

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 323**

51 Int. Cl.:

A61J 3/00 (2006.01)

G01N 21/95 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2005 E 13171350 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2638891**

54 Título: **Método para producir productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

09.06.2004 US 578245 P
25.10.2004 US 621992 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2015

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US

72 Inventor/es:

CLARKE, ALLAN J.;
DOUGHTY, DAVID GEORGE;
FIESSER, FREDERICK H.;
RUDD, DAVID R.;
TAINSH, DAVID A. y
WAGNER, DAVID S.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 323 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 para producir productos farmacéuticos

5 La presente invención se refiere a la fabricación de un producto farmacéutico y un producto parecido a un producto farmacéutico. Más en particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un producto farmacéutico y un producto parecido a un producto farmacéutico, y el producto resultante.

10 Los métodos de fabricación de comprimidos contemporáneos usan aproximaciones a granulación húmeda o compresión directa para añadir el ingrediente activo a los ingredientes de los comprimidos. Después de mezclar para conseguir homogeneidad, se producen comprimidos que se desea que tengan cada uno la dosis requerida de ingrediente activo. Estos tipos de técnicas de fabricación discontinua, contemporáneas, soportan desventajas debido a su ineficacia y falta de precisión.

15 La producción discontinua contemporánea intenta mezclar homogéneamente y distribuir igualmente el ingrediente activo en cada uno de los comprimidos en el lote. Cuando el ingrediente activo en el lote no está igualmente distribuido, tal como por ejemplo, una concentración inaceptable, la no homogeneidad del ingrediente activo se distribuirá por todo el lote completo haciendo inaceptables a todos los comprimidos. Adicionalmente, el mezclado inadecuado en otros ingredientes se distribuirá por todo el lote completo más bien que sólo a los comprimidos individuales. La patente europea EP-A-0596328 describe la deposición de tintas para marcar sobre comprimidos usando rodillos. La patente europea EP-A-1306209 describe la deposición de un principio activo farmacéutico sobre un sustrato formador de láminas móvil de manera intermitente seguido por subdivisión del sustrato y fabricación de comprimidos.

20 Las máquinas contemporáneas que fabrican producto farmacéutico soportan la desventaja de tener una gran zona de recepción. Estas máquinas se pueden deshacer en una serie de diferentes unidades en que se tratan diferentes etapas del procedimiento. El uso de unidades independientes añade trabajo y tiempo al procedimiento, tal como, por ejemplo, requerir que el producto se mueva entre diferentes máquinas.

25 Además, el producto farmacéutico se almacena normalmente durante días esperando la disponibilidad de las máquinas para la siguiente etapa del procedimiento. Esta demora aumenta el tiempo de producción y aumenta los costes de fabricación.

30 Las máquinas y las técnicas contemporáneas también requieren un tiempo mayor y trabajo añadido para cambiar a productos diferentes, si es que la máquina es capaz de hacerlo. Para producir un producto farmacéutico diferente, estas máquinas contemporáneas requieren la limpieza cuidadosa de los componentes para evitar la contaminación del siguiente lote a partir de los ingredientes previos de producción.

35 Los métodos para controlar la calidad, contemporáneos, para un producto farmacéutico y productos parecidos a un producto farmacéutico, implican el uso de técnicas de muestreo por lotes. Las técnicas de muestreo por lotes ensayan muestras de lotes del producto, tal como por el uso de química húmeda, después de que se ha fabricado el producto. Las técnicas de muestreo por lotes contemporáneas usan muestreo por lotes frecuente y a veces aleatorio para diversas características del producto final, tales como, por ejemplo, calidad, concentración y consistencia. Sin embargo, estas técnicas de muestreo por lotes soportan desventajas debido a su ineficacia y falta de precisión.

40 El muestreo por lotes asume que todos los atributos del producto en un lote particular se distribuyen normalmente y se tienen las mismas características o muy similares a las del producto del lote muestreado. En el caso de que las muestras elegidas no satisfagan las tolerancias requeridas, se puede desechar o volver a tratar un lote completo para muestreo y ensayo adicional. Si las muestras inaceptables elegidas no tienen las mismas características que otro producto aceptable en el lote, entonces se puede desechar el producto aceptable junto con las muestras rechazadas o al menos se necesita que experimenten ensayos más costosos. El muestreo por lotes puede ser particularmente impreciso en el caso de que el error o defecto en el procedimiento sea aleatorio, no repetitivo o de una naturaleza no lineal. Tales defectos o errores en el procedimiento de fabricación se pueden proporcionar sólo para una fracción del producto del lote que es inaceptable pero da como resultado que un lote completo se deseche o se vuelva a ensayar, como resultado del uso del muestreo por lotes.

50 Otra desventaja significativa de las técnicas de muestreo por lotes es en el caso de que las muestras elegidas satisfagan las tolerancias requeridas, salvo en el caso de que una fracción del lote sea de hecho inaceptable y no esté representada en la muestra ensayada. En tal situación, se puede proporcionar al consumidor producto inaceptable debido al defecto inherente en el método de control de la calidad.

55 Una desventaja adicional en las técnicas de muestreo por lotes es que el ensayo se hace al final del procedimiento y proporciona poca información, si alguna, para tomar una acción correctora con respecto al procedimiento de fabricación y sus diversas etapas. La técnica de muestreo por lotes puede proporcionar información completa para el producto muestreado, pero no indica en qué punto o qué etapa particular en el procedimiento se está produciendo un defecto, tal como por ejemplo, una dosificación inadecuada o calentamiento perjudicial.

Otra desventaja de la técnica de muestreo por lotes es que se hace fuera de línea del procedimiento de fabricación,

que añade tiempo al procedimiento de fabricación total y también puede ser laborioso. El coste en tiempo y trabajo aumenta en el caso de que se apliquen patrones más rigurosos a un producto particular, así que la técnica de muestreo por lotes utiliza una porción mayor de las muestras para ensayo.

5 De acuerdo con esto, hay una necesidad de un procedimiento para fabricar un producto farmacéutico y un producto parecido a un producto farmacéutico que reduzca o elimine estas desventajas de fabricación y de control de calidad de los dispositivos y las técnicas, contemporáneos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento más eficaz para fabricar un producto farmacéutico y productos parecidos a un producto farmacéutico.

10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar tal procedimiento que proporcione inspección del procedimiento en tiempo real.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar tal procedimiento que proporcione retroalimentación en tiempo real y control del procedimiento y calidad del producto.

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar tal procedimiento que proporcione inspección de cada producto que se fabrique.

15 Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar tal procedimiento que minimice o elimine la inspección del control de calidad fuera de línea y facilite la liberación en tiempo real del producto.

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar tal procedimiento que se elimine producto con una dosis incorrecta.

20 Es aún otro objeto adicional de la presente invención proporcionar tal procedimiento que se facilite el cambio a una producción de un producto diferente.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar tal procedimiento que se exalte la estabilidad por reducción de la interacción del excipiente con el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés).

Es aún otro objeto adicional de la presente invención proporcionar un procedimiento que emplee Tecnología Analítica de Procedimientos para mejorar la fabricación de un producto farmacéutico.

25 Se proporcionan estos y otros objetos y ventajas de la presente invención por un método para producir un producto farmacéutico como se define en la reivindicación 1.

Otros y adicionales objetos, ventajas y características de la presente invención se entenderán por referencia a los siguientes dibujos:

30 La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo preferido de una máquina para fabricar un producto farmacéutico;

la FIG. 2 es una representación esquemática de los componentes de automatización de la máquina de fabricación de productos farmacéuticos de la FIG. 1;

la FIG. 2a es una representación de una ruta de movimiento continuo del módulo de distribución de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;

35 la FIG. 2b es una representación de otra ruta de movimiento continuo del módulo de distribución de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;

la FIG. 2c es una vista en perspectiva de un ensamblaje distribuidor de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;

la FIG. 2d es una vista transversal en perspectiva del ensamblaje del distribuidor de la FIG. 2c;

40 la FIG. 2e es una vista en perspectiva del módulo de la bomba del ensamblaje distribuidor de la FIG. 2c;

la FIG. 2f es una vista en perspectiva del módulo motor del ensamblaje distribuidor de la FIG. 2c;

la FIG. 2g es una vista transversal en perspectiva de otro ejemplo de una tobera de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;

45 la FIG. 2h es una representación esquemática de otro ejemplo de un ensamblaje de distribución de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;

la FIG. 2i muestra el intervalo de gotas que se pueden distribuir desde el ensamblaje de la FIG. 2h;

- la FIG. 2j muestra el ensamblaje de distribución de la FIG. 2h con múltiples toberas o aberturas;
- la FIG. 3 es una vista en planta de un producto farmacéutico fabricado por la máquina de la FIG. 1;
- la FIG. 4 es una imagen de vídeo de alta velocidad de una gota de dosis distribuida por la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;
- 5 la FIG. 5 es un diagrama de flujo del procedimiento para el procedimiento realizado por la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;
- la FIG. 6 es una gráfica de las mediciones de la gota de dosis por formación de imágenes de vídeo y por tratamiento para un barrido de 300 comprimidos;
- 10 la FIG. 6a es una gráfica que compara mediciones de gota de dosis hechas por la formación de imágenes de vídeo, cromatografía líquida de alta resolución y peso;
- la FIG. 6b es una gráfica de las determinaciones volumétricas por la formación de imágenes de vídeo y tratamiento comparado con el contenido de fármaco medido por cromatografía líquida de alta resolución;
- la FIG. 6c es una gráfica de la cantidad de agente activo cuando se predice por la formación de imágenes de vídeo, comparado con la medida por cromatografía líquida de alta resolución para una dosis de 1 mg;
- 15 la FIG. 6d es una gráfica de la cantidad de agente activo cuando se predice por la formación de imágenes de vídeo, comparado con la medida por cromatografía líquida de alta resolución para una dosis de 2 mg;
- la FIG. 6e es una gráfica de la cantidad de agente activo cuando se predice por la formación de imágenes de vídeo, comparado con lo medido por cromatografía líquida de alta resolución para una dosis de 4 mg;
- 20 la FIG. 7 es una imagen química del infrarrojo cercano de un comprimido soporte con la gota de dosis cuando se trató por la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;
- la FIG. 7a es una imagen química alternativa del infrarrojo cercano de un comprimido soporte con la gota de dosis cuando se trató por la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;
- la FIG. 7b es una imagen química de fluorescencia inducida por luz ultravioleta, de un comprimido soporte con la gota de dosis cuando se trató por la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 1;
- 25 la FIG. 7c es una imagen de luminiscencia de un comprimido portador con sólo HPC presente y sin tratamiento de imagen;
- la FIG. 7d es una imagen de luminiscencia de un comprimido portador con un agente activo y HPC presente con tratamiento de imagen;
- 30 la FIG. 8 es una vista en perspectiva de un ejemplo alternativo de una máquina de fabricación de productos farmacéuticos;
- la FIG. 8a es una vista en perspectiva de otro ejemplo alternativo de una máquina de fabricación de productos farmacéuticos;
- la FIG. 8b es una ilustración esquemática de una realización alternativa de un sistema de detección espectroscópico;
- 35 la FIG. 8c es una ilustración esquemática de uno de los dispositivos de control para el sistema de detección espectroscópico de la FIG. 8b;
- la FIG. 8d es una vista de ensamblaje, en perspectiva, del sistema transportador para el sistema de detección espectroscópico de la FIG. 8b;
- la FIG. 8e es una vista plana desde arriba del cuadro de muestra para el sistema de detección espectroscópico de la FIG. 8b;
- 40 la FIG. 8f es una vista plana lateral, seccionada, del cuadro de muestra de la FIG. 8e;
- la FIG. 8g es una vista plana lateral, de sección parcial, del cuadro de muestra de la FIG. 8e, que ilustra la colocación de una muestra de producto farmacéutico en uno de los receptáculos de comprimidos de muestra;
- la FIG. 8h es una vista plana desde abajo del cuadro de muestra de la FIG. 8e;
- la FIG. 8i es una vista plana lateral parcial del cuadro de muestra de la FIG. 8e;
- 45 la FIG. 8j es una vista plana lateral del cuadro de posición para el sistema de detección espectroscópica de la FIG.

8b;

la FIG. 8k es una vista plana frontal, parcial, del cuadro de posición de la FIG. 8j;

la FIG. 8l es una vista plana desde arriba, parcial, de la base del sistema transportador para el sistema de detección espectroscópica de la FIG. 8b;

5 la FIG. 8m es una vista plana lateral, parcial, de la base de la FIG. 8l;

la FIG. 8n es una vista plana, lateral, seccionada, parcial, del ensamblaje del sistema transportador de la FIG. 8d;

la FIG. 8o es una ilustración esquemática del sistema de detección espectroscópica de la FIG. 8b con dispositivos o medios de visualización asociados;

10 la FIG. 9 es una representación esquemática de componentes de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 8;

La FIG. 10 es una representación esquemática de la comunicación entre los componentes de la máquina de fabricación de producto farmacéutico de la FIG. 8;

la FIG. 11 es una vista en planta de un ejemplo preferido de un comprimido portador de la presente invención;

15 la FIG. 12 es una vista transversal del comprimido portador de la FIG. 11 tomada por la línea 12-12 de la FIG. 11 con una gota de dosis;

la FIG. 13 es una vista en planta de un ejemplo alternativo de un comprimido portador;

la FIG. 14 es una vista transversal del comprimido portador de la FIG. 13 tomada por la línea 14-14 de la FIG. 13 con una gota de dosis.

20 Haciendo referencia a los dibujos y en particular a las FIGS. 1 a 3, se muestra un ejemplo preferido del aparato o máquina de fabricación de producto farmacéutico y generalmente se refiere por el número de referencia 10. La máquina 10 tiene una pluralidad de componentes que están conectados operablemente para fabricar el producto 3.000 farmacéutico y preferiblemente un lote de producto farmacéutico, como se describirá más adelante en mayor detalle. Un lote de producto 3.000 farmacéutico es una cantidad de producto, que se ha producido durante un ciclo de fabricación definido, tal como, por ejemplo, un número fijado o uno o más barridos durante un periodo de tiempo fijado. La máquina 10 tiene diversos componentes dispuestos por una línea recta o sustancialmente recta. Sin embargo, son posibles otras disposiciones y colocaciones de los diversos componentes, tales como, por ejemplo, en rutas circulares o rectangulares.

30 La disposición y la colocación de los componentes de la máquina 10 proporciona una zona de recepción más pequeña para ahorros de espacio, así como proporciona una máquina más eficaz y ergonómica que facilita el funcionamiento. La máquina 10 puede tener componentes apilados uno al otro o a diferentes alturas para sacar ventaja del espacio vertical, así como facilitar el funcionamiento, tal como, por ejemplo, permitiendo el uso de la gravedad en el procedimiento realizado por la máquina.

35 La máquina 10 tiene un sistema 100 de carga, un sistema 200 de sujeción, un sistema 300 transportador, un sistema 400 de distribución de fármacos, un sistema 600 de recubrimiento, un sistema 700 de impresión, un sistema 800 de aceptación-rechazo de producto y un sistema 900 de control. Cada uno de estos sistemas 100 a 900 está conectado operablemente uno a otro para proporcionar eficazmente y ergonómicamente el producto 3.000 farmacéutico que está listo para envasado y que ha experimentado cada uno inspección a tiempo real y preferiblemente retroalimentación y ajuste o control, a tiempo real.

40 La máquina 10 distribuye el producto 3.000 farmacéutico, que es una asociación de un comprimido portador u otro sustrato 1.000 y una dosis 2.000 líquida, como se muestra en la FIG. 3. Como se describirá más adelante en mayor detalle, la dosis 2.000 líquida se distribuye por el sistema 400 de distribución de fármacos en la forma de una gota 2.100 de dosis (mostrado en la FIG. 4) que se distribuye sobre el comprimido 1.000 portador. Se debería entender que la dosis 2.000 líquida puede tener una variedad de propiedades, tales como, por ejemplo, baja viscosidad, alta viscosidad, disolución o suspensión, de manera que no se desea que la terminología líquido sea limitante.

45 La dosis 2.000 líquida tiene un principio activo, agente activo o agente activo terapéutico y es capaz de ser dispersado por la máquina 10 sobre el comprimido 1.000 portador. Las terminologías principio activo, agente activo o agente activo terapéutico, incluyen, pero no se limitan a, fármacos, proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, agentes nutricionales, como se describe en esta memoria. Estas terminologías incluyen agentes farmacéuticamente aceptables, agentes bioactivos, agentes activos, agentes terapéuticos, proteínas terapéuticas, agentes de diagnóstico o fármaco(s), como se define en esta memoria y siguen las directrices de la Guía de la Unión Europea para las Buenas Prácticas de Fabricación. Se desea que tales sustancias proporcionen actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedad o afecten a la estructura y a la función del cuerpo. La sustancia también puede incluir un agente de diagnóstico, tal

como un agente de diagnóstico por formación de imagen y/o un compuesto radioactivo marcado. Su uso puede ser en un mamífero o puede ser en un ser humano. La actividad farmacológica puede ser profiláctica o para el tratamiento de una enfermedad. Los agentes en esta memoria incluyen tanto moléculas terapéuticas pequeñas así como péptidos y proteínas. Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden comprender

5 opcionalmente uno o más agentes activos farmacéuticamente aceptables, agentes bioactivos, agentes activos, agente terapéutico, proteína terapéutica, agente de diagnóstico o fármaco(s) o ingredientes distribuidos dentro.

La dosis 2.000 líquida puede ser una disolución o una suspensión y el producto farmacéutico o producto parecido a un producto farmacéutico resultante puede ser de liberación inmediata, de liberación lenta o de liberación controlada. La dosis 2.000 líquida puede ser acuosa, no acuosa o mezclas de las mismas. Las disoluciones o suspensiones no

10 acuosas incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos, propelentes, gases licuados y siliconas volátiles. Tampoco se desea que sean limitantes las terminologías producto farmacéutico o producto parecido a un producto farmacéutico. Es posible el uso de cualquier agente activo y/o asociaciones de agentes activos que sean adecuados para su distribución por la máquina 10.

La gota 2.100 de dosis forma preferiblemente una película 2.200 sobre la superficie 1.100 exterior o sustancialmente por la superficie exterior del comprimido 1.000 portador (mostrado en la FIG. 12). Como se describirá más adelante, se calienta preferiblemente la dosis 2.000 líquida a fin de que se evaporen las cantidades en exceso de líquido y el agente activo llegue a estar capturado en la película 2.200. El comprimido 1.000 portador, la dosis 2.000 líquida y el

15 producto 3.000 farmacéutico resultante experimentan inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, que mejora el control de calidad.

En el ejemplo preferido mostrado en la FIG. 1, el sistema 100 de carga tiene un envase de carga o tolva 110 en comunicación con una canaleta 120 de carga. La tolva 110 es preferiblemente movable a fin de que los comprimidos 1.000 portadores se puedan cargar en la tolva y después se pueda mover la tolva en comunicación con la canaleta 120 de carga. La canaleta 120 de carga está en comunicación con el sistema 200 de sujeción y el sistema 300

20 transportador a fin de que los comprimidos 1.000 portadores se puedan mover desde la tolva 110 al sistema 200 de sujeción por movimiento por y a través de, la máquina 10 por medio del sistema 300 transportador.

La tolva 110 y la canaleta 120 de carga pueden usar diversos dispositivos y métodos tales como, por ejemplo, ruedas o cuñas con motor, cintas impulsadas o la gravedad, para mover cada uno de los comprimidos 1.000 portadores a sus posiciones designadas en el sistema 200 de sujeción. En la máquina 10, una porción del sistema 100 de carga se dispone preferiblemente por encima de una porción del sistema 300 transportador para sacar

25 ventaja de la gravedad, en asociación con un dispositivo de carga mecánica.

En el ejemplo preferido, el sistema 200 de sujeción tiene una pluralidad de miembros o bandejas 210 de sujeción con posiciones 220 de los comprimidos con un tamaño y conformación que permite sujetar a cada uno de los comprimidos 1.000 portadores. Preferiblemente, cada una de las bandejas 210 de sujeción es rectangular y las

30 posiciones 220 de los comprimidos están dispuestas en una serie de filas y columnas espaciadas equidistantes. Como se explicará más adelante, esta serie facilita el funcionamiento del sistema 400 de distribución en la adición de las gotas 2.100 de dosis a los comprimidos 1.000 portadores. Sin embargo, es posible el uso de otras estructuras y métodos para asegurar cada uno de los comprimidos 1.000 portadores y el producto 3.000 farmacéutico resultante a medida que se desplazan por la máquina 10.

Preferiblemente, cada una de las bandejas 210 de sujeción tiene dos filas de treinta posiciones 220 de los comprimidos. Sin embargo, se pueden usar tamaños, capacidades y conformaciones, alternativos, de las bandejas 210 de sujeción y las posiciones 220 de los comprimidos se pueden usar para tener cabida para diferentes conformaciones y/o tamaños de comprimidos 1.000 portadores y para aumentar la eficacia.

35

El sistema 200 de sujeción sigue a los comprimidos 1.000 portadores, individuales, por su designación en cada una de las posiciones 220 de los comprimidos. Esto permite que la máquina 10 realice diversas actividades de inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, en cada uno de los comprimidos 1.000 portadores, gotas 2.100 de dosis y producto 3.000 farmacéutico y también para hacer determinaciones de si cada uno de los comprimidos, gotas o producto resultante ha satisfecho los patrones de control de calidad que están designados para un producto farmacéutico particular. El seguimiento de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores, gotas 2.100 de dosis y/o producto 3.000 farmacéutico por todo el procedimiento llevado a cabo por la máquina 10, permite

40 la aceptación o el rechazo durante el procedimiento. Es posible el seguimiento de los comprimidos inaceptables, para su eliminación por el sistema 800 de aceptación-rechazo basado en la inspección a tiempo real.

Se pueden usar diversos métodos de seguimiento o de identificación por el sistema 200 de sujeción para cada uno de los comprimidos 1.000 portadores. En el ejemplo preferido de la máquina 10, las bandejas 210 de sujeción tienen un código 230 de barras que se puede escanear para proporcionar identificación e información al sistema 900 de control, y que también se puede usar para seguir e inspeccionar los comprimidos 1.000 portadores individuales, las

45 gotas 2.100 de dosis y/o el producto 3.000 farmacéutico, por todo el procedimiento. Como se discutirá más adelante en mayor detalle, los datos recopilados por todo el procedimiento se almacenan por el sistema 900 de control. Los datos están basados en los comprimidos 1.000 portadores individuales, las gotas 2.100 de dosis y/o el producto 3.000 farmacéutico, en comparación con métodos de control de calidad contemporáneos que usan el muestreo por

50

lotes.

5 En el ejemplo de la máquina 10, el sistema 200 de sujeción coloca a cada uno de los comprimidos 1.000 portadores a fin de que el sistema 400 de distribución pueda añadir la gota 2.100 de dosis a la superficie 1.100 exterior (mostrado en la FIG. 11), que está enfrente de la bandeja 210 de sujeción. Es posible el sistema 400 de distribución añadiendo también la gota 2.100 de dosis a la superficie 1.200 exterior opuesta del comprimido 1.000 portador (mostrado en la FIG. 12). Esto permitiría una mayor capacidad de dosis 2.000 líquida llevada por el comprimido 1.000 portador (en sus dos superficies 1.100 y 1.200 exteriores), así como proporcionar un producto 3.000 farmacéutico más uniforme y simétrico.

10 La dosificación a ambos lados del comprimido 1.000 portador también proporcionaría la capacidad para diferentes dosis 2.000 líquidas, por ejemplo, diferentes agente activos, que se tengan que distribuir en un único comprimido, tal como, por ejemplo, en el caso de que las diferentes dosis líquidas sean incompatibles y no se puedan mezclar juntas en forma líquida o en el caso de que las diferentes dosis líquidas no se puedan estratificar en la parte de arriba una de la otra. Es posible el sistema 400 de distribución añadiendo una o más dosis 2.000 líquidas diferentes a comprimidos 1.000 portadores por estratificación, por deposición sobre superficies 1.100 y 1.200, exteriores, opuestas y/o ambas.

