mezcladora, el material que entra

en la prensa de pastillas o las pastillas que salen de la prensa de pastillas. Las pastillas que salen de la prensa de pastillas pueden ser analizadas también en cuanto a otros valores de parámetros, tales como peso, espesor y dureza. Un sensor analítico óptico apropiado se describe en las solicitud internacional PCT/IB2008/051552. Un sensor para análisis ópticos puede estar contenido en una "sonda" que comprenda, además, otras partes técnicas, tales como una guía de luz de transmisión, una guía de luz de recepción, una ventana de medición, un espejo deflector, y la sonda puede comprender también un elemento calibrador para calibrar el sensor analítico. La calibración puede adoptar la forma de un equilibrado de blanco utilizando un elemento apropiado de calibración estándar de blanco, o el elemento puede ser un elemento de calibración estándar de negro u otro tipo de elemento de calibración, tal como estos son bien conocidos dentro de la técnica. La sonda puede comprender, además, una fuente de luz y un colector de fibra óptica. El análisis óptico puede realizarse en un modo reflectivo, transmisivo o transflectivo. Se puede usar un sistema electromagnético (dispositivo espectral de microondas u otro dispositivo espectral EM) para medir el peso y la densidad de las pastillas producidas, y la información proveniente de este sensor se utiliza para controlar tanto el funcionamiento de la prensa de pastillas como el funcionamiento de los sistemas de preparación de la alimentación, que pueden incluir mezclado, granulación en seco, granulación en lecho fluido, granulación en húmedo y/o formación de partículas por liofilización. Además, el sensor analítico 52 de aguas abajo de la prensa de pastillas 6 para analizar el contenido o las propiedades de las pastillas asegura que se pueda utilizar cualquiera de estas características en el proceso de producción. Un ejemplo es la medición de la densidad de la pastilla por medio de un sensor de densidad de pastillas como sensor analítico, cuyos resultados pueden utilizarse para predecir continuamente las propiedades de disolución de las pastillas producidas y para controlar las propiedades de disolución de las pastillas producidas controlando las operaciones de las unidades aguas arriba de la prensa de pastillas o controlando la prensa de pastillas. No sólo se puede utilizar el sensor de densidad de pastillas para controlar las propiedades de disolución, sino cualquier sensor analítico, donde quiera que esté colocado.

El módulo de la figura 1 tiene, además, una unidad de control 8 capaz de comunicarse con los sensores analíticos 51, 52 (como se indica con las líneas de puntos). La unidad de control 8 puede comunicarse también con las operaciones de las unidades del módulo 1 a fin de emitir órdenes y controlar así las operaciones de unidades (líneas de comunicación no mostradas). El módulo puede comprender, además, una "unidad de proceso de datos". Con este término se quiere dar a entender un ordenador o dispositivo similar que sea capaz de recoger señales del sensor o sensores analíticos y convertirlas en datos comprensibles para un operador. Los datos recogidos por el sensor o sensores analíticos pueden ser presentados al operador de cualquier manera apropiada. La conversión de los datos puede implicar un simple análisis estadístico o los datos pueden utilizarse utilizando un "análisis multivariable", tal como análisis de componentes principales (PCA), regresión de componentes principales (PCR), mínimos cuadrados parciales (PLS) o modelación PLS a intervalos (iPLS); el análisis estadístico multivariable es bien conocido dentro del ramo, y otras técnicas serán conocidas para un experto en la materia. Como alternativa, los datos son suministrados a una unidad externa para su procesamiento. La unidad de control recibe datos o entradas de la unidad de procesamiento de datos y/o, directa o indirectamente, del operador y envía órdenes a las diferentes operaciones de las unidades contenidas en el módulo, por ejemplo a actuadores que controlan la conexión de los recipientes de API y de excipiente con los respectivos conductos de entrada y el caudal de API y excipiente hacia la unidad mezcladora, a la unidad mezcladora para controlar la tasa de procesamiento en la unidad mezcladora y para controlar el caudal de material aplicado a la prensa de pastillas y la velocidad de compresión de pastillas (por ejemplo, la velocidad de la torreta de una prensa de pastillas rotativa), y a actuadores que controlan la conexión del recipiente de producto con la lumbrera de salida. La unidad de control puede estar adaptada, por ejemplo, para controlar el perfil de compresión con independencia de la velocidad de la prensa. Como alternativa, la unidad de control puede estar adaptada para controlar la energía de compresión con independencia de la velocidad de la prensa. La unidad de control puede controlar también el sensor o sensores analíticos del módulo, por ejemplo para controlar cuándo y dónde se realiza un análisis y el tipo de análisis a realizar. Es concebible integrar la unidad de proceso de datos y la unidad de control en una unidad; esta unidad integrada puede denominarse invariablemente "unidad de control", de modo que, a menos que se indique otra cosa, una unidad de control tendrá también las capacidades adscritas a la unidad de proceso de datos anterior. En el caso de procesos de fabricación farmacéuticos son apropiados los métodos ópticos o electromagnéticos para el análisis de materiales en partículas sólidas. Tales métodos, basados, por ejemplo, en análisis fotométricos, espectrofotométricos o de imagen de polvos, materiales a granel, gránulos y similares, pueden emplearse directamente en los materiales y se pueden integrar sondas analíticas apropiadas en el equipo de fabricación. Ejemplos de métodos analíticos espectroscópicos ópticos o electromagnéticos apropiados comprenden reflexión/reemisión o transfección (UV, VIS, NIR, IR), fluorescencia o fluorescencia inducida por láser (LIF), bioluminiscencia o quimiluminiscencia o espectroscopia de Raman. El análisis óptico es apropiado también para materiales líquidos. El control de la velocidad de la prensa podría significar en principio variar la velocidad de rotación de la torreta de la prensa de pastillas; sin embargo, es concebible dentro del contexto de la presente invención incluir un funcionamiento intermitente dentro del concepto de "control de velocidad".

Con el fin de hacer posible la evaluación de cualquier diferencia entre los análisis en línea con valores más tradicionalmente adquiridos se puede prever también un muestreador de validación cruzada en el módulo. Un muestreador de validación cruzada puede implicar un juego complementario de conexiones similares a las descritas anteriormente, de modo que se pueda retirar una muestra sin desmontar el módulo o incluso sin interrumpir el

proceso realizado en el módulo. La conexión del muestreador de validación cruzada estará en comunicación con la corriente de material a analizar para su validación cruzada; por ejemplo, a través de un tubo o corredera o similar que permita que se extraiga material con ayuda de la gravedad o bien creando una presión relativa negativa en un tubo. Disponiendo el muestreador de validación cruzada de esta manera, es posible analizar la misma muestra analizada en el módulo como en los subsiguientes análisis sobre la base del muestreador de validación cruzada.

