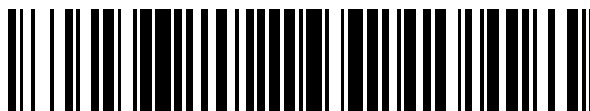


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 953**

51 Int. Cl.:

A61J 3/06 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

F04B 43/12 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/EP2011/061274**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12004239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11728891 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2590614**

54 Título: **Método de dosificación de una formulación de fluido que contiene una sustancia medicinal**

30 Prioridad:

09.07.2010 US 362860 P
06.07.2010 EP 10168627

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2018

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (50.0%)
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer, NL y
MERCK SHARP & DOHME B.V. (50.0%)

72 Inventor/es:

MIDDELBEEK, HANS ALMER y
JANSSEN, MARI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 653 953 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de dosificación de una formulación de fluido que contiene una sustancia medicinal

La presente invención se refiere a un método para dosificar una formulación de fluido que contiene una sustancia medicinal en un molde para formar una unidad farmacéutica con un volumen de 1000 µl o menos. En la industria farmacéutica (tanto humana como veterinaria), los comprimidos pueden formarse dosificando una formulación líquida que contiene una sustancia medicinal en un molde, después de lo cual la formulación líquida se transforma en una formulación sólida, por ejemplo, al congelar el líquido, evaporar el solvente, gelificar el líquido, etc. Para formar comprimidos, se usa comúnmente un volumen de menos de 1000 µl. Las cantidades típicas están entre 100 y 500 µl. De esta forma, se pueden formar comprimidos, por ejemplo, para administración oral directa o para mezclar con un líquido para administración por vía oral, rectal o parenteral. El uso de un volumen superior a 1000 µl da lugar a comprimidos muy grandes, no adecuados para la administración oral, e incómodos para el manejo manual. Además de dosificar una formulación de fluido para finalmente formar un comprimido, la formulación de fluido también puede dejarse como un fluido, por ejemplo en un vial, una jeringa u otro recipiente para administración o mezcla en forma de un fluido. La industria farmacéutica generalmente usa bombas de émbolo para la dosificación segura de volúmenes especificados de alrededor de 1000 µl o menos. Como es comúnmente conocido, las bombas de émbolo son muy precisas, lo que conduce a desviaciones típicas del volumen del comprimido por debajo del 5 % (desviación estándar relativa), o incluso por debajo del 2 %.

Sin embargo, una desventaja muy importante de las bombas de émbolo es que necesitan ser limpiadas muy regularmente debido al alto riesgo de que el fluido permanezca en el llamado espacio muerto del cilindro de bombeo después de la dosificación. Esos restos del fluido deben eliminarse regularmente para evitar el riesgo de contaminación. Para una limpieza adecuada, la bomba de émbolo debe desmontarse, lo que requiere una cantidad de tiempo considerable.

Como es comúnmente conocido, las bombas peristálticas no tienen este problema. Una bomba peristáltica (también llamada "bomba de rodillo") es un tipo de bomba de desplazamiento positivo utilizada para bombear diferentes fluidos. El fluido está contenido dentro de un tubo flexible que generalmente se coloca dentro de una carcasa de bomba circular (aunque se han fabricado bombas peristálticas lineales). Un rotor con una serie de "rodillos" (cuyo término incluye "zapatos" o "limpiaparabrisas" y otros miembros de oclusión) unidos a la circunferencia externa comprime el tubo flexible. A medida que gira el rotor, la parte del tubo que se comprime se cierra (u "ocluye"), lo que obliga al fluido a bombearse a moverse a través del tubo. Además, cuando el tubo se abre a su estado natural después del paso de la leva ("restitución" o "resiliencia") se induce flujo de fluido a la bomba. Este proceso se llama peristalsis. Debido a que la única parte de la bomba en contacto con el fluido que se bombea es el interior del tubo, es fácil esterilizar y limpiar las superficies internas de la bomba simplemente reemplazando el tubo usado por uno nuevo. Además, dado que no hay partes móviles en contacto con el fluido, las bombas peristálticas son económicas de fabricar. Su falta de válvulas, sellos y glándulas las hace comparativamente económicas de mantener, y el uso de una manguera o tubo lo convierte en un elemento de mantenimiento de costo relativamente bajo en comparación con otros tipos de bombas. Las bombas peristálticas también minimizan las fuerzas de cizallamiento experimentadas por el fluido, lo que puede ayudar a evitar que los coloides y los fluidos de lodo se separen.

