



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0044373

(51)^{2020.01} A61K 9/08; B01F 15/00; A61K 38/00

(13) B

(21) 1-2020-01499

(22) 17/09/2018

(86) PCT/EP2018/075034 17/09/2018

(87) WO 2019/053247 21/03/2019

(30) 17191652.1 18/09/2017 EP

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/03/2021 396A

(71) FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A. (CH)

Chemin de la Vergognausaz 50, 1162 Saint-Prex, Switzerland

(72) RÖNNBACK, Robert (FI); SAUNIER, Josselin (FR).

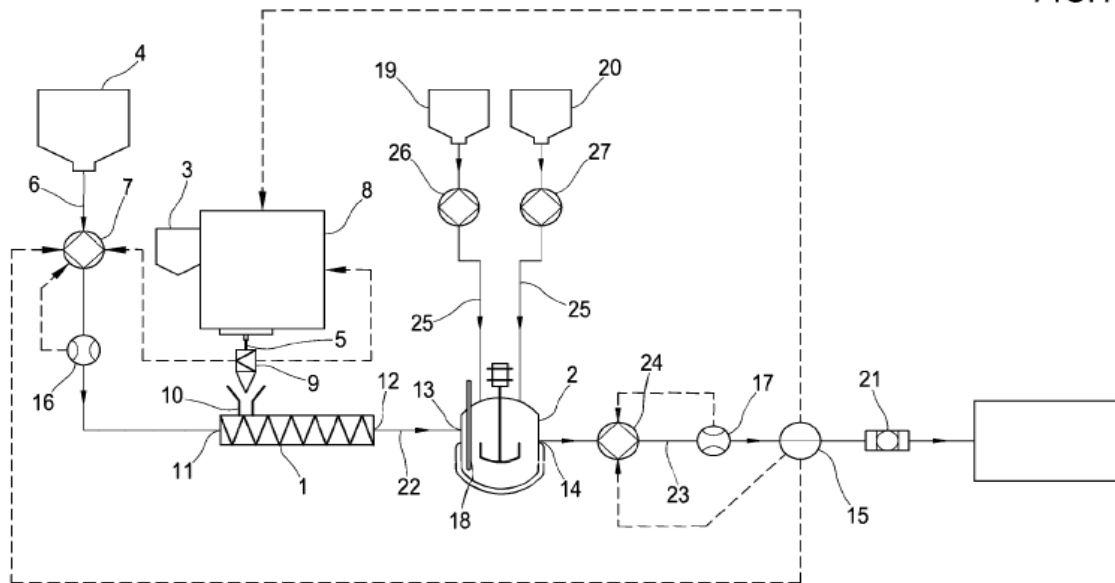
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) QUY TRÌNH VÀ THIẾT BỊ SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

(21) 1-2020-01499

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất liên tục được phẩm lỏng, quy trình bao gồm bố trí bộ phận trộn, cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn lỏng cho bộ phận trộn, vận hành bộ phận trộn nhờ đó trộn chất trị liệu và chất dẫn thành được phẩm lỏng, xả được phẩm vào bộ phận tích trữ.

FIG.1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất liên tục các dược phẩm lỏng, cụ thể là các dược phẩm chứa các dược chất công nghệ sinh học, cũng như thiết bị thích hợp để thực hiện quy trình đó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số dược phẩm được dùng cho bệnh nhân ở dạng các dược phẩm lỏng hoặc các dược phẩm có thể thu được bằng cách xử lý tiếp các dược phẩm lỏng (ví dụ, các dược phẩm được làm khô ở nhiệt độ thấp). Các dược phẩm này thường được thu bằng các quy trình sản xuất mà bao gồm bước trong đó chất trị liệu (sau đây còn gọi là “API” hoặc “hoạt chất”) được trộn với chất dẫn lỏng để thu được nồng độ API định trước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất liên tục các dược phẩm lỏng mà đảm bảo, ví dụ, việc kiểm soát nội dòng (thời gian thực) thích hợp đối với các đặc tính của sản phẩm, nhất là nồng độ API. Điều này là quan trọng để thu được dược phẩm (và các đơn vị dạng liều chứa dược phẩm này) có hàm lượng API hợp lý và chính xác theo thời gian. Bất kể các đặc tính nội tại của chất trị liệu xác định, việc đảm bảo tính đồng nhất thành phần thích hợp có thể là thử thách đặc biệt trong trường hợp các nồng độ API danh định thấp, như đối với các API hiệu nghiệm cao (còn gọi là HPAPI) trong đó ngay cả các biến động nhỏ về nồng độ API có thể gây ra các hậu quả nghiêm trọng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình như được xác định trên đây, mà đạt được thời gian ổn định chung thấp, tức là, trong đó thời gian giữa nguồn cấp chất trị liệu từ, ví dụ, nguồn chung và nguồn dự trữ dược phẩm cuối, là ngắn. Việc đạt thời gian ổn định thấp được coi là thuận lợi, ví dụ, cho điều chế các API không bền. Tương tự, quy trình có thời gian ổn định thấp thường có các khoảng thời gian khởi đầu và kết thúc nhanh hơn, khiến cho nó đặc biệt hấp dẫn đối với các mục đích R&D và/hoặc sản xuất thể tích nhỏ.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình như được xác định trên đây có quy mô nhỏ.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình như được xác định trên đây có mức phát thải và giới hạn sai số giảm so với các quy trình thông thường.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất thiết bị thích hợp để thực hiện quy trình như được xác định trên đây, ví dụ thiết bị có quy mô nhỏ. Lý tưởng là, thiết bị này có thể thích hợp để chạy quy trình cả ở quy mô phòng thí nghiệm và quy mô công nghiệp trong đó việc thiết kế quy trình quy mô lớn có thể thu được bằng cách điều chỉnh thời gian chạy hơn là quy mô của thiết bị này (ví dụ, kích thước các bộ phận của thiết bị).

Các mục đích này và các mục đích khác được giải quyết bằng quy trình, thiết bị và sử dụng như được xác định trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1 là sơ đồ khối minh họa quan hệ chức năng của hệ thống ống, máy và thành phần thiết bị hệ thống theo một phương án về quy trình được bộc lộ theo sáng chế trong đó quy trình được chạy trên cơ sở liên tục. Trên hình vẽ này, các đường liên tục xác nhận các bộ phận hệ thống ống mà vật liệu chảy qua. Các đường nét đứt xác nhận đầu ra của các hệ thống được kiểm soát bởi máy tính điển hình trong đó dữ liệu lấy ra từ máy/thành phần phía sau được sử dụng để kiểm soát hoạt động của máy/thành phần phía trước (theo hướng chảy được chỉ ra trên hình vẽ).

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, các khía cạnh khác nhau của sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn. Để cho ngắn gọn, các dấu hiệu xác định chỉ được bàn luận liên quan đến một khía cạnh. Tuy nhiên, hiểu rằng dấu hiệu này có thể áp dụng như nhau cho tất cả các khía cạnh khác mà có liên quan về mặt kỹ thuật.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bộc lộ quy trình sản xuất liên tục được phẩm lỏng, quy trình bao gồm các bước:

bổ trí nguồn cấp chất trị liệu và nguồn cấp chất dẫn lỏng,

pha chế chất trị liệu và chất dẫn lỏng từ các nguồn cấp tương ứng và cấp chúng vào bộ phận trộn 1, pha chế và cấp liệu đã nêu được thực hiện theo tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập,

vận hành bộ phận trộn 1 nhờ đó thu được dược phẩm lỏng có nồng độ chất trị liệu,

xả dược phẩm lỏng từ bộ phận trộn 1 vào bộ phận tích trữ 2, bộ phận tích trữ 2 được cấu hình sao cho thời gian ổn định bộ phận của dược phẩm lỏng ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu,

xả dược phẩm lỏng từ bộ phận tích trữ 2 và xử lý dược phẩm này.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ số ít “một” có nghĩa là một hoặc nhiều.