La contención en la compresión de pastillas ha sido el foco de atención durante una serie de años, entre otras cosas debido al mayor conocimiento del riesgo potencial de exposición del operador a las sustancias altamente potentes implicadas con frecuencia dentro del campo farmacéutico. Los datos de exposición pueden ser evaluados, por ejemplo, por un ensayo SMEPAC (Medición Estandarizada de Concentración de Partículas Aerotransportadas en Equipos). El SMEPAC ha sido adoptado en la Guía ISPE "Evaluación de las Prestaciones de Contención de Partículas de Equipos Farmacéuticos" (ISBN: 1-931879-35-4). Dentro del contexto de la invención el término "contenido" significa que las operaciones de las unidades empleadas en el proceso para formar pastillas a partir de, por ejemplo, polvos de un API y excipientes están contenidas en el módulo y, por tanto, están segregadas con respecto al ambiente circundante. Así, el operador no necesita tener ningún acceso directo a las operaciones de las unidades individuales durante el funcionamiento, a las cuales se puede acceder a través de los respectivos conductos de entrada y lumbrera de salida soltables. El hecho de que el módulo esté contenido significa también que el módulo puede ser hecho funcionar sin necesidad de más operaciones de las unidades, y puede considerarse como un solo patín integrado en donde los excipientes y el API se cargan en un extremo frontal, es decir, los conductos de entrada soltables, y este patín entregará después pastillas en el extremo posterior, es decir, en la lumbrera de salida soltable. El término "módulo" deberá interpretarse como significando una sola estructura contenida o un armazón que permita que las unidades individuales del armazón se ensamblen y se sometan a ensayo antes de la instalación final. De esta manera, se hace que la entrega y la instalación final sean más sencillas y más baratas. Las operaciones o componentes de las unidades pueden montarse en una estructura de marco a modo de patín. Estos marcos de operaciones de las unidades son modulares y pueden conectarse uno a otro dependiendo de la distribución de la línea de procesamiento. Los marcos pueden moverse de una sala de procesamiento a otra o de una planta de procesamiento a otra. La flexibilidad del módulo contenido permite que éste se diseñe y se construya como una unidad portátil que puede integrarse fácilmente con una línea de proceso existente en una planta farmacéutica. El nivel de contención deseado depende, entre otras cosas, de la toxicidad del API y el equipo deberá elegirse de manera correspondiente. En teoría, son concebibles niveles de contención que se aproximen a cero, pero estos pueden ser alcanzados probablemente tan sólo por un enfoque tan radical como la colocación de toda la prensa de pastillas dentro de un aislador. Sin embargo, la manipulación de tal unidad aislada requiere cantidades de tiempo muy grandes para su desmontaje, limpieza y reensamblaje, lo que a su vez conduce a tiempos de paro inaceptablemente largos. En la practica, se elige un nivel de contención deseado entre niveles tales como contenido o hermético al polvo (10-100 mcg/m^3), altamente contenido (1-10 mcg/m^3) y totalmente contenido (<1 mcg/m^3), y se elige un equipo adecuado de acuerdo con los niveles de contención deseados. El término "contenido" dentro del contexto de la presente solicitud viene defino por su nivel de confinamiento según el ensayo SMEPAC o cualquier medición adecuada correspondiente, y se le define así como al menos hermético al polvo según el estándar anteriormente identificado.

Se proporciona acceso al módulo contenido durante el funcionamiento a través de entradas y salidas que pueden adoptar cualquier forma adecuada. En la realización mostrada y descrita en lo que antecede se pueden obtener conductos de entrada soltables y productos, por ejemplo pastillas, a partir de una lumbrera de salida soltable. En este contexto, "soltable" significa que los respectivos conductos de entrada y la respectiva lumbrera de salida están generalmente cerrados, pero pueden ser abiertos para permitir la aplicación de API y excipientes al módulo o para retirar pastillas del módulo, respectivamente. Se prefiere que los conductos de entrada soltables estén diseñados de modo que cada uno de ellos comprenda una conexión de conducto que permita que la conexión de conducto se conecte a una conexión complementaria, para que, cuando la conexión del conducto de entrada esté conectada con la conexión complementaria, el conducto de entrada soltable esté "abierto". Se puede disponer la conexión complementaria en un recipiente para un API o un excipiente; de este modo, el recipiente para el API o el excipiente puede conectarse con el respectivo conducto de entrada a través de su conexión y de la conexión complementaria del recipiente. Esto permitirá que el API o el excipiente se aplique al módulo, según sea apropiado, a través del conducto de entrada ahora abierto. Asimismo, la lumbrera de salida puede comprender también una conexión que pueda conectarse a través de una conexión complementaria de un recipiente para producto que sale del módulo a través de la lumbrera de salida. Una conexión de un conducto de entrada y su conexión complementaria en un recipiente puede ser diferente de la de otro conducto de entrada y su respectiva conexión complementaria en otro recipiente, de modo que, por ejemplo, un recipiente para un API pueda conectarse solamente al conducto de entrada para el API y el recipiente de excipiente pueda conectarse solamente al conducto de entrada para el excipiente, y análogamente la conexión de la lumbrera de salida y su conexión complementaria en el recipiente de producto puede ser diferente de las de uno u otro o ambos de los conductos de entrada. Ventajosamente, se deberá permitir que el módulo sea desmontado para limpiarlo de una manera contenida, de tal modo que se puedan retirar piezas con seguridad para su lavado y se las pueda sustituir rápidamente por componentes limpios a fin de permitir que la unidad reanude la producción en el más corto tiempo práctico y sin los retrasos y costes asociados con la CIP tradicional.

Las figuras 2a y 2b muestran una realización del módulo, en la que los conductos de entrada y la lumbrera de salida del módulo 1 comprenden cada uno de ellos una conexión 21, 31, 71 destinada a conectarse a una conexión complementaria 22, 32, 72 situada en respectivos recipientes para API 91, excipiente 92 y pastillas 93. Las conexiones soltables de los conductos de entrada o de la lumbrera de salida tienen preferiblemente la forma de las llamadas válvulas partidas que presentan dos miembros de válvula conjugados, tales como válvulas de mariposa partidas. Ese tipo de conexión permite cerrar el paso del conducto o la lumbrera y separar seguidamente las dos partes de la válvula, con lo que cada uno de los dos miembros de válvula conjugados permanece en su correspondiente parte de válvula cerrando la abertura de la válvula, prácticamente sin fuga alguna del producto hacia los alrededores. Un ejemplo adecuado de una válvula partida es la vendida bajo el nombre "Buck Valve®" por GEA Pharma Systems AG (Bubendorf, Suiza). Cada juego 21 & 22, 31 & 32, 71 & 72 de conexión y de conexión complementaria es preferiblemente de un tipo de válvula de mariposa partida, tal como Buck Valves. La figura 2a muestra esquemáticamente los recipientes 91, 92, 93 desconectados del módulo 1, mientras que en la figura 2b los recipientes 91, 92, 93 se muestran conectados al módulo 1, permitiendo así acceso del API y el excipiente al módulo 1 y permitiendo que salgan pastillas del módulo 1.

La figura 3 muestra otra realización más del módulo 1 de la invención. En esta realización el módulo 1 está diseñado para dos excipientes diferentes, de modo que un excipiente inicial puede entrar en el módulo 1 desde el recipiente 92a cuando la conexión complementaria 32a sea acoplada con la conexión 31a. Un excipiente adicional, tal como un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, puede entrar en el módulo 1 desde el recipiente 92b cuando la conexión complementaria 32b sea acoplada con la conexión 31b. El excipiente adicional puede ser conducido, por ejemplo a través de una tolva 20a, junto con la corriente de material que sale de la unidad mezcladora inicial 41, por ejemplo un granulado de API y excipiente inicial, hasta una unidad mezcladora adicional 42. La corriente de material proveniente de la unidad mezcladora 42 puede ser analizada utilizando el sensor analítico 53 antes de que entre en la prensa de pastillas 6.

El módulo no se limita a ningún API específico, y los APIs pueden estar en una forma seca, por ejemplo pulverulenta o granular, o el API puede estar en una forma líquida, tal como una solución o un API inherentemente líquido. El módulo no se limita a un sólo API, y el módulo puede comprender varios conductos de entrada para diferentes APIs, con la intención de producir pastillas de liberación controlada capaces de liberación simultánea o consecutiva de los diferentes APIs. Asimismo, el excipiente puede estar en forma de un polvo o gránulos, en solución o líquido. Ejemplos de excipientes comúnmente empleados comprenden antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, cargas y diluyentes, sabores, colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes; ejemplos específicos de los diferentes tipos de excipiente son bien conocidos dentro de la técnica.