A primera vista, parecería obvio utilizar una bomba peristáltica para dosificar una formulación de fluido que contenga una sustancia medicinal. Sin embargo, las bombas peristálticas están diseñadas para dosificación continua, y no para dosificar pequeños volúmenes predeterminados de líquido (1000 µl o menos). Aunque en principio se puede controlar una bomba peristáltica para dosificar una cantidad predeterminada de líquido, parece que cuando el volumen de dosificación es de tan solo 1000 µl o menos, el resultado inherente que se produce es una gran desviación del volumen (generalmente de hasta el 20 % de la desviación estándar relativa o más; siendo la desviación estándar relativa o DER, es el valor absoluto del coeficiente de variación, generalmente expresado como un porcentaje). Esto es inaceptable para comprimidos para uso médico, para aplicaciones humanas o veterinarias. Esto explica por qué en la industria farmacéutica, las bombas peristálticas no se usan para dosificar una formulación de fluido en un molde para formar una unidad con un volumen de 1000 µl o menos.

Sorprendentemente, sin embargo, se descubrió que una bomba peristáltica se puede usar adecuadamente para dosificar una formulación de fluido en un molde (el término "molde" abarca cualquier elemento que tenga una cavidad en la que se pueda dosificar la formulación de fluido; como tal, el término "molde" también incluye un vial, jeringa, ampolla o cualquier otro recipiente) para formar una unidad con un volumen de 1000 µl o menos, incluso con una desviación estándar relativa del 5 % o menos, cuando se implementan varias mejoras que comprenden colocar una boquilla del tubo de la bomba peristáltica adyacente al molde, desplazando el rodillo sobre una longitud predeterminada del tubo para dosificar la formulación de fluido en el molde, colocando la boquilla de manera que cuando la dosificación finalice, al menos esté abierto el extremo abierto de la boquilla en la unidad dosificada, y después de la dosificación, retirar la salida de la unidad dosificada. No se entiende completamente por qué estas etapas conducen a una desviación estándar relativa y adecuadamente pequeña del volumen dosificado, pero puede depender en gran medida del hecho de que el extremo de la boquilla (por ejemplo, el extremo de una aguja o cualquier otra boquilla no flexible) esté presente en la unidad dosificada al final de la etapa de dosificación. Por lo general, no se recomienda mantener el extremo de una boquilla de dosificación en un volumen dosificado de líquido, pero puede ser que esto sea esencial, en combinación con las otras etapas, para proporcionar una solución

adecuada para dosificar una cantidad predeterminada de líquido con un volumen de 1000 µl o menos.

La presente invención no está restringida a tipos especiales de bombas peristálticas. Un ejemplo típico de un tipo de bomba peristáltica de uso común es una denominada bomba peristáltica de "presión inferior", que generalmente tiene carcasas secas y utiliza rodillos así como tubos extruidos no reforzados. Esta clase de bomba a veces se denomina "bomba de tubería", "bomba de tubo" o "bomba de manguera". Este tipo de bomba generalmente emplea rodillos para apretar el tubo. Excepto por el diseño de la bomba excéntrica de 360 grados como se describe a continuación, estas bombas generalmente tienen un mínimo de dos rodillos separados 180 grados, y pueden tener hasta 8 o incluso 12 rodillos. Al aumentar la cantidad de rodillos aumenta la frecuencia de bombeo del fluido en la salida y disminuye la amplitud de la pulsación. La desventaja de aumentar el número de rodillos es que aumenta proporcionalmente el número de compresiones u oclusiones en el tubo para un flujo acumulativo dado a través de ese tubo, lo que reduce la vida del tubo. Hay dos tipos de diseño de rodillos en bombas peristálticas. El primero es el denominado diseño de "oclusión fija", en el que los rodillos tienen un lugar fijo a medida que la bomba gira, manteniendo la oclusión constante cuando se aprieta el tubo. Este es un diseño simple pero efectivo. El segundo diseño es el denominado diseño "cargado por resorte", en el que los rodillos están montados en un resorte. Este diseño es un poco más elaborado que la oclusión fija, pero ayuda a superar las variaciones en el espesor de la pared del tubo en un amplio rango. Independientemente de las variaciones, el rodillo imparte la misma cantidad de tensión en el tubo que es proporcional a la constante del resorte, haciendo de esta una operación de tensión constante. El resorte se selecciona para superar no solo la tensión circunferencial del tubo, sino también la presión del fluido bombeado.