15 La máquina 10 también se puede usar para volver a tratar los comprimidos 1.000 portadores cualquier número de veces por el sistema 400 de distribución para añadir cada una de las diferentes dosis 2.000 líquidas. La máquina 10 puede tener sistemas 400 de distribución adicionales en serie que añadirán cada una de las diferentes dosis 2.000 líquidas a los comprimidos 1.000 portadores.

20 El sistema 200 de sujeción alternativamente puede proporcionar distribución de la dosis 2.000 líquida (o diferentes dosis líquidas) sobre ambos lados de los comprimidos 1.000 portadores proporcionando acceso al sistema 400 de distribución a ambos lados del comprimido portador. Los ejemplos de tales métodos alternativos de distribución incluyen, pero no se limitan a, invertir la bandeja 210 de sujeción a fin de que cada uno de los comprimidos 1.000 portadores se transfiera a una segunda bandeja 210 de sujeción a fin de que las superficies 1.200 exteriores, opuestas, estén ahora de espaldas desde la segunda bandeja de sujeción o usando una bandeja de sujeción que soporte cada uno de los comprimidos portadores alrededor de sus perímetros o circunferencias exteriores a fin de que ambas superficies exteriores, 1.100 y 1.200, estén accesibles simultáneamente.

30 La basculación o inversión de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores o su bandeja 210 de sujeción se puede hacer cerca del final del procedimiento a fin de que la superficie 1.200 exterior opuesta se vuelva a tratar por los mismos componentes o se podía añadir una segunda serie de componentes a la máquina 10 para continuar el procedimiento con respecto a la superficie exterior opuesta. Adicionalmente, la inversión de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores o su bandeja 210 de sujeción, se puede hacer por el sistema 200 de sujeción para permitir que se lleven a cabo otras operaciones o procedimientos sobre la superficie 1.200 exterior, opuesta, tal como, por ejemplo, recubrimiento o impresión de ambos lados del producto 3.000 farmacéutico.

35 El sistema 300 transportador proporciona el movimiento de las bandejas 210 de sujeción por la máquina 10 y por las diversas etapas o sistemas de la máquina. En el ejemplo preferido de la máquina 10, el sistema 300 transportador proporciona el movimiento de las bandejas 210 de sujeción por una ruta sustancialmente horizontal. Sin embargo, es posible el movimiento de las bandejas 210 de sujeción en otras direcciones, tal como, por ejemplo, en una ruta vertical, donde la economía espacial, el uso de la gravedad u otras razones sugieran o dicten tal dirección de movimiento.

40 El sistema 300 transportador tiene un transportador 310 de arrastre. El transportador 310 de arrastre se controla por el sistema 900 de control, mostrado en la FIG. 1 y es preferiblemente de velocidad variable. Las bandejas 210 de sujeción están preferiblemente conectadas de manera móvil al transportador 310 de arrastre. Las bandejas 210 de sujeción están conectadas firmemente al transportador 310 de arrastre a fin de que cada una de las posiciones 220 de los comprimidos permanezca constante con respecto al transportador de arrastre para proporcionar precisión en la distribución e inspección de los comprimidos 1.000 portadores, las gotas 2.100 de dosis y el producto 3.000 farmacéutico. En el ejemplo preferido de la máquina 10, el transportador 310 de arrastre es una cinta transportadora de circulación que atraviesa la longitud de la máquina 10 y, más preferiblemente, es una unidad de arrastre del sistema de comunicaciones en tiempo real de serie. Sin embargo, son posibles otros tipos y métodos para mover las bandejas 210 de sujeción, tales como, por ejemplo, cadenas de arrastre paralelas, vías, cintas o ruedas a las que se puedan conectar de manera móvil las bandejas de sujeción.

55 Es posible el uso de un número o una serie de bandejas 210 de sujeción que estén pivotalmente aseguradas unas a otras para formar una estructura parecida a una cinta o cinta de bandejas que puedan estar conectadas de manera operable al transportador 310 de arrastre. La máquina 10 puede tener una pluralidad de cintas de bandejas con diferentes tamaños y/o conformaciones de las posiciones 220 de los comprimidos para tener cabida para diferentes tamaños y/o conformaciones de los comprimidos 1.000 portadores. La cinta de bandejas es una longitud o línea de las bandejas 210 de sujeción que es conectable en los extremos opuestos para formar un bucle. Cuando se tienen que reemplazar las bandejas 210 de sujeción para un producto 3.000 farmacéutico diferente, la cinta de bandejas se alimenta por el transportador 310 de arrastre y después se asegura en sus extremos opuestos para formar la cinta

por la máquina 10. Para facilitar la conexión de la segunda cinta de bandejas al transportador 310 de arrastre, la segunda cinta de bandejas puede estar conectada preferiblemente al extremo de la primera cinta de bandejas que se está retirando a medida que esa primera cinta de bandejas se conduce por y fuera, del transportador de arrastre.

5 Es posible el uso de cualquier número de transportadores 310 de arrastre. Por ejemplo, diferentes sistemas de la máquina 10 pueden tener transportadores 310 de arrastre independientes que permitan el control independiente de la velocidad de los transportadores de arrastre, tales como, por ejemplo, para retirar más rápidamente el producto 3.000 farmacéutico del final del procedimiento. En tal ejemplo alternativo, el sistema 900 de control controlaría preferiblemente los diversos transportadores 310 de arrastre independientes y sería capaz de coordinar su movimiento.

10 En el ejemplo preferido, el sistema 400 de distribución proporciona la adición de la dosis 2.000 líquida a cada uno de los comprimidos 1.000 portadores y proporciona inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real. Para distribuir la dosis 2.000 líquida, el sistema 400 de distribución tiene un pórtico 410 que se extiende lateralmente por encima de y a través del transportador 310 de arrastre y es movable longitudinalmente con respecto al transportador de arrastre. El movimiento del pórtico 410, incluyendo velocidad y posición, se controla por el sistema 900 de control.

15 El pórtico 410 tiene un módulo 420 de distribución conectado al mismo de manera movable. El módulo 420 de distribución es movable por el eje longitudinal del pórtico 410, que atraviesa lateralmente por el transportador 310 de arrastre. El movimiento del módulo 420 de distribución, incluyendo velocidad y posición, también está controlado por el sistema 900 de control.

20 Basado en el movimiento del pórtico 410 y su propio movimiento con respecto al pórtico, el módulo 420 de distribución es capaz de moverse por los ejes X e Y con respecto al transportador 310 de arrastre y las bandejas 210 de sujeción. Adicionalmente, es posible el movimiento del pórtico 410, el módulo 420 de distribución y/o ambos, por un eje Z con respecto al transportador 310 de arrastre y las bandejas 210 de sujeción. El movimiento del módulo 420 de distribución permite distribuir con precisión la gota 2.100 de dosis en cada uno de los comprimidos 1.000 de soporte que están en la serie de las posiciones 220 de los comprimidos sobre la bandeja 210 de sujeción. El sistema 25 900 de control también puede ajustar el movimiento del módulo 420 de distribución y el pórtico 410 para tener cabida para diferentes tamaños y conformaciones de las bandejas 210 de sujeción, así como diferentes series de posiciones 220 de los comprimidos en las bandejas de sujeción.

El uso del pórtico 410 para mover el módulo 420 de distribución por los ejes X e Y (y el eje Z si se desea), proporciona movimiento suave y alineación precisa del módulo de distribución con cada uno de los comprimidos 30 1.000 portadores. Esto es específicamente significativo en el ejemplo preferido de la máquina 10 donde el transportador 310 de arrastre continúa moviendo la bandeja 210 de sujeción por el sistema 400 de distribución a medida que se están distribuyendo las gotas 2.100 de dosis. El continuo movimiento de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores por la máquina 10 a medida que se está produciendo la etapa de distribución, acelera el procedimiento de fabricación. Adicionalmente, el movimiento continuo suave de la bandeja 210 de sujeción y los 35 comprimidos 1.000 portadores en la misma, a diferencia de la distribución en los comprimidos portadores por orientación o movimiento discontinuo, proporciona menos desgaste y desgarró en la máquina 10 y sus componentes, particularmente el transportador 310 de arrastre. El módulo 420 de distribución se mueve preferiblemente en una ruta de tipo X para distribuir con precisión sobre cada uno de los comprimidos 1.000 portadores. El tamaño y la conformación de la ruta de tipo X dependen de la velocidad de distribución y el 40 espaciamiento de las posiciones 220 de los comprimidos, como se muestra en las FIGS. 2a y 2b. Se debería entender además por un experto en la materia, que el módulo 420 de distribución se puede mover por rutas alternativas que permitan preferiblemente movimiento continuo de los comprimidos 1.000 portadores durante la distribución.

45 La precisión de la alineación del módulo 420 de distribución con cada uno de los comprimidos 1.000 portadores y la eficacia del movimiento del módulo, se facilita por el uso de la serie rectangular de posiciones 220 de los comprimidos por la bandeja 210 de sujeción y el control del movimiento del módulo y el pórtico 410 en un sistema coordinado rectangular. Sin embargo, la presente invención considera el uso de otras estructuras y métodos que también se podían usar para mover el módulo 420 de distribución con respecto a cada uno de los comprimidos 1.000 portadores, a medida que el transportador 310 de arrastre continúa moviéndose por el sistema 400 de distribución, 50 tal como, por ejemplo, un brazo robótico de eje múltiple y/o por sistemas coordinados diferentes.

En el ejemplo preferido de la máquina 10, el sistema 400 de distribución tiene un par de módulos 420 de distribución conectados al pórtico 410. El uso de más de un módulo 420 de distribución proporciona velocidad y eficacia 55 aumentadas en la distribución de la dosis 2.000 líquida. Adicionalmente, el uso de más de un módulo 420 de distribución permitiría que el sistema 400 de distribución añada diferentes dosis 2.000 líquidas a un comprimido 1.000 portador sin limpiar o reemplazar el módulo, tal como, por ejemplo, en la estratificación o en las superficies, 1.100 y 1.200, exteriores opuestas, volviendo a tratar el comprimido portador de nuevo por el sistema de distribución.

El módulo 420 de distribución distribuye una cantidad deseada de agente activo en el comprimido 1.000 portador. En el ejemplo preferido de la máquina 10, el módulo 420 de distribución tiene una bomba 425, una celda de flujo 430 y un cabezal 435 de distribución. Es posible un único módulo 420 de distribución que tiene componentes duplicados,

tal como, por ejemplo, una bomba 425 y una celda 430 de flujo que están en comunicación de fluido con un par de cabezales 435 de distribución y/u otras combinaciones o números de componentes para cualquier número de módulos de distribución.

5 La bomba 425 está conectada a una fuente 440 de dosis líquida. En el ejemplo preferido de la máquina 10, la fuente 440 de dosis líquida es un envase 445 móvil que está unido a la bomba 425 por el conducto 447 conectable de manera móvil, a fin de que se pueda reemplazar rápidamente y eficazmente la dosis 2.000 líquida.

10 Es posible el uso de una fuente 440 de dosis líquida con cartuchos, envases o latas reemplazables (no mostrado) que se puedan insertar fácilmente en, o conectarse a, la fuente de dosis líquida. Para dosis menores donde sólo se estén distribuyendo cantidades pequeñas de la dosis 2.000 líquida, la fuente 440 de la dosis líquida con cartuchos, envases o latas reemplazables es especialmente útil para facilitar el funcionamiento de la máquina 10.

15 La bomba 425 es preferiblemente una bomba de desplazamiento positivo, medido, (mostrado en las FIGS. 2c a 2f), que causa que el cabezal 435 de distribución distribuya una única gota 2.100 de dosis. La bomba 425 de desplazamiento positivo, medido, se controla por el sistema 900 de control y facilita la precisión y el control de la distribución de una única gota 2.100 de dosis del tamaño deseado a fin de que se añada la dosis apropiada de agente activo al comprimido 1.000 portador. Sin embargo, es posible el uso de otros tipos de bombas, tal como, por ejemplo, una bomba de presión-tiempo o bomba de pistón, oscilante, conectada a un módulo de distribución que pueda proporcionar el mismo grado de precisión y velocidad en la dosificación del comprimido 1.000 portador.

20 La bomba 425 tiene un módulo 4.250 de motor y un módulo 4.280 de pistón, como se muestra en las FIGS. 2e y 2f. El módulo 4.250 del motor tiene un motor 4.255, un puerto 4.260 de conexión y un mecanismo 4.265 de ajuste. El módulo 4.280 de pistón tiene un ensamblaje 4.285 del pistón y un cilindro 4.290. Cuando el módulo 4.260 de pistón esté conectado operablemente al módulo 4.250 del motor por el puerto 4.260 de conexión, se dirige el pistón en el ensamblaje 4.285 del pistón que imparte movimiento tanto oscilatorio como rotatorio al pistón. La magnitud del recorrido del pistón se ajusta manualmente por el mecanismo 4.265 de ajuste. Es posible un ajuste automático por el uso de inspección, retroalimentación y control en tiempo real, como se describe en esta memoria.

25 La bomba 425, controlada por el sistema 900 de control, puede saltar las posiciones 220 de los comprimidos selectos, donde los comprimidos 1.000 portadores contenidos en la misma se han designado como rechazados. La máquina 10 proporciona inspección de los comprimidos 1.000 portadores antes de que experimenten el procedimiento de distribución descrito anteriormente. En el ejemplo preferido, la inspección de los comprimidos se lleva a cabo por una videocámara 426 y un ensamblaje del pórtico (no mostrado), que proporciona imágenes de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores para inspección por el sistema 900 de control.

30 Se pueden usar dispositivos y métodos de inspección alternativos, que determinen el estado del comprimido portador, así como aseguren que están colocados apropiadamente en la posición 220 del comprimido. La distribución selectiva por la bomba 425 mejora la eficacia no desperdiciando ninguna dosis 2.000 líquida en ningún comprimido 1.000 portador que se haya estimado ya que no satisface las tolerancias requeridas del producto 3.000 farmacéutico o no estén colocados apropiadamente para recibir la gota 2.100 de dosis.

La bomba 425 está conectada a la celda 430 de flujo. La celda 430 de flujo determina la concentración del agente activo en líquido contenido en el envase 445 que se va a distribuir por el cabezal 435 de distribución, que se usará en la inspección en tiempo real de las gotas 2.100 de dosis. Esta información de la concentración se proporciona al sistema 900 de control.

40 El cabezal 435 de distribución tiene una tobera 450 de distribución (mostrada en la FIG. 2d) por la que se distribuye la cantidad medida, presurizada, de dosis 2.000 líquida y se forma la gota 2.100 de dosis. La gota 2.100 de dosis se distribuye en la superficie 1.100, exterior, del comprimido 1.000 portador.

45 La tobera 450 proporciona que se dispensen las cantidades exactas de dosis 2.000 líquida. La dosis 2.000 líquida se distribuye preferiblemente por una bomba 425 de pistón, de desplazamiento positivo, muy precisa, que bombea el líquido por tubos a la tobera 450. La selección apropiada de la composición líquida, la viscosidad, los materiales de construcción y el tamaño del orificio de la tobera 450 son parámetros significativos y/o críticos para la reproducibilidad de las gotas formadas.

50 La tobera 450 también se puede fabricar a partir de un material hidrófobo y/o tener un recubrimiento hidrófobo para facilitar la formación y la distribución de la gota 2.100 de dosis por compensación de la composición/formulación del vehículo líquido y la tensión superficial.

55 En un ejemplo alternativo mostrado en la FIG. 2g, la tobera 450 tiene un émbolo 4.510 interno que se abate para permitir que entre la cantidad exacta de dosis 2.000 líquida en la cámara 4.520 de distribución bajo presión de la bomba 425. Preferiblemente, el émbolo 4.510 es accionado por resorte por un muelle 4.530, u otro dispositivo de desviación y se puede abatir por presión del aire tal como por ejemplo, por una fuente de presión dirigida por un solenoide. La dosis 2.000 líquida se distribuye como resultado del abatimiento del émbolo 4.510. Bajo control automático, el tiempo que el émbolo 4.510 está en la posición abierta, la presión mantenida en el depósito de dosis líquida y la composición del vehículo, son parámetros significativos y/o críticos para la reproducibilidad de las gotas

formadas.

5 La cámara 4.520 se sella selectivamente preferiblemente a fin de que la cámara y la dosis 2.000 líquida contenida en la misma permanezcan bajo presión. Se puede utilizar un calentador 4.540 para facilitar el procedimiento de eyección. La tobera 450 puede tener un microajustador 4.550 u otro mecanismo de ajuste, manual o automático (tal como ser controlado por el sistema 900 de control con inspección, retroalimentación y control en tiempo real), que proporciona ajuste de la cantidad de dosis 2.000 líquida que se permite que salga de la cámara 4.520 de distribución. La tobera 4.560 puede ser una salida 4.560 de aire coaxial que facilite además la distribución de la dosis 2.000 líquida.

10 El sistema 400 de distribución usa un ensamblaje de bomba y tobera para formar y distribuir la gota 2.100 de dosis. Esto es ventajoso debido a la precisión de los componentes como se describió anteriormente y la capacidad para llevar a cabo inspección en tiempo real de sus actividades. También, el sistema 400 de distribución, por el uso de la tobera 450, proporciona la gota 2.100 de dosis, esférica o sustancialmente esférica, que reduce o evita las salpicaduras y sobrepulverizado.

15 Para facilitar la formación de una gota esférica con una conformación bien definida, la dosis 2.000 líquida puede tener aditivos incluidos, tales como por ejemplo, un polímero, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Es posible el uso de otros aditivos que se tienen que asociar con el agente activo, tal como, por ejemplo, un formador de películas para facilitar la formación de la película 2.200 o un ingrediente marcador que se tiene que usar con las técnicas de diagnóstico por formación de imagen descritas en esta memoria, tal como, por ejemplo, un marcador de sustitución para formación de imágenes químicas.

20 El aditivo o los aditivos, tal como, por ejemplo, el polímero, exaltan o facilitan la capacidad de la dosis 2.000 líquida para bloqueo en el comprimido. El polímero u otro de tales aditivos también puede proporcionar la dosis 2.000 líquida con la tensión superficial y/o la viscosidad, deseada, a fin de que se distribuya una única gota por el sistema 400 de distribución, que facilite el control de la cantidad de la dosis líquida y la medición de la gota, como se describirá más adelante en mayor detalle. Los ejemplos de tales aditivos incluyen, pero no están limitados a, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carragenanos (κ , ι o λ), gelatina, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), pululano y/o copolímero acrílico (por ejemplo, EUDRAGIT® grados RL, RS, E, L, S, FS30D) o cualquier combinación de los mismos.

30 El sistema 400 de distribución y el uso de una dosis 2.000 líquida y la gota 2.100 de dosis que se distribuyen sobre el comprimido 1.000 portador es ventajoso sobre los sistemas y procedimientos contemporáneos por que las instalaciones o los sitios de producción donde está colocada la máquina 10 pueden tratar centralmente, por ejemplo, licuar, la dosis líquida. Esto reduce las etapas de la producción, tal como eliminando la producción y la distribución exteriores, que disminuye el tiempo de producción y ahorra en costes. En el caso de que se estén usando compuestos OHC4, esto es especialmente ventajoso en la reducción de la manipulación de los compuestos por los operarios.

35 El sistema 400 de distribución puede tener alternativamente un ensamblaje 4.600 de tobera-placa (una porción del cual se representa esquemáticamente en las FIGS. 2h a 2j) para formar y distribuir la gota 2.100 de dosis. El ensamblaje 4.600 tiene una placa 4.610 con una abertura o apertura 4.620 de la tobera por la misma. La placa 4.610 es capaz de realizar movimiento con respecto al suministro de la dosis 2.000 líquida, como se indica por flechas 4.630. Tal movimiento incluye, pero no se limita a, vibración de la placa 4.610 para impulsar la distribución. La dosis 40 2.000 líquida se distribuye por la abertura 4.620 de la tobera cuando la placa 4.610 se mueve selectivamente hacia el suministro de la dosis líquida.

45 Como se muestra en la FIG. 2i, el tamaño de la abertura 4.620 de la tobera se puede ajustar o cambiar para proporcionar un intervalo de diferentes tamaños o volúmenes para la gota 2.100 de dosis. La capacidad para conformar con precisión aberturas de tamaño muy pequeño en la placa 4.610 y la distribución dinámica del ensamblaje 4.600 permiten la distribución de cantidades muy pequeñas de la dosis 2.000 líquida, preferiblemente tan pequeñas como un picolitro. Como se muestra en la FIG. 2j, también se puede usar una serie de aberturas 4.620 de la tobera, en la placa 4.610 a fin de que se pueda hacer la distribución de la disposición.

50 El ensamblaje 4.600 tobera-placa es ventajoso debido a la minimización de los componentes a fin de que haya menos materiales en comunicación con la dosis 2.000 líquida. La operación de distribución del ensamblaje 4.600 es fiable puesto que no hay canales estrechos y el diseño es insensible a la inclusión de aire. La distribución por el movimiento de la placa 4.610 hace que el ensamblaje 4.600 sea fácil de cargar y fácil de limpiar. El volumen muerto para el suministro de la dosis 2.000 líquida se minimiza o se elimina debido a la conformación plana o sustancialmente plana de la placa 4.610.

55 Es posible el uso de otras estructuras y métodos de distribución de la dosis 2.000 líquida sobre el comprimido 1.000 portador, tal como, por ejemplo, por un dispositivo de impresión de zona terminal donde se carga el fármaco en el cartucho de tinta.

El sistema 400 de distribución tiene un sistema 460 de inspección de la dosis que proporciona inspección en tiempo real de cada gota 2.100 de dosis que se tiene que añadir a los comprimidos 1.000 portadores. En el ejemplo

preferido de la máquina 10, el sistema 460 de inspección de la dosis usa formación de imagen de alta velocidad de la gota 2.100 de dosis para determinar el volumen de la gota. El sistema 460 de inspección de la dosis tiene una cámara 465 digital de alta velocidad que está conectada a un pórtico 410 y que es capaz de tomar una imagen 470 de alta velocidad (mostrado en la FIG. 4) de cada gota 2.100 de dosis. En el ejemplo preferido de la máquina 10, se usan dos cámaras 465 digitales de alta velocidad, que corresponden a cada uno de los dos módulos de distribución 420.

Con referencia a las FIGS. 1 a 4, la imagen 470 de la gota 2.100 de dosis se toma preferiblemente durante el vuelo después de que la gota de dosis haya dejado la tobera 450 pero antes de que entre en contacto con el comprimido 1.000 portador. La máquina 10 usa un detector láser para hacer funcionar la cámara 465 para obtener la imagen 470 debido a la alta velocidad de la gota 2.100 de dosis (mostrado generalmente en la FIG. 2d). Sin embargo, es posible el uso de otros dispositivos de funcionamiento y métodos para hacer funcionar la cámara 465 y obtener la imagen 470.

La imagen 470 se usa por el sistema 900 de control para calcular un volumen de cada una de las gotas 2.100 de dosis. El volumen calculado de la gota 2.100 de dosis, junto con la concentración obtenida a partir de la celda 430 de flujo, se usa para determinar la dosis de agente activo que se está distribuyendo sobre el comprimido 1.000 portador. Cualquier dosis que no satisfaga las tolerancias se marcará con un código de error por el sistema 900 de control a fin de que se pueda rechazar el comprimido 1.000 portador que tenga esa gota 2.100 de dosis, particular.