El módulo de la invención no se limita a un solo conducto de entrada para un API y un solo conducto de entrada para excipientes. Es concebible también que el módulo comprenda un conducto de entrada para un API y múltiples conductos de entrada para diferentes excipientes, según se describe en la realización de la figura 3 y se indica en la vista general de la línea de proceso de la figura 4. El módulo puede comprender también varios conductos de entrada para diferentes APIs. Asimismo, el módulo puede comprender varias unidades mezcladoras situadas en la línea del proceso según sea necesario. Por ejemplo, el módulo puede comprender un conducto de entrada para un API y un conducto de entrada para un primer excipiente, tal como un aglutinante, una carga, un diluyente, un sabor, un color o similar, cuyos conductos de entrada están en comunicación de fluido, por ejemplo a través de una tolva, con una entrada de una primera unidad mezcladora. Este módulo puede comprender entonces otro conducto de entrada para un segundo excipiente, tal como un lubricante, cuyo conducto de entrada para el segundo excipiente está en comunicación de fluido con una entrada de una segunda unidad mezcladora. Una salida de la primera unidad mezcladora puede estar también en comunicación de fluido con la entrada de la segunda unidad mezcladora a fin de obtener en una salida de la segunda unidad mezcladora una mezcla del material proveniente de la primera unidad mezcladora, es decir, un API y un primer excipiente, con el segundo excipiente, por ejemplo un lubricante. La entrada de la segunda unidad mezcladora puede comprender una tolva o similar para recibir la corriente del material procedente de la primera unidad mezcladora y el segundo excipiente procedente de su conducto de entrada. La corriente de material procedente de una salida de la segunda unidad mezcladora puede estar entonces en comunicación de fluido con una entrada de la prensa de pastillas para producir pastillas a partir de la mezcla del API y el primer excipiente con el segundo excipiente. La prensa de pastillas está en comunicación de fluido, a través de una salida de la prensa de pastillas, con la lumbrera de salida para pastillas. El módulo puede comprender sensores analíticos posicionados para analizar corrientes de material en las salidas de cualquiera de las unidades mezcladoras, así como sensores analíticos posicionados para analizar las pastillas producidas en la prensa de pastillas.

La posición relativa en la línea de proceso de los conductos de entrada para API y/o un excipiente o excipientes y de unidades mezcladoras puede depender así de la función de un excipiente dado. En particular, la introducción de un excipiente adicional en la línea del proceso puede tener en cuenta el efecto deseado del excipiente adicional en comparación con la etapa del API y los excipientes iniciales que se estén procesando en el módulo. Típicamente, un conducto de entrada para un excipiente adicional introducirá el excipiente aguas abajo de una unidad mezcladora de modo que el excipiente pueda mezclarse con la mezcla, por ejemplo una mezcla homogénea, del API y el excipiente adicional en la corriente de material procedente de la unidad mezcladora de aguas abajo; el punto de introducción del excipiente adicional irá seguido entonces por una unidad mezcladora adicional a fin de mezclar el excipiente

adicional con la mezcla del API y el excipiente inicial. Las mismas consideraciones se aplican cuando se introduzca más de un API en la línea del proceso, por ejemplo cuando se desee producir una pastilla que contenga más de un API, por ejemplo una pastilla de liberación controlada con liberación simultánea de múltiples APIs, o una pastilla de liberación controlada con liberación consecutiva de diferentes APIs, por ejemplo una pastilla multicapa.

El módulo puede establecerse en una sala de un edificio o en un recipiente diseñado para este fin. El módulo tiene las conexiones necesarias, tales como, por ejemplo, conexiones de potencia, atmósfera controlada/ventilación, CIP (limpieza en su sitio), posible líquido de granulación, etc. Respecto de la limpieza del módulo, es posible lavarlo en línea, sobre línea o fuera de línea, a tenor del principio que sea el más ventajoso de conformidad con los campos de aplicación específicos del módulo contenido. El módulo puede estar contenido por hallarse dentro de un espacio confinado, pero el concepto de "contención" incluye diseñar las partes individuales del equipo del proceso para que estén "contenidas", constituyendo todo ello un "módulo" en el sentido de contención.

El módulo puede comprender también otras operaciones de unidades necesarias para un proceso de producción de pastillas dado. Por ejemplo, se pueden incluir operaciones de unidades para secar componentes introducidos en el módulo o alimentadores para mover componentes de una operación de una unidad a la siguiente. Otras operaciones de unidades relevantes son molinos, compactadores, etc.

El módulo contenido puede verse así como una sola pieza de equipo que permite la entrada de APIs y excipientes en un extremo y la salida de pastillas en el otro. Preferiblemente, la sola pieza de equipo incluye un confinamiento físico de las interfaces del módulo contenido. Tal confinamiento puede presentarse, por ejemplo, en forma de las válvulas diseñadas anteriormente mencionadas, posiblemente suplementadas con tubos especialmente adaptados entre las unidades individuales del módulo.

Haciendo ahora referencia a las figuras 4 a 7, se describirán ejemplos de líneas de proceso concebibles para realizar el método e incorporar el módulo contenido según la invención. El sensor o sensores analíticos presentes en ciertas posiciones en el módulo contenido no están indicados. Solamente las unidades denotadas por números de referencia forman parte de la línea del proceso; otras unidades permanecen en las figuras 4 a 7 individuales por razones de conveniencia.

En la vista general de la figura 4 el módulo 1 está diseñado para dos excipientes diferentes, de modo que un excipiente inicial puede entrar en el módulo 1 por las entradas al módulo, junto con el API, y es procesado en la primera unidad mezcladora 41, que tiene la forma de un mezclador en seco continuo (CDB). Un excipiente adicional, tal como un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio (MgSt), puede entrar en el módulo 1 y es reunido con la corriente de material que sale de la unidad mezcladora inicial 41 en una unidad mezcladora adicional 42 que puede tener también la forma de un mezclador en seco continuo. La corriente de material puede ser analizada de cualquier manera adecuada y en cualesquiera posiciones adecuadas, según se ha descrito en lo que antecede, antes de entrar en la prensa de pastillas 6.

En lugar de dirigir la corriente de material directamente de la unidad mezcladora inicial 41 a la unidad mezcladora adicional 42, la corriente de material de la vista general de la línea de proceso de la figura 5 es dirigida a través de un compactador de rodillos 43 que compacta el material antes de que éste entre en la unidad mezcladora adicional 42.

Como alternativa, la unidad mezcladora comprende un mezclador de tornillos gemelos 44 (TSB), según se indica en la figura 6, al cual se conduce la corriente de material de API y excipientes que entra en el módulo a través de las entradas. El mezclador de tornillos gemelos 44 va seguido por un granulador de tornillos gemelos 45 (TSG) que procesa adicionalmente la corriente de material. Después de esta operación, la corriente de material es guiada hacia el secador segmentado 5 y más allá hasta un molino 46. El excipiente adicional, tal como un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, entra en el módulo en este punto y es juntado con la corriente de material existente, mezclándose esta mezcla en un pequeño mezclador de tandas 47 antes de que sea alimentada a la prensa de pastillas 6.

Como alternativa adicional, mostrada en la figura 7, las corrientes de material de API y excipientes son reunidas en la unidad mezcladora central 41, en forma de un mezclador en seco continuo, y luego son llevadas al granulador de tornillos gemelos 45 (por tanto, no a través del mezclador de tornillos gemelos 44), y adicionalmente a través del secador 5, el molino 46, el pequeño mezclador de tandas 47 y luego hasta la prensa de pastillas 6.

En lo que sigue se describirá con más detalle el funcionamiento del módulo contenido 1 según la invención.

Con "continuo" se quiere dar a entender que el proceso que se desarrolla en el módulo está en condiciones que se aproximan o se hallan en un estado de régimen, significando esto que las tasas de aplicación de API y excipientes (expresadas en unidades de masa) son aproximadamente idénticas a la tasa de producción de pastillas (expresada también en unidades de masa). Sin embargo, las tasas de aplicación y de producción no necesitan ser las mismas en todo un proceso dado y pueden ajustarse según se desee. Cuando un recipiente para un API o un excipiente está vacío, éste puede ser desconectado de su respectiva entrada soltable y sustituido por un recipiente lleno sin necesidad de interrumpir el proceso. Asimismo, si un recipiente de producto está lleno, éste puede ser sustituido también por un recipiente vacío sin necesidad de interrumpir el proceso, permitiendo así los conductos de entrada

soltables y la lumbrera de salida soltable que el módulo se haga funcionar sobre una base continua. Un factor adicional y crucial en el funcionamiento completamente continuo es que se controle la velocidad de la prensa de pastillas de acuerdo con las operaciones de las unidades de aguas arriba. Esto significa que la materia prima que entra en el módulo a través de las entradas de API y de excipientes se procesa en la unidad o unidades mezcladoras, se compacta, se seca, etc. a cualquier tasa adecuada. En el proceso de aguas arriba se realizan un análisis, control y ajuste para poner el flujo de polvo dentro de cualquier estándar ajustado para las pastillas acabadas. En caso de que la tasa de polvo alimentado a la entrada de la prensa de pastillas disminuya debido a, por ejemplo, un ajuste de parámetros aguas arriba de la prensa, se reduce de manera correspondiente la velocidad de la prensa de pastillas, y viceversa. En la entrada de la prensa de pastillas todos los parámetros del flujo de polvo están así dentro del ajuste estándar. Como resultado de estas medidas, todo el módulo y la línea de proceso pueden hacerse funcionar con un mínimo de material agregado en espera de un procesamiento adicional, es decir, con un mínimo de volumen tampón. Las desventajas conocidas con un volumen tampón grande y el consiguiente contramezclado se reducen o incluso se eliminan. La minimización del volumen tampón y el contramezclado permite una trazabilidad en toda la línea, por ejemplo por estampación de la hora, permitiendo, además, unir y correlacionar datos de pastilla con datos del polvo que se usa para hacer esa pastilla particular o subconjunto de pastillas. La correlación de los datos de pastilla con los datos de polvo correctos permite una mejor comprensión del proceso.