Se observa que un comprimido en el sentido de la presente invención es una forma farmacéutica sólida, por ejemplo, para administración oral, rectal o parenteral directa o para administración indirecta, por ejemplo, después de la mezcla con un material vehículo, en particular un líquido, para administración en una forma disuelta o dispersa. Un comprimido se puede distinguir de los gránulos en polvo o finos ya que un comprimido se puede manipular a mano individualmente. Un tamaño de longitud mínima de un comprimido es 1 mm, preferiblemente 2 mm, más preferiblemente 4 mm y generalmente (pero no necesariamente) entre 4 y 20 mm.

Una sustancia medicinal en el sentido de la presente invención es cualquier sustancia que se puede usar para tratar un trastorno (que incluye enfermedades), es decir, para ayudar a prevenir, mejorar o curar el trastorno. Tal sustancia puede ser, por ejemplo, un compuesto químico o biológico, como un péptido o proteína natural o sintético, un (poli)sacárido o cualquier otra molécula orgánica o inorgánica, un microorganismo muerto o vivo, un parásito muerto o vivo etc.

En una realización, la bomba tiene una carcasa de bomba circular y el al menos un rodillo se desplaza en un ángulo predeterminado. Se encontró que controlar un ángulo predeterminado es fácil de lograr con motores electrónicos disponibles en el mercado, por ejemplo, un motor de pasos.

En otra realización, el tubo en la boquilla tiene un diámetro interno que es menor que el diámetro de una sección del tubo que está en contacto con el rodillo. Aunque una boquilla con un diámetro más pequeño puede generar acumulación de presión en el tubo de la bomba y, por lo tanto, variaciones de dosificación, se encontró que una boquilla con un diámetro menor que una sección del tubo que está en contacto con el rodillo proporciona muy buenos resultados con respecto a la DER de las unidades que se formarán. Esto puede deberse al hecho de que el extremo abierto de la boquilla está presente en la unidad a dosificar. En una realización adicional, el propio tubo está segmentado, teniendo cada segmento un diámetro interno diferente. Preferiblemente, el tubo comprende un primer segmento en contacto con el rodillo, un segundo segmento que tiene un diámetro interno que es más pequeño que el diámetro interno del primer segmento, y un tercer segmento con una boquilla, siendo el diámetro interno del tercer segmento más pequeño que el diámetro interno del segundo segmento. Sorprendentemente se descubrió que esta configuración puede dar lugar a niveles muy bajos de DER de las unidades dosificadas.