En el caso de que se requieran mayores dosis de agente activo en un producto 3.000 farmacéutico, el módulo 420 de distribución puede distribuir una serie de gotas 2.100 de dosis o una corriente de la dosis 2.000 líquida. El sistema 460 de inspección de la dosis aún tiene la capacidad para capturar la imagen 470 de la corriente de dosis 2.000 líquida y los cálculos de volumen y dosificación se pueden hacer a partir de los mismos.

El sistema 400 de distribución tiene un sistema 475 de secado que lleva a cabo el secado de la gota 2.100 de dosis en el comprimido 1.000 portador. En el ejemplo preferido de la máquina 10, el sistema 475 de secado tiene una estufa 480 y monitores de secado o sensores 482 de estufa (no mostrado en detalle). La estufa 480 proporciona flujo de calor y aire a la gota 2.100 de dosis y al comprimido 1.000 portador a fin de que se forme la película 2.200 sobre la superficie 1.100 exterior o sustancialmente por la superficie exterior del comprimido portador. Los sensores 482 de la estufa inspeccionan las condiciones de secado de cada una de las gotas 2.100 de dosis y comprimidos 1.000 portadores para asegurar que el producto 3.000 farmacéutico satisface las tolerancias requeridas. El calentamiento o secado de la dosis 2.000 líquida puede evaporar las cantidades de líquido en exceso, causando que el agente activo llegue a ser capturado en la película 2.200. El procedimiento de secado del sistema 475 de secado, en vez de permitir que la dosis 2.000 líquida se 'seque al aire' en el comprimido 1.000 portador, puede ser particularmente útil en el caso de que se desee la reducción o eliminación de ciertos excipientes del producto farmacéutico (por evaporación), tal como, por ejemplo, un disolvente como metanol.

Para dosis mayores de producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, por encima de 5 ó 10 mg, el sistema 475 de secado puede secar capas de la dosis 2.000 líquida a medida que se distribuyen sobre la parte de arriba unas de otras y/o puede secar la dosis líquida en lados opuestos del comprimido 1.000 portador. Esto permite un volumen mayor de dosis 2.000 líquida que se tiene que soportar por el comprimido 1.000 portador.

Las condiciones de secado, tal como, por ejemplo, temperatura, flujo de aire y humedad se inspeccionan por los sensores 482 de la estufa y se usa una serie de tales sensores para justificar cualquier variación en las condiciones a lo largo de la estufa 480. Los datos recogidos por los sensores se proporcionan al sistema 900 de control para la evaluación de la calidad de los comprimidos 1.000 portadores y las gotas 2.100 de dosis en cada una de las bandejas 220 de sujeción.

En el ejemplo preferido, las condiciones de secado se inspeccionan por la bandeja 220 de sujeción completa y se pueden asignar códigos de error a los comprimidos 1.000 portadores y gotas 2.100 de dosis, individuales, contenidas en los mismos, basado en una bandeja de sujeción que está afectada por un estado de la estufa que no satisface las tolerancias requeridas. Alternativamente, las porciones de las bandejas se pueden inspeccionar por condiciones de secado colocando más sensores 482 en la estufa 480 en posiciones estratégicas. Adicionalmente, es posible la inspección de otros estados o criterios relacionados con el procedimiento de secado, tal como, por ejemplo, estados que pueden ser más significativos para el producto 3.000 farmacéutico particular.

Es posible que la estufa 480 es una estufa de infrarrojos (IR) y/o que tiene una combinación de calentamiento por IR, convección, conducción y/o microondas. El sistema 475 de secado puede incluir sensores secos para detectar las condiciones, tales como, por ejemplo, la temperatura superficial de los comprimidos 1.000 portadores o la radiación IR. El sistema 475 de secado también puede incluir un sensor para giro en la estufa, tal como, por ejemplo, una fotocelda que hacen funcionar las bandejas 210 de sujeción que entran en la estufa 480.

El sistema 400 de distribución tiene un sistema 500 de confirmación de la dosis que proporciona inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, para la dosis 2.000 líquida que se ha añadido a, y se ha secado sobre, el comprimido 1.000 portador. En particular, el sistema 500 de confirmación de la dosis inspecciona la colocación de la dosis 2.000 líquida en el comprimido 1.000 portador y la cantidad de la dosis líquida contenida en el mismo.

Preferiblemente, el sistema 500 de confirmación de la dosis también puede inspeccionar el tipo de agente activo y la distribución de la dosis 2.000 líquida en el comprimido 1.000 portador. Adicionalmente, el sistema 500 de confirmación de la dosis puede inspeccionar otras sustancias, tales como, por ejemplo, identificar contaminantes presentes en el comprimido 1.000 portador, así como la cantidad de tales otras sustancias.

- 5 Los datos obtenidos por el sistema 500 de confirmación de la dosis se proporcionan al sistema 900 de control. El sistema 900 de control asignará códigos de error a comprimidos 1.000 portadores individuales y sus dosis 2.000 líquidas que no satisfagan las tolerancias requeridas del producto 3.000 farmacéutico.

- 10 En el ejemplo preferido de la máquina 10, el sistema 500 de confirmación de la dosis tiene un pórtico 510 (similar al pórtico 410 descrito anteriormente) con un par de cámaras 520 de dispositivos de carga acoplados (CCD, por sus siglas en inglés) que obtienen imágenes 525 de cada comprimido 1.000 portador. Las imágenes 525 se proporcionan al sistema 900 de control para una determinación de la posición de la dosis 2.000 líquida con respecto al comprimido 1.000 portador.

- 15 El sistema 500 de confirmación de la dosis también tiene una sonda 530 (mostrado en la FIG. 2) que se usa para determinar la cantidad, tipo y/o distribución de la dosis 2.000 líquida en el comprimido 1.000 portador. En el ejemplo preferido de la máquina 10, la sonda 530 usa formación de imágenes químicas del infrarrojo cercano (IRC) o formación de imágenes químicas por fluorescencia inducida por luz ultravioleta para determinar la cantidad de la dosis 2.000 líquida presente en el comprimido 1.000 portador.

- 20 La sonda 530 tiene componentes que llevan a cabo la formación de imágenes químicas en IRC en cada uno de los comprimidos 1.000 portadores en la bandeja 210 de sujeción, tal como, por ejemplo, fibras ópticas, detectores de batería plana focal (FPA, por sus siglas en inglés) y/o detectores dispositivos de carga acoplada (CCD). Adicionalmente, los filtros sintonizables de cristal líquido se pueden usar como selectores de longitud de onda para la formación de imágenes químicas en el IRC. El uso de tales componentes, junto con cada uno o alternativamente, se facilita por la colocación del agente activo por o cerca de, la superficie del comprimido 1.000 portador.

- 25 La formación de imágenes químicas en el IRC proporciona buena penetración en la dosis 2.000 líquida y la superficie 1.100 superior del comprimido 1.000 portador para una medición precisa de la cantidad de la dosis líquida. Esta técnica es especialmente útil para la etapa de dosificación preferida donde la película 2.200 está colocada sobre la superficie 1.100 superior o sustancialmente sobre la superficie superior del comprimido 1.000 portador.

- 30 En el ejemplo preferido de la máquina 10, la sonda 530 usa un detector de batería de plano focal para obtener una señal de cada punto del área de muestra. El área de muestra incluye preferiblemente la bandeja 210 de sujeción completa a fin de que todos los comprimidos 1.000 portadores se estén midiendo simultáneamente, que mejora además la eficacia del procedimiento. El detector de plano focal es capaz de obtener información espectral simultánea a cada frecuencia para el área de muestra. La sonda 530 puede medir rápidamente y de manera no destructiva, en la dosis 2.000 líquida, cantidad, formulación y/o distribución de agente activo, así como inspeccionar o detectar otras sustancias contenidas en o sobre, el comprimido 1.000 portador.

- 35 Es posible el uso de otros métodos y dispositivos para la determinación de la presencia, tipo, distribución y/o cantidad de una dosis líquida particular o dosis 2.000 en el comprimido 1.000 portador, tal como, por ejemplo, espectroscopía y/o formación de imágenes químicas utilizando reflectancia Raman y UV y otros diversos tipos de formación de imagen, formación de imagen química y/o espectroscopía, tal como, por ejemplo, absorción UV/visible, fluorescencia, fluorescencia inducida por láser, luminiscencia, fotoluminiscencia, terahertzio e IR-med. Es posible el uso de diversos dispositivos o componentes que faciliten el uso de la espectroscopía y/o formación de imágenes químicas para el análisis del producto 3.000 farmacéutico, tal como, por ejemplo, láseres (por ejemplo, láseres de pulso), divisores de haz, entornos exentos de vapor de agua (por ejemplo, envoltentes de nitrógeno), retardos ópticos (por ejemplo, retardos ópticos variables), antenas y/o semiconductores. Es posible el uso de detectores en estado sólido a temperatura ambiente y/o técnicas y componentes de activación periódica pulsada. Es posible el uso de técnicas para análisis del producto 3.000 farmacéutico que no sean ionizantes, no sean invasivas, no sean destructivas y/o requieran baja energía.

- 50 Es posible el uso de cualquier región del espectro electromagnético que permita el análisis del comprimido 1.000 portador y la dosis 2.000 líquida, así como diversas técnicas y fuentes para excitación usando el tipo de espectroscopía particular. Es posible el uso de otras técnicas y componentes para la formación de imagen digital para permitir el uso de la formación de imágenes químicas del comprimido 1.000 y la dosis 2.000 líquida. Se debería entender además que el sistema 500 de confirmación de la dosis también considera el uso de detección de marcador de sustitución en cualquiera de los intervalos espectrales.

- 55 El sistema 600 de recubrimiento de la máquina 10 proporciona un recubrimiento 2.300 (mostrado en la FIG. 12) sobre la dosis 2.000 líquida para evitar la posible abrasión y la pérdida de cualquier agente activo, resultante. El recubrimiento 2.300 puede ser un material de sellado. El recubrimiento 2.300 proporciona un aspecto uniforme para el producto 3.000 farmacéutico escondiendo la dosis 2.000 líquida. El recubrimiento se puede elegir para que se parezca mucho al color del comprimido 1.000 portador o ser otro color, tal como, por ejemplo, un color de contraste para proporcionar diferentes imágenes comerciales. Cualquier mínima diferencia en el color entre el recubrimiento

2.300 y el comprimido 1.000 portador se considera que tiene el perímetro de la alineación del recubrimiento con el borde del comprimido portador.

El sistema 600 de recubrimiento tiene preferiblemente un dispositivo 610 de impresión de zona terminal, una fuente 620 de recubrimiento y un secador 630 de recubrimiento. El dispositivo de impresión de zona terminal transfiere el recubrimiento a la superficie 1.100 superior del comprimido 1.000 portador. El dispositivo 610 de impresión de zona terminal es ventajoso debido a su eficaz transferencia del recubrimiento al comprimido portador sin ningún desperdicio, por ejemplo, sin sobrepulverizado.

En el ejemplo preferido de la máquina 10, el dispositivo 610 de impresión de zona terminal, se conecta a o se coloca, adyacente a la máquina 10 para imprimir una serie de comprimidos con cada recorrido oscilante. El dispositivo 610 de impresión de zona terminal se puede conectar de manera movable a un pórtico 615 u otro dispositivo similar para facilitar el movimiento del dispositivo de impresión de zona terminal con respecto a la bandeja 220 de sujeción. La bandeja 220 de sujeción continúa moviéndose a medida que se está aplicando el recubrimiento 2.300 por el dispositivo 610 de impresión de zona terminal. Sin embargo, es posible el uso de otros dispositivos y métodos para colocar el dispositivo 610 de impresión de zona terminal con respecto a cada una de las posiciones 220 de los comprimidos a fin de que el recubrimiento 2.300 se aplique con precisión.

El dispositivo 610 de impresión de zona terminal se conecta de manera que se pueda liberar la fuente 620 de recubrimiento. En el ejemplo preferido de la máquina 10, la fuente 620 de recubrimiento es un envase 625 movable que está conectado al dispositivo 610 de impresión de zona terminal por un conducto 627 conectable de manera que se pueda retirar, a fin de que el recubrimiento se pueda reemplazar rápidamente y eficazmente.

Alternativamente, se puede usar un dispositivo en aerosol o dispositivo de chorro de tinta (no mostrado) para pulverizar el recubrimiento en el comprimido 1.000 portador. El dispositivo en aerosol también se podía conectar de manera movable al pórtico 615 para pasar sobre cada una de las posiciones 220 de los comprimidos. Es posible el uso de otros dispositivos y métodos para la aplicación de un recubrimiento 2.300 al comprimido 1.000 portador, que cubre la dosis 2.000 líquida, tal como, por ejemplo, un atomizador por ultrasonidos. El sistema 600 de recubrimiento puede usar pulverizadores atomizadores de bajo volumen, intermitentes, para aplicar localmente el recubrimiento 2.300 sobre la superficie del comprimido 1.000 donde se ha aplicado la dosis. El pulverizador puede usar bombas volumétricas para suministrar intermitentemente materiales de recubrimiento. Un pulverizador de atomización de dos fluidos aire-líquido también se puede usar para generar un aerosol fino.

Como se describió anteriormente con respecto a la dosificación del comprimido 1.000 portador en capas o en lados opuestos, el sistema de recubrimiento puede proporcionar el recubrimiento necesario dependiendo de cómo se haya añadido la dosis líquida o las dosis 2.000 al comprimido portador, tal como, por ejemplo, sobre ambos lados o entre las capas. Esto puede facilitar el uso de volúmenes mayores de dosis para el producto 3.000 farmacéutico, tal como, por ejemplo, por encima de 5 ó 10 mg.

El secador 630 de recubrimiento lleva a cabo el secado del recubrimiento 2.300 que se ha aplicado al comprimido 1.000 portador y sobre la dosis 2.000 líquida. El secador 630 de recubrimiento tiene preferiblemente una estufa 640 y sensores 650 de la estufa (no mostrado en detalle). La estufa 640 proporciona flujo de calor y aire al recubrimiento 2.300. Los sensores 650 de la estufa, similares a los sensores 482 de la estufa discutidos anteriormente, inspeccionan las condiciones de secado de los recubrimientos 2.300 para asegurar que el producto 3.000 farmacéutico satisface las tolerancias requeridas.

El sistema 700 de impresión de la máquina 10 proporciona un marcador de identificación en el recubrimiento 2.300. El sistema de impresión tiene preferiblemente un dispositivo 710 de impresión de zona terminal que transfiere el marcador al recubrimiento 2.300 del comprimido 1.000 portador y un par de videocámaras 720 que obtienen una imagen 730 de cada uno de los marcadores de identificación para verificar la calidad de la imagen. Se identificarán los comprimidos inaceptables por el sistema 900 de control para rechazo posterior por el sistema 800.

En el ejemplo preferido de la máquina 10, el dispositivo 710 de impresión de zona terminal y las cámaras 720, están conectadas de manera movable a un pórtico 735 (similar a los pórticos 410, 510 y 615) para facilitar el movimiento del dispositivo de impresión de zona terminal con respecto a la bandeja 210 de sujeción que continúa moviéndose a medida que se está aplicando el marcador de identificación. Sin embargo, es posible el uso de otros dispositivos y/o métodos para colocar el dispositivo 710 de impresión de zona terminal o dispositivo alternativo, con respecto a cada una de las posiciones 220 de los comprimidos para la aplicación precisa de los marcadores de identificación, tal como, por ejemplo, marcador de láser, chorro de tinta o rotograbado. Cada una de las imágenes 730 del marcador se proporciona al sistema 900 de control para inspección y para determinar si el marcador de identificación impreso satisface las tolerancias requeridas del producto 3.000 farmacéutico. También, es posible que la máquina 10 tenga un secador de tinta (no mostrado), tal como, por ejemplo, una estufa, que aplica calor y/o flujo de aire al marcador de identificación para secarlo. Excepto en el caso en que se indique de manera específica cámara significa un dispositivo de registro de video/digital.

El sistema 800 de aceptación-rechazo proporciona un producto 3.000 farmacéutico que ha experimentado inspección y ajuste en tiempo real para control de calidad, para asegurar que cada producto satisface las tolerancias

requeridas. Basándose en que la inspección a tiempo real se está llevando a cabo continuamente en diversas etapas del procedimiento por la máquina 10, el sistema 900 de control ha designado a cada uno y a todos los productos 3.000 farmacéuticos como bien aceptables o rechazados.

5 El producto 3.000 farmacéutico aceptable pasa por el área de distribución (no mostrada en detalle), preferiblemente bajo presión que se controla selectivamente por el sistema 900 de control, mientras que el producto rechazado cae en un área de residuos, preferiblemente bajo la fuerza de la gravedad. Sin embargo, es posible el uso de otras estructuras y métodos de separación del producto 3.000 farmacéutico que se designa por el sistema 900 de control como aceptable a partir del producto que se ha designado por el sistema de control como rechazado.

10 El sistema 900 de control coordina y sincroniza las diversas etapas y sistemas de la máquina 10. En el ejemplo preferido, el sistema 900 de control es un sistema de control del procedimiento distribuido que tiene una serie de microprocesadores 910 que controlan los diferentes sistemas de la máquina 10. Los microprocesadores se coordinan preferiblemente por una estación de trabajo 920. Sin embargo, son posibles otros tipos de sistema de control incluyendo control central y regional, tal como, por ejemplo, un microprocesador 910 único que controla todo de los sistemas o sistemas similares que se están controlando por uno de los diversos microprocesadores 910.

15 Los microprocesadores 910 y la estación de trabajo 920 están en comunicación entre sí, preferiblemente por una red 930 usando un interruptor 935 de Ethernet, que permite la inspección, la retroalimentación y el ajuste, en tiempo real, del procedimiento que se está llevando a cabo por la máquina 10. Es posible el uso de otras estructuras y métodos para comunicación, tal como, por ejemplo, cableado directo. El sistema 900 de control también tiene un microprocesador de archivo o historiador 940, que se usa para almacenar centralmente la gran cantidad de datos que se recopila por cada uno y todo producto 3.000 farmacéutico que se trata por la máquina 10. Sin embargo, son posibles otros métodos de almacenamiento de los datos del procedimiento, tal como, por ejemplo, microprocesadores 910 que almacenen individualmente los datos que han recopilado.

20 El sistema 900 de control tiene preferiblemente una serie de monitores 950 que proporcionan visualizaciones de los datos, porciones de los datos, resúmenes de los datos y/o cálculos y conclusiones basadas en los datos, a fin de que los operarios puedan inspeccionar y/o ajustar el procedimiento cuando está teniendo lugar. Más preferiblemente, los monitores 950, por el uso de los diversos microprocesadores 910 y/o la estación de trabajo 920, pueden visualizar selectivamente los datos, porciones de los datos, resúmenes de los datos, cálculos basados en los datos y conclusiones basadas en los datos. Preferiblemente, el sistema 900 de control registra datos para cada producto 3.000, que incluye tiempo, estado inicial del comprimido, volumen de la gota de dosis, concentración de la gota de dosis, temperatura de la estufa, humedad de la estufa, flujo de aire de la estufa, posición de la dosis en el comprimido, cantidad y aceptabilidad de la dosis.

25 El funcionamiento de la máquina 10 se muestra en el organigrama de la FIG. 5. El procedimiento 5.000 es continuo entre cada etapa y proporciona un producto 3.000 farmacéutico que está listo para envasado. Además de la ventaja del ahorro de coste y de tiempo, el procedimiento 5.000 minimiza el contacto del operario con los diversos agentes, principios activos e inactivos, del producto 3.000 farmacéutico, que reduce la potencial contaminación, así como proporciona seguridad a los operarios en hacer frente a agentes activos potencialmente perjudiciales u otras sustancias tales como, por ejemplo, compuestos de categoría de riesgo 4 (OHC4) laboral.

30 La capacidad de la máquina 10 para minimizar o eliminar el contacto del operario con el producto 3.000 (incluyendo la adición de una etapa de envasado como se describirá más adelante), proporciona una gran ventaja sobre los procedimientos y máquinas contemporáneos. Tales procedimientos contemporáneos requieren características de seguridad especiales, tales como, por ejemplo, dispositivos de contención de polvo y manipulación especial por los operarios, donde se estén produciendo los fármacos OHC4. Las especiales características de seguridad y manipulación especial por los operarios de las máquinas y los procedimientos contemporáneos, aumenta el coste de producción, así como el tiempo para producir el producto. La máquina 10 evita tales costes y reduce el tiempo de producción, por su control, retroalimentación y/o ajuste, en tiempo real, automatizado. Es posible el uso de la máquina 10 en un entorno enriquecido en nitrógeno para reducir o eliminar cualquier degradación oxidativa, que se facilite por la ausencia de necesidad de la intervención del operario en el procedimiento 5.000.

35 La FIG. 5 muestra el procedimiento 5.000 en combinación con los procedimientos 6.000 y 7.000 para la fabricación del comprimido 1.000 portador y la dosis 2.000 líquida, respectivamente. El procedimiento 5.000 requiere el uso de comprimidos 1.000 portadores y dosis 2.000 líquidas. Sin embargo, los comprimidos 1.000 portadores y las dosis 2.000 líquidas se pueden fabricar en otras instalaciones y distribuirse a la máquina 10. También, se pueden usar otros procedimientos para fabricar los comprimidos 1.000 portadores y la dosis 2.000 líquida, que son diferentes a los mostrados en la FIG. 5.

40 La etapa 5.100 de alimentación proporciona una serie de comprimidos 1.000 portadores que permanecerán firmemente colocados a medida que avanzan por la máquina 10, para asegurar la distribución precisa de la dosis 2.000 líquida, el recubrimiento 2.300 y el marcador de identificación. La etapa 5.100 de alimentación se lleva a cabo por los sistemas de carga, sujeción y transportador, 100 a 300, como se describió anteriormente, y está sujeto a inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, por el sistema 900 de control.