El método realizado en el módulo de la invención puede ser controlado de cualquier manera por la unidad de control. Por ejemplo, la unidad de control puede contener una secuencia previamente programada de eventos o la unidad de control puede hacerse funcionar manualmente por un operador para controlar los pasos individuales del proceso, o una combinación de funcionamiento manual y previamente programado. Sin embargo, se prefiere que la unidad de control esté programada para emplear datos provenientes de la unidad de proceso de datos para controlar los parámetros del proceso en una operación del tipo de "retorno de alimentación" o en una operación del tipo de "reenvío de alimentación". Así, por ejemplo, un parámetro puede ser analizado por un sensor analítico aguas abajo o aguas arriba de un cierto paso de procesamiento de modo que la unidad de proceso de datos pueda enviar una señal a la operación de una unidad del paso aguas arriba o aguas abajo del punto de análisis a fin de ajustar el paso de procesamiento sobre la base de los datos provenientes del sensor. A su vez, un ajuste de un paso del proceso aguas arriba o aguas debajo de un análisis puede conducir después también a un ajuste de un paso de procesamiento aguas abajo o aguas arriba del punto de análisis con el fin de mantener un estado de régimen global en el proceso. De esta manera, se puede controlar el proceso del módulo para obtener una mayor calidad de las pastillas producidas en el módulo. En conclusión, el control del módulo según la invención por el método revelado entraña utilizar la información derivada del modelo matemático. Esto incluye predecir, por ejemplo, una disolución y luego proporcionar de manera continua o "casi" continua un retorno de alimentación a los pasos del proceso que incluyen granulación y secado y producción de pastillas. La información procedente de la prensa de pastillas se utiliza, por ejemplo, para producir una variación del control del peso con el fin de realimentar y ajustar las propiedades del proceso de granulación. La información procedente de la prensa de pastillas, tal como, por ejemplo, la fuerza de eyección, puede utilizarse para controlar la adición y el mezclado del lubricante. La información derivada de los pasos de granulación y secado puede utilizarse para regular los ajustes de la prensa de pastillas, por ejemplo ajustes del alimentador y perfil de compresión. El sistema de compensación por rodillos de compresión puede utilizarse para permitir que se controle el perfil de compresión con independencia de la velocidad de la prensa de pastillas.

Un proceso continuo según la invención puede desarrollarse durante prolongados periodos de tiempo, por ejemplo 60 horas o más. Por tanto, la unidad de control puede comprender también un dispositivo de temporización, y un módulo con un sensor analítico puede tener una unidad de control apropiadamente programada para realizar un llamado autoanálisis según una planificación predeterminada. La unidad de control puede emplear entonces datos procedentes del sensor o sensores analíticos para mantener condiciones deseadas implementando ajustes en los pasos del proceso o manteniendo sin ajustar parámetros del proceso, según sea apropiado. La unidad de control puede registrar también un historial de análisis del proceso y también un historial de cualesquiera ajustes realizados en el proceso.

Haciendo referencia a la figura 8 se describirá un ejemplo de una estructuración concebible de una realización del módulo contenido según la invención. En el módulo contenido, designado en general con 1, se muestra una unidad mezcladora inicial 41 que está en comunicación de fluido con entradas para API y excipientes, por ejemplo en forma de una tolva de polvo. El módulo contenido 1 comprende, además, un dispositivo de alimentación, tal como un alimentador de tornillos gemelos. La unidad mezcladora puede ser del tipo Consigma™ (Collette), que es un sistema de granulación y secado continuos de alta cizalladura diseñado para flujo tapón, es decir que opera sobre un principio de primero en entrar primero en salir, evitando así el contramezclado indeseable anteriormente mencionado. Además, el módulo contenido 1 incluye un secador 5 de lecho fluido segmentado. La unidad mezcladora 41 puede instalarse, como se muestra, en un postelevador para permitir una fácil carga manual de polvo y luego puede ser elevada por encima del secador para lograr una alimentación vertical directa por gravedad al secador. Como alternativa, el Consigma™ (u otra unidad mezcladora) puede colocarse por debajo para que sea alimentada con IBCs de polvo más grandes y con un transporte en húmedo neumático hacia el secador 5. El número de referencia 46 indica un molino provisto de una unidad de evaluación (no mostrada), y éste puede estar provisto también de un pequeño mezclador de tandas (no mostrado) para añadir estearato de magnesio u otro lubricante u

otros excipientes adicionales. Finalmente, el módulo contenido 1 incluye una prensa de pastillas 6. La disposición mostrada del módulo contenido es una instalación horizontal de un solo piso que incluye un transporte neumático entre las unidades individuales. Como alternativa, se podría utilizar una instalación vertical con transporte por gravedad en vez de transporte neumático.

La invención no deberá considerarse como limitada a las realizaciones mostradas y descritas en lo que antecede. Son concebibles varias modificaciones y combinaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un módulo para la producción de pastillas, comprendiendo el módulo:

al menos una entrada para un ingrediente farmacéutico activo o API;

al menos una entrada para un excipiente;

al menos una unidad mezcladora;

una prensa de pastillas; y

al menos un salida para pastillas;

en donde dichas entradas están en comunicación de fluido con una entrada de la al menos una unidad mezcladora, una salida de la al menos una unidad mezcladora está en comunicación de fluido con una entrada de la prensa de pastillas y una salida de la prensa de pastillas está en comunicación de fluido con la salida para pastillas;

caracterizado por que

el módulo está contenido;

está previsto al menos un sensor analítico, estando posicionado dicho al menos un sensor analítico para analizar el contenido o las propiedades aguas arriba de la prensa de pastillas; y

dichas entradas comprenden un conducto de entrada soltable (2; 21) para un ingrediente farmacéutico activo o API y un conducto de entrada soltable (3; 31; 31a, 31b) para un excipiente, y dicha salida comprende una lumbrera de salida soltable (7; 73) para pastillas, de tal manera que los respectivos conductos de entrada y la lumbrera de salida estén generalmente cerrados, pero puedan ser abiertos para permitir la aplicación de API y excipientes al módulo o para retirar pastillas del módulo, respectivamente, estando los conductos de entrada soltables en comunicación de fluido con la entrada de la unidad mezcladora (4; 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47) y estando la salida de la prensa de pastillas (6) en comunicación de fluido con la lumbrera de salida soltable para pastillas.

2. Un módulo contenido según la reivindicación 1, en el que el módulo tiene un nivel de contención por debajo de 100 mcg/m^3, preferiblemente por debajo de 10 mgc/m^3.

3. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una unidad de control (8), cuya unidad de control es capaz de recibir datos del al menos un sensor analítico (51, 52, 53).

4. Un módulo contenido según la reivindicación 3, en el que la unidad de control (8) está adaptada para enviar órdenes a las entradas para API y/o excipiente o excipientes y/o a la unidad mezcladora (4; 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47) y/o a la prensa de pastillas (6).

5. Un módulo contenido según la reivindicación 4, en el que la unidad de control está adaptada para controlar la velocidad de la prensa de pastillas.

6. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sensor analítico es un sensor analítico espectroscópico.

7. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, una unidad mezcladora adicional (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

8. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, una unidad secadora (5).

9. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho al menos un sensor analítico está posicionado en las entradas al módulo contenido y/o en la entrada de la unidad mezcladora o las unidades mezcladoras y/o en la salida de la unidad mezcladora o las unidades mezcladoras y/o en la entrada de la prensa de pastillas.

10. Un módulo contenido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el módulo contenido está diseñado como una sola pieza de equipo, incluyendo preferiblemente un confinamiento físico de las interfaces del módulo contenido.

11. Un método para la producción continua de pastillas, que incluye los pasos siguientes:

habilitar un módulo contenido que comprende al menos dos entradas, al menos una unidad mezcladora, al menos un sensor analítico, una prensa de pastillas y al menos una salida para pastillas;

alimentar un ingrediente farmacéutico activo o API a una de dichas al menos dos entradas;

alimentar un excipiente a la otra de dichas al menos dos entradas;

mezclar la corriente de material que comprende el API y el excipiente en dicha al menos una unidad mezcladora;

medir parámetros del contenido de la corriente de material con dicho al menos un sensor analítico aguas arriba de la prensa de pastillas;

controlar dichas dos entradas y/o dicha unidad mezcladora en respuesta a los parámetros medidos;

suministrar continuamente la prensa de pastillas con la corriente de material;

controlar la velocidad de la prensa de pastillas en respuesta a los parámetros medidos aguas arriba de la prensa de pastillas, y

descargar pastillas en dicha al menos una salida, en donde dichas entradas comprenden un conducto de entrada soltable (2; 21) para el ingrediente farmacéutico activo o API y un conducto de entrada soltable (3; 31; 31a, 31b) para el excipiente, y dicha salida comprende una lumbrera de salida soltable (7; 71) para las pastillas, de tal manera que los respectivos conductos de entrada y la lumbrera de salida estén generalmente cerrados, pero puedan ser abiertos para permitir la aplicación de API y excipientes al módulo o para retirar pastillas del módulo, respectivamente, estando los conductos de entrada soltables en comunicación de fluido con la entrada de la unidad mezcladora (4; 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47) y estando la salida de la prensa de pastillas (6) en comunicación de fluido con la lumbrera de salida soltable para pastillas.

12. El método de la reivindicación 11, en el que se realiza un paso de mezclado adicional en el que se alimenta un excipiente adicional a la corriente de material existente.

13. El método de la reivindicación 11 ó 12, en el que se realiza un paso de secado antes de suministrar la corriente de material a la prensa de pastillas.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que se miden el contenido o las propiedades de las pastillas con al menos un sensor analítico aguas abajo de la prensa de pastillas.

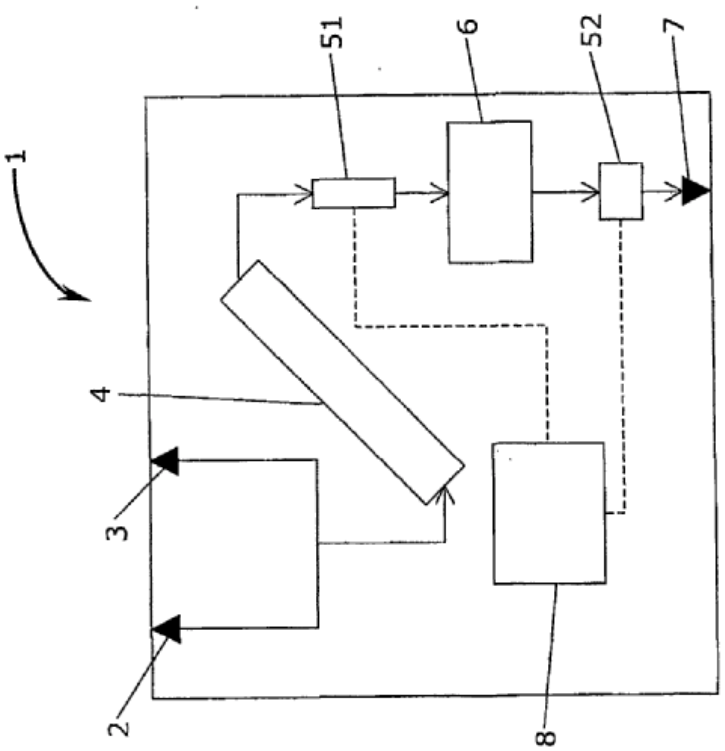

Fig. 1

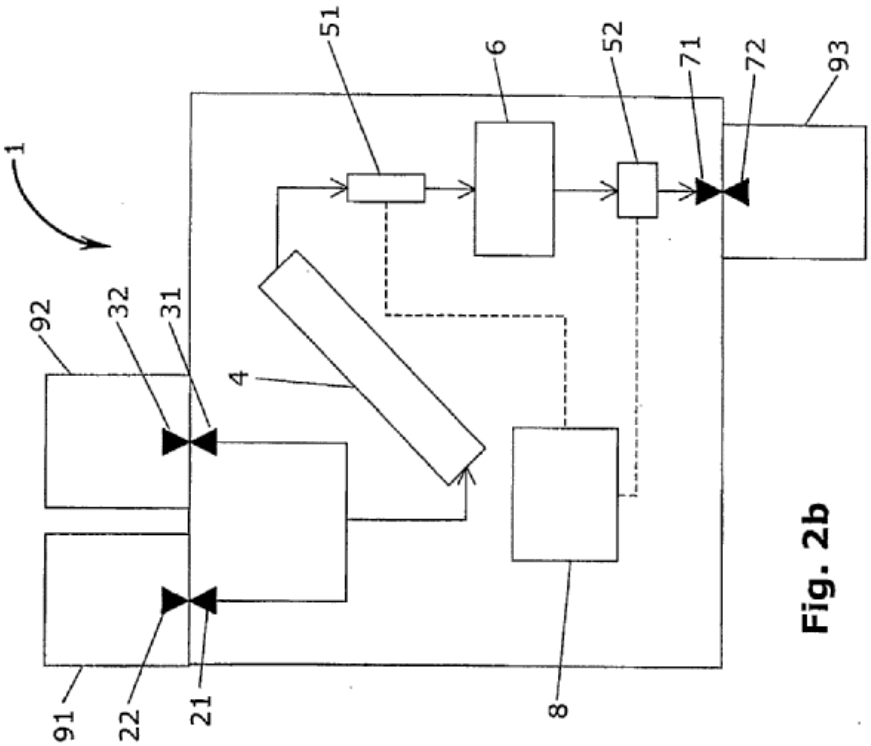
1
92
32
31
91
22
21
4
51
6
52
71
72
93
8

Fig. 2b

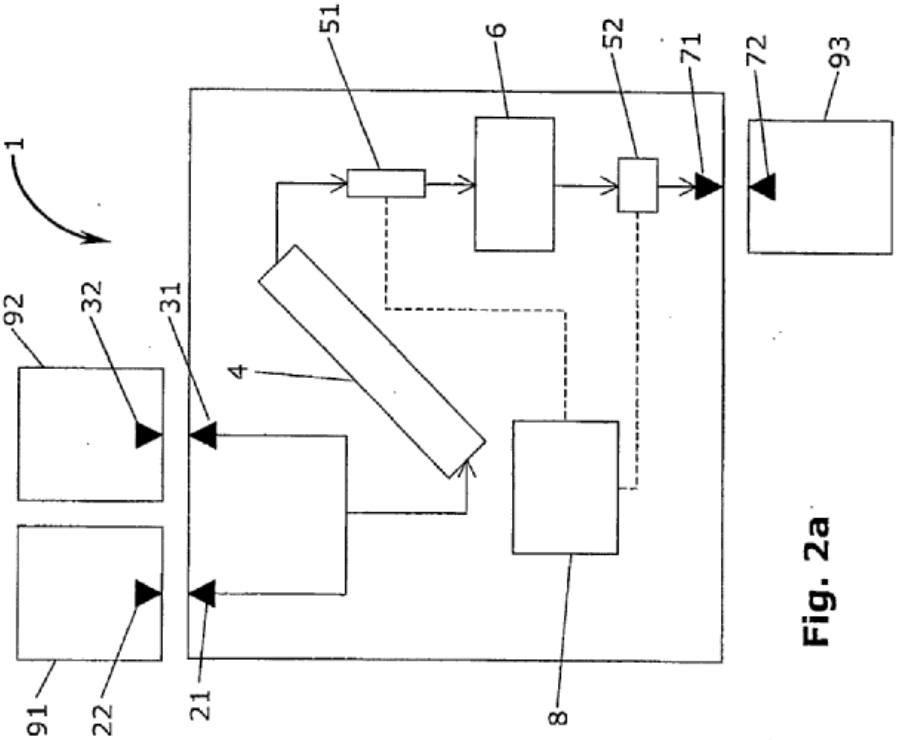
1
92
32
31
91
22
21
4
51
6
52
71
72
93
8