En otra realización más, el volumen del molde es más pequeño que el volumen de la unidad. En los métodos de la técnica anterior, generalmente se elige un molde que corresponde exactamente al tamaño y la forma de la unidad que se va a formar. Sorprendentemente, sin embargo, el solicitante descubrió que se puede usar un molde que tiene un volumen más pequeño que el de la unidad que se va a formar. En esta realización, la unidad dosificada se proyecta desde la superficie del elemento en el que se forma el molde abierto. Esta configuración es posible cuando la formulación de fluido se solidifica rápidamente cuando se dosifica en el molde. Si, por ejemplo, la formulación de fluido es a base de agua como vehículo, mantener el molde a una temperatura por debajo de 0 °C puede conducir a una solidificación rápida adecuada. Si un agente gelificante está presente en la formulación del fluido, incluso se puede prescindir del enfriamiento. Una ventaja de esta realización particular es que la unidad dosificada, después de que se ha solidificado, puede retirarse del molde de manera relativamente fácil, ya que la superficie de contacto entre la unidad y el molde es pequeña en comparación con una unidad completamente cerrada o hundida en el molde. Otra ventaja de esta realización es que se puede proporcionar una discontinuidad en el aspecto físico de la unidad solidificada que corresponde al sitio de transición entre el molde y el espacio abierto encima del molde. Dado que la unidad sólida a formar sobresale del molde, se puede proporcionar una discontinuidad en la forma de la unidad en la entrada del molde. Tal discontinuidad se puede usar para distinguir la unidad sólida resultante de las unidades de una marca diferente (siendo así, por ejemplo, una alternativa para el logotipo, icono o color de la empresa), o puede usarse para proporcionar propiedades mecánicas ventajosas. En una realización preferida, el

volumen del molde es menor que el 50 % del volumen de la unidad. En esta realización, más de la mitad de la unidad sobresale del molde. Esto hace que la extracción de la unidad solidificada sea muy fácil.

En una realización, el molde tiene una temperatura inferior a la temperatura de solidificación de la formulación, con el fin de solidificar la formulación mientras está presente en el molde para formar un gránulo sólido. En esta realización, en primer lugar, el molde se llena con la formulación de fluido (cuyo enunciado también abarca llenar el molde con dos o más subfórmulas separadas que juntas forman la formulación de fluido que contiene la sustancia medicinal) y luego solidificar la formulación de fluido en ese molde para formar un gránulo sólido simplemente dejando la formulación de fluido en el molde preenfriado, sin aplicar ninguna herramienta de conformación activa de manera que se pueda terminar con un gránulo congelado sin comprimir que tiene una forma (en el extremo abierto del molde) que está formado simplemente por fuerzas gravitacionales y tensión superficial (un menisco). Se descubrió que es particularmente ventajoso tener el molde a una temperatura por debajo de la temperatura de solidificación (o congelación) de la formulación durante el llenado real de la cavidad. A primera vista, esto parece una desventaja: la formulación del fluido comenzará a solidificarse inmediatamente al contacto con el molde, lo que teóricamente conducirá a un granulado sólido de un tamaño y forma que no corresponde al tamaño y la forma del molde, lo que conduce a un proceso de solidificación incontrolado y, por lo tanto, una forma de gránulos impredecible. Sin embargo, el solicitante encontró que para una temperatura inferior a la temperatura de solidificación de la formulación de fluido siempre se puede encontrar una velocidad de llenado que sea lo suficientemente rápida para contrarrestar la solidificación inmediata del fluido, simplemente porque la cantidad de calor presente en el flujo de formulación de fluidos puede simplemente contrarrestar la extracción de calor mediante el molde frío, o al menos una parte adecuada de la extracción de calor. En general, el nuevo proceso es más fácil de controlar: la temperatura del molde se puede mantener en el mismo nivel: no debe tener lugar un ciclo de enfriamiento y calentamiento. Además, el proceso es rápido. El calor ya se está extrayendo al llenar el molde. Además, apenas existe riesgo de perder fluido del molde, ya que el fluido se enfriará muy rápidamente después de la entrada del molde y, por lo tanto, mostrará inmediatamente una mayor viscosidad.

En una realización adicional, el gránulo sólido se extrae del molde y se seca al vacío para obtener un comprimido sólido. Se descubrió que un gránulo congelado puede tener una resistencia mecánica suficiente para ser extraído de la cavidad para un procesamiento adicional tal como liofilización. La liofilización de un gránulo congelado puede conducir a la denominada disgregación rápida del comprimido. "Disgregar" es "perder la unidad y reducirse a fragmentos". El término "disgregar" abarca la disolución (que tiene fragmentos a nivel molecular). La disgregación rápida significa la disgregación que comienza al entrar en contacto con un líquido, en particular agua a 37 °C y se completa en 60 segundos, preferiblemente en 30 segundos, más preferiblemente en 10 segundos. Los comprimidos de disgregación rápida o, a menudo, también se denominan "comprimidos de disgregación oral". Una visión general de tales comprimidos y tecnologías se proporciona por Deepak Kaushik, Harish Dureja y T.R. Saini, Universidad Maharishi Dayanand y Shri G.S. Institute of Technology and Science, en "Tablets and Capsules", 30 de julio de 2004). En tecnologías particulares tales como Zydis (Cardinal Health, Somerset, NJ, EE. UU.) y Lyoc (Laboratoires Farmalyoc, Maisons-Alfort, Francia) utilizan este proceso conocido de comprimidos de rápida disgregación.