Trừ khi có quy định khác, các trạng thái của vật chất – ví dụ, bất kể dạng lỏng hay rắn – được đánh giá ở nhiệt độ và áp suất môi trường tiêu chuẩn, ví dụ, ở khoảng 25°C và khoảng 1 bar.

Trừ khi có quy định khác, chế phẩm là “dược phẩm” bất cứ khi nào nó bao gồm chất trị liệu. Chất trị liệu là chất đã biết để, hoặc đơn giản là đưa ra để, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở người hoặc động vật và chất bất kỳ mà có thể được dùng cho người hoặc động vật nhằm chẩn đoán y khoa hoặc nhằm phục hồi, hiệu chỉnh hoặc biến đổi các chức năng sinh lý ở người hoặc ở động vật. Các dạng kết hợp của các chất trị liệu là có thể có. Chất trị liệu có thể bao gồm hóa chất (còn gọi là “phân tử nhỏ”) và/hoặc các chất trị liệu công nghệ sinh học như peptit, protein và kháng thể. Chất trị liệu công nghệ sinh học điển hình là peptit hoặc protein. Chất trị liệu có thể ở trạng thái rắn hoặc lỏng. Ví dụ, nó có thể ở dạng bột rời hoặc hạt. Khi ở dạng rắn, các chất trị liệu có thể là ở dạng tinh thể hoặc vô định hình. Các chất trị liệu mà là chất lỏng ở nhiệt độ và áp suất môi trường có thể được pha chế ở dạng rắn nếu được xử lý thích hợp. Trong trường hợp này, chất trị liệu có thể được kết đông sơ bộ trước khi được cấp cho bộ phận pha chế.

Về chất dẫn lỏng xác định, các chất trị liệu thích hợp có thể có độ tan bất kỳ. Ví dụ, các chất có thể có độ tan được xác định là từ “tan” đến “thực sự không tan”, hoặc từ “ít tan” đến “thực sự không tan”, như từ “ít tan” đến “thực sự không tan” hoặc từ “rất ít tan” đến “thực sự không tan”, theo USP 26, NF 21 2003. Độ tan có thể được thử nghiệm theo quy trình và bằng cách sử dụng thiết bị như được xác định trong Ph. Eur. 9th Ed. 5.11. Phân đặc tính trong các chuyên khảo.

Trên cơ sở độ tan của (các) hoạt chất được chọn trong chất dẫn lỏng được chọn, dược phẩm theo sáng chế có thể là ở dạng dung dịch hoặc huyền phù. Việc xử lý tiếp dược phẩm lỏng có thể làm thay đổi dạng vật lý của nó khi xả từ bộ phận tích trữ và, ví

dự, làm cho nó hóa rắn (ví dụ, bằng cách làm khô ở nhiệt độ thấp). Đây có thể là trường hợp của dược phẩm dự tính để hoàn nguyên huyền phù dùng ngay.

Nếu nhiều hơn một chất trị liệu được sử dụng, mỗi chất có thể có độ tan khác biệt trong chất dẫn lỏng được chọn, và/hoặc dạng vật lý khác biệt khi được cấp cho quy trình.

Chất dẫn lỏng thường chứa các chất lỏng được dụng như nước và/hoặc các dung môi khác, tốt hơn là nước. Nước có thể là loại nước tinh khiết bất kỳ của chuyên khảo USP29, ví dụ, nước dùng cho dược phẩm, nước cất hoặc nước dùng cho thuốc tiêm vô trùng. Chất dẫn lỏng có thể bao gồm nước với lượng lớn hơn khoảng 50%, ví dụ, 60% hoặc 70% trọng lượng so với trọng lượng của mẫu đơn vị của chất dẫn. Chất dẫn lỏng có thể căn bản gồm nước.

Chất dẫn lỏng có thể còn bao gồm các tá dược được dụng thường được sử dụng để sản xuất dược phẩm lỏng. Ví dụ, chất dẫn có thể bao gồm tá dược được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm, chất đẳng trương (ví dụ, chất thẩm thấu), chất hòa tan, chất ổn định, chất chống oxy hóa và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ định tính về chất dẫn lỏng là như sau:

- Chất chống oxy hóa, như L-methionin,
- Chất đệm, như axit succinic,
- Chất đẳng trương như manitol,
- Chất điều chỉnh pH như natri hydroxit, và
- Nước, như nước dùng để tiêm.

Ví dụ định tính khác về chất dẫn lỏng là như sau:

- Chất đẳng trương như manitol,
- Chất điều chỉnh pH như axit clohydric, và
- Nước, như nước dùng để tiêm.

Tất cả các thành phần có thể được sử dụng thuộc loại USP.

Quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này là thích hợp để thu được các dược phẩm lỏng mà chứa lớn hơn khoảng 0,05 mg/mL, ví dụ, giữa khoảng 0,1 mg/mL và khoảng 7,5 mg/mL chất trị liệu trên đơn vị thể tích của dược phẩm.

Quy trình được bộc lộ theo sáng chế được chạy trên cơ sở liên tục, ngược với kỹ thuật sản xuất mẻ thông thường. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “quy trình liên tục” bao gồm cả các sơ đồ liên tục và bán liên tục, tốt hơn là nó chỉ sơ đồ liên tục. Các đặc tính của sơ đồ sản xuất liên tục và theo mẻ là đã biết trong lĩnh vực được. Ví dụ, liên quan đến sản xuất theo mẻ, tần số của các khoảng nghỉ giữa các giai đoạn xử lý khác nhau là không có trong trường hợp thiết kế sản xuất liên tục. Quy trình được bộc lộ theo sáng chế có thể là tự động hóa. Tự động hóa dây truyền xử lý là thuận lợi do nó làm giảm sự can thiệp của con người và giới hạn sai số sản xuất.

Việc chuyển quy trình sản xuất theo mẻ sang liên tục có thể là thử thách đặc biệt, nhất là đối với dược phẩm, do các tiêu chuẩn chất lượng và tính an toàn cần đạt được trong lĩnh vực này. Trong trường hợp sản xuất các dược phẩm lỏng (hoặc dược phẩm thu được bằng cách xử lý các dược phẩm lỏng), một trong các thử thách chính là cần chuẩn hóa (và còn có thể ngăn ngừa) các biến động - ví dụ, các đỉnh dương hoặc âm - về nồng độ của chất trị liệu theo thời gian. Sáng chế bộc lộ giải pháp để thu được quy trình sản xuất dược phẩm lỏng được kiểm soát hữu hiệu và đầy đủ mà tránh được vấn đề này trong khi thu lợi từ các ưu điểm thường liên quan đến các kỹ thuật sản xuất liên tục. Mặc dù nói chung, việc đạt và duy trì nồng độ đích định trước của chất trị liệu trong dược phẩm được tin là nhờ thiết kế quy trình lõi trong đó bộ phận trộn được ghép nối phía sau bộ phận tích trữ và còn sự có mặt của các dấu hiệu tùy chọn khác tác động hội tụ lên việc ngăn ngừa và chuẩn hóa các biến động về nồng độ của chất trị liệu theo thời gian. Nhờ các đặc tính của nó, quy trình theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều chế hoạt chất dược hiệu nghiệm cao (còn gọi là HPAPI), tức là, các hợp chất thường được sử dụng với lượng rất thấp và ngay cả các biến động nhỏ của nồng độ có thể có tác động lớn đến tính an toàn và chất lượng của dược phẩm.