Fig. 2a

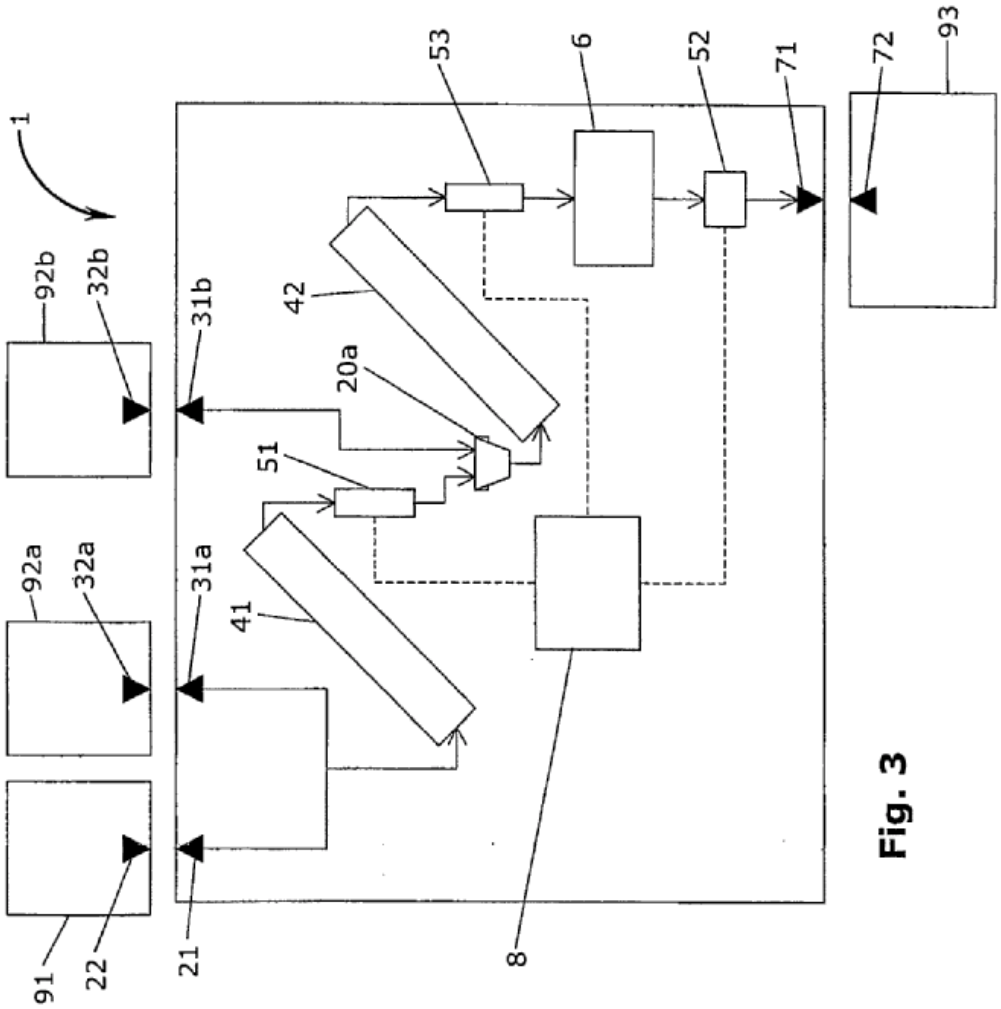

Fig. 3

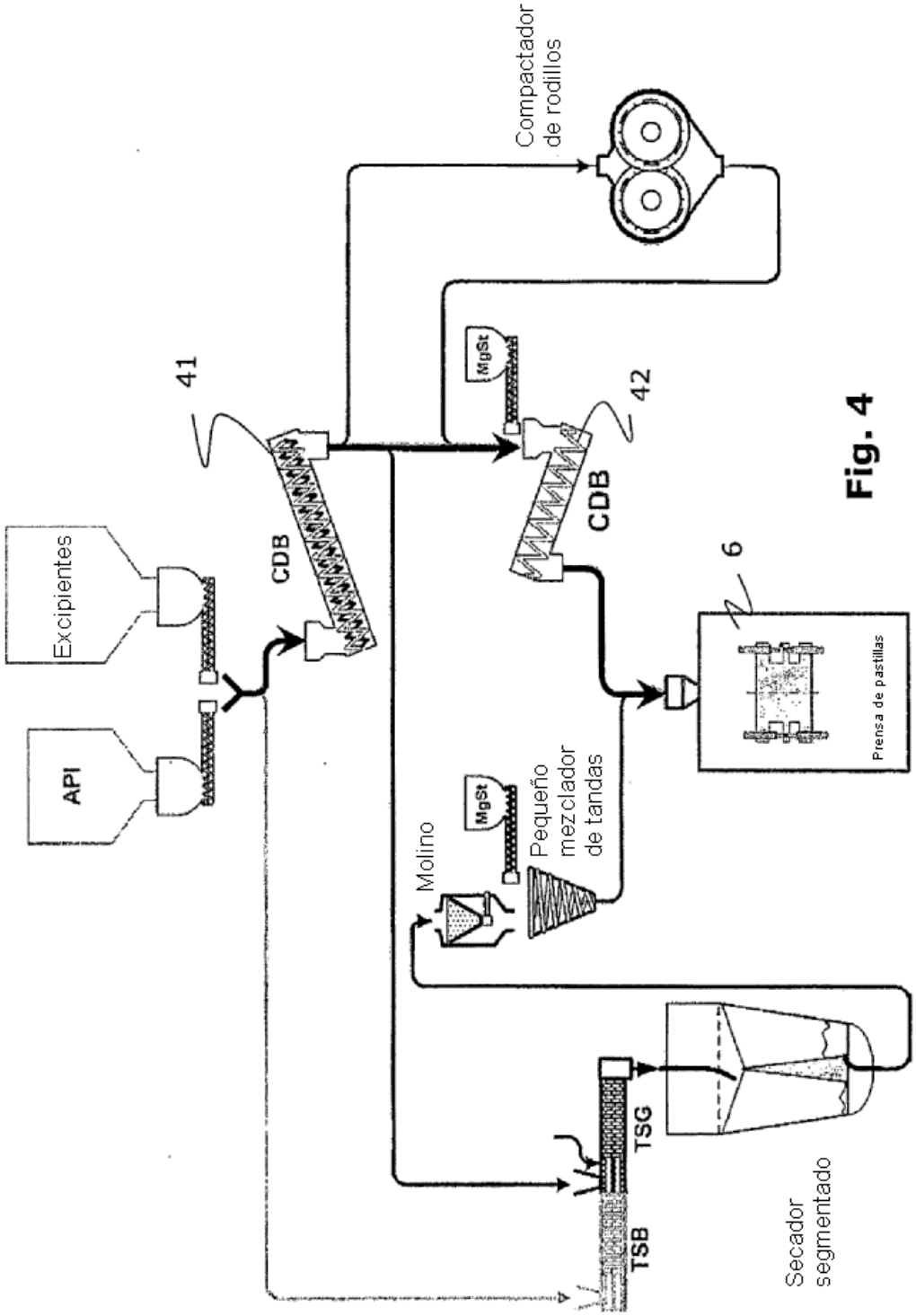
Excipientes
API
41
CDB
Compactador de rodillos
MgSt
42
CDB
6
Prensa de pastillas
MgSt
Molino
Pequeño mezclador de tandas
TSG
TSB
Secador segmentado