La invención se explicará ahora adicionalmente usando las siguientes figuras y ejemplos.

La figura 1 muestra esquemáticamente una bomba peristáltica y el correspondiente depósito y molde.

La figura 2 muestra esquemáticamente el extremo abierto del tubo de la bomba adyacente al molde.

La Figura 3 muestra esquemáticamente un tubo segmentado para la bomba.

La Figura 4 muestra un liofilizador.

La Figura 5 muestra gráficamente el efecto del tipo de tubo en la DER de las unidades dosificadas resultantes.

El Ejemplo 1 describe un método para dosificar una formulación de fluido de acuerdo con la presente invención.

Figura 1

La figura 1 muestra esquemáticamente una bomba peristáltica 10 y el correspondiente depósito 1 y molde 17. La bomba 10 en esta realización es del tipo de presión inferior. Esta bomba consta de una carcasa circular 12 y tiene tres rodillos 13 que actúan para apretar el tubo 11 cuando los rodillos giran en la dirección A como se indica. Al apretar el tubo 11, la formulación de fluido 2 presente en el depósito 2 se transporta a través del tubo en la dirección del elemento sólido 16. En este elemento, se forma un molde (cavidad) 17. El extremo abierto del tubo (boquilla) 15 se coloca adyacente al molde 17 de manera que se puede dosificar una cantidad predeterminada de la formulación de fluido 2 en el molde. En este caso, la boquilla tiene el mismo diámetro interno que el tubo 11. Girando los rodillos en la dirección A en un ángulo predeterminado α , se puede transportar un volumen predeterminado de la formulación a través del tubo 11 al molde 17.

Figura 2

La figura 2 muestra esquemáticamente el extremo abierto 15 del tubo de bomba adyacente al molde 17. En esta figura, la unidad dosificada a formar se indica con el número de referencia 30. El extremo del tubo 11, la boquilla 15 se coloca inicialmente junto al molde de manera que la formulación de fluido se bombeará al molde 17. La boquilla

se coloca de manera que cuando la unidad está completamente dosificada, la boquilla está presente dentro de la unidad de fluido como se indica. La tensión superficial de la formulación del fluido asegurará que la unidad permanezca intacta en el molde abierto. Cuando se completa la dosificación, el tubo 11 se retira desplazando el tubo 11 en la dirección B.

Figura 3

La Figura 3 muestra esquemáticamente un tubo segmentado 11 para la bomba. En esta realización, el tubo tiene una primera sección 11A ("sección de bomba"), cuya sección es adyacente a la carcasa de la bomba y puede ser apretado por los rodillos 13. El tubo tiene una segunda sección 11B ("sección de transporte") que tiene un diámetro interno más pequeño. Esta sección se extiende desde la bomba y puede tener generalmente una longitud de 1 a 2 metros para llegar al molde. Justo antes del molde, el tubo tiene una tercera sección 11C ("sección de boquilla"), que a su vez tiene un diámetro interno más pequeño que la sección 11B. Esta última sección puede ser una tubería flexible, pero también puede ser una aguja de jeringa no flexible. La última sección comprende el extremo abierto 15 del tubo.