Thời gian ổn định (RT) của quy trình là thông số quan trọng đã biết của thiết bị và quy trình thường được sử dụng trong các quy trình sản xuất để xác định khoảng thời gian chất rắn hoặc chất lỏng vẫn ở lại, hoặc chảy qua một hoặc nhiều bộ phận xử lý trong quy trình liên tục. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "thời gian ổn định" có nghĩa thông thường và chỉ thời lượng dược phẩm lỏng ở lại hoặc chảy trong bộ phận xác định hoặc thiết bị, ví dụ, thời gian ổn định của dược phẩm lỏng trong bộ phận trộn, hoặc thời gian ổn định của dược phẩm lỏng trong bộ phận tích trữ. Thời gian ổn định chung

của được phẩm lỏng là sự kết hợp của toàn bộ thời gian ổn định cụ thể riêng phần trong bộ phận/thiết bị. Trừ khi có quy định khác, RT được đề cập trong sáng chế là RT trung bình. RT của bộ phận nhất định được tin là phụ thuộc vào cả hai thông số thể tích và quy trình của bộ phận. Cụ thể, mặc dù nói chung, tin rằng thể tích của bộ phận ảnh hưởng đến RT trung bình, trong khi các thông số quy trình ảnh hưởng đến sự phân bố RT (tức là, RT thay đổi như thế nào quanh giá trị trung bình). Nói đơn giản hơn, các thông số quy trình là bằng nhau, RT của bộ phận nhất định phụ thuộc vào các thông số vật liệu ảnh hưởng đến thể tích của bộ phận, nhất là kích thước của bộ phận. Trong trường hợp thùng tích trữ, hình học của nó là khá đơn giản, kích thước của bộ phận có thể được coi là bằng thể tích của nó nhờ đó là thông số chính xác định thời gian ổn định trong thùng của được phẩm lỏng.

Các nguồn cấp chất trị liệu và chất dẫn lỏng có thể là ban đầu được chứa trong các bộ phận pha chế 3 và 4, như các nguồn chứa (ví dụ, phễu nạp liệu dùng cho chất trị liệu và thùng dùng cho chất dẫn lỏng) được nối thông với bộ phận trộn 1 qua bộ phận vận chuyển 5 và 6. Việc nạp của các bộ phận pha chế 3 và 4 theo kỹ thuật “làm đầy lại” đã biết cho phép chạy quy trình một cách liên tục mà không dừng quy trình khi nguồn cấp kết thúc.

Khi được pha chế từ các bộ phận pha chế tương ứng 3 và 4, các nguồn cấp chất trị liệu và chất dẫn lỏng có thể được cấp liệu cho, và được trộn bên trong, bộ phận trộn 1. Theo cách khác, chúng có thể được trộn phía trước, như ngay phía trước, bộ phận trộn 1. Nhằm tránh các vấn đề phát sinh về tính ổn định, tốt hơn nếu chất trị liệu và chất dẫn lỏng không tiếp xúc trước khi được cấp liệu cho bộ phận trộn 1.

Việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn lỏng từ các nguồn cấp tương ứng được thực hiện liên tục theo tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian. Trừ khi có quy định khác, tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian có nghĩa là lượng (tốt hơn là được biểu diễn theo trọng lượng) chất trị liệu và lượng (tốt hơn là được biểu diễn theo thể tích) chất dẫn lỏng mà được pha chế từ các nguồn cấp tương ứng và được cấp vào bộ phận trộn 1 tương ứng với các giá trị định trước để đạt được kết quả định tính và/hoặc định lượng mong muốn, thường là nồng độ đích, và vẫn ổn định trên đơn vị thời gian (ví dụ, phút hoặc giờ).

Tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian có thể thu được bằng cách pha chế và cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn dưới dạng dòng ổn định. Đối với chất trị liệu, tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian có thể theo cách khác thu được bằng cách pha chế và cấp liệu chất trị liệu này theo các lượng nhỏ khác biệt về mặt vật lý, tức là, theo tần số. Các thông số tần số có thể thay đổi theo thời gian với điều kiện tỷ lệ thu được vẫn như được định trước và ổn định theo thời gian.

Tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập. Điều này có nghĩa là quy trình được bộc lộ theo sáng chế bao gồm khả năng điều chỉnh độc lập việc pha chế mỗi một trong hai chất này bằng cách tác động lên các bộ phận pha chế tương ứng 3 và 4 qua các tín hiệu khởi động cụ thể được tạo ra bằng các bộ/dụng cụ tùy chọn mà có thể được sử dụng kết hợp với bộ phận tích trữ 2 để hội tụ chuẩn hóa và ngăn ngừa các biến động về nồng độ của dược phẩm lỏng.

Các tỷ lệ hợp lý đối với chất trị liệu có thể là từ 0,03 g/h đến 45 g/h. Các tỷ lệ hợp lý đối với chất dẫn lỏng có thể là từ 0,6L/h đến 12L/h. Các tỷ lệ này là thích hợp để đạt được nhiều khoảng nồng độ, nhất là các khoảng nồng độ thường cần cho hầu hết các dược phẩm. Đối với các ứng dụng nhất định (ngoại trừ các dược phẩm bao gồm các chất trị liệu sinh học), nhất là ở quy mô công nghiệp, tỷ lệ chất trị liệu có thể lên đến 36 kg/h. Tuy nhiên, tỷ lệ rất cao này là không được ưu tiên dùng cho dược phẩm và cần đến việc điều chỉnh kích thước của các bộ phận của thiết bị, đây không phải là lựa chọn mong muốn.

Ví dụ, các dược phẩm lỏng có thể được sản xuất theo quy trình được bộc lộ theo sáng chế bằng cách pha chế và cấp liệu chất trị liệu ở tỷ lệ 0,06 g/h hoặc tỷ lệ 9 g/h. Ví dụ về các tỷ lệ thích hợp đối với chất dẫn lỏng có thể nằm trong khoảng từ 0,6 l/h đến 1,2 l/h. Các tổ hợp tỷ lệ chất rắn và chất lỏng trên đây có thể dẫn đến các nồng độ 0,1 mg/ml và 7,5mg/mL.

Việc pha chế chất trị liệu có thể bao gồm định liều vi lượng chất này. Việc này có thể đạt được bằng cách sử dụng bộ phận pha chế 3 bao gồm bộ (dụng cụ) định liều vi lượng 8. Các dụng cụ định liều vi lượng là các hệ thống đã biết cho phép pha chế liên tục hoặc lặp lại (“một lần”) rất hợp lý và chính xác lượng rất nhỏ của chất lỏng hoặc chất rắn. Thông thường, chúng có khả năng pha chế lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 miligam (mg), ví dụ, nhỏ hơn 20 mg trong thời gian 2 giây hoặc thời gian dài hơn trong

trường hợp chất rắn. Thông thường, các dụng cụ định liều vi lượng pha chế lượng chất xác định chứa dưới dạng nguồn cấp chung trong nguồn cấp phía trước.

Ví dụ về dụng cụ định liều vi lượng 8 thích hợp đối với các chất trị liệu rắn là bộ phận pha chế bằng hệ thống truyền chân không và bộ phận pha chế chuyển hệ thống khuấy. Các dụng cụ định liều vi lượng hợp lý cao và chính xác cao là có bán trên thị trường, ví dụ, dùng để nạp vào lọ, nạp vào viên nang, nạp vào chất nền viên nén.

Bộ phận pha chế chuyển hệ thống khuấy là thích hợp để pha chế liên tục chất trị liệu. Do đó, việc cấp liệu và pha chế liên tục chất trị liệu có thể bao gồm khuấy chất trị liệu bên trong bộ phận pha chế (3) và đẩy liên tục chất trị liệu ra khỏi bộ phận pha chế (3). Việc đẩy ra này có thể là chủ động hoặc thụ động (ví dụ, nhờ trọng lực).

Việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu tùy ý bao gồm cân đo nội dòng chất này, ví dụ, qua việc sử dụng hệ thống cân đo độ ẩm của chất trị liệu 9, như hệ thống cân đo vi sóng, hoặc việc sử dụng hệ thống cân đo hao hụt trọng lượng. Lựa chọn này là đặc biệt thuận lợi khi được kết hợp với việc sử dụng định liều vi lượng.