Fig. 4

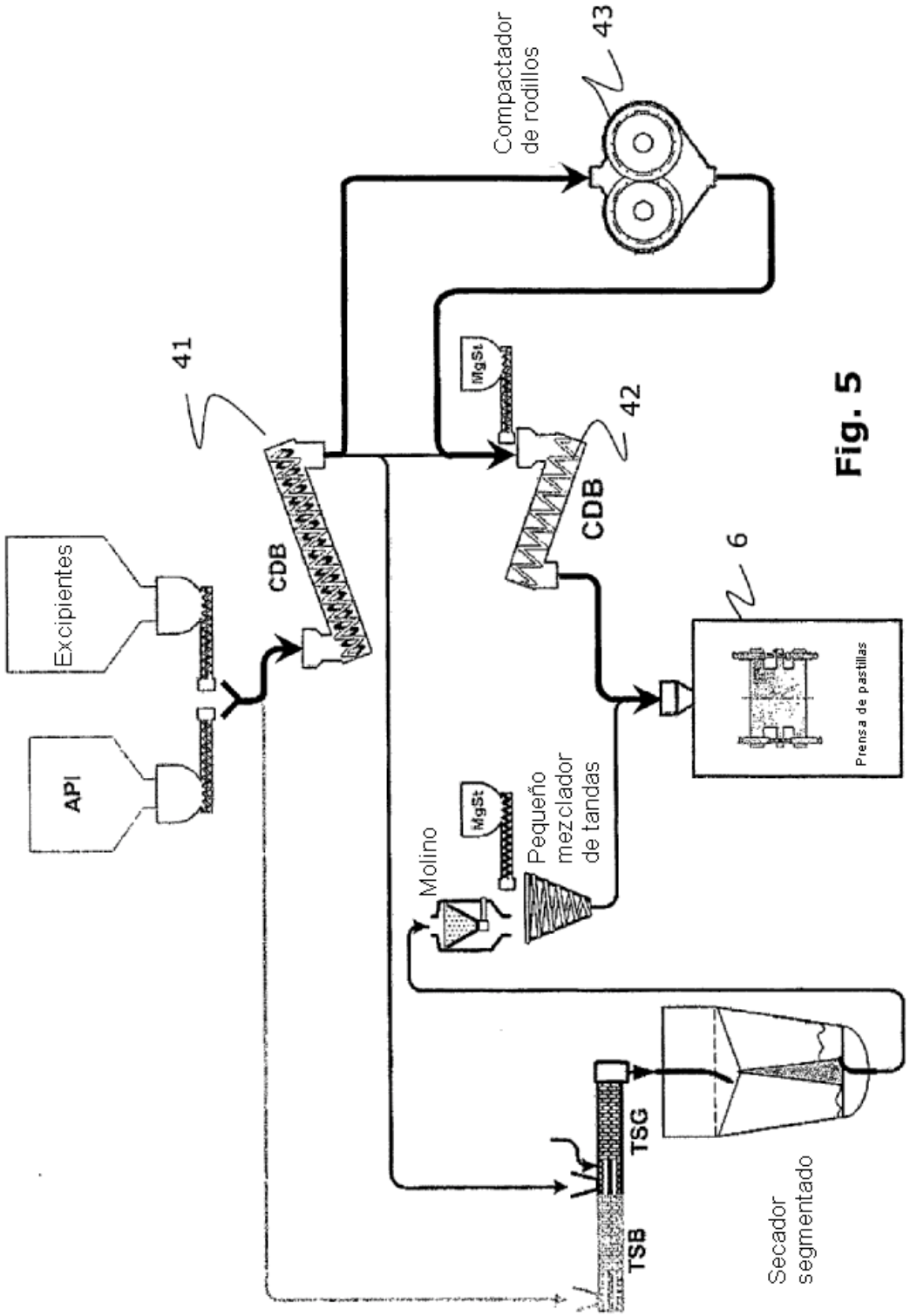
Excipientes
API
41
CDB
Compactador de rodillos
43
MgSt
42
CDB
6
Prensa de pastillas
MgSt
Molino
Pequeño mezclador de tandas
TSG
TSB
Secador segmentado

Fig. 5

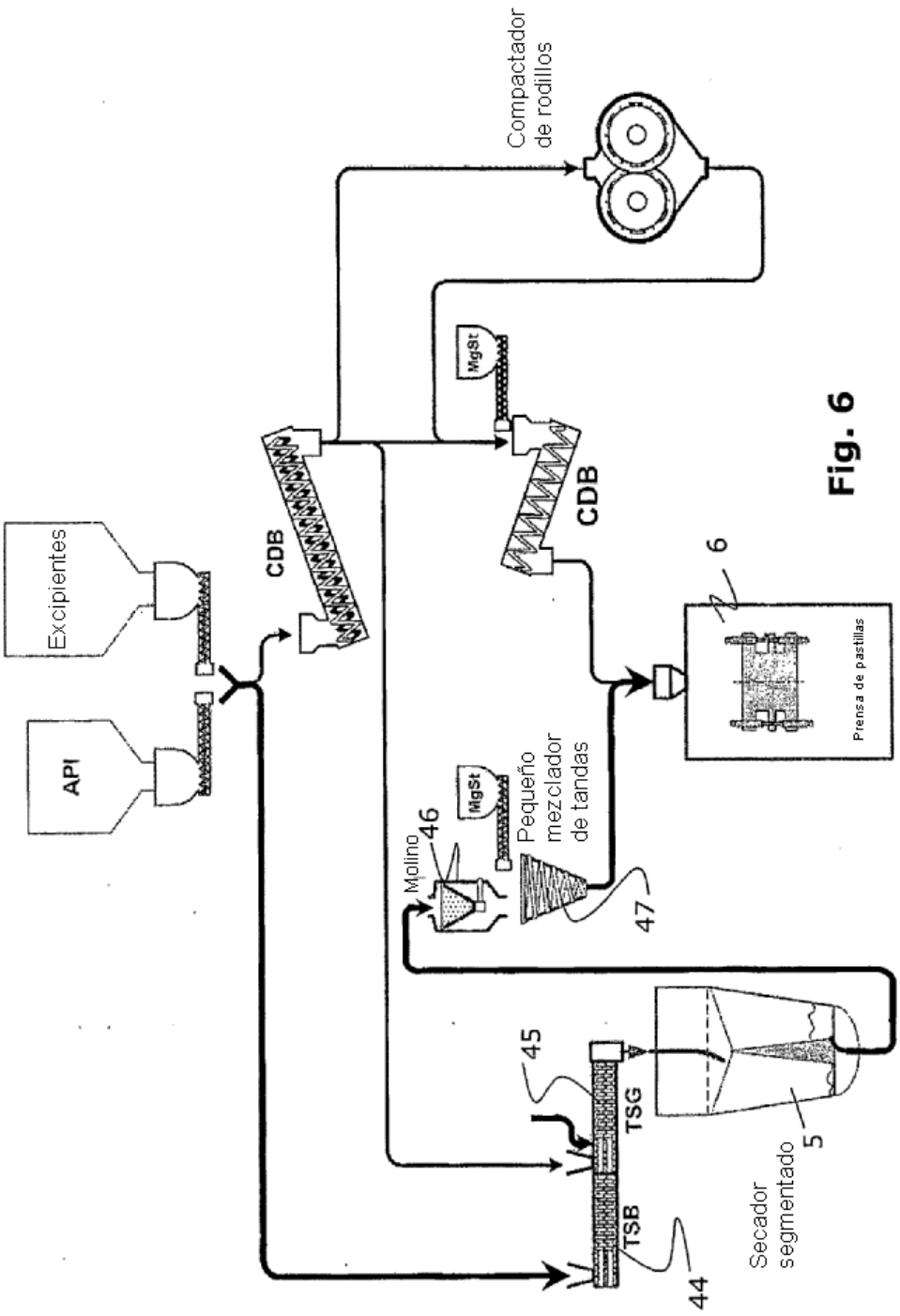
Excipientes
API
CDB
Compactador de rodillos
MgSt
CDB
6
Prensa de pastillas
MgSt
Molino
46
Pequeño mezclador de tandas
47
45
TSG
TSB
44
Secador segmentado
5