Figura 4

En la figura 4, se representa esquemáticamente un liofilizador (aparato de secado por congelación). Tal liofilizador podría ser, por ejemplo, el Christ Epsilon 2-12D disponible en Salm en Kipp, Breukelen, Holanda. El liofilizador 100 como se representa comprende una carcasa 120 y una plataforma 50. El Epsilon 2-12D comprende 4 + 1 plataformas, por motivos de conveniencia, solo se muestra una plataforma en la figura 4. Como se conoce comúnmente, dichas plataformas están provistas de un elemento de calentamiento (no mostrado) para calentar uniformemente la plataforma 50. El calentamiento se controla haciendo uso de la unidad de procesamiento 110. La carcasa está conectada a una unidad de bomba 111 para proporcionar una presión baja adecuada dentro de la carcasa 120. El interior de la carcasa puede enfriarse a una temperatura tan baja como -60 °C utilizando la unidad de refrigeración 112, en particular que contiene un condensador (de hecho, es el condensador el que se mantiene a aproximadamente -60 °C, que actúa como una fuerza motriz para la condensación de hielo sublimado). Colocado en la plataforma hay un contenedor 150. Este contenedor está hecho de un material conductor del calor, en este caso, tereftalato de polietileno relleno de negro de humo. El contenedor está en contacto de conducción de calor con la plataforma 50. En la disposición que se muestra, el recipiente se llena con una monocapa de gránulos congelados 30. Al calentar la plataforma, las partículas reciben calor a través del fondo calentado y las paredes laterales del recipiente, de modo que el líquido congelado puede sublimarse y el gránulo puede secarse para dar un comprimido (de disgregación rápida).

Ejemplo 1

Con una configuración de bombeo que corresponde a la configuración esquemática como se representa en la Figura 1 (una bomba de manguera de presión inferior giratoria), se dosificó una formulación de fluido a base de agua en un molde abierto (del tipo mostrado en la figura 2). Al final de la dosificación de un volumen predeterminado, la boquilla 15 estaba en cada caso presente en la unidad de fluido. Inmediatamente después de que se completara la dosificación de una unidad, la boquilla se retiró de la unidad por desplazamiento horizontal. Se aplicaron volúmenes de dosificación de 50 µl, 100 µl, 250 µl, 500 µl, 700 µl y 1000 µl, con los correspondientes tubos diferentes. Para cada volumen de dosificación y tubo elegido, se prepararon al menos 20 gránulos. De estos gránulos, se determinó la desviación estándar relativa (DER en %) del volumen.

Se usaron los siguientes tubos:

- 2,38 mm de diámetro interno (no segmentado)
- 1,52 mm de diámetro interno (no segmentado)
- 1,29 mm de diámetro interno (no segmentado)
- 1,02 mm de diámetro interno (no segmentado)
- 0,63 mm de diámetro interno (no segmentado)
- 2,54/1,5/0,9 mm (sección de bomba/sección de transporte/sección de salida)
- 2,54/1,5/1,2 mm (sección de bomba/sección de transporte/sección de salida)

De antemano, se esperaría que un mayor volumen de dosificación condujera a una disminución de la DER. Además, se esperaría que un diámetro de tubo más pequeño condujera a una DER menor, aunque para cada configuración esto tiene que ser confirmado experimentalmente.

Los resultados se dan en la Figura 5. A partir de esta figura, de hecho parece que un volumen de dosificación mayor corresponde a una DER más baja. Sin embargo, lo que es sorprendente es que con una bomba peristáltica simple, se puedan alcanzar valores típicos de la DER de tan solo 5 o incluso 2 %, incluso para los volúmenes dosificados por debajo de 1000 µl. De hecho, cuando el volumen de dosificación es inferior a 100 µl, en esta configuración debe recurrirse a un tubo con un diámetro interno de alrededor 1 mm o menos. Desde un punto de vista práctico, sin

embargo, esto no es una desventaja en absoluto.