Cân đo nội dòng cải thiện việc kiểm soát độ ổn định theo thời gian của tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian do nó cho phép ngăn ngừa các biến động về nồng độ của chất trị liệu. Việc ngăn ngừa và chuẩn hóa các biến động tác động hội tụ để duy trì nồng độ ổn định trong dược phẩm lỏng cuối.

Cân đo nội dòng chất trị liệu có thể bao gồm đo độ ẩm của chất trị liệu. Về mặt hiệu quả, sự có mặt của nước trong chất trị liệu (ví dụ, độ ẩm của chất trị liệu) có thể thay đổi theo thời gian. Tiếp theo, điều này có thể biến đổi lượng chất được cấp liệu cho bộ phận trộn trên đơn vị thời gian và cuối cùng nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm. Do đó, cân đo nội dòng chất trị liệu có thể bao gồm tiếp nhận nội dòng các phổ vi sóng của chất trị liệu trước khi chất trị liệu được trộn với chất dẫn, ví dụ, trước khi nó được cấp liệu vào bộ phận trộn 1, như khi chất trị liệu ở trong bộ phận vận chuyển 5 nối thông bộ phận pha chế chất trị liệu 3 với bộ phận trộn 1, và chuyển các phổ này thành khối lượng và hàm lượng nước. Bộ điều khiển khai thác các vi sóng, như hệ thống cân đo vi sóng 9, là có bán trên thị trường.

Do đó, việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn lỏng có thể bao gồm thu nhận nội dòng các phổ vi sóng thích hợp để đo khối lượng và độ ẩm của chất trị liệu đã

pha chế, xuất dữ liệu thể hiện khối lượng và hàm lượng nước đã đo bị sụt giảm, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng, và bằng cách sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động các tỷ lệ pha chế và cấp liệu của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng. Theo các cách này có thể phục hồi kết quả định tính và/hoặc định lượng mong muốn (ví dụ, nồng độ cuối đích của dược phẩm lỏng) trên cơ sở đó các tỷ lệ pha chế và cấp liệu được định trước. Ví dụ, tín hiệu được tạo ra có thể được chuyển đến bộ khởi động giải phóng được liên kết hoạt động với các bộ phận pha chế chất trị liệu và chất dẫn lỏng 3 và 4, để duy trì tỷ lệ giữa chất trị liệu và chất dẫn lỏng cấp cho bộ phận trộn 1 ổn định theo thời gian. Việc kiểm soát “hồi tiếp” thu được qua cân đo nội dòng còn làm giảm nguy cơ các biến động về tính an toàn và chất lượng của dược phẩm lỏng.

Cân đo nội dòng chất trị liệu có thể bao gồm đo hao hụt trọng lượng của nguồn cấp tương ứng (ví dụ, bộ phận pha chế chuyên dụng (3)) trong quá trình pha chế chất trị liệu. Điều này đặc biệt thuận lợi khi pha chế liên tục chất trị liệu. Bộ điều khiển khai thác hao hụt trọng lượng là có bán trên thị trường.

Đo hao hụt trọng lượng có thể được bổ sung, hoặc là cách khác để đo độ ẩm của chất trị liệu.

Do đó, việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn lỏng có thể bao gồm khuấy chất trị liệu bên trong bộ phận pha chế (3), pha chế liên tục chất trị liệu từ bộ phận pha chế (3) – ví dụ, đẩy liên tục chất trị liệu ra khỏi bộ phận pha chế (3) – và đo hao hụt trọng lượng của bộ phận pha chế (3). Đo hao hụt trọng lượng có thể còn bao gồm xuất dữ liệu thể hiện khối lượng đo được bị sụt giảm, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động pha chế và cấp liệu chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng. Đối với chất trị liệu, việc này có thể được thực hiện bằng cách điều chỉnh việc khuấy, ví dụ, bằng cách điều chỉnh tốc độ khuấy và/hoặc điều chỉnh lượng đẩy ra khỏi bộ phận pha chế (3). Ví dụ, chất trị liệu có thể được đẩy qua cửa xả có đường kính thay đổi được nằm ở, ví dụ, phần dưới của bộ phận pha chế (3) và kích thước lỗ của nó có thể được biến đổi trong quy trình dưới dạng hàm của dữ liệu theo hao hụt trọng lượng.

Việc trộn có thể là trộn tĩnh hoặc trộn động, tốt hơn là trộn động. Các thiết bị để trộn tĩnh hoặc trộn động là đã biết. Đặc biệt thích hợp là các thiết bị trộn đã được sử dụng trong lĩnh vực hóa chất tinh chế. Ví dụ về thiết bị này là thiết bị trộn chứa trục vít (ví dụ, máy trộn trục vít), ống trộn và bình trộn. Ví dụ, bộ phận trộn 1 có thể là máy trộn trục vít.

Bộ phận trộn 1 có thể chứa ít nhất cửa cấp liệu như ít nhất hai cửa cấp liệu 10 và 11, qua đó chất trị liệu và chất dẫn lỏng đi vào bộ phận trộn 1, buồng trộn trong đó chất trị liệu và chất dẫn lỏng được trộn đều, và cửa xả 12 qua đó được phẩm lỏng đi ra khỏi bộ phận 1. Theo một số phương án, bộ phận trộn 1 không chứa bất kỳ cơ cấu chấp hành trộn. Theo các phương án này, việc trộn hỗn hợp mong muốn gồm chất trị liệu và chất dẫn có thể đạt được nhờ, ví dụ, trộn xoáy, trộn rung hoặc trộn tĩnh. Theo các phương án khác, giống như các máy trộn trục vít, bộ phận trộn 1 bao gồm cơ cấu chấp hành trộn, ví dụ, trục vít, góp phần trộn chất trị liệu và chất dẫn.

Các máy trộn trục vít thích hợp có thể là các máy trộn được sử dụng phổ biến trong chế biến thực phẩm hoặc xử lý polyme. Các máy trộn trục vít cũng được sử dụng trong lĩnh vực được đề thu được các được phẩm rắn, ví dụ, để phân tán chất trị liệu rắn với chất nền polyme rắn hoặc để tạo hạt tá được dạng bột. Ví dụ, máy trộn trục vít mà có thể được sử dụng trong quy trình theo sáng chế là máy trộn trục vít được thương mại hóa dùng cho ép đùn nóng chảy (HME). Các máy trộn trục vít thuộc loại này là có bán trên thị trường (dùng cho các ứng dụng khác với các ứng dụng dự tính trong bản mô tả này) từ các nhà sản xuất khác nhau và thường bao gồm thùng chứa ít nhất một trục vít quay (ví dụ, hai trục vít quay đôi) vận chuyển tiếp liệu xuống thùng. Ví dụ, các máy trộn trục vít thích hợp bao gồm các phần riêng biệt sau:

- phần tải (buồng trộn), bao gồm thùng và ít nhất một trục vít quay vận chuyển và trộn vật liệu đã cấp, (các) trục vít quay được bố trí để quay dọc theo trục dọc chính của thùng;
- cửa cấp liệu, như ít nhất hai cửa cấp liệu, qua đó vật liệu (trong trường hợp của sáng chế là chất trị liệu và chất dẫn lỏng) đi vào thùng, và
- cửa xả qua đó vật liệu đã xử lý (trong trường hợp này là được phẩm lỏng) đi ra khỏi máy trộn trục vít.