Fig. 6

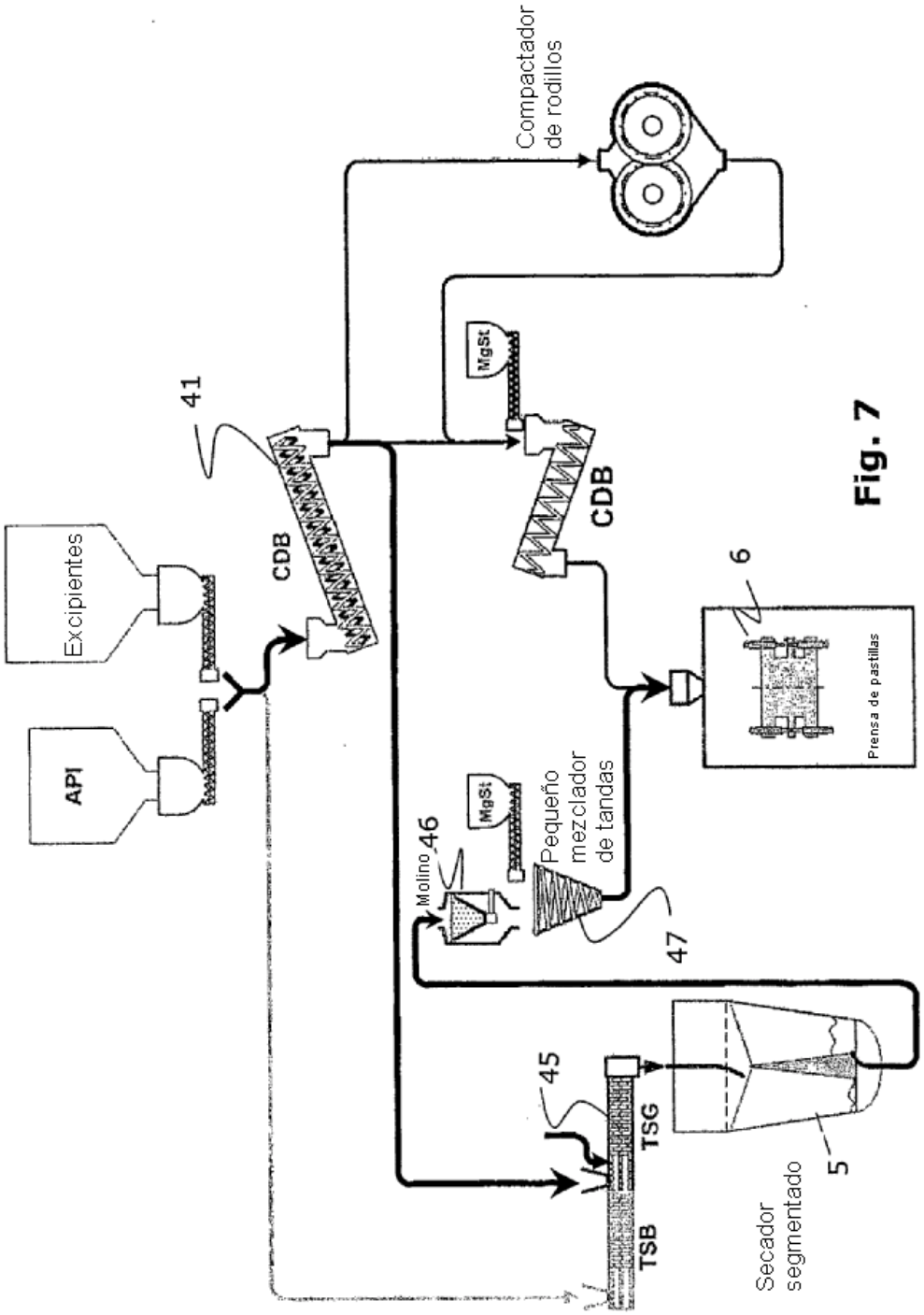
Excipientes
API
41
CDB
Compactador de rodillos
MgSt
CDB
6
Prensa de pastillas
MgSt
Molino
46
Pequeño mezclador de tandas
47
45
TSG
TSB
Secador segmentado
5

Fig. 7

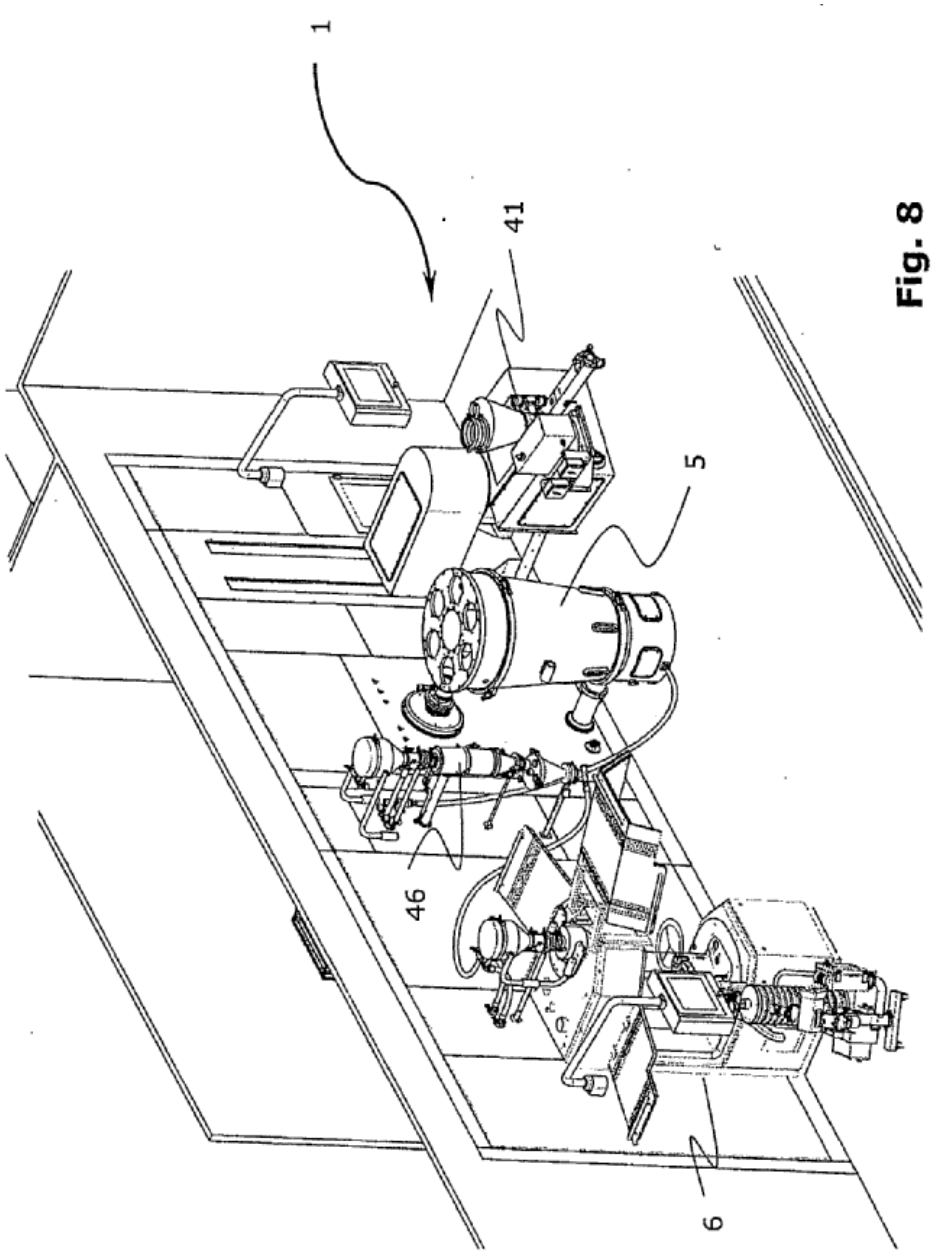

Fig. 8