5 Lo que se produjo como una segunda sorpresa es que cuando se usa un tubo segmentado, se puede usar un tubo de bomba que tenga incluso un diámetro relativamente grande (¡2,54 mm!) y que se puedan alcanzar valores de DER inferiores al 5 %, incluso para un volumen de dosificación tan pequeño como 100 µl. Esto es muy sorprendente ya que cabría esperar que la precisión de la dosificación dependa en gran medida del contacto de compresión real entre los rodillos y el tubo en la bomba. Sin embargo, se encontró que se puede proporcionar una precisión mucho mayor que la esperada, dado el diámetro del tubo en la sección de la bomba cuando se usan secciones de tubo
10 aguas abajo con un diámetro más pequeño.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para dosificar una formulación de fluido que contiene una sustancia medicinal en un molde para formar una unidad farmacéutica con un volumen de 1000 µl o menos, usando una bomba peristáltica que comprende un tubo flexible para guiar la formulación de fluido al molde y al menos un rodillo para comprimir el tubo para inducir un flujo de la formulación de fluido a través del tubo, comprendiendo el método:
 - 10 - colocar una boquilla del tubo adyacente al molde,
 - desplazar el rodillo a lo largo de una longitud predeterminada del tubo para dosificar la formulación de fluido en el molde,
 - posicionar la boquilla de manera que cuando la dosificación finalice, al menos el extremo abierto de la boquilla esté presente en la unidad dosificada, y después de la dosificación
 - retirar la boquilla de la unidad dosificada.
- 15 2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la bomba tiene una carcasa de bomba circular y el al menos un rodillo se desplaza en un ángulo predeterminado.
- 20 3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el tubo en la boquilla tiene un diámetro interno que es menor que el diámetro de una sección del tubo que está en contacto con el rodillo.
- 25 4. Método según la reivindicación 3, **caracterizado por que** el tubo está segmentado, teniendo cada segmento un diámetro interno diferente.
- 30 5. Método según la reivindicación 4, **caracterizado por que** el tubo comprende un primer segmento en contacto con el rodillo, un segundo segmento que tiene un diámetro interno que es más pequeño que el diámetro interno del primer segmento y un tercer segmento con una boquilla, siendo el diámetro interno del tercer segmento más pequeño que el diámetro interno del segundo segmento.
- 35 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el volumen del molde es más pequeño que el volumen de la unidad.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el molde tiene una temperatura inferior a la temperatura de solidificación de la formulación, con el fin de solidificar la formulación mientras está presente en el molde para formar un gránulo sólido.
8. Un método según la reivindicación 7, **caracterizado por que** el gránulo sólido se extrae del molde y se seca al vacío para obtener un comprimido sólido.