Cửa cấp liệu thường nằm ở đầu gần của thùng trong khi cửa xả nằm ở đầu xa của thùng. Định nghĩa về đầu gần và đầu xa sẽ được hiểu rõ khi tham chiếu đến hướng trong đó vật liệu đã cấp được vận chuyển bên trong thùng bởi trục vít quay. Theo quy ước này, đầu gần của thùng gần hơn với điểm trong đó vật liệu được cấp vào thùng trong khi đầu xa gần hơn với điểm trong đó được phẩm rời khỏi thùng. Máy trộn trục vít có thể bao gồm các cửa nạp chuyên dụng 10 và 11 đối với chất trị liệu và chất dẫn. Trong trường hợp này, chất trị liệu và chất dẫn chỉ tiếp xúc bên trong bộ phận trộn 1 và các cửa nạp

tương ứng **10** và **11** được nối thông với chất trị liệu và các nguồn cấp chất dẫn lỏng, ví dụ, với các bộ phận pha chế tương ứng **3** và **4**, qua bộ phận vận chuyển **5** và **6**. Theo cách khác, máy trộn trực vít có thể bao gồm một cửa cấp liệu duy nhất. Trong trường hợp này, bộ phận trộn còn bao gồm thùng trộn sơ bộ trong đó chất trị liệu và chất dẫn lỏng tiếp xúc trước khi đi vào thùng máy trộn trực vít và được nối thông với cửa cấp liệu qua bộ phận vận chuyển.

Khi chất trị liệu và chất dẫn lỏng được cấp cho thùng máy trộn trực vít, việc trộn đồng nhất chúng cũng như việc làm ướt và hòa tan hữu hiệu chất trị liệu vào chất dẫn xảy ra một cách có kiểm soát (tức là, tái sinh được và lặp lại được) trong khi chất trị liệu và chất dẫn lỏng được chuyển xuống thùng nhờ ít nhất một trục vít quay đến cửa xả.

Các máy trộn trực vít thích hợp là có bán trên thị trường, ví dụ, từ Three-Tec GmbH và Thermo Fisher Scientific.

Chiều dài và thể tích của trục vít quay được chọn một cách thuận lợi để đạt được thời gian ổn định (RT) của bộ phận trộn ít nhất khoảng 5 giây, ví dụ, ít nhất 10 giây. Thời gian ổn định trung bình này được coi là đủ để làm ướt hầu hết các dạng kết hợp của các chất trị liệu và chất dẫn lỏng, đáng chú ý nếu chất dẫn lỏng chứa nước, khi các tỷ lệ trên đây là thích hợp. Ví dụ, thời gian ổn định có thể thu được bằng cách vận hành trục vít đôi có đường kính 12 mm ở 50-250 rpm (vòng/phút). Nếu cần thời gian ổn định dài hơn để thu được mức độ ướt thích hợp, ví dụ, do các đặc tính của chất trị liệu hoặc chất dẫn hoặc việc sử dụng các tỷ lệ đặc biệt cao đối với chất trị liệu, chiều dài và thể tích trục vít có thể được tăng dần đến khi đạt được kết quả mong muốn. Việc điều chỉnh các thông số quy trình như cách trong đó trục vít được vận hành (ví dụ, số vòng quay/phút của trục vít), cho phép điều biến sự phân bố của RT.

Theo một phương án, quy trình được bộc lộ theo sáng chế bao gồm các bước sau:

bố trí nguồn cấp chất trị liệu và chất dẫn lỏng, các nguồn cấp được chứa trong các bộ phận pha chế chuyên dụng **3** và **4**,

pha chế chất trị liệu và chất dẫn lỏng từ các nguồn cấp tương ứng và cấp chúng vào máy trộn trực vít **1**, ví dụ, nhờ bộ phận vận chuyển **5** và **6** nối thông các bộ phận pha chế tương ứng **3** và **4** và máy trộn trực vít **1**, pha chế và cấp liệu đã nêu được thực hiện theo tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập (ví dụ, qua việc sử dụng lưu lượng kế kiểm soát hoạt

động và/hoặc bộ định liều vi lượng như được bộc lộ trong bản mô tả này), máy trộn trực vít 1 bao gồm thùng và ít nhất một trục vít được bố trí bên trong thùng và quay dọc theo trục giữa của thùng, ít nhất cửa cấp liệu 10 và 11 ở đầu gần của thùng và cửa xả 12 ở đầu xa, đối diện của thùng,

vận hành trục vít để trộn chất trị liệu và chất dẫn nhờ đó thu được dược phẩm lỏng trong khi chuyển chất trị liệu và chất dẫn xuống thùng đến cửa xả 12, được phẩm đã nêu có nồng độ chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ cửa xả 12 của thùng vào bộ phận tích trữ 2, bộ phận tích trữ 2 được cấu hình sao cho thời gian ổn định bộ phận của dược phẩm lỏng ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ bộ phận tích trữ 2 (ví dụ, qua việc sử dụng lưu lượng kế kiểm soát hoạt động như được bộc lộ trong bản mô tả này) và xử lý dược phẩm này.

Giống như đối với phương án khác bất kỳ của sáng chế, có thể kết hợp sử dụng máy trộn trực vít làm bộ phận trộn 1 với hệ thống định liều vi lượng 8 và/hoặc hệ thống cân đo nội dòng 9 đối với chất trị liệu. Việc chọn cả định liều vi lượng và cân đo nội dòng là được ưu tiên.

Từ bộ phận trộn 1, dược phẩm lỏng được xả bên trong bộ phận tích trữ 2. Ví dụ, cửa xả 12 của máy trộn trực vít được nối thông với cửa nạp 13 của bộ phận tích trữ 2. Thông thường, bộ phận tích trữ 2 là thùng. Theo sáng chế, bộ phận tích trữ 2 được cấu hình để thu được thời gian ổn định của dược phẩm lỏng mà ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu. Việc này được thực hiện bằng cách cấu hình bộ phận tích trữ để dược phẩm lỏng được giữ lại bên trong bộ phận tích trữ trong thời gian thích hợp để chuẩn hóa nồng độ chất trị liệu của nó.

Đối với tỷ lệ pha chế và cấp liệu định trước nhất định, nồng độ của dược phẩm lỏng khi ra khỏi bộ phận trộn có thể không tương ứng với dược phẩm đích. Nói cách khác, khi dược phẩm được xả từ bộ phận trộn 1, nồng độ của nó có thể thể hiện các biến động quanh nồng độ đích. Điều này có thể liên quan đến các thông số quy trình và vật liệu như hình học được chọn của bộ phận trộn 1 (bao gồm cơ chế trộn của nó cũng như sự có mặt, cấu trúc và các thông số vận hành của cơ cấu chấp hành trộn) hoặc các hiện

tương tác động đến độ tan của chất trị liệu được chọn vào chất dẫn lỏng được chọn như độ ẩm và nhiệt độ của các bước pha chế, cấp liệu và trộn.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự có mặt của bộ phận tích trữ **2** như được bộc lộ trong bản mô tả này là giải pháp cho vấn đề biến động về nồng độ của dược phẩm lỏng khi ra khỏi bộ phận trộn **1**. Việc chọn bộ phận tích trữ **2** cần tạo ra lượng lớn dược phẩm lỏng mà, khi bộ phận tích trữ **2** được cấu hình hợp lý, cho phép chuẩn hóa các đỉnh nồng độ âm và dương có thể có được tạo ra trong bộ phận trộn **1** hoặc phía trước, ví dụ, sau khi làm ướt không hoàn toàn hoặc hòa tan chất trị liệu. Nếu dược phẩm lỏng xả từ bộ phận trộn **1** được xử lý tức thì, ví dụ, thành các liều đơn (ví dụ, được nạp vào bơm tiêm, ống, lọ, ampun hoặc được làm khô ở nhiệt độ thấp), nguy cơ một trong số các liều này chứa đỉnh nồng độ dương hoặc âm có thể cao hơn. Nguy cơ này được làm giảm và có khả năng được trung hòa bởi tác dụng pha loãng có được nhờ việc sử dụng bộ phận tích trữ **2**.

Do đó, dược phẩm lỏng được giữ lại bên trong bộ phận tích trữ **2** để có thời gian ổn định thích hợp để chuẩn hóa nồng độ của nó. Bộ phận tích trữ có thể được cấu hình cho mục đích này bằng cách điều chỉnh thể tích của nó. Việc điều chỉnh các thông số quy trình như vị trí của cửa nạp **13** qua đó dược phẩm lỏng xả từ bộ phận trộn **1** đi vào bộ phận tích trữ và vị trí của cửa xả **14** qua đó dược phẩm được xả từ bộ phận **2**, cho phép điều biến sự phân bố của RT.