- La etapa 5.100 de alimentación incluye el ajuste de la velocidad del transportador 310 de arrastre basado en una serie de factores, tales como, por ejemplo, el tiempo de secado requerido por la dosis 2.000 líquida o la cantidad de tiempo requerida para distribuir las gotas 2.100 de dosis. En el ejemplo preferido, la velocidad del transportador 310 de arrastre dicta la velocidad y la colocación de todos los demás movimientos en la máquina 10, tales como, por ejemplo, la sincronización de los pórticos 410, 510 y 615, basado en la velocidad del transportador de arrastre. Sin embargo, es posible la sincronización de los sistemas que están basados en los movimientos de los otros componentes u otros factores, que proporciona precisión en las diversas etapas de distribución del procedimiento 5.000.
- Es posible que la velocidad del sistema 300 transportador sea ajustable basándose en la inspección en tiempo real de la posición de la dosis 2.000 líquida que se ha distribuido sobre el comprimido 1.000 portador. Como se describió anteriormente, el sistema 500 de confirmación de la dosis obtiene imágenes 525 de cada una de las posiciones de la dosis 2.000 líquida en los comprimidos 1.000 portadores. El sistema 900 de control podía ajustar la velocidad del transportador 310 de arrastre con respecto a las bandejas 220 de sujeción posteriores basándose en este dato, tal como, por ejemplo, donde la posición de la dosis 2.000 líquida esté consistentemente fuera del centro en la misma dirección. También, la etapa 5.100 de alimentación incluye inspeccionar en tiempo real la calidad del comprimido 1.000 portador, tal como, por ejemplo, un comprimido desconchado o roto, a fin de que el comprimido portador se pueda designar como rechazado, que evita la distribución de la gota 2.100 de dosis sobre ese comprimido portador particular.
- La etapa 5.200 de dosificación se lleva a cabo por el sistema 400 de distribución y, en particular, por el par de módulos 420 de distribución. El sistema 900 de control proporciona un pulso sincronizado a la bomba 425 medida para impulsar la distribución presurizada de la gota 2.100 de dosis. Sin embargo, es posible el uso de otras señales y técnicas para impulsar el módulo 420 de distribución para la dosificación.
- La calibración de la etapa 5.200 de dosificación se proporciona por una celda 455 de peso (no mostrado en detalle), que inspecciona la precisión de los módulos 420 de distribución. En funcionamiento, el pórtico 410 se coloca sobre la celda 455 de peso y un número preprogramado de gotas 2.100 de dosis se distribuye sobre la celda de peso para mediciones de peso. Este dato se compara con los datos recogidos desde cada una de las imágenes 470 de las gotas 2.100 de dosis distribuidas. El sistema 900 de control puede entonces calibrar el sistema 400 de distribución basándose en comparaciones del volumen frente al peso del número preprogramado de gotas 2.100 de dosis.
- La etapa 5.250 de inspección de la dosis se lleva a cabo por el sistema 400 de distribución y, en particular, por el sistema 460 de inspección de la dosis. El sistema 460 de inspección de la dosis proporciona una medición cuantitativa de la gota 2.100 de dosis previamente a que se esté añadiendo al comprimido 1.000 portador y permite el rechazo de los comprimidos que reciben gotas que no contienen la cantidad requerida de agente activo.
- Para calibrar la etapa 5.250 de inspección de la dosis, se proporcionan un retículo de imagen (no mostrado) y un volumen calibrado (no mostrado). El retículo de imagen permite la determinación de una posición donde se pueda hacer funcionar la videocámara 465 para capturar la imagen 470 de la gota 2.100 de dosis. El volumen calibrado permite la calibración del sistema 460 de inspección de la dosis. En funcionamiento, el pórtico 410 está colocado sobre el retículo de imagen. Se libera el volumen calibrado y se detecta por el sistema 460 de inspección de la dosis y el sistema 900 de control compara el volumen calculado (a partir de la imagen 470) para el volumen calibrado conocido para la calibración del sistema de inspección de la dosis. La secuencia de calibración se puede ajustar durante el funcionamiento periódicamente, tal como, por ejemplo, cada 15 minutos, o por el número de comprimidos que se está tratando y/o se puede fijar por cualquier otro patrón, que sea periódico o de otro modo.
- Es posible el ajuste en tiempo real de la dosis y las etapas, 5.200 y 5.250, de inspección de la dosis basándose en las técnicas de calibración descritas anteriormente. Estas etapas de calibración se pueden interponer entre las bandejas 220 de sujeción y el sistema 900 de control puede ajustar el sistema 400 de distribución, tal como, por ejemplo, ajustando el cálculo del volumen de la imagen, basándose en discrepancias entre los valores calibrados y los valores medidos. Adicionalmente, es posible el ajuste en tiempo real de la etapa 5.200 de dosificación basándose en los datos de inspección en tiempo real obtenidos por la etapa 5.250 de inspección de la dosis, tal como, por ejemplo, ajustando el recorrido del pistón de la bomba 425 para considerar las gotas 2.100 de dosis con un volumen demasiado grande o demasiado pequeño.
- El método de imagen por vídeo de alta velocidad, descrito anteriormente, para determinar el volumen de las gotas 2.100 de dosis, se comparó con un método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución usando un análisis de peso como comparador. Como se muestra en las FIGS. 6 a 6e, la muestra de los resultados usando las imágenes 470 y los algoritmos llevados a cabo sobre las imágenes para determinar el volumen, proporcionaron una determinación precisa del volumen de la gota 2.100 de dosis cuando se está distribuyendo.
- Alternativamente, el sistema 460 de inspección de la dosis puede utilizar perfilometría óptica para la inspección y el control de la retroalimentación, en tiempo real. Los componentes utilizados por el sistema 460 de inspección de la dosis para llevar a cabo la perfilometría óptica son conocidos por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, un láser y una cámara. La técnica de la perfilometría óptica es especialmente útil para volúmenes mayores de dosis 2.000 líquida, tales como, por ejemplo, mayores que 10 microlitros, donde el sistema 400 de distribución está

distribuyendo una corriente, en comparación con la gota 2.100 de dosis.

5 Para la técnica de perfilometría óptica, el sistema 460 de inspección de la dosis lleva a cabo un primer barrido del comprimido 1.000 portador previamente a la distribución de la dosis 2.000 líquida para obtener un primer perfil del comprimido portador. Un segundo barrido se lleva a cabo después por el sistema 460 de inspección de la dosis para
 10 obtener un segundo perfil del comprimido 1.000 portador con la dosis 2.000 líquida sobre el mismo. La diferencia en los perfiles primero y segundo proporciona la medición del volumen de dosis 2.000 líquida que se ha distribuido sobre el comprimido 1.000 portador. Es posible el uso de la perfilometría óptica del comprimido 1.000 portador después de que la dosis 2.000 líquida se haya secado sobre el comprimido portador. También, el primer perfil puede estar basado en un valor predeterminado para los mismos comprimidos 1.000 portadores para facilitar el procedimiento y eliminar la necesidad de dos barridos.

15 La etapa 5.300 de secado y la etapa 5.325 de preparación del aire de secado se llevan a cabo por el sistema 475 de secado y proporcionan el secado de la gota 2.100 de dosis sobre el comprimido 1.000 portador cuando las bandejas 220 de sujeción se mueven por la estufa 480. Se inspeccionan diversas condiciones de secado para la aceptación o el rechazo de las bandejas 220 de sujeción. Es posible la inspección en tiempo real de las condiciones de secado que se tienen que usar para el ajuste en tiempo real del sistema 475 de secado, tal como, por ejemplo, temperatura, caudal de aire y/o humedad que se está ajustando por el sistema 900 de control basándose en la detección de anomalías en estas condiciones.

20 La etapa 5.350 de confirmación de la dosis se lleva a cabo por el sistema 500 de confirmación de la dosis y proporciona inspección en tiempo real de la posición, el tipo, la distribución y la cantidad de la dosis 2.000 líquida que está sobre el comprimido 1.000 portador por el uso de imágenes 525 de vídeo y formación de imágenes químicas en el infrarrojo cercano. Una muestra de resultados del método de la formación de imágenes químicas en el IRC se muestra en las Figs. 7 y 7a.

25 Se recoge un espectro único para cada pixel en el detector de batería plana focal, que da como resultado datos de comprimido portador individuales que consisten tanto en espectros resueltos espacialmente como imágenes dependientes de la longitud de onda. Se puede ver la salida como una serie de espectros resueltos espacialmente (uno para cada punto en la imagen) o como una serie de imágenes resueltas para una longitud de onda, como se muestra alternativamente en las FIGS. 7 y 7a. La cantidad de dosis 2.000 líquida presente sobre cada comprimido 1.000 portador se puede determinar por el sistema 900 de control basándose en el tamaño relativo de la imagen inducida de la dosis líquida y la intensidad en los pixeles individuales.

30 Sin embargo, como se describió anteriormente, se pueden intercambiar otros métodos con la formación de imágenes químicas en el IRC para el análisis de la cantidad de agente activo. Por ejemplo, la FIG. 7b muestra una imagen procedente de fluorescencia, donde las emisiones fueron inducidas sometiendo la bandeja 210 de sujeción completa a excitación por luz ultravioleta. Se usó una cámara CCD de espectro visible para formar imágenes de los comprimidos 1.000 portadores y cada una de sus dosis 2.000 líquidas. Basándose en el área de las dosis 2.000
 35 líquidas y su intensidad de la escala de grises en pixeles individuales, se puede determinar la cantidad de cada dosis líquida por el sistema 900 de control. La FIG. 7c muestra una imagen de luminiscencia de un comprimido portador con sólo HPC presente y sin tratamiento de la imagen, en contraste con la FIG. 7d que muestra una imagen de luminiscencia de un comprimido portador con un agente activo y HPC presente con tratamiento de la imagen.

40 Es posible el uso de la inspección en tiempo real para proporcionar retroalimentación en tiempo real y ajuste a los sistemas, 300 y 400, transportador y de distribución, tal como, por ejemplo, ajustar la velocidad para colocar mejor la gota 2.100 de dosis sobre el comprimido 1.000 portador o ajustar la bomba 425 y/o la tobera 450 para aumentar o disminuir el volumen de la gota de dosis, que aumenta o disminuye la cantidad de agente activo que se seca por último sobre el comprimido portador.

45 El uso de inspección en tiempo real de la gota 2.100 de dosis tanto antes como después de ponerla en contacto con el comprimido 1.000 portador, también permitiría la consideración más eficaz de cualquier pérdida que tenga lugar durante el procedimiento. Por ejemplo, pero no limitado a, si la etapa 5.350 de confirmación de la dosis indicaba que había dosis mucho menor presente de lo que se indicó por la etapa 5.250 de inspección de la dosis, se pueden analizar y ajustar las etapas, 5.200 y 5.300, de dosificación y de secado, para considerar estas pérdidas.

50 La etapa 5.400 de recubrimiento se lleva a cabo por el sistema 600 de recubrimiento y proporciona un recubrimiento 2.300 sobre la dosis 2.000 líquida por el uso del dispositivo 610 de impresión de zona terminal u otro dispositivo de distribución. La FIG. 5 muestra el procedimiento 5.000 en asociación con el procedimiento 8.000 para la fabricación del recubrimiento. El procedimiento 5.000 usa una sobrecapa para el recubrimiento 2.300 pero el recubrimiento se puede fabricar en otras instalaciones y distribuirlo a la máquina 10. También se pueden usar otros procedimientos para fabricar el recubrimiento, que son diferentes de las etapas mostradas en el procedimiento 8.000.

55 La etapa 5.500 de secado del recubrimiento y la etapa 5.525 de preparación del aire de secado se llevan a cabo por el secador 630 del recubrimiento y proporcionan el secado del recubrimiento 2.300 que se ha aplicado sobre la dosis 2.000 líquida. Similar a la inspección, la retroalimentación y el ajuste, en tiempo real, descritos anteriormente con respecto al sistema 475 de secado del sistema 400 de distribución, la etapa 5.500 de secado del recubrimiento

puede proporcionar control en tiempo real del secado del recubrimiento 2.300.

5 La etapa 5.550 de inspección del recubrimiento se lleva a cabo basándose en las imágenes 730 obtenidas por las cámaras 720 del sistema 700 de impresión. Alternativamente, se puede incluir una etapa de inspección de la imagen, independiente, similar para los componentes y el control usados por el sistema 700 de impresión, por la máquina 10 después de que las bandejas 210 de sujeción pasen por el secador 630 de recubrimiento. La etapa 5.550 de inspección del recubrimiento usa inspección en tiempo real del recubrimiento 2.300 aplicado sobre la dosis 2.000 líquida para la aceptación o el rechazo de cada producto 3.000 farmacéutico. Es posible el uso de retroalimentación y ajuste, en tiempo real, del sistema 600 de recubrimiento y, en particular, el dispositivo 610 de impresión de zona terminal u otro dispositivo de distribución, tal como, por ejemplo, ajuste a velocidad, 10 posicionamiento, cantidad y/o presión.

La etapa 5.600 de impresión y la etapa 5.625 de distribución de tinta se llevan a cabo por el sistema 700 de impresión y proporcionan el marcador de identificación sobre el recubrimiento 2.300 por el uso de otro dispositivo de impresión de zona terminal u otro dispositivo de distribución.

15 La etapa 5.650 de inspección de impresión también se lleva a cabo basándose en las imágenes 730 obtenidas por las cámaras 720 del sistema 700 de impresión y determina el posicionamiento preciso y la claridad del marcador de identificación. La etapa 5.650 de inspección de la impresión usa la inspección en tiempo real del marcador de identificación aplicado sobre el recubrimiento 2.300 para la aceptación o el rechazo de cada producto 3.000 farmacéutico. Es posible el uso de retroalimentación y ajuste, en tiempo real, del sistema 700 de impresión y, en particular, el dispositivo 710 de impresión de zona terminal u otro dispositivo de distribución, tal como, por ejemplo, 20 ajuste de velocidad, posicionamiento, cantidad y/o presión.

La etapa 5.700 de distribución se lleva a cabo por el sistema 800 de aceptación-rechazo y proporciona un producto 3.000 farmacéutico que está listo para envasado y que ha experimentado inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, para asegurar que cada uno de los productos satisface las tolerancias requeridas. Cada uno y todo producto 3.000 farmacéutico se ha designado bien como aceptable o rechazado y el sistema 900 de control acepta el producto farmacéutico seleccionado/aceptado de acuerdo con esto. 25

La etapa 5.800 de rechazo también se lleva a cabo por el sistema 800 de aceptación-rechazo y rechaza el producto 3.000 farmacéutico que no satisface las tolerancias requeridas basándose en los datos obtenidos por todo el procedimiento para la inspección, retroalimentación y ajuste, en tiempo real, de la máquina 10.

30 Con referencia a las FIGS. 8 a 10, se muestra otro ejemplo de un aparato o máquina de fabricación farmacéutica y generalmente se refiere por el número 20 de referencia. La máquina 20 tiene componentes que son similares a los componentes descritos anteriormente con respecto a la realización preferida de la FIG. 1 y se numeran similarmente, tal como, sistema 300 transportador, sistema 400 de distribución de fármacos y sistema 900 de control. La máquina 20 es una versión en escala reducida del ejemplo preferido, pero aún proporciona inspección en tiempo real para el procedimiento. Cada uno de estos sistemas, 300, 400 y 900, está conectado operablemente entre sí para 35 proporcionar eficazmente y ergonómicamente producto 3.000 farmacéutico que haya experimentado cada uno inspección en tiempo real y, preferiblemente, retroalimentación y ajuste, en tiempo real.

Las bandejas 210 de sujeción se ponen manualmente sobre el transportador 310 de arrastre donde los comprimidos 1.000 portadores empiezan su descenso por la máquina 20. Cada bandeja 210 de sujeción se identifica por el uso del código 230 de barras sobre la bandeja y un escáner 235. Las bandejas 210 de sujeción continúan moviéndose por la máquina 20 y pasan por el sistema 400 de distribución donde un módulo 420 de distribución, que está montado en el pórtico 410, distribuye gotas 2.100 de dosis sobre cada uno de los comprimidos 1.000 portadores. La videocámara 465 toma una imagen de cada gota de dosis que se está distribuyendo y junto con datos de concentración obtenidos de la celda 430 de flujo, tiene lugar la inspección en tiempo real de la cantidad de agente activo que se está distribuyendo. 40

45 Después de pasar por la estufa 480, donde se seca la dosis 2.000 líquida en una película 2.200 sobre la superficie 1.100 exterior o sustancialmente por la superficie exterior del comprimido 1.000 portador, cada uno de los comprimidos portadores experimenta inspección en tiempo real de la posición y la cantidad de la dosis líquida. La videocámara 520 (mostrada en la FIG. 9), que está montada sobre el pórtico 510, obtiene una imagen 525 de cada uno de los comprimidos 1.000 portadores y las dosis 2.000 líquidas sobre los mismos. Las imágenes 525 son tratadas por el sistema 900 de control para la posición y la cantidad de la dosis. 50

Bajo fluorescencia inducida por IRC o UV, la cámara 520 captura la imagen 525 del punto de deposición dejado después de la dosificación y el secado. El software de análisis de la imagen usa escala de grises para tabular el número de píxeles y la intensidad relativa del pixel para desarrollar una imagen del punto seco dejado atrás. Dosis altas darán bien un área mayor de cubrimiento o una intensidad mayor de la escala de grises. Basándose en esta información, se determina la dosis en el comprimido. 55

La bandeja 210 de sujeción se retira después manualmente del transportador 310 de arrastre. Se han recopilado datos para cada producto 3.000 farmacéutico considerando la dosis de las gotas, la posición de la dosis, la cantidad de la dosis y las condiciones de secado. Este dato se usa por el sistema 900 de control para proporcionar una

designación para cada uno de los productos farmacéuticos bien como aceptable o rechazado. La máquina 20 usa escáneres 235 independientes en etapas diferentes de la máquina para la identificación de los comprimidos 1.000 portadores, individuales.

5 Un segundo ejemplo alternativo del aparato de fabricación farmacéutica se muestra en la FIG. 8a y generalmente se representa por el número 20' de referencia. Similar al ejemplo descrito anteriormente con respecto a las FIGS. 8 a 10, la máquina 20' es una versión en escala reducida del ejemplo preferido de la máquina 10 mostrada en la FIG. 1. La máquina 20' tiene muchas características similares a las de las máquinas 10 y 20 y tales características se numeran similarmente, tal como, sistema 300 transportador y sistema 400 de distribución de fármacos. La máquina 20' ejemplifica la modularidad ya que incluye las características de la máquina 20 y adicionalmente tiene el pórtico 10 510, que está fácilmente disponible para conexión con el sistema 500 de confirmación de la dosis.

Con referencia ahora a las FIGS. 8b a 8o, se muestra una ilustración esquemática de un ejemplo ejemplar alternativo para un sistema o dispositivo de detección espectroscópica, que se representa generalmente por el número 8.020 de referencia. El sistema 20 de detección espectroscópica comprende generalmente al menos un sistema 8.022 de transmisión de radiación y un primer sistema 8.024 de control. El sistema 8.022 de transmisión de radiación se adapta para proporcionar o transmitir radiación incidente (por ejemplo, pulso de radiación incidente) a al menos una muestra 8.010 farmacéutica y detecta la radiación de emisión emitida a partir de la muestra 8.010. Como se ilustra en la FIG. 8b, el primer sistema 24 de control incluye preferiblemente una fuente 8.026 de luz para proporcionar la longitud de onda deseada de luz o radiación incidente al sistema 8.022 de transmisión de radiación (o sonda de luz) por la línea 8.023a de excitación, un analizador 8.028 para analizar la radiación de emisión detectada por el sistema 8.022 de transmisión de la radiación, que está en comunicación con el analizador 8.028 por la línea 23b de recogida y sistema 8.027 de almacenamiento o memoria para almacenar las características de emisión de principios activos seleccionados (o deseados) para comparación posterior con radiación de emisión detectada a partir de la(s) muestra(s) 8.010. Preferiblemente, las líneas 8.023a, 8.023b de excitación y de recogida, están contenidas dentro de una única línea óptica (por ejemplo, cable de fibra óptica).

25 De acuerdo con este ejemplo alternativo, la fuente 8.026 de luz está adaptada para generar y proporcionar al menos un pulso de radiación incidente. Más preferiblemente, la fuente 8.026 de luz está adaptada para generar y proporcionar una pluralidad de pulsos de radiación incidente. Como se discute en detalle a continuación, el sistema 8.020 de detección espectroscópica incluye además un segundo sistema 8.029 de control (o sincronización) preferiblemente en comunicación con el primer sistema 8.024 de control (y, por lo tanto, la fuente 8.026 de luz, el analizador 8.028 y el sistema de memoria 8.027) y sistema transportador por la línea 8.023d para: (i) colocar una respectiva muestra 8.010 próxima a la sonda 8.022 de luz y (ii) sincronizar el movimiento de las muestras 8.010 sobre el sistema 8.030 de transporte con al menos el sistema de generación de radiación incidente, más preferiblemente, la transmisión de radiación incidente a y detección de la radiación de emisión de las muestras 8.010 (véase la FIG. 8c).

35 Como se ilustra en la FIG. 8b, el segundo sistema 8.029 de control es preferiblemente un subsistema o componente del primer sistema 8.024 de control. Alternativamente, el segundo sistema 8.029 de control es un componente independiente. El sistema 8.022 de transmisión de radiación puede ser de diversos tipos que se emplean para efectuar la transmisión de luz a la(s) muestra(s) 8.010 farmacéutica(s) y recibir radiación de emisión desde la(s) misma(s), tal como, por ejemplo, una sonda de luz convencional (por ejemplo, una sonda de luz de fibra n-alrededor de-1). Preferiblemente, la radiación incidente proporcionada por la sonda 8.022 de luz comprende luz (o pulso de la misma) en el intervalo espectral ultravioleta-visible. La luz tiene por lo tanto preferiblemente una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 200 – 800 nm. En un ejemplo alternativo, la luz tiene una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 225 – 600 nm. En un ejemplo alternativo adicional, la luz tiene una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 300 – 450 nm. La longitud de onda de la luz es preferiblemente específica del principio activo, es decir, basada en las características espectrales o de reflectancia del agente activo seleccionado.

Aunque el sistema 8.020 de detección espectroscópica, ilustrado en la FIG. 8b, muestra una sonda 8.022 de luz y líneas 8.023a, 8.023b, de excitación y de recogida, asociadas, se tiene que entender que se puede emplear fácilmente una pluralidad de sondas de luz y líneas asociadas. Como se discutió anteriormente, la radiación de emisión emitida por una muestra farmacéutica (o cada una de una pluralidad de muestras farmacéuticas) se detecta por el sistema de transmisión de radiación o sonda 8.022 de luz y al menos una primera señal indicativa de una respectiva emisión característica de la muestra farmacéutica se comunica al analizador 8.028. La radiación de emisión se compara después con las características de emisión almacenadas de principios activos seleccionados para determinar al menos la presencia y la identidad de un principio activo contenido en o sobre una respectiva muestra o la ausencia de un principio activo en o sobre una respectiva muestra. La concentración de un principio activo detectado también se puede determinar por formulaciones conocidas, tal como la formulación descrita en Massart, et al., *Chemometrics: a Text Book, Data Handling in Science and Technology*, vol. 2 (1.988), que se incorpora por referencia en esta memoria.

Con referencia ahora a la FIG. 8d, se muestra un ejemplo alternativo de un sistema transportador denominado generalmente por el número 8.030 de referencia que se puede usar con el sistema 8.020 de detección espectroscópica. Como se ilustra en la FIG. 8d, el sistema 8.030 transportador incluye un cuadro 8.032 de la muestra, un cuadro 8.040 de posición y una base 8.050.

Con referencia ahora a las FIGS. 8e a 8g, el cuadro 8.032 de la muestra incluye al menos uno, y más preferiblemente una pluralidad de, receptáculos 8.034 (o soportes) de muestra empotrados, sobre la superficie de la parte de arriba adaptándose cada receptáculo 8.034 para recibir una respectiva muestra 8.010 farmacéutica. Con referencia a las FIGS. 8h y 8i, el cuadro 8.032 de muestra incluye además al menos dos ranuras 8.036 "en forma de T" sustancialmente paralelas, en la superficie del fondo, que se adaptan para recibir de manera deslizable las vías 8.042 del cuadro de posición (véase la FIG. 8d).

De acuerdo con este ejemplo alternativo, el cuadro 8.032 de la muestra puede comprender diversos tamaños para tener cabida para el número de receptáculos 8.034 deseados. Por medio de ilustración, en un ejemplo alternativo, el cuadro 8.032 de la muestra tiene una longitud de aproximadamente 16,0 mm, una anchura de aproximadamente 9,0 mm e incluye 200 receptáculos 8.034. El cuadro 8.032 de la muestra se construye preferiblemente de un material inerte, tal como Teflon™, acero inoxidable y aluminio recubierto, para reducir sustancialmente la posibilidad de interferencia con la transmisión de luz a y emisión de luz de las muestras 8.010 contenidas en los receptáculos 8.034. En un ejemplo alternativo, el cuadro 8.032 de la muestra comprende un miembro de dos trozos, con una porción luz-base de peso (por ejemplo, aluminio) y una porción del receptáculo de la parte de arriba (con los receptáculos 8.034 formados en la superficie de la parte de arriba) construida de un material inerte que esté asegurado sobre la porción de la base.

Con referencia ahora a las FIGS. 8d y 8j, se muestra el cuadro 8.040 de posición del sistema 8.030 transportador. Como se ilustra en la FIG. 8j, el cuadro 8.040 de posición incluye al menos dos vías 8.042 "en forma de T" que se extienden preferiblemente por la superficie de arriba del cuadro 8.040 de posición. De acuerdo con este ejemplo alternativo, las vías 8.042 del cuadro de posición se configuran y se colocan para entrar de manera deslizable en y por las ranuras 8.036 del cuadro de muestra.