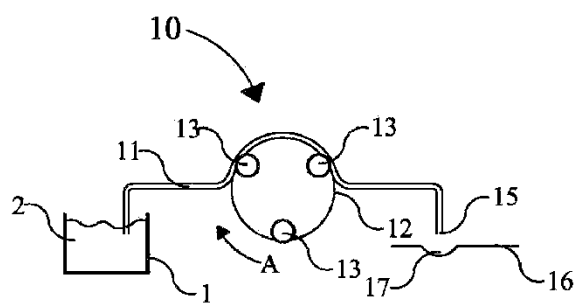


FIG. 1

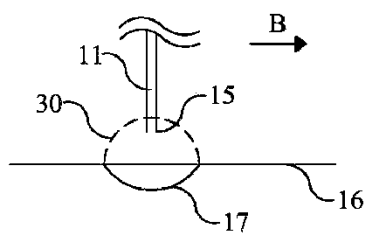


FIG. 2

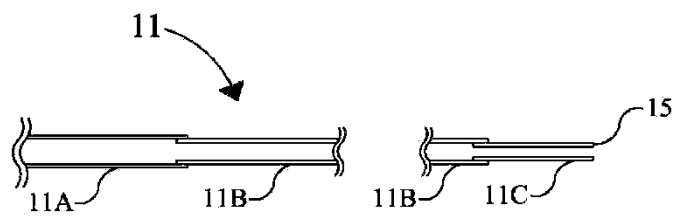


FIG. 3

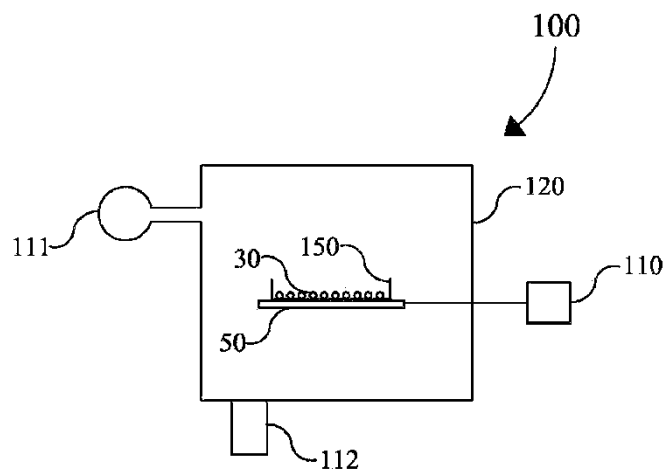
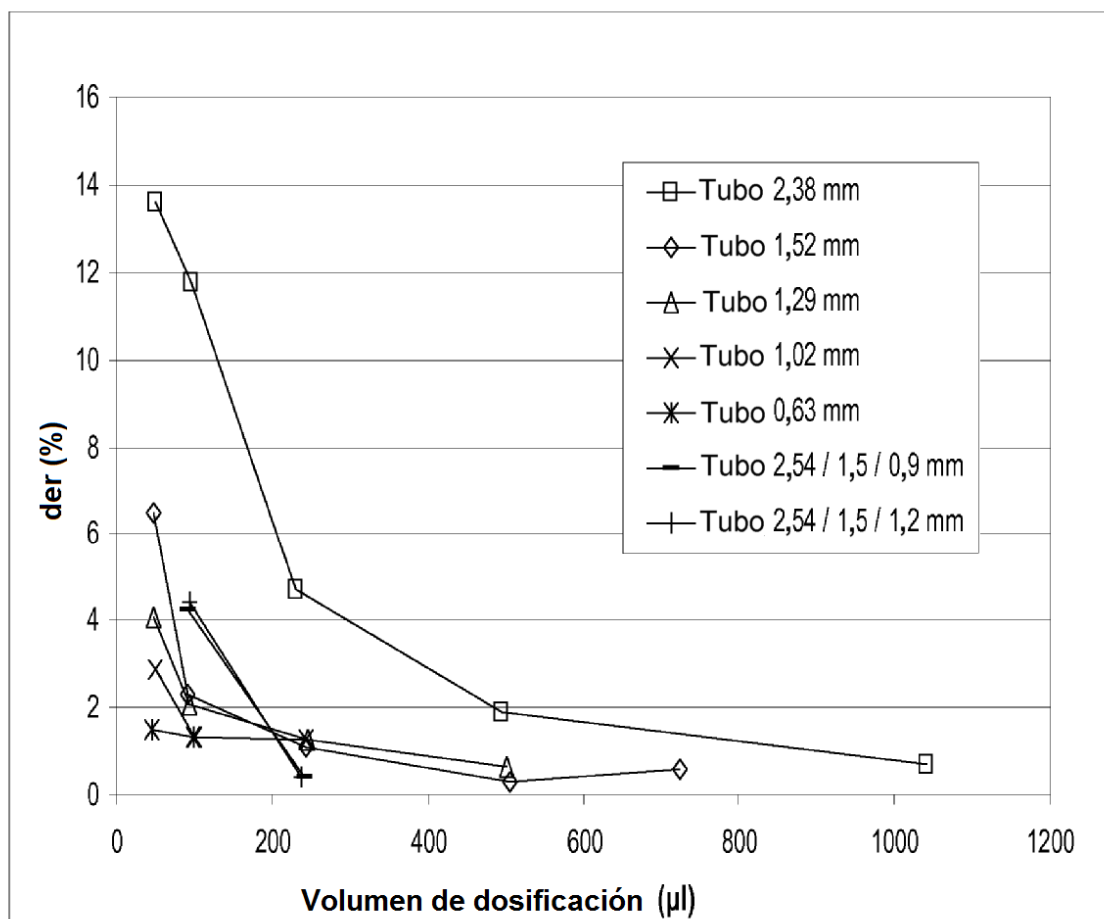


FIG. 4

**Fig. 5**