Quy trình được bộc lộ theo sáng chế có thể bao gồm các bước tùy chọn khác để tối ưu hóa việc sản xuất dược phẩm lỏng cuối.

Ví dụ, quy trình có thể bao gồm bước xả dược phẩm từ bộ phận tích trữ **2** và kiểm soát nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm lỏng được xả. Việc kiểm soát có thể được tác động qua các cách thông thường như các kỹ thuật gián tiếp không phân hủy, ví dụ, chiếu UV và NIR, RAMAN. Trong trường hợp UV, dược phẩm lỏng được kiểm tra bằng cách sử dụng một hoặc nhiều bước sóng thích hợp để định lượng chất trị liệu và/hoặc lượng tá dược trong dược phẩm. Bộ điều khiển **15** khai thác các kỹ thuật này là có bán trên thị trường. Kiểm soát nồng độ của chất trị liệu có thể bao gồm định lượng nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm, xuất dữ liệu thể hiện nồng độ đo được, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động các tỷ lệ pha chế và cấp liệu của chất trị liệu hoặc chất dẫn lỏng để duy trì tỷ lệ giữa chất trị liệu và

chất dẫn lỏng cấp cho bộ phận trộn 1 ổn định theo thời gian. Điều chỉnh tỷ lệ cấp liệu chất dẫn lỏng có thể được thực hiện nhờ lưu lượng kế 16 kiểm soát bơm 7. Giống như đối với cân đo nội dòng, dấu hiệu này cho phép kiểm soát “hồi tiếp” tùy chọn đối với các thành phần được phẩm nhằm tránh và nhanh chóng hiệu chỉnh các biến động về nồng độ đích của chất trị liệu. Bước kiểm soát có thể còn bao gồm làm lệch ngoại tuyến tạm thời được phẩm lỏng xả từ bộ phận tích trữ 2. Làm lệch ngoại tuyến có thể kéo dài trong thời gian đủ để chuẩn hóa nồng độ đích mong muốn. Làm lệch có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng lưu lượng kế ba chiều 17, mà kiểm soát bơm 24, được bố trí phía trước bộ điều khiển 15 để kiểm soát nồng độ của chất trị liệu và phía sau bộ phận tích trữ.

Quy trình có thể còn bao gồm bước giám sát độ pH của dược phẩm lỏng sau khi dược phẩm lỏng được xả từ bộ phận trộn 1. Việc giám sát có thể được thực hiện qua bất kỳ dụng cụ giám sát độ pH có bán trên thị trường như dụng cụ đo độ pH 18. Việc giám sát độ pH có thể còn bao gồm điều chỉnh độ pH của dược phẩm trong trường hợp độ pH này lệch khỏi độ pH đích dự tính. Trong trường hợp này, dụng cụ giám sát độ pH là tổ hợp bao gồm dụng cụ đo độ pH 18 hoặc dụng cụ tương đương và các nguồn chứa chuyên dụng 19 và 20 chứa nguồn cấp bazơ và/hoặc axit. Dụng cụ giám sát độ pH có thể là một phần của (tức là, được tích hợp với) bộ phận tích trữ 2. Bước giám sát độ pH có thể bao gồm đo độ pH của dược phẩm lỏng, xuất dữ liệu thể hiện giá trị pH đo được, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động độ pH nếu cần, ví dụ, bằng cách chuyển tín hiệu này cho bộ khởi động giải phóng được liên kết hoạt động với các nguồn chứa axit và/hoặc bazơ chuyên dụng 19 và 20. Để đáp ứng tín hiệu, các nguồn 19 và 20 có thể giải phóng lượng định trước của nguồn cấp axit và/hoặc bazơ đã nêu và chuyển nó đến dược phẩm lỏng để phục hồi độ pH đích mong muốn.

Quy trình có thể còn bao gồm bước điều chỉnh độ mol của chất dẫn lỏng mà được chuyển từ nguồn cấp tương ứng 4 đến bộ phận trộn 1 (tức là, việc điều chỉnh có thể được thực hiện phía trước bước cấp liệu chất dẫn cho bộ phận trộn 1). Việc điều chỉnh của độ mol có thể được thực hiện bằng cách thêm lượng định trước của chất thẩm thấu, ví dụ, manitol hoặc bất kỳ chất tương đương, vào chất dẫn lỏng trước khi nó được cấp liệu cho bộ phận trộn 1. Nguồn cấp chất thẩm thấu có thể được chứa trong nguồn cấp chuyên dụng được nối thông với các bộ phận vận chuyển chất dẫn lỏng từ nguồn cấp của nó đến bộ phận trộn. Ví dụ, các bộ phận vận chuyển chất dẫn lỏng đến bộ phận trộn có thể bao

gồm nguồn cấp thứ hai, ví dụ, thùng, trữ tạm chất dẫn và trong đó lượng định trước của chất thẩm thấu có thể được thêm vào. Khi chất thẩm thấu được trộn hữu hiệu bên trong chất dẫn, chất dẫn được giải phóng ở tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian như được xác định trên đây và được chuyển đến bộ phận trộn. Theo cách khác, chất thẩm thấu có thể được thêm vào chất dẫn lỏng một cách liên tục, ví dụ, bằng cách lặp lại quy trình tức thời này phía trước.

Quy trình có thể còn bao gồm bước lọc được phẩm lỏng sau khi được phẩm lỏng được xả từ bộ phận trộn **1**, ví dụ, sau khi xả được phẩm từ thùng của máy trộn trực vít (tức là, bước lọc có thể được thực hiện phía sau bước xả và, tốt hơn nếu còn bước giám sát độ pH). Bước lọc có thể được thực hiện bằng cách vận chuyển được phẩm lỏng qua bộ lọc thông thường **21** có dung tích lọc mong muốn. Bước lọc có thể được thực hiện dưới dạng bước cuối trước khi nạp vào các vật chứa được phẩm lỏng cuối cho thương mại hóa (ví dụ, chai, lọ, ống, bơm tiêm nạp sẵn, v.v.).

Theo khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ thiết bị dùng để sản xuất liên tục được phẩm lỏng, ví dụ sản xuất liên tục như được bộc lộ trong bản mô tả này, thiết bị này bao gồm:

ít nhất hai bộ phận pha chế chuyên dụng **3** và **4**, như các nguồn chứa, chứa nguồn cấp chất trị liệu và chất dẫn lỏng, theo thứ tự, mỗi bộ phận pha chế **3** và **4** bao gồm bộ khởi động giải phóng được cấu hình để khởi đầu việc pha chế chất dẫn lỏng và chất trị liệu ở tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập,

phía sau các bộ phận pha chế **3** và **4**, bộ phận trộn **1** được nối thông với các bộ phận pha chế **3** và **4**, bộ phận trộn **1** bao gồm buồng trộn có các đầu gần và đầu xa, cửa cấp liệu (ví dụ hai cửa nạp **10** và **11**) ở đầu gần của buồng và cửa xả **12** ở đầu xa, đối diện của buồng, buồng được cấu hình để tiếp nhận chất trị liệu và chất dẫn lỏng qua cửa nạp đã nêu, bộ phận trộn được cấu hình để thu được được phẩm lỏng có nồng độ chất trị liệu,

phía sau bộ phận trộn **1**, bộ phận tích trữ **2**, ví dụ, thùng, được nối thông với cửa xả **12** của bộ phận trộn **1**, bộ phận tích trữ đã nêu có cửa nạp **13** và cửa xả **14**, và bộ phận đã nêu **2** được cấu hình để có thời gian ổn định của được phẩm lỏng mà ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu, và

bộ phận vận chuyển 5, 6 và 22 được bố trí nối thông các bộ phận pha chế 3 và 4 với cửa cấp liệu của bộ phận trộn 1 và cửa xả 12 của bộ phận trộn 1 với cửa nạp 13 của bộ phận tích trữ 2.