Con referencia ahora a la FIG. 8k, el cuadro 8.040 de posición incluye similarmente dos ranuras "en forma de T" sustancialmente paralelas, sobre la superficie del fondo, que se adaptan para recibir de manera deslizable las vías 8.052 de la base (véanse las FIGS. 8d, 8l y 8m). El cuadro 8.040 de posición y la base 8.050 se pueden construir de diversos materiales de peso ligero tales como aluminio y ABS. Preferiblemente, el cuadro 8.040 de posición y la base 8.050 se construyen de aluminio.

Con referencia ahora a las FIGS. 8d y 8n, el acoplamiento deslizable de las vías 8.042 del cuadro de posición en las ranuras 8.036 del cuadro de muestra efectúa movimiento sustancialmente lineal del cuadro 8.032 de muestra en las direcciones indicadas por las Flechas X y X' (es decir, ruta de muestra "SP1"). El acoplamiento deslizable de las vías 8.052 de base en las ranuras 8.044 del cuadro de posición efectúa movimiento sustancialmente lineal del cuadro 8.040 de posición en las direcciones indicadas por las flechas Y e Y' (es decir, ruta de muestra "SP2"). Como se apreciará por un experto en la materia, se pueden emplear diversos sistemas convencionales para proporcionar el movimiento observado del sistema 8.030 transportador y, por lo tanto, las muestras 8.010. En un ejemplo alternativo preferido, se proporciona un par de ejes o tornillos 8.060a, 8.060b, motorizados.

Como se ilustra en la FIG. 8d, el primer eje 8.060a está preferiblemente en comunicación con el cuadro 8.032 de la muestra y proporciona fuerzas motoras en las direcciones X' y X. El segundo eje 8.060d está preferiblemente en comunicación con el cuadro 8.040 de posición y proporciona fuerzas motoras en las direcciones Y' e Y. Como se apreciará además por un experto en la materia, se pueden emplear diversos sistemas transportadores alternativos. Tales sistemas incluyen un transportador convencional que proporcionaría una única ruta de muestra. Como se indicó anteriormente, el sistema 8.020 de detección espectroscópica se adapta además para que esté en sincronía con el sistema 8.030 transportador. En un ejemplo alternativo preferido, el sistema 8.020 de detección incluye segundo sistema 8.029 de control que está en comunicación con el primer sistema 8.024 de control y el sistema 8.030 transportador. El segundo sistema 8.029 de control se designa y se adapta para llevar a cabo al menos las siguientes funciones: (i) controlar la colocación de una muestra o muestras 8.010 por el sistema 8.030 transportador, (ii) colocar una respectiva muestra 8.010 próxima a la sonda 8.022 de luz (es decir, posición de iluminación) y (iii) sincronizar el movimiento de la muestra o muestras 8.010 por el sistema 8.030 transportador con al menos el sistema de generación de radiación incidente (es decir, fuente 8.026 de luz), más preferiblemente, la iluminación de y la detección de radiación de emisión de cada muestra 8.010 cuando atraviesa una respectiva ruta de muestra (es decir, SP₁, SP₂). El transporte, la iluminación, la detección y el análisis de la muestra sincronizada, observados, se lleva a cabo preferiblemente a una razón mínima (o velocidad) en el intervalo de 1-5 muestras/s, más preferiblemente, aproximadamente 1 muestra/s. Por lo tanto, el método proporciona análisis in-situ, precisos, de alta velocidad, de formulaciones farmacéuticas, y en particular, muestras de fármacos candidatos que no tiene paralelismo en la materia.

Con referencia ahora a la FIG. 8o, el sistema 8.020 espectroscópico incluye preferiblemente un sistema de visualización para visualizar visualmente la muestra I.D., los parámetros del sistema y de ensayo, y lo más importante, los resultados conseguidos en virtud del sistema espectroscópico y el método descrito anteriormente, por ejemplo, la presencia, la identidad y la concentración del principio activo presente en una muestra. Como se ilustra en la FIG. 8o, en un ejemplo alternativo, el sistema de visualización comprende al menos un monitor 8.065 que está en comunicación con el segundo sistema 8.029 de control y, por lo tanto, primer sistema 8.024 de control vía la línea 8.023c. En un ejemplo alternativo adicional, el sistema de visualización incluye al menos un sistema de ordenador o PC 8.070 que incluye un monitor 8.072 asociado. Como se apreciará por un experto en la materia, el sistema 8.070

de ordenador se puede adaptar además y programar para proporcionar control directo del operador del primer y/o segundo sistema 8.024, 8.029 de control. En aún un ejemplo alternativo adicional, el sistema de visualización incluye al menos un monitor 8.065 y al menos un sistema 8.070 de ordenador.

5 El método para la determinación in-situ de la presencia de un agente activo en una muestra farmacéutica de acuerdo con un ejemplo alternativo comprende por lo tanto proporcionar al menos una muestra farmacéutica, moviendo la muestra farmacéutica por al menos una ruta de muestra, generando al menos un pulso de radiación incidente con una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 200 – 800 nm, iluminando la muestra farmacéutica con el pulso de radiación cuando la muestra se mueve próxima a la sonda 8.022 (es decir, posición de iluminación),
10 detección de la radiación de emisión emitida de la muestra farmacéutica, y comparación de la radiación de emisión detectada con características de emisión almacenadas de principios activos seleccionados para determinar al menos la presencia o ausencia de un principio activo.

En un ejemplo alternativo adicional, el método para determinación in-situ de la presencia de un agente activo en muestras farmacéuticas comprende: proporcionar una pluralidad de muestras farmacéuticas, mover las muestras farmacéuticas por al menos una ruta de muestra, generar una pluralidad de pulsos de radiación incidente, teniendo
15 cada uno de los pulsos de radiación una longitud de onda en el intervalo de 200 - 800 nm, iluminar cada una de las muestras farmacéuticas cuando se mueven a una posición de iluminación con al menos uno de los respectivos pulsos de radiación incidente, detectar la radiación de emisión emitida de cada una de las muestras farmacéuticas y comparar la radiación de emisión emitida de cada una de las muestras farmacéuticas con radiación de emisión almacenada características de principios activos predeterminados para determinar la presencia o ausencia del
20 principio activo. En un ejemplo alternativo adicional, el método observado incluye la etapa de sincronizar al menos la etapa de mover las muestras farmacéuticas con la etapa de generar los pulsos de radiación incidente.

Con referencia a las FIGS. 11 y 12, se muestra un primer ejemplo del comprimido 1.000 portador y el producto 3.000 farmacéutico resultante, después de ser tratado por la máquina 10. El comprimido 1.000 portador tiene preferiblemente una cavidad o depósito 1.150 dispuesto centralmente por la superficie 1.100 exterior. El depósito
25 1.150 proporciona un colector para la gota 2.100 de dosis para descargar después de que se ha distribuido para evitar derrame. El depósito 1.150 tiene un volumen que es suficiente para soportar la dosis 2.000 líquida. Dependiendo de la viscosidad de la dosis 2.000 líquida, el volumen del depósito 1.150 puede ser menor que el volumen de la dosis líquida (en el caso de que la viscosidad permita que la dosis líquida se curve por encima del extremo de la abertura del depósito) o puede ser igual o ligeramente mayor que el volumen de la dosis.

30 El depósito 1.150 es preferiblemente suavemente cóncavo para minimizar o evitar salpicaduras. Sin embargo, es posible el uso de otras conformaciones, tamaños y posiciones para el depósito 1.150 para facilitar la gota de dosis que se está añadiendo al comprimido 1.000 portador. Es posible que la superficie 1.100 exterior no tenga ningún depósito en el caso de que la dosis 2.000 líquida tenga una viscosidad alta o haya fuerte tensión superficial que evite que la dosis se derrame del comprimido 1.000 portador.

35 Los comprimidos 1.000 portadores tienen preferiblemente depósitos 1.150 formados en ambas superficies, 1.100 exterior y la superficie 1.200 exterior, opuesta. Esto evita tener que proporcionar la orientación apropiada del comprimido 1.000 portador durante la etapa de carga. Los comprimidos 1.000 portadores también se pueden recubrir previamente para evitar la absorción a fin de que la película 2.200 se mantenga sobre la superficie 1.100 exterior o sustancialmente por la superficie 1.100 exterior. Sin embargo, para ciertas dosis 2.000 líquidas y
40 comprimidos 1.000 portadores, esto puede no ser necesario, en el caso de que no haya absorción por el comprimido portador.

El ejemplo preferido de producto 3.000 farmacéutico proporciona la dosis líquida sobre la superficie 1.100 exterior o sustancialmente por la superficie exterior. Esto evita que el agente activo dañe la estructura del comprimido 1.000 portador. Esto también facilita diversos métodos de inspección en tiempo real, tales como, por ejemplo, formación de
45 imágenes químicas en IRC, que tiene la capacidad para analizar por alguna profundidad pero no por el comprimido portador completo. Sin embargo, es posible distribuir la dosis 2.000 líquida en la matriz del comprimido 1.000 portador, cuando el comprimido absorba la dosis pero no se desestabilice, tal como un comprimido de disgregación por vía bucal que no está frecuentemente recubierto y tiene una dureza menor que la de un comprimido comprimido convencionalmente. Para agentes activos que no dañarán la estructura del comprimido 1.000 portador, tales como,
50 por ejemplo, disolver porciones del comprimido, este tipo de distribución es suficiente. Es posible una asociación de absorción del agente activo en la matriz del comprimido 1.000 portador, al tiempo que también se forma una película sobre la superficie exterior del comprimido portador.

Con referencia a las FIGS. 13 y 14, se muestra un segundo ejemplo de un comprimido 9.000 portador y el producto 3.010 farmacéutico resultante, después de ser tratado por la máquina 10. El comprimido 9.000 portador tiene preferiblemente una cavidad o depósito 9.150 dispuesto centralmente por la superficie 9.100 exterior. El depósito
55 9.150 proporciona un colector para la gota 2.100 de dosis para descargar después de que se ha distribuido para evitar derrame. Adicionalmente, se puede usar un segundo depósito (no mostrado) para rodear el depósito 9.150, que proporciona un colector para el recubrimiento para descargar después de ser distribuido para evitar derrame y proporcionar un aspecto más uniforme.

Se debería entender que también se pueden usar tamaños y conformaciones alternativos para comprimidos 1.000 y 9.000 portadores. Por ejemplo, pero no limitado a, las máquinas 10, 20 y 20' podían distribuir dosis 2.000 líquida en gelatina, Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o carcasas de cápsulas de polímeros moldeados por inyección, en el caso de que la carcasa se use para soportar la dosis.

- 5 Se debería entender además que algunos de los componentes y/o sistemas descritos con respecto a las máquinas 10, 20 y 20' puede que no requieran que se utilicen para ciertos productos farmacéuticos. Por ejemplo, pero no limitado a, un producto farmacéutico que sea vitaminas o cosméticos puede que no requiera el mismo riguroso control de calidad para todos los criterios cuando se compara con agentes activos más potentes. En tales casos, el sistema 900 de control no aplicará actividades de inspección en tiempo real innecesarias. Adicionalmente, el sistema 900 de control sincronizará los otros sistemas basándose en la ausencia de uso de ciertos sistemas, que maximizará además la eficacia del procedimiento, tal como, por ejemplo, cuando se requiera secar el comprimido 1.000 portador y la dosis 2.000 líquida sea mínima o no se requiera, las otras actividades se pueden acelerar enormemente.

- 15 Es posible que las máquinas 10, 20 y 20', y los diversos componentes y sistemas en las mismas, sean modulares. Esto permitirá que las máquinas 10, 20 y 20' lleven a cabo sólo las actividades necesarias para un producto 3.000 farmacéutico particular, retirando componentes seleccionados innecesariamente y proporcionará ahorro de tiempo, tal como, por ejemplo, evitando que pase por bandejas 220 de sujeción por la estufa 630 de secado del recubrimiento, cuando no se esté aplicando recubrimiento.

- 20 Es posible la intercambiabilidad de diferentes componentes para llevar a cabo las diversas actividades de las máquinas 10, 20 y 20', tal como, por ejemplo, siendo intercambiable la sonda 530 que lleva a cabo la formación de imágenes químicas en IRC con otras sondas que lleven a cabo otros tipos de análisis tales como, por ejemplo, espectroscopía y formación de imágenes químicas, tal como, por ejemplo, utilizando Raman, reflectancia de luz ultravioleta, fluorescencia y/o terahertzios. Las máquinas 10, 20 y 20' pueden utilizar el tipo de análisis, y por lo tanto los componentes que llevan a cabo ese análisis, que son lo más eficaces y precisos para un producto 3.000 farmacéutico particular. Es posible que el sistema 900 de control indique qué tipos de análisis y sus correspondientes componentes se tienen que usar para un producto 3.000 farmacéutico particular.

Es posible que el procedimiento 5.000 incluya una etapa de envasado a fin de que el resultado final sea un producto 3.000 que esté listo para transporte, especialmente cuando se utilice la liberación en tiempo real del producto 3.000 farmacéutico. El diseño y la modularidad de las máquinas 10, 20 y 20' facilita la adición de una etapa de envasado al procedimiento 5.000.

- 30 Las máquinas 10, 20 y 20' también proporcionan la capacidad para cambiar la producción a un diferente producto 3.000 farmacéutico en una fracción del tiempo que lleva hacer un ajuste similar a una máquina contemporánea. La limpieza de las máquinas 10, 20 y 20' para un cambio de la producción para un producto 3.000 farmacéutico diferente sólo requiere la limpieza del módulo 420 de distribución, que se puede desensamblar rápidamente. Los módulos 420 de distribución son de relativamente bajo coste, que permite su reemplazamiento más bien que una reparación que exija mucho tiempo.

- 40 Las máquinas 10, 20 y 20' y el procedimiento 5.000 mejoran la eficacia en la fabricación del producto 3.000 farmacéutico basándose en las etapas de fabricación así como las etapas de control de calidad. La continuidad del procedimiento 5.000 proporciona rápidamente y eficazmente que el producto 3.000 esté listo directamente para envasado, sin la necesidad de que se esté llevando a cabo en ellos ningún ensayo de control de la calidad, por ejemplo, química húmeda. También, las máquinas 10, 20 y 20' proporcionan el procedimiento 5.000 que se puede hacer funcionar continuamente sin la necesidad de interrupción como en los dispositivos y las técnicas contemporáneos.

- 45 La inspección, la retroalimentación y el ajuste, en tiempo real, evita etapas de fabricación innecesarias (por ejemplo, distribución sobre comprimidos rechazados) y proporciona control de calidad basándose en las propiedades individuales de cada uno de los comprimidos 3.000 farmacéuticos. Las máquinas 10, 20, 20' y el procedimiento 5.000 son de coste eficaz debido a que sólo se desecha el producto 3.000 defectuoso identificado por el sistema 900 de control, más bien que desechar todo el producto en un lote que tiene un número significativo de comprimidos defectuosos, como por los métodos de muestreo de producto, contemporáneos.

- 50 El procedimiento 5.000 es particularmente eficaz en la producción de productos farmacéuticos de dosis baja, por ejemplo, menos de 5 mg de agente activo. El procedimiento 5.000 proporciona el depósito de cantidades precisas del agente activo y es particularmente útil por lo tanto a las dosis menores, por ejemplo, 1 µg a 1.000 µg. Aunque las máquinas 10, 20 y 20' y el procedimiento 5.000 pueden producir productos farmacéuticos con mayores cantidades de dosis, por ejemplo, mayores que 5 mg, así como productos similares a productos farmacéuticos tales como, por ejemplo, vitaminas.

- 55 La distribución llevada a cabo por el procedimiento 5.000 da como resultado una dosis de agente activo para el producto con una uniformidad de contenido para el lote que es preferiblemente menor que 5% de desviación estándar relativa (DER), más preferiblemente menor que 3% de DER, y lo más preferiblemente menor que 2% de DER. La precisión en la distribución del agente activo por el procedimiento 5.000 es para cualquier intervalo de

dosificación. La ventaja del procedimiento 5.000 y la precisión resultante de la distribución, es especialmente evidente a dosis inferiores comparado con procedimientos de fabricación contemporáneos.

5 Es posible el uso de recubrimientos y/o aditivos en asociación con la dosis 2.000 líquida para el fin de controlar la velocidad de liberación del producto farmacéutico por la región Gastrointestinal (GI). Como se describió anteriormente, en el caso de que se distribuya una pluralidad de agentes activos sobre el comprimido 1.000 portador, tal como, por ejemplo por estratificación o en lados opuestos del comprimido 1.000 portador, la liberación de diferentes agentes activos se puede controlar para que tenga lugar en áreas deseadas por la región GI por el uso de los recubrimientos y/o aditivos.

10 Es posible el uso de sistemas o combinaciones de sistemas individuales, de las máquinas 10, 20 y 20' en asociación con otros dispositivos, para proporcionar una o más de las etapas descritas en el procedimiento 5.000. Por ejemplo, pero no limitado a, módulo 420 de distribución (incluyendo bomba 425, celda 430 de flujo y cabezal 435 de distribución) y se puede conectar operablemente el sistema 460 de inspección de la dosis a una máquina de carga de ampollas (no mostrado).

15 La combinación de módulo 420 de distribución y sistema 460 de inspección de la dosis con la máquina de carga de ampollas permitiría que los comprimidos se mantuvieran en bolsas termoconformadas del envase de ampollas para recibir la dosis 2.000 líquida del módulo de distribución. Similar a la inspección, retroalimentación y control, en tiempo real, descrito anteriormente con respecto a las máquinas 10, 20 y 20', la colocación del módulo 420 de distribución con respecto al envase de ampollas y, en particular, cada uno de los comprimidos, sería ajustable para proporcionar distribución precisa.

20 La combinación de módulo 420 de distribución, sistema 460 de inspección de la dosis y la máquina de carga de ampollas proporcionaría además la valoración del control de calidad de cada uno y todos los comprimidos. Si se encontrara que uno o más de los comprimidos de un envase de ampollas no satisfacen las tolerancias requeridas, entonces sería rechazado el envase de ampollas completo. Basándose en la precisión del módulo 420 de distribución, que proporcionará una velocidad de rechazo de los comprimidos muy baja, éste sería aún un procedimiento comercialmente viable. Alternativamente, cualquier comprimido que fuera rechazable se retiraría del envase de ampollas y se reemplazaría por otro comprimido que se tomara de un depósito de comprimidos aceptables.

30 Se debería entender además por un experto en la materia que el grado de inspección y/o retroalimentación en tiempo real, se puede variar dependiendo del producto particular que se esté fabricando y/o basándose en otros factores. Por ejemplo, pero no limitado a, la máquina 10, 20 y 20' sólo puede utilizar la formación de imágenes de alta velocidad para la detección de si se ha distribuido la gota 2.100 de dosis con precisión, sobre el substrato 1.000 portador. Preferiblemente, el cálculo del volumen del sistema 460 de inspección de la dosis también se utiliza para calcular la cantidad de dosis 2.000 líquida en la gota 2.100 de dosis. Sin embargo, también se considera el uso de técnicas de control de calidad, contemporáneas, tal como muestreo por lotes. También, es posible el uso de técnicas de control de calidad contemporáneas, tales como, por ejemplo, muestreo por lotes, en paralelo con la inspección y/o retroalimentación, en tiempo real, descrito en esta memoria para las máquinas 10, 20 y 20'.

40 Se debería entender además por un experto en la materia, que los diversos dispositivos, técnicas y/o sistemas descritos en esta memoria para las máquinas 10, 20 y 20', se pueden utilizar por sí mismos o en asociación con uno o más de los demás sistemas de las máquinas 10, 20 y 20' o en asociación con dispositivos contemporáneos para la fabricación de producto farmacéutico o parecido a un producto farmacéutico. Por ejemplo, pero no limitado a, la formación de imágenes de alta velocidad y el cálculo del volumen del sistema 460 de inspección de la dosis puede estar seguida por una técnica de muestreo por lotes contemporánea para control de calidad del producto 3.000 farmacéutico resultante.

45 La formación de imágenes por vídeo y el cálculo del volumen del sistema 460 de inspección de la dosis proporciona inspección y control de retroalimentación en tiempo real, versátil, para el producto 3.000 farmacéutico. Este tipo de control de calidad no depende de la formulación particular del agente activo en la dosis 2.000 líquida, en vez de algunas formas de formación de imágenes químicas que tienen tal dependencia.

50 Es posible el uso de otras técnicas para la inspección y/o control de retroalimentación en tiempo real para las máquinas 10, 20 y 20', incluyendo tanto métodos de contacto como de no contacto. Las técnicas alternativas de inspección de no contacto incluyen la medición de cambio en la capacitancia antes y después de la distribución, medición del campo eléctrico producido por la dosis 2.000 líquida debido a magnetismo y sistemas microelectromecánicos, tales como, por ejemplo, utilizar sensores de presión piezorresistivos. Una técnica de inspección de contacto, alternativa, incluye la medición de la conductancia de la dosis 2.000 líquida. Son posibles estas técnicas de contacto y de no contacto, alternativas, que se están usando en vez de cualquiera o ambos, el sistema 460 de inspección de la dosis y el sistema 600 de confirmación de la dosis, así como en asociación con cualquiera o ambos sistemas, en el caso de que tales técnicas alternativas sean capaces de inspeccionar apropiadamente el producto farmacéutico que se está tratando, como se desee.

También se debería observar que las terminologías "primero", "segundo", "tercero", "cuarto", "superior", "inferior" y

similares, se usan en esta memoria para modificar diversos elementos. Estos modificadores no implican un orden espacial, secuencial o jerárquico para los elementos modificados a menos que se indique específicamente.

5 Aunque se ha descrito la presente invención, se entenderá por los expertos en la materia que se pueden realizar diversos cambios y se pueden sustituir elementos por equivalentes de los mismos sin apartarse del alcance de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación particular o material a las explicaciones de la descripción sin apartarse del alcance de las mismas. Por lo tanto, se desea que la presente invención no esté limitada a la realización o las realizaciones particulares descritas como el mejor modo considerado, sino que la invención incluya todas las realizaciones que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un producto (3.000) farmacéutico, caracterizado por que comprende:
proporcionar una pluralidad de sustratos (1.000) portadores;
proporcionar una dosis de agente (2.000) farmacéuticamente activo para cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores;
mover dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores de manera continua en una dirección y distribuir dicha dosis de agente (2.000) activo de un módulo (420) de distribución sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores mientras dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores continúa moviéndose en dicha dirección, aunque moviendo el módulo (420) de distribución en una dirección transversal a la dirección en que se mueven los sustratos (1.000) portadores a medida que se distribuye el agente (2.000) de dosis.
2. El método según la reivindicación 1, caracterizado por distribuir la dosis de agente (2.000) activo al tiempo que se mueve el módulo (420) de distribución a lo largo de los ejes X e Y.
3. El método según la reivindicación 2, caracterizado por que la etapa de distribución se realiza por un módulo (420) de distribución que se mueve a lo largo de una ruta de tipo X.
4. El método según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado por la etapa de proporcionar control de calidad para el producto farmacéutico al tiempo que dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores continúa moviéndose en dicha dirección.
5. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que dicha distribución de dicha dosis de agente (2.000) activo sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores es por vibración.
6. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por distribuir dicho agente (2.000) activo como gotas (2.100) de líquido sobre sustratos (1.000) que son comprimidos y secar dicha dosis de agente (2.000) activo sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.
7. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por aplicar un recubrimiento (2.300) sobre dicha dosis de agente (2.000) activo sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores y/o aplicar un marcador de identificación a cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.
8. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por:
determinar una cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que está siendo transportada por cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores y mover continuamente dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores en dicha dirección al tiempo que se determina dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se está transportando por cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.
9. El método según la reivindicación 8, caracterizado por realizar espectroscopía en cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores para determinar dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se está transportando por cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.
10. El método según la reivindicación 9, caracterizado por realizar formación de imagen química usando dicha espectroscopía con un detector de matriz de plano focal.
11. El método según la reivindicación 8, caracterizado por:
determinar dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se está transportando por cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores usando perfilometría óptica y mover de manera continua dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores en dicha dirección al tiempo que se realiza dicha perfilometría óptica.
12. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por:
determinar una cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores previamente a distribuir dicha dosis de agente (2.000) activo y mover de manera continua dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores en dicha dirección al tiempo que se determina dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.

13. El método según la reivindicación 12, caracterizado por:

obtener una imagen de una gota (2.100) de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores, en el que dicha imagen de dicha gota (2.100) se toma durante el vuelo;

5 determinar dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores basado al menos en parte de dicha imagen de dicha gota (2.100).

14. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por:

obtener una primera imagen de cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores, después de que se haya distribuido dicha dosis de agente (2.000) activo sobre los mismos;

10 determinar una posición de dicha dosis de agente (2.000) activo sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores basándose en dicha primera imagen y

mover de manera continua cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores en dicha dirección al tiempo que se obtiene dicha primera imagen.

15. El método según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por:

15 obtener una segunda imagen de cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores, previamente a distribuir dicha dosis de agente (2.000) activo a cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores e

inspeccionar cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores basándose en dicha segunda imagen.

20 16. El método según la reivindicación 12, caracterizado por realizar seguimiento en tiempo real de dicha distribución de dicha dosis de agente (2.000) activo para determinar dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores.

17. El método según la reivindicación 16, caracterizado por ajustar dicha cantidad de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores, basado al menos en parte en dicho seguimiento en tiempo real.

25 18. El método según la reivindicación 16, caracterizado por ajustar una posición de dicha dosis de agente (2.000) activo que se distribuirá sobre cada uno de dicha pluralidad de sustratos (1.000) portadores, basándose al menos en parte en dicho seguimiento en tiempo real.