Bộ phận pha chế 4 của chất dẫn lỏng có thể là nguồn, ví dụ, thùng. Bộ phận pha chế 4 của chất dẫn lỏng có thể bao gồm bộ khởi động giải phóng được bố trí để khởi động pha chế chất dẫn lỏng ở tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, như được xác định trên đây. Bộ khởi động này có thể là bơm và lưu lượng kế.

Bộ phận pha chế 3 của chất trị liệu có thể là nguồn, ví dụ, phễu khuấy. Bộ phận pha chế 3 có thể bao gồm bộ khởi động giải phóng được bố trí để khởi động pha chế chất trị liệu ở tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, như được xác định trên đây. Bộ khởi động này có thể là bộ định liều vi lượng.

Bộ phận vận chuyển 5 và 6 nối thông các bộ phận pha chế 3 và 4 của chất trị liệu và chất dẫn với bộ phận trộn 1. Bộ phận vận chuyển 6 có thể còn chứa bơm 7 hoặc thành phần có chức năng tương đương.

Bộ phận vận chuyển 5 nối bộ phận pha chế chất trị liệu 3 và bộ phận trộn có thể bao gồm thiết bị cân nội dòng 9. Ví dụ, thiết bị cân nội dòng 9 có thể được cấu hình để tiếp nhận nội dòng các phổ vi sóng của chất trị liệu và thích hợp để đo khối lượng và độ ẩm của nó, xuất dữ liệu thể hiện khối lượng và hàm lượng nước đã đo, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng, và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động tỷ lệ mà tại đó bộ khởi động giải phóng của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng pha chế các nguyên liệu tương ứng. Mạch “hồi tiếp” này duy trì tỷ số cố định giữa các lượng của chất trị liệu và chất dẫn lỏng mà được cấp liệu hữu hiệu cho bộ phận trộn 1 theo thời gian. Bộ giám sát nội dòng 9 có thể là bộ cân đo vi sóng, được cấu hình để giám sát nội dòng khối lượng và độ ẩm của chất trị liệu và dữ liệu đầu ra thể hiện các giá trị đo được. Bộ giám sát nội dòng 9 có thể còn bao gồm bộ xử lý có thể là được liên kết hoạt động với các bộ phận pha chế 3 và 4 của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng. Ví dụ, bộ xử lý có thể được cấu hình để nhận dữ liệu từ bộ cân đo 9, xử lý dữ liệu này và xuất tín hiệu đến bộ khởi động giải phóng nhờ đó điều chỉnh động cách pha chế và cấp liệu chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng.

Bộ phận trộn 1 được cấu hình để thu được được phẩm lỏng có nồng độ chất trị liệu. Bất kỳ bộ phận trộn đã biết thích hợp có thể được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên, bộ phận trộn 1 có thể là máy trộn trục vít bao gồm trục vít quay, như được bộc lộ trên đây. Việc sử dụng máy trộn trục vít làm bộ phận trộn trong trường hợp của quy trình sản xuất liên tục được phẩm lỏng là chưa được biết đến.

Liên quan đến phần mô tả về máy trộn trục vít được tạo ra trên đây, thùng của máy trộn trục vít có thể bao gồm cửa cấp liệu (ví dụ, lỗ) chuyên để cấp liệu chất trị liệu và cửa cấp liệu riêng biệt (ví dụ, lỗ) chuyên để cấp liệu chất dẫn lỏng. Cả hai cửa nạp 10 và 11 có thể nằm ở đầu xa của thùng. Theo một phương án, cửa cấp liệu 10 chuyên để cấp liệu chất trị liệu nằm trên thùng phía sau cửa cấp liệu 11 chuyên để cấp liệu chất dẫn. Trừ khi có quy định khác, phía sau và phía trước cần được hiểu là biểu diễn theo hướng trong đó vật liệu (tức là, chất trị liệu, chất dẫn và được phẩm tương ứng) chảy vào thiết bị này.

Bộ phận tích trữ 2 được cấu hình để thu được thời gian ổn định của được phẩm lỏng mà ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu. Việc này được thực hiện bằng cách giữ lại được phẩm lỏng bên trong bộ phận tích trữ 2 trong thời gian thích hợp để chuẩn hóa nồng độ này. Do đó, sự có mặt của bộ phận tích trữ 2 làm cân bằng tác động tiêu cực lên tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm cuối mà các biến động về nồng độ của chất trị liệu khi ra khỏi bộ phận trộn 1 có thể có. Các cách có thể có để cấu hình bộ phận tích trữ 2 để thu được kết quả này là được bộc lộ trên đây. Ví dụ, hình học của bộ phận 2, ví dụ, thể tích của nó hoặc các vị trí tương hỗ của cửa nạp của nó 13 và cửa xả 14, có thể được điều chỉnh để biến đổi thời gian ổn định trung bình của được phẩm lỏng và sự phân bố của nó, theo thứ tự, vẫn đạt được tác dụng mong muốn. Thời gian ổn định trong bộ phận tích trữ dài hơn cần thiết có thể là thích hợp nhưng ít được ưu tiên. Khi đã đạt được mục đích chuẩn hóa, thời gian ổn định dài hơn (ví dụ, do bộ phận tích trữ quá khổ) không mang lại bất kỳ ưu điểm chấp nhận được nào trong khi gia tăng thời gian ổn định chung của quy trình (mà cụ thể là thời gian chạy dài hơn và chi phí cao hơn, đây thường là các yếu tố không mong muốn).

Các bộ phận/bộ/thành phần của thiết bị theo sáng chế được nêu thông nếu thích hợp nhờ bộ phận vận chuyển (ví dụ, 5, 6 và 22) vận chuyển vật liệu (ví dụ, chất trị liệu, chất dẫn lỏng và được phẩm lỏng) từ các nguồn 3 và 4 đến bộ phận trộn 1 và tiếp theo ra khỏi bộ phận 1 vào bộ phận tích trữ 2.

Bộ phận vận chuyển khác **23** có thể có mặt để vận chuyển dược phẩm lỏng ra khỏi bộ phận tích trữ **2** đến các bộ phận xử lý khác như bộ phận lọc, bộ phận nạp hoặc máy đóng gói sơ bộ hoặc vị trí làm khô ở nhiệt độ thấp.

Thiết bị được bộc lộ trong bản mô tả này có thể còn bao gồm các bộ hoặc thiết bị tùy chọn mà có thể nằm phía sau hoặc phía trước bộ phận trộn **1** để thực hiện các bước tối ưu hóa các đặc tính của dược phẩm, ví dụ, để tác động hội tụ với bộ phận tích trữ **2** và thiết bị cân nội dòng **9**, nhằm tránh các biến động về nồng độ của dược phẩm lỏng.

Các bộ phận **23** vận chuyển dược phẩm lỏng ra khỏi bộ phận tích trữ **2** có thể bao gồm bộ điều khiển nồng độ **15** được bố trí để kiểm soát nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm lỏng. Ví dụ, bộ điều khiển **15** này bao gồm dụng cụ dựa trên phép đo phổ UV, NIR hoặc RAMAN. Kỹ thuật xác định dược phẩm lỏng qua, ví dụ, sự hấp thụ UV bởi chất tan (trong trường hợp này, chất trị liệu) hoặc phép đo phổ NIR hoặc RAMAN là đã biết trong lĩnh vực dược và có bán trên thị trường. Bộ điều khiển nồng độ **15** có thể được cấu hình để định lượng chất trị liệu trong dược phẩm, ví dụ, qua sự hấp thụ ở các bước sóng đặc hiệu API, xuất dữ liệu thể hiện nồng độ API/tá dược đã đo và xử lý dữ liệu này nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng. Tín hiệu này có thể được truyền qua các bộ phận thích hợp đến bộ khởi động giải phóng của các bộ phận pha chế **3** và **4** của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng để điều chỉnh các tỷ lệ pha chế và cấp liệu và cuối cùng chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm. Việc lắp đặt bộ điều khiển như bộ điều khiển được bộc lộ trong bản mô tả này cho phép kiểm soát chất lượng thời gian thực.