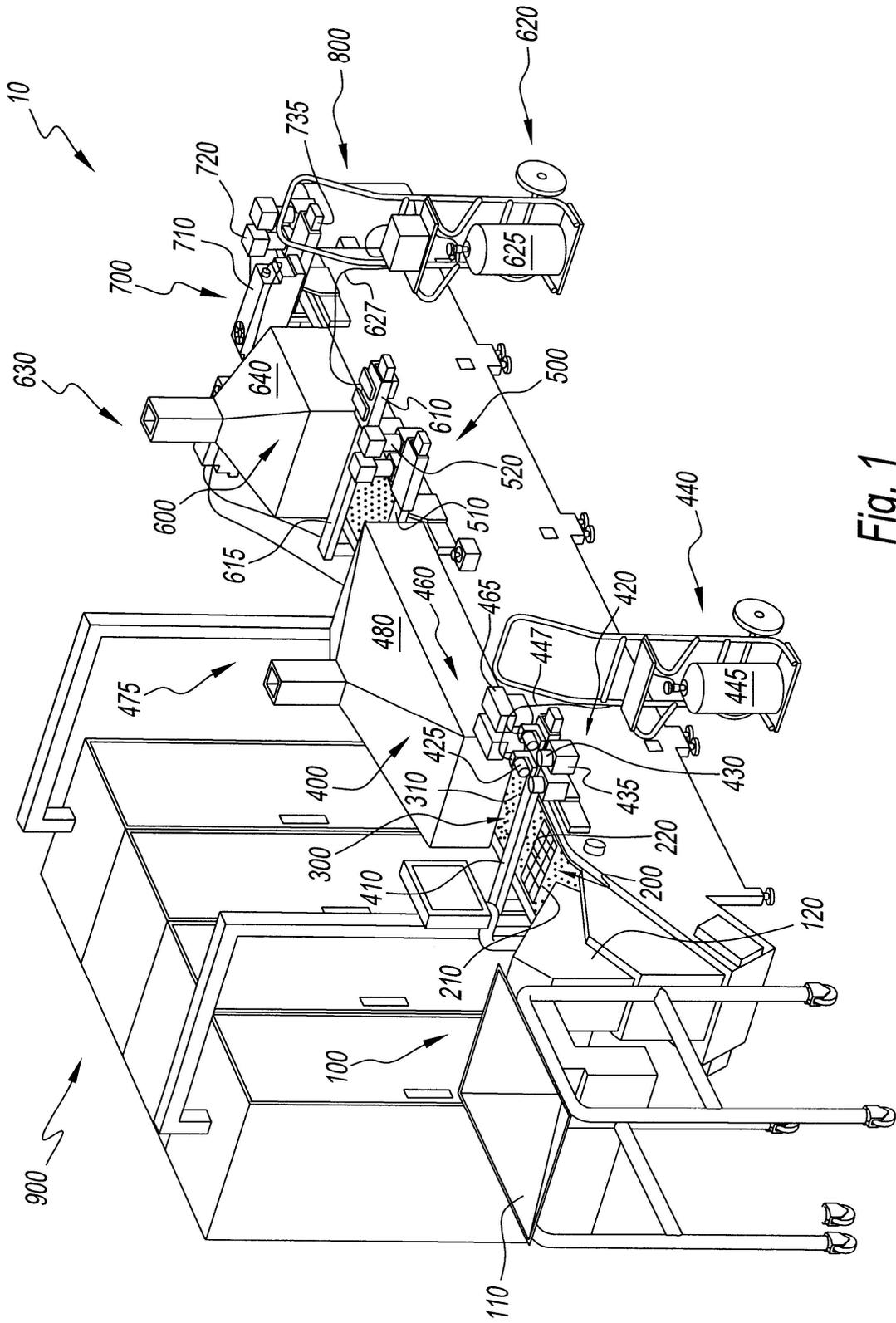


Fig. 1

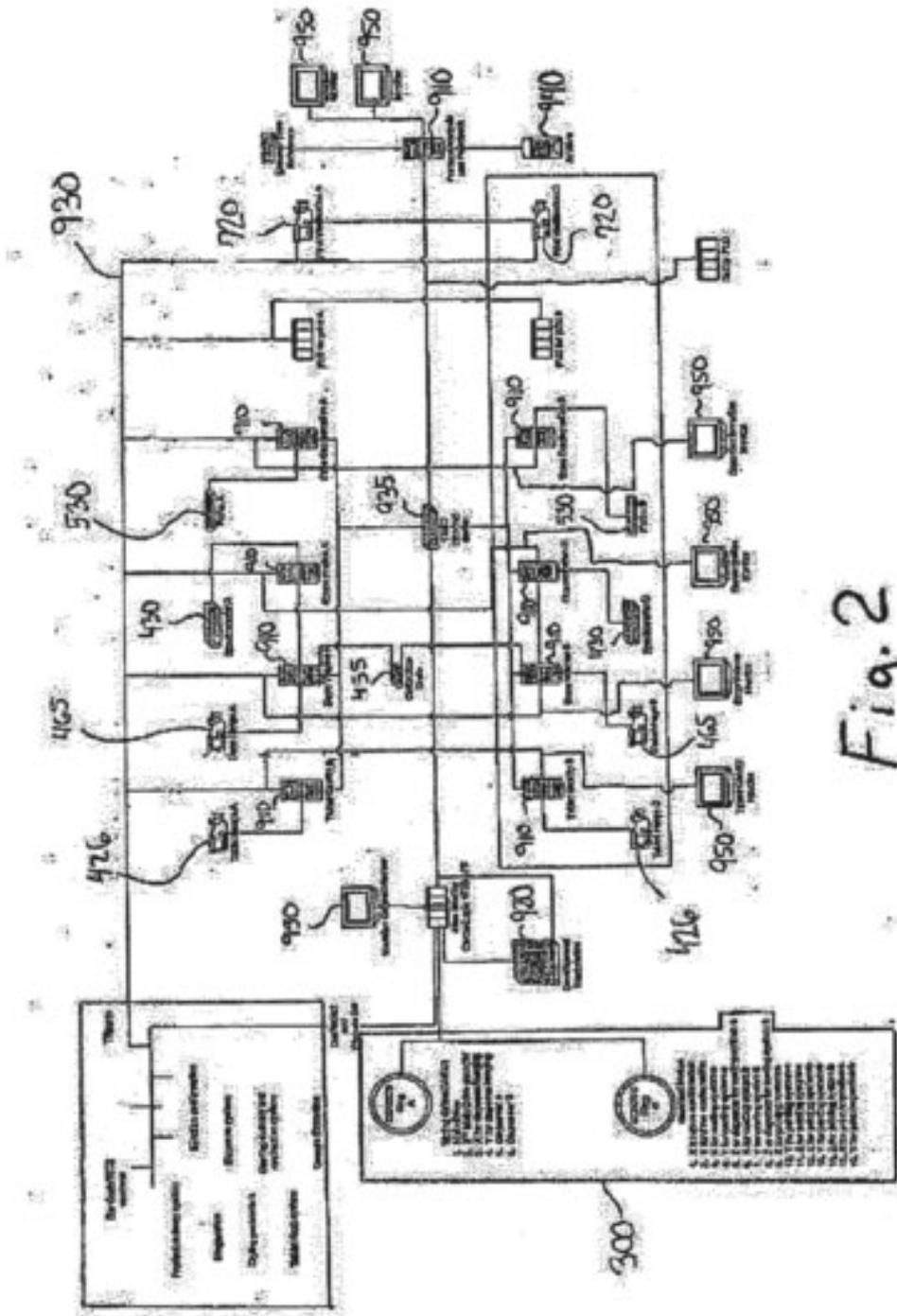




Fig. 2a



Fig. 2b

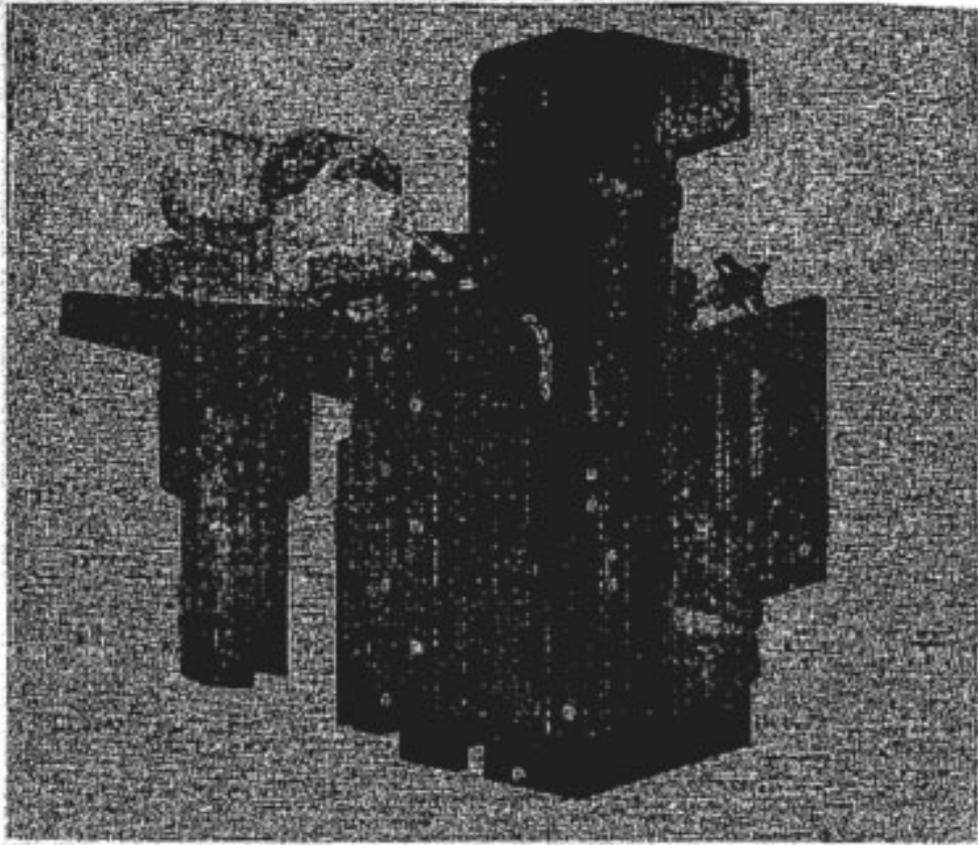


Fig 2c

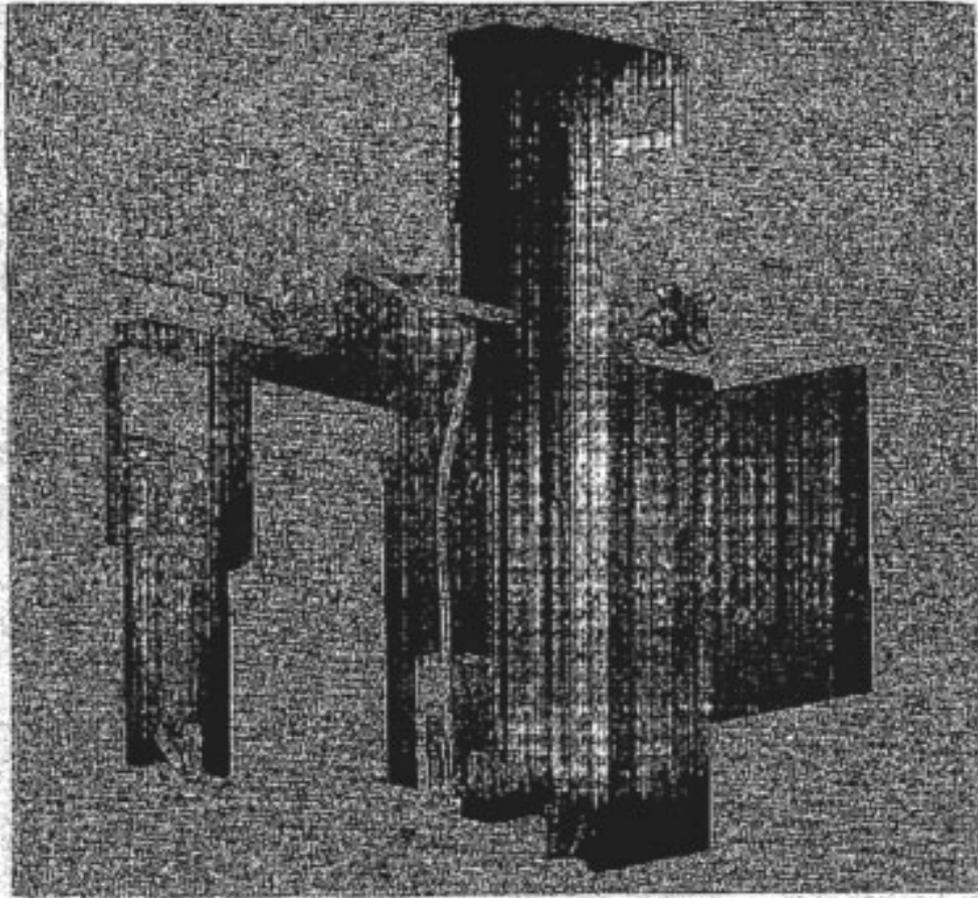


Fig. 2d

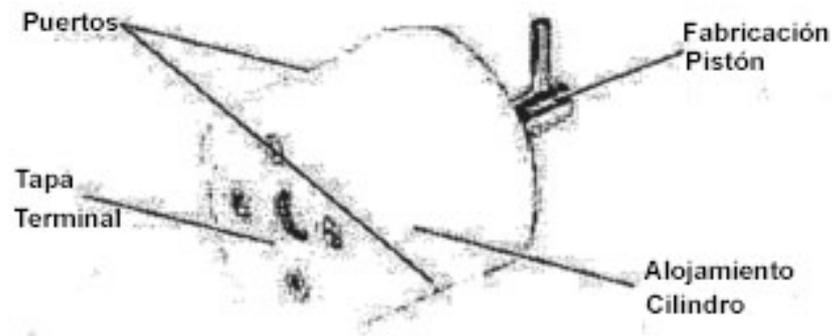


FIG. 2e

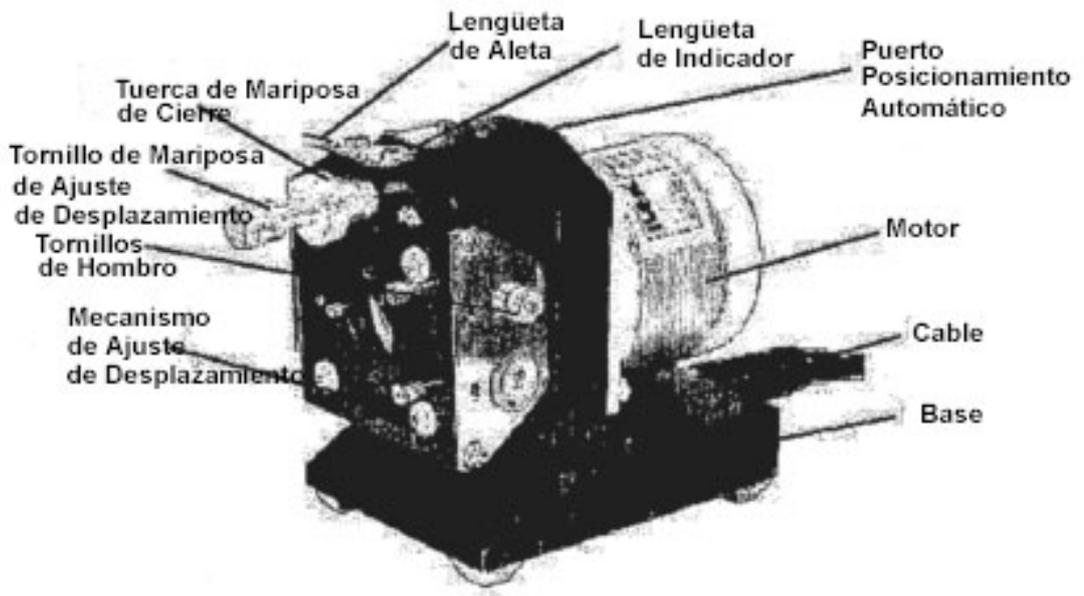


FIG. 2f

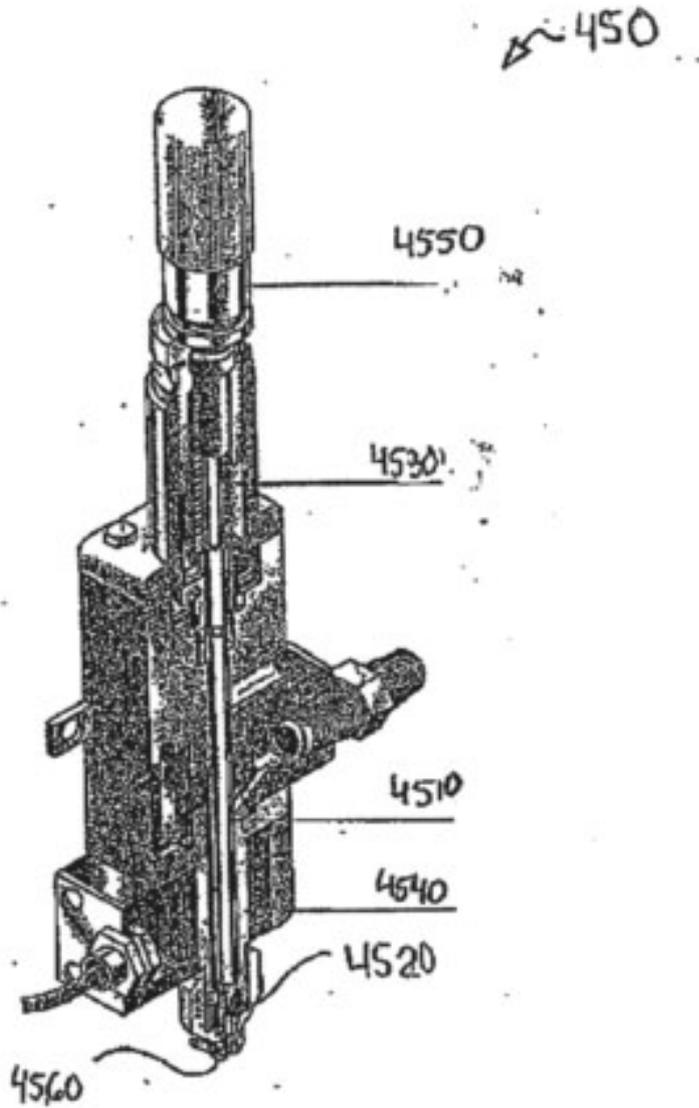


Fig. 2g

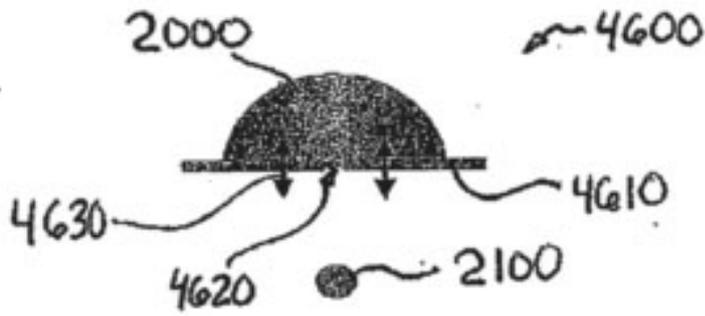


Fig. 2h

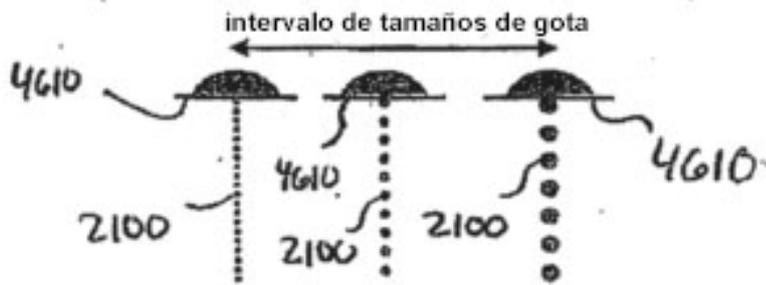


Fig. 2i

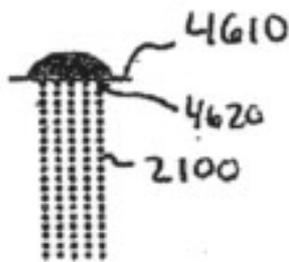


Fig. 2j

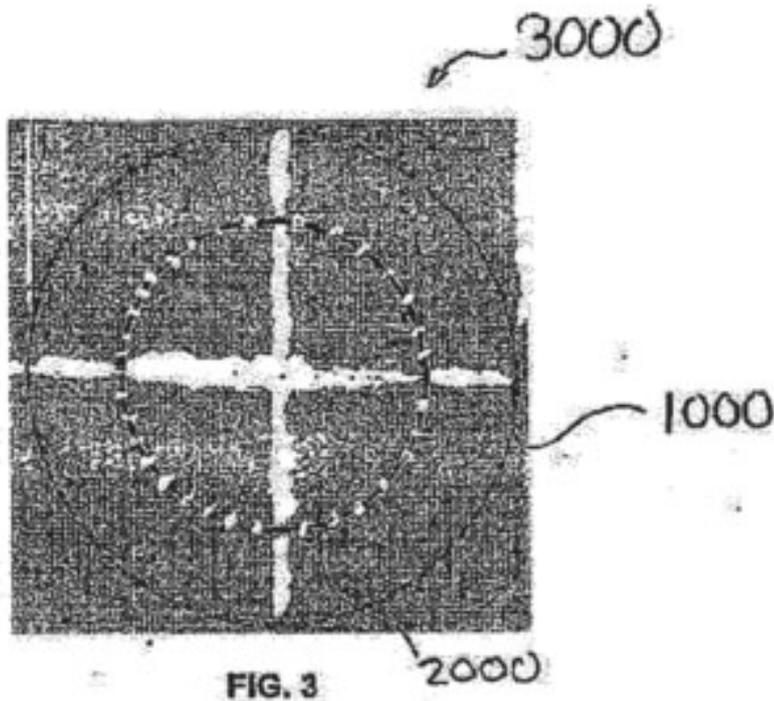


Diagrama de Flujo - Tecnología Distribución Líquida

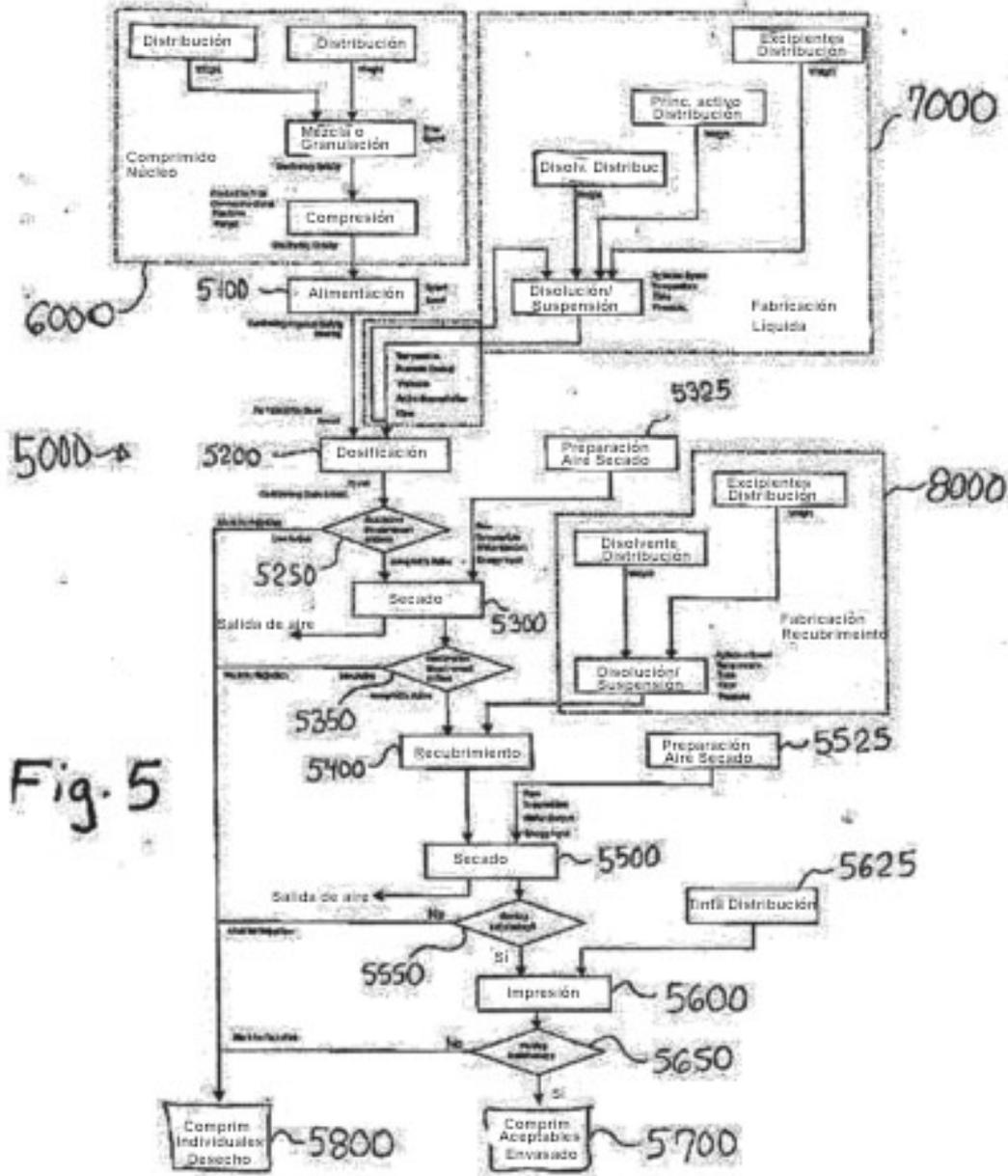


Fig. 5

Recuento de Voxel para Barrido de 300 comprimidos

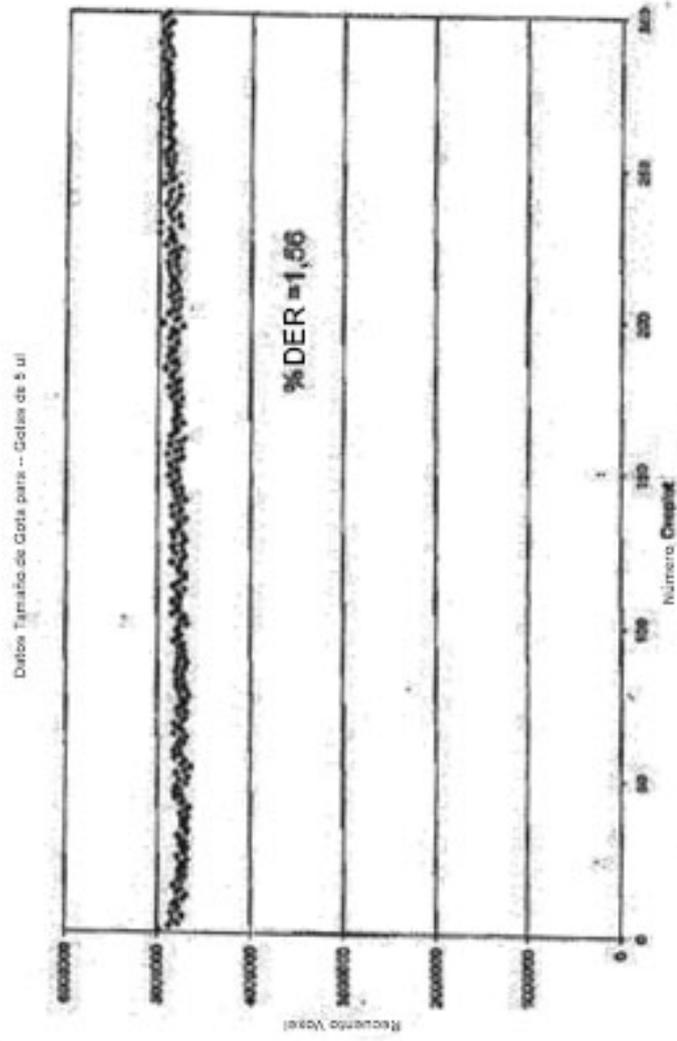
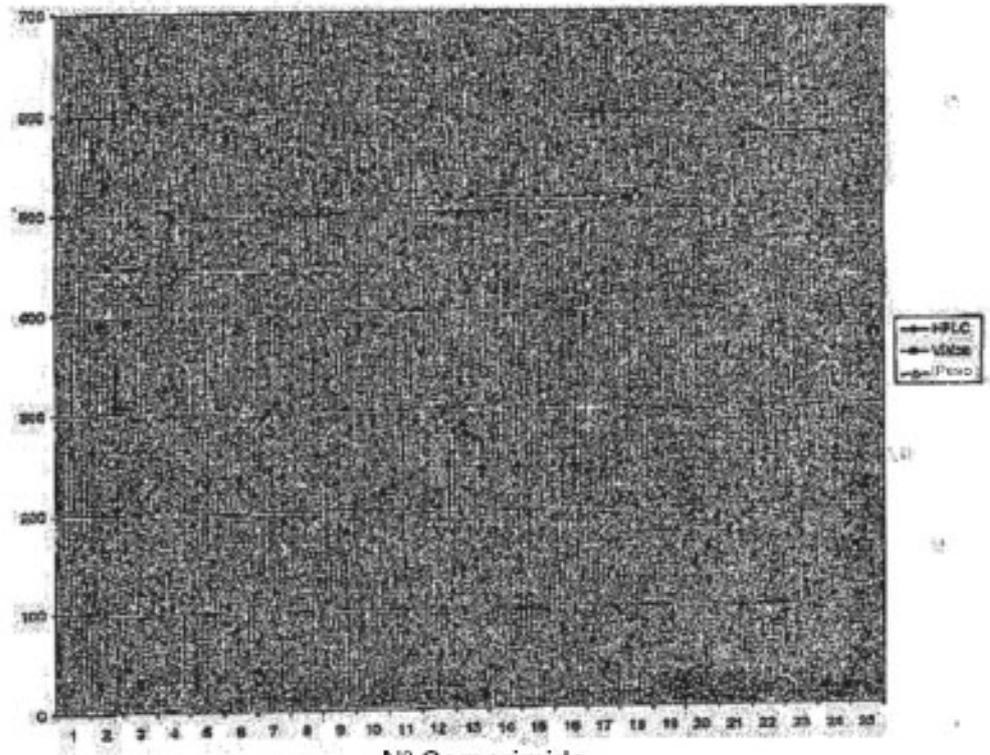


FIG. 6



Nº Comprimido
FIG. 6a

Recuento Voxel frente a datos HPLC (20 comp.)

Recuento Voxel frente a Contenido en Fármaco Activo

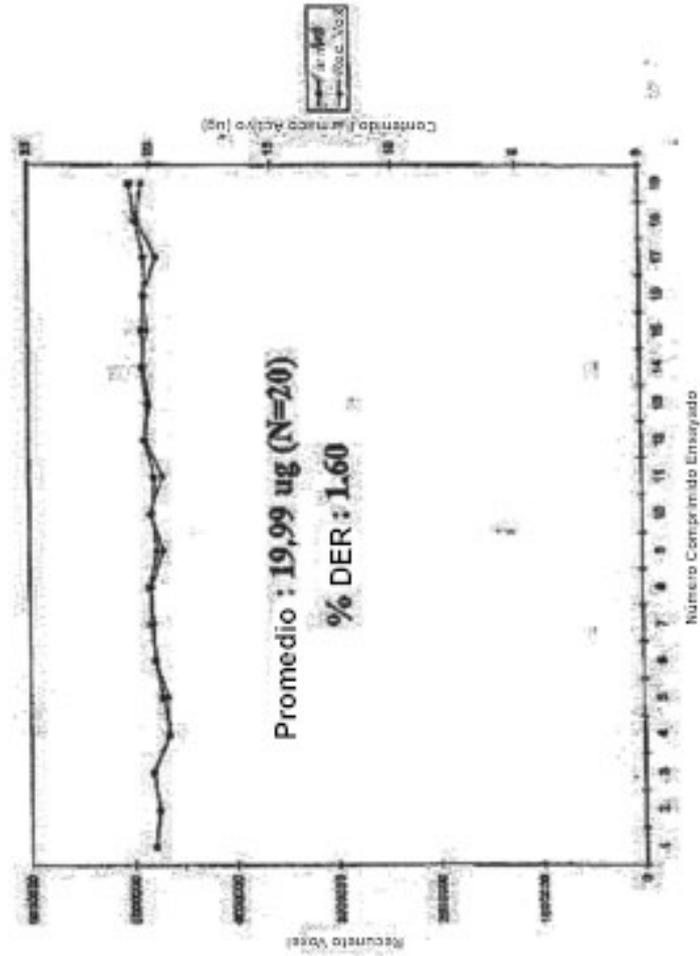
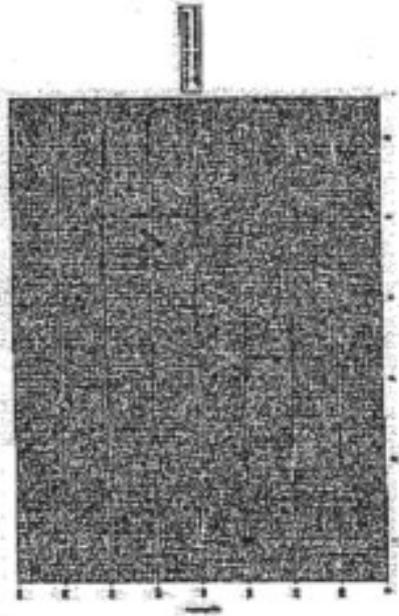
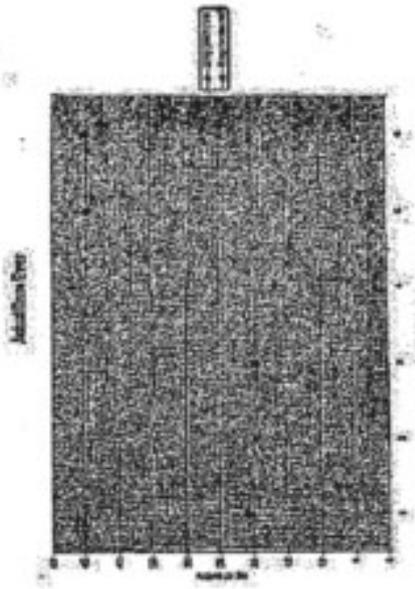


FIG. 6b



Formación Imagen Química IRC

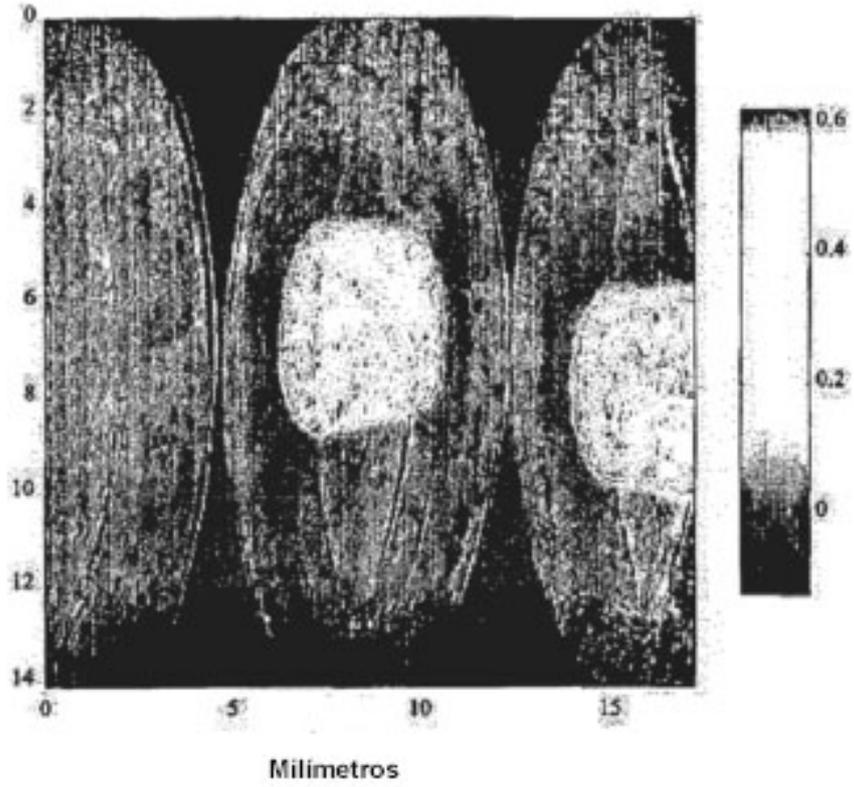


FIG. 7

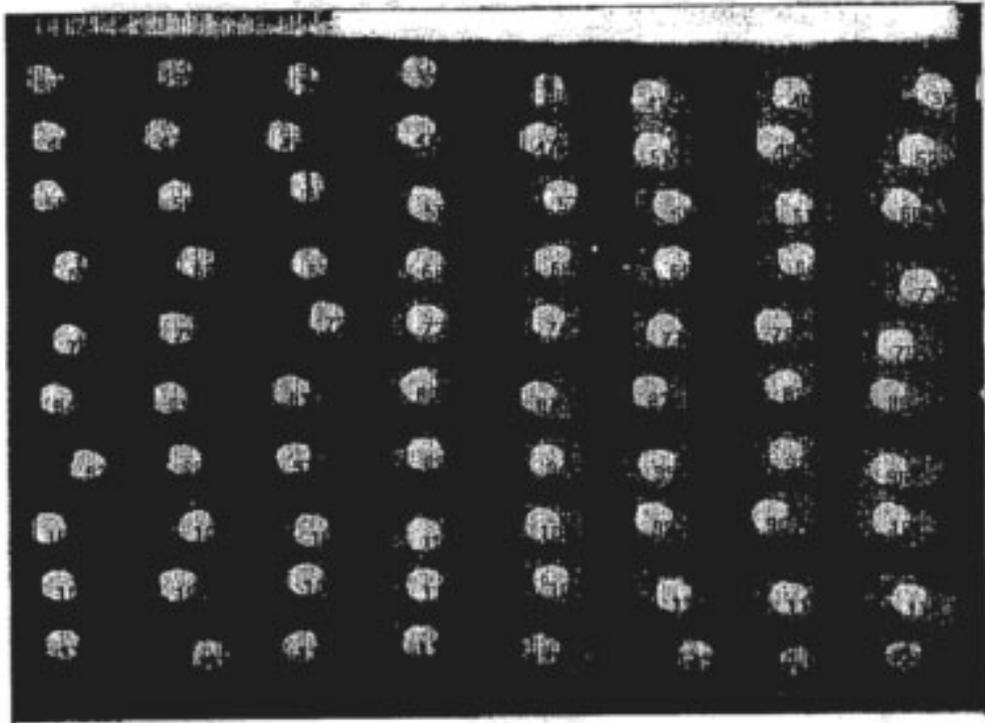


FIG. 7b

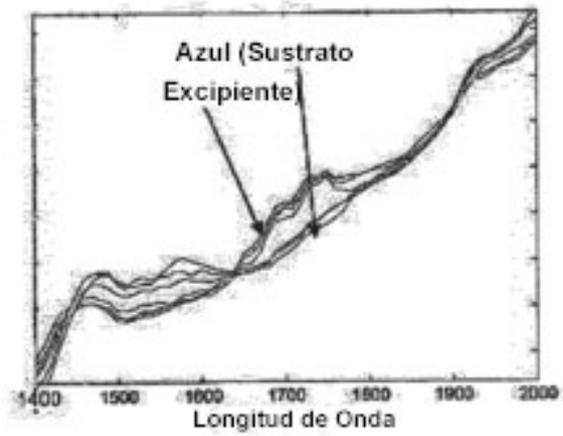


FIG. 7a

Resultados Formación Imagen Luminiscencia

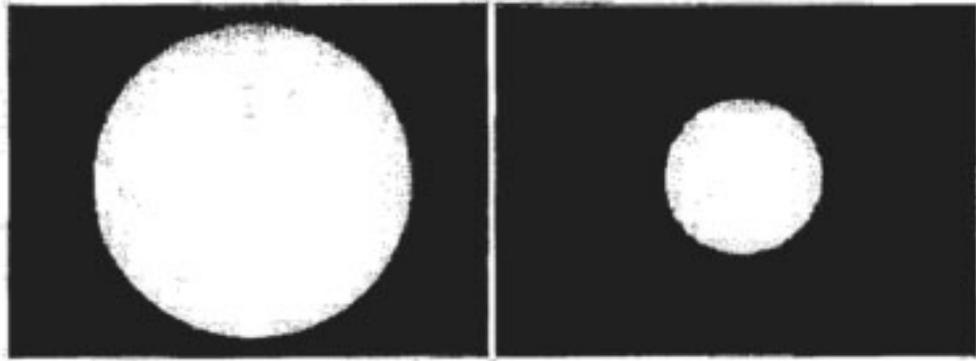
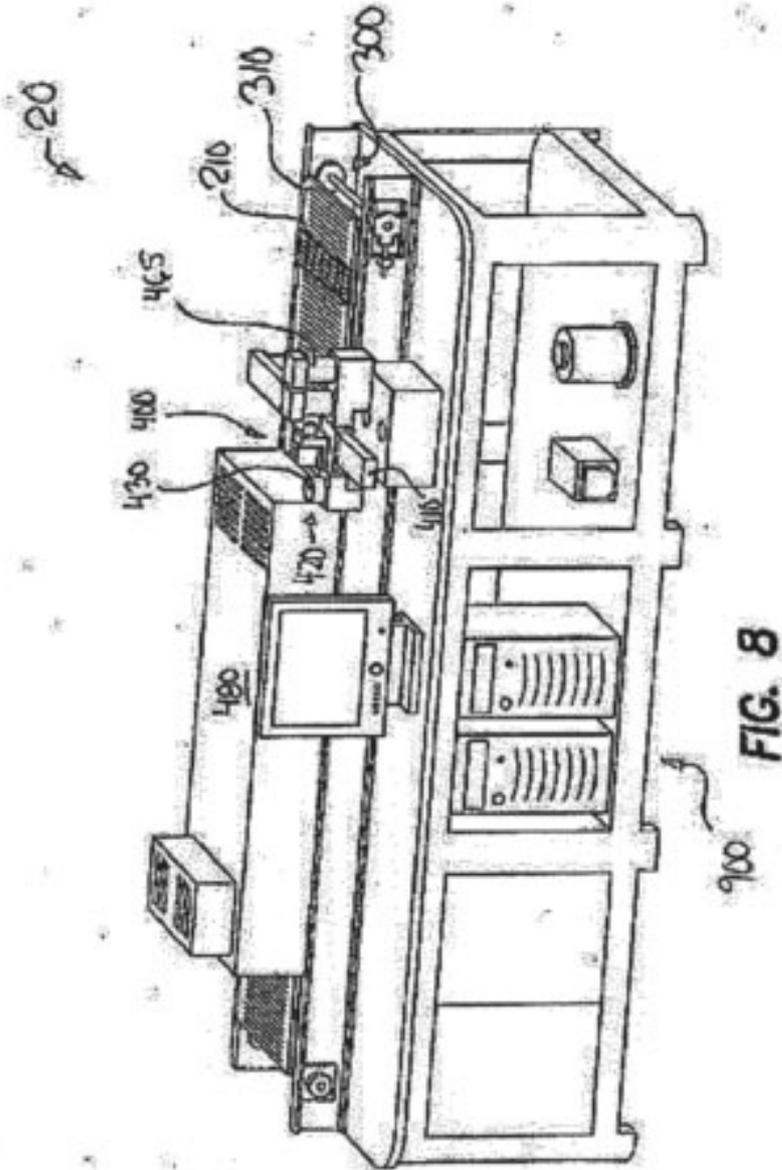
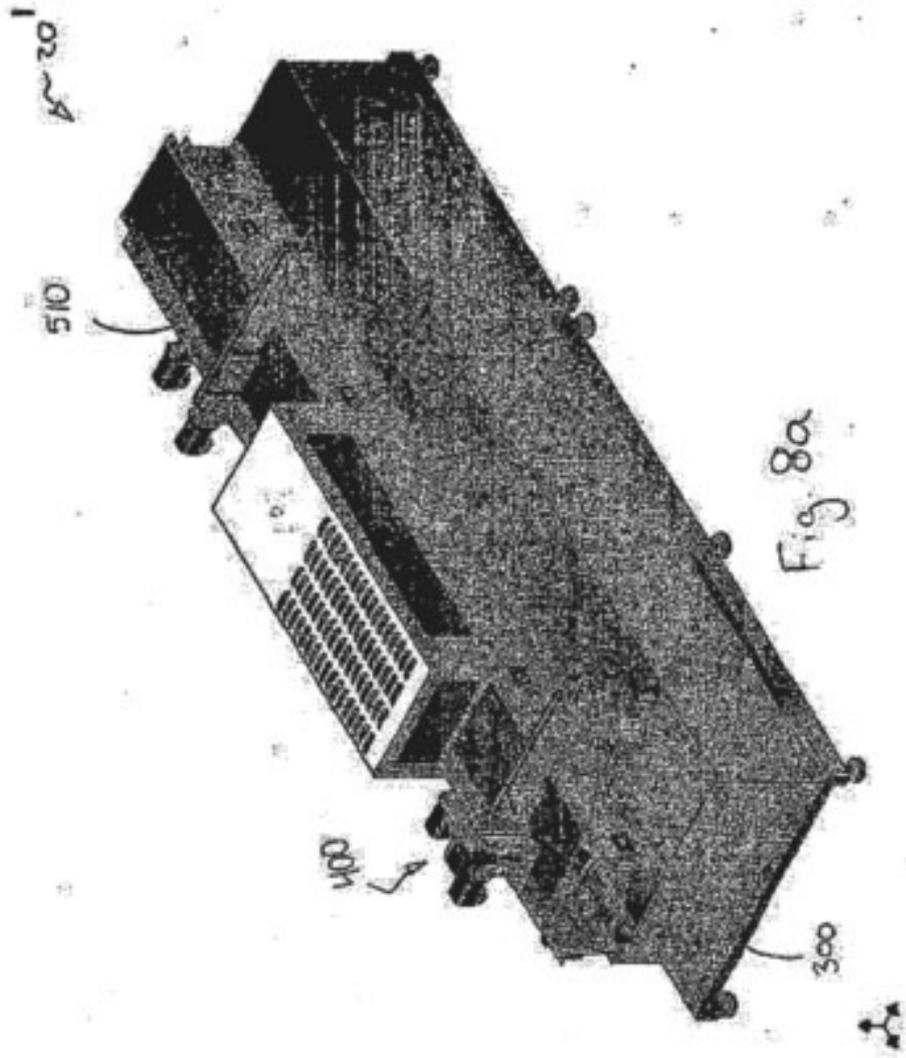