Bộ phận vận chuyển **6** vận chuyển chất dẫn lỏng từ bộ phận pha chế nó **4** đến bộ phận trộn **1** có thể còn bao gồm bộ điều khiển cấp liệu chất dẫn lỏng **16** và **7**, ví dụ, lưu lượng kế. Dụng cụ này có thể được liên kết hoạt động với, và được khởi động bởi một trong hai tín hiệu được tạo ra bởi thiết bị cân nội dòng **9** và bộ điều khiển nồng độ **15**. Bằng cách hiện thực hóa việc điều chỉnh động “hồi tiếp” về cấp liệu chất dẫn lỏng, thiết bị theo sáng chế mang lại cơ chế khác nhằm tránh hoặc chuẩn hóa các biến động về nồng độ của chất trị liệu.

Các bộ phận **23** vận chuyển dược phẩm lỏng ra khỏi bộ phận tích trữ **2** có thể còn bao gồm bơm **24** hoặc thành phần có chức năng tương đương. Các bộ phận **23** vận chuyển dược phẩm lỏng ra khỏi bộ phận tích trữ **2** có thể còn bao gồm lưu lượng kế thứ hai **17** hoặc dụng cụ có chức năng tương đương. Lưu lượng kế thứ hai này **17** có thể được

liên kết hoạt động với bộ điều khiển nồng độ **15** và có thể được vận hành để tạm thời làm lệch hướng ngoại tuyến được phẩm lỏng xả từ bộ phận tích trữ **2** trong trường hợp có các biến động nghiêm trọng, không được hiệu chỉnh của nồng độ của chất trị liệu. Lưu lượng kế thứ hai **17** có thể được vận hành trong thời gian cần thiết để phục hồi nồng độ API dự tính. Lưu lượng kế thứ hai **17** kiểm soát bơm **24** có thể ở dạng van ba chiều khi cần làm lệch hướng được phẩm lỏng ngoại tuyến, như được bộc lộ trên đây.

Ví dụ, bộ phận tích trữ **2** có thể bao gồm bộ giám sát độ pH của được phẩm lỏng và tùy ý hiệu chỉnh độ pH này trong trường hợp biến động so với độ pH đích định trước. Bộ này có thể bao gồm dụng cụ giám sát độ pH, như dụng cụ đo pH bất kỳ có bán trên thị trường **18**, nguồn **20** chứa nguồn cấp bazơ và/hoặc nguồn **19** chứa nguồn cấp axit, các nguồn **19** và **20** được nối thông với dụng cụ giám sát độ pH **18**, và bộ phận vận chuyển **25** nối bộ này với bộ phận tích trữ **2**. Các lượng định trước của bazơ và/hoặc axit có thể được giải phóng từ các nguồn **19** và **20** theo tín hiệu được tạo ra bởi dụng cụ đo pH **18**. Tiếp theo, các lượng này được thêm vào được phẩm lỏng trong bộ phận tích trữ **2** qua thành phần vận chuyển **25** bởi các bơm **26** và **27** để phục hồi giá trị pH định trước.

Thiết bị này có thể còn bao gồm các bộ chuyên dụng để thêm các tá dược khác đối với được phẩm, như tá dược để điều chỉnh độ mol được phẩm lỏng như được bộc lộ trên đây.

Phía sau bộ phận tích trữ **2**, thiết bị này có thể còn bao gồm bộ **21** để lọc được phẩm lỏng. Tốt hơn nếu bộ - mà có thể bao gồm bộ lọc thông thường dùng cho được phẩm và công suất lọc của nó có thể được lựa chọn tùy theo sử dụng dự tính – được bố trí để là thành phần sau cùng trước khi được phẩm được xử lý bước cuối, ví dụ, được nạp, vào lọ hoặc bơm tiêm hoặc được làm khô ở nhiệt độ thấp. Do đó, bộ lọc **21** có thể nằm phía sau cả bộ phận tích trữ **2** và bộ điều khiển nồng độ **15**.

Thiết bị này có thể còn bao gồm bộ để làm khô ở nhiệt độ thấp được phẩm lỏng và do đó chuyển nó thành dạng rắn.

Thiết bị này có thể còn bao gồm bộ để gom được phẩm cuối ở dạng khối và/hoặc chia nó thành các đơn vị dạng liều đơn (ví dụ, lọ hoặc bơm tiêm hoặc các liều được làm khô ở nhiệt độ thấp) cho việc đóng gói liều đơn hoặc đa liều.

Theo khía cạnh khác sáng chế bộc lộ việc sử dụng tổ hợp bao gồm:

- bộ định liều vi lượng **8**,

- phía sau bộ định liều vi lượng **8**, thiết bị cân nội dòng **9**, và
- phía sau thiết bị cân nội dòng **9**, bộ phận tích trữ **2**,

mỗi bộ phận này là, ví dụ, như được bộc lộ trong bản mô tả này, để duy trì nồng độ ổn định của chất trị liệu trong quá trình sản xuất liên tục dược phẩm lỏng, dược phẩm này chứa chất trị liệu đã nêu và chất dẫn lỏng.

Duy trì nồng độ ổn định có nghĩa là ngăn ngừa và/hoặc chuẩn hóa các biến động (tức là, các đỉnh dương và/hoặc âm) về nồng độ của chất trị liệu của dược phẩm.

Tổ hợp có thể còn bao gồm bộ phận trộn **1** nằm phía sau thiết bị cân nội dòng **9** và phía trước bộ phận tích trữ **2**. Bộ phận trộn này **1** có thể là máy trộn trực vít như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Tổ hợp có thể còn bao gồm các bộ phận pha chế **3** và **4** được bố trí để pha chế nguồn cấp chất trị liệu và nguồn cấp chất dẫn lỏng, và bộ điều khiển nồng độ **15**, được bố trí để kiểm soát nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm, và được liên kết hoạt động với các bộ phận pha chế đã nêu **3** và **4**. Theo phương án này, mạch “hồi tiếp” được hiện thực hóa góp phần theo cách hội tụ với phần còn lại của tổ hợp để nhanh chóng phát hiện các biến động về nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm và khởi động điều chỉnh ngược tương ứng để pha chế chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng.

Theo khía cạnh khác sáng chế bộc lộ tổ hợp bao gồm:

- bộ định liều vi lượng **8**,
- phía sau bộ định liều vi lượng **8**, thiết bị cân nội dòng **9**, và
- phía sau thiết bị cân nội dòng **9**, bộ phận tích trữ **2**,

mỗi bộ phận này là, ví dụ, như được bộc lộ trong bản mô tả này, được cấu hình để duy trì nồng độ ổn định của chất trị liệu trong quá trình sản xuất liên tục dược phẩm lỏng, dược phẩm này chứa chất trị liệu đã nêu và chất dẫn lỏng.

Các khía cạnh khác nhau được bộc lộ trong bản mô tả này có thể cho phép sản xuất liên tục, tốt hơn là tự động, dược phẩm lỏng chứa chất trị liệu, nhất là hoạt chất công nghệ sinh học. Quy trình và thiết bị này có thể dễ dàng được tăng giảm quy mô bằng cách đơn giản là điều chỉnh thời gian chạy hoặc lưu lượng để phù hợp với các nhu cầu sản xuất khác nhau. Các khía cạnh được bộc lộ trong bản mô tả này có thể nhanh chóng đáp ứng

sản xuất ở quy mô phát triển, nghiên cứu và thương mại. Sở dĩ như vậy là do, ví dụ, thời gian phát triển ngắn, khả năng làm việc với lượng chất trị liệu thấp, quy mô nhỏ chung, phát thải giảm và giảm sự có mặt của các dung dịch dùng để duy trì việc kiểm soát chặt chẽ các thông số được phẩm chính như nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm lỏng. Việc tự động hóa có