FIG. 7c

FIG. 7d





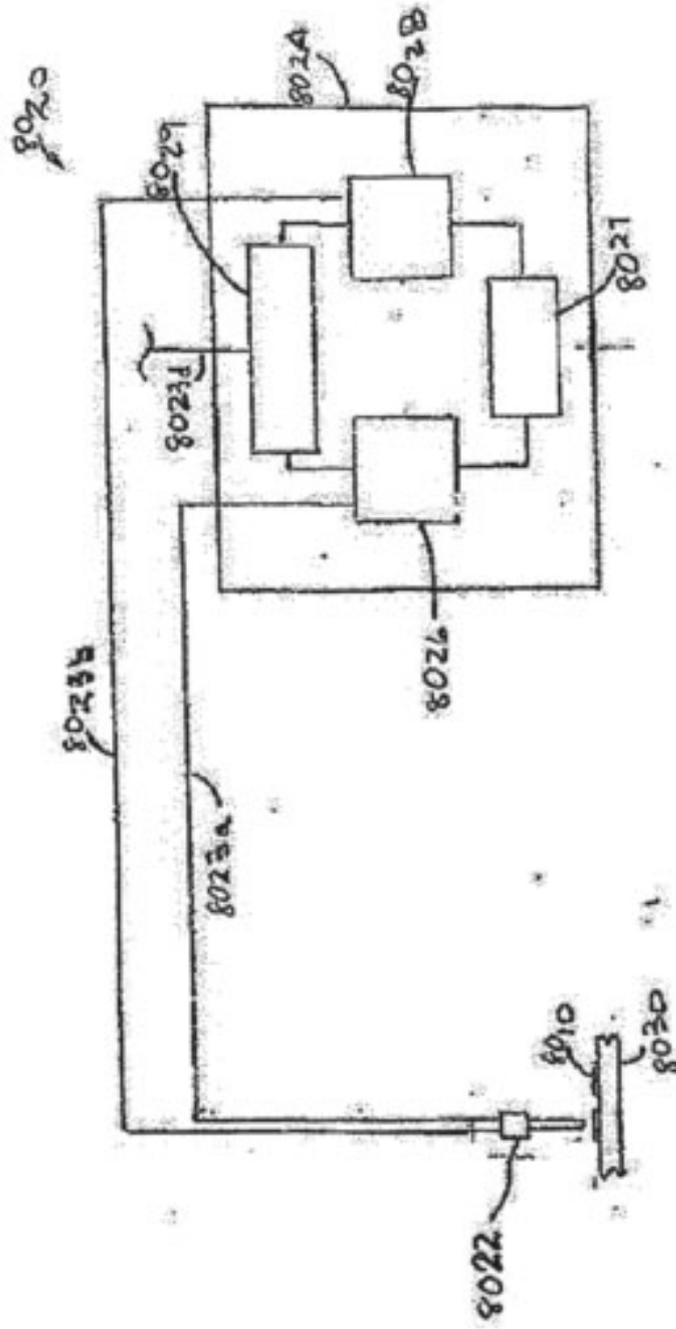


Fig. 8b

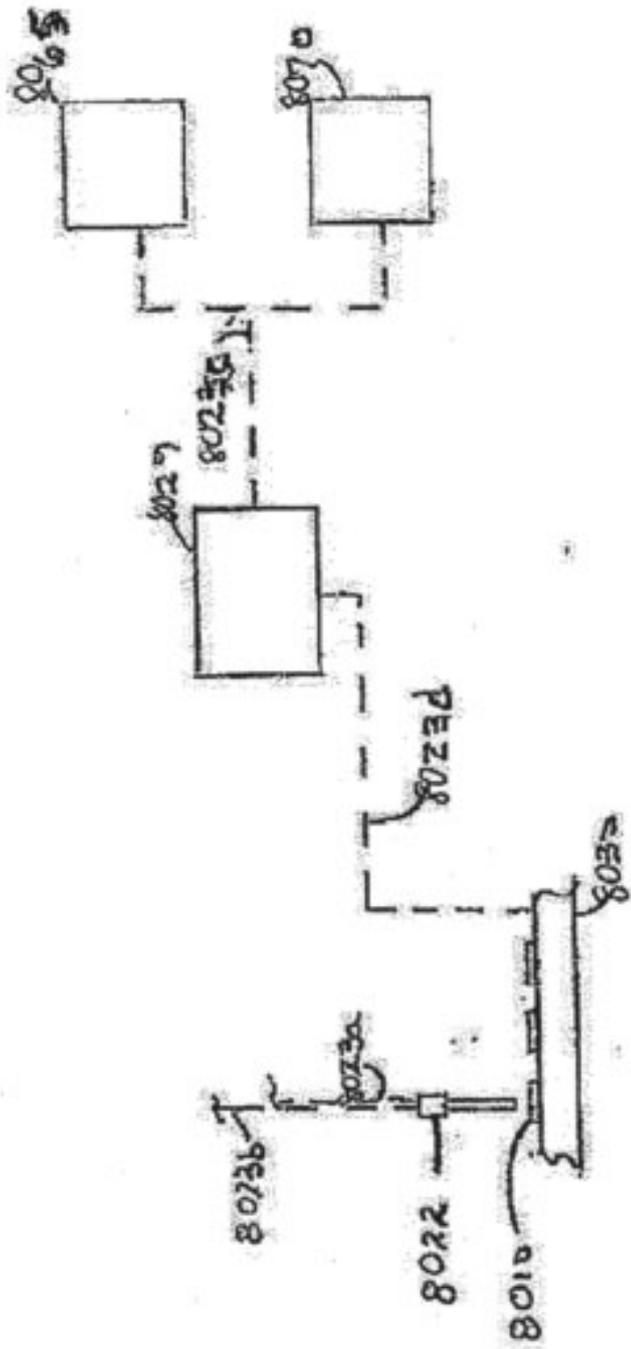
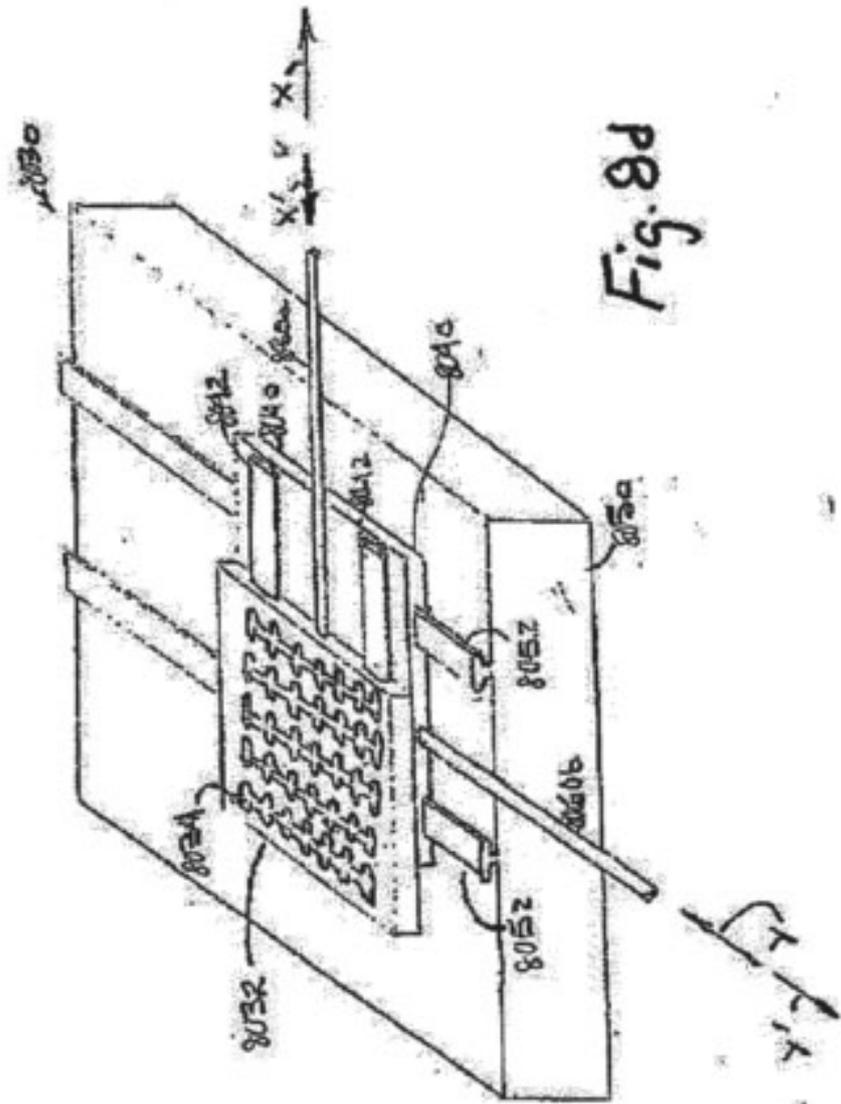


Fig. 8c



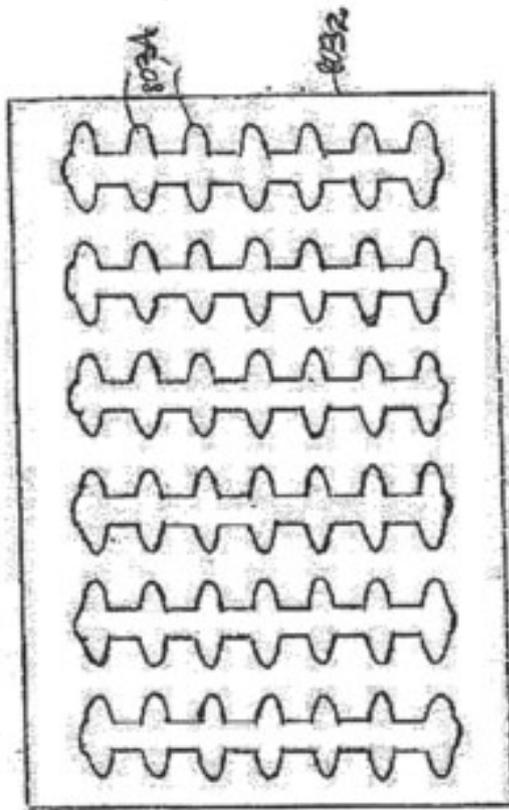


Fig. 8c

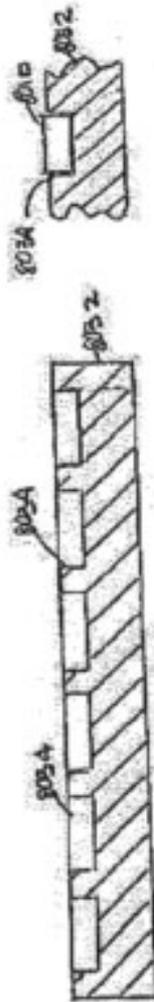


Fig. 8f

Fig. 8g

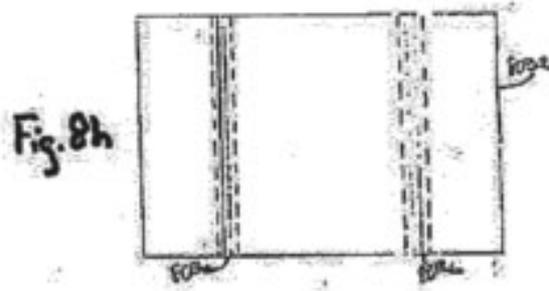


Fig. 8h



Fig. 8i



Fig. 8j

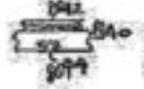


Fig. 8k

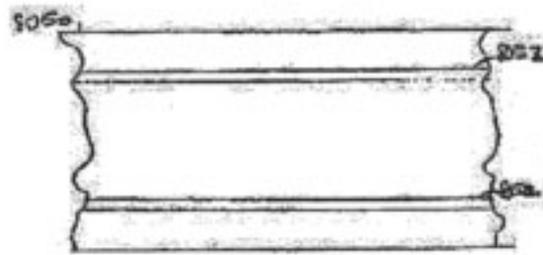


Fig. 8l



Fig. 8m

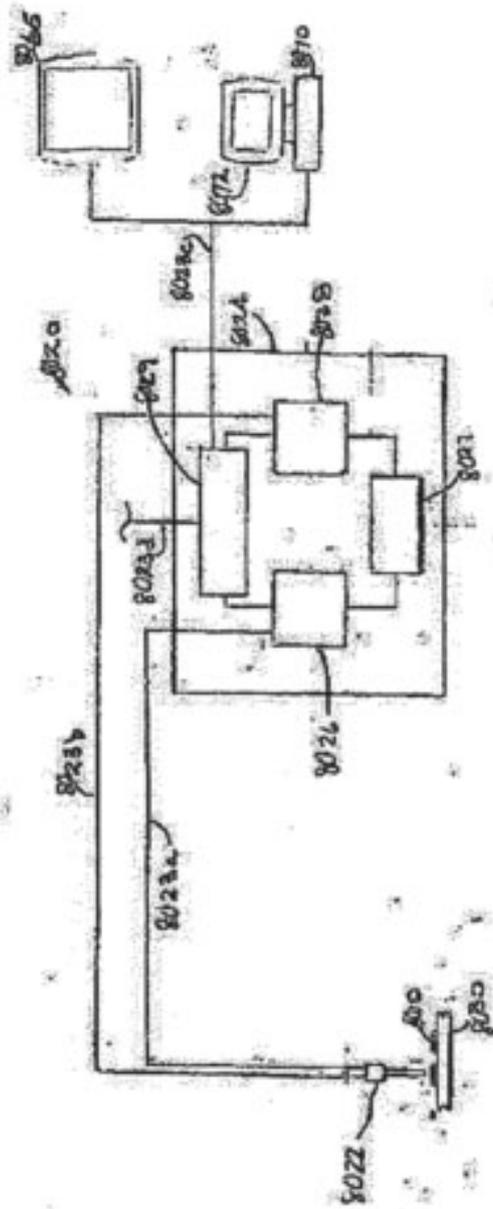


Fig. 80

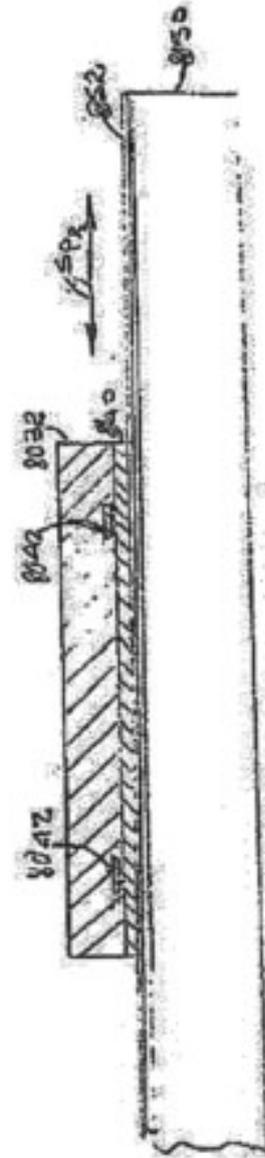


Fig. 8n

YJU

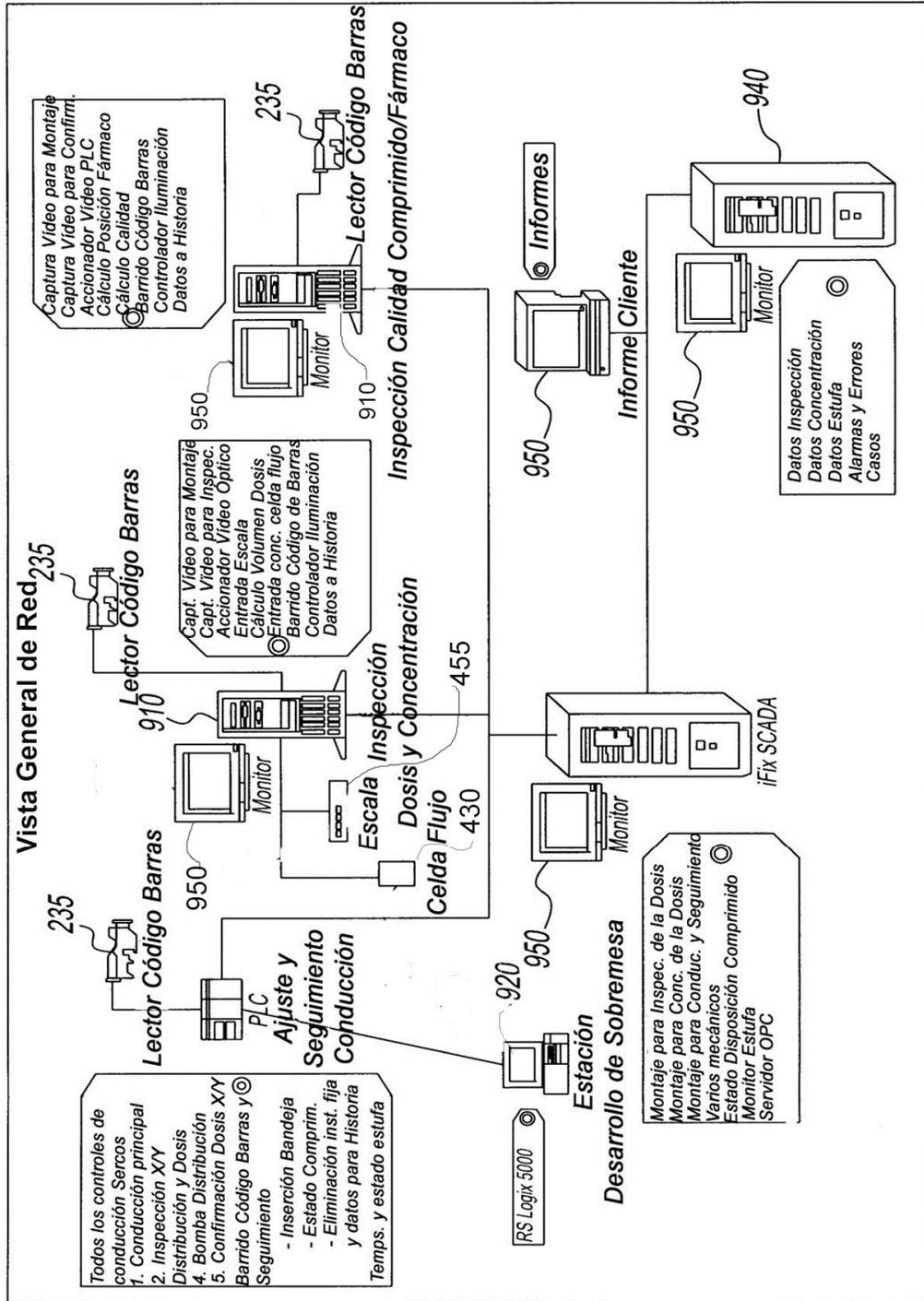


Fig. 10

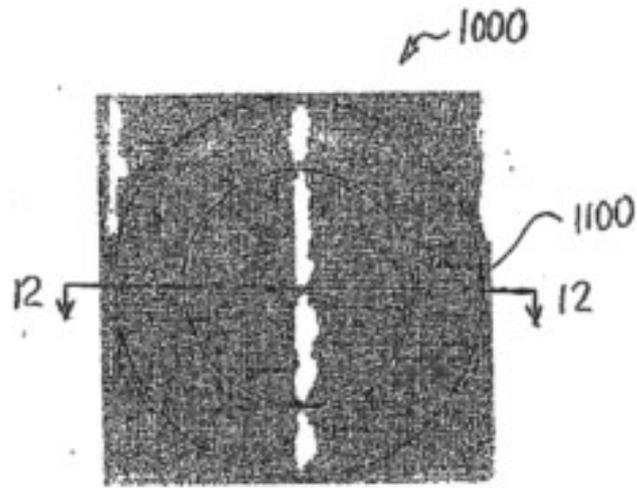


FIG. 11

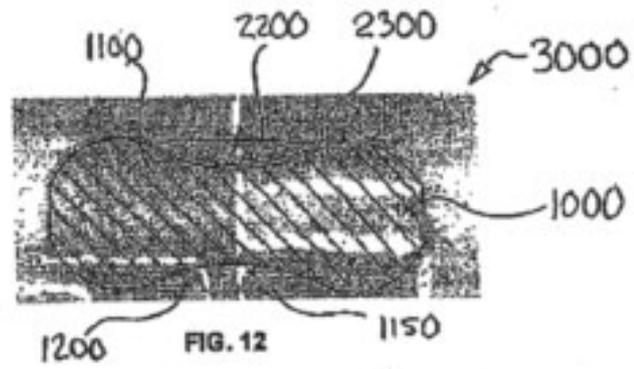


FIG. 12

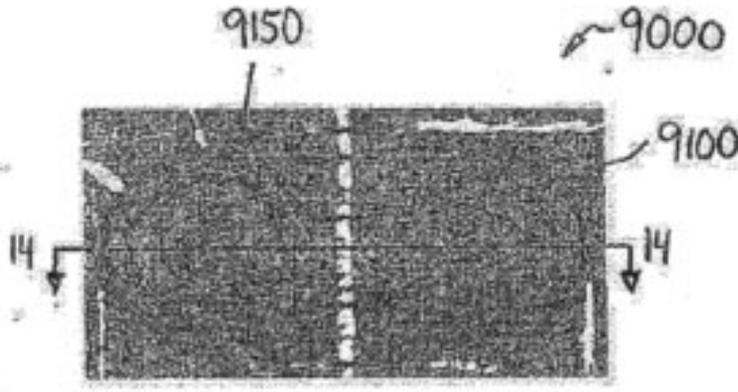


FIG. 13

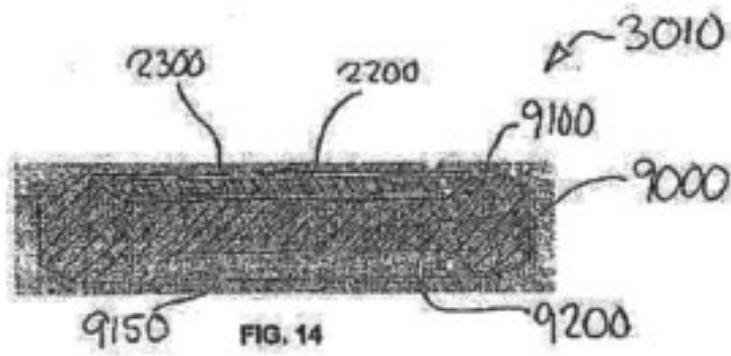


FIG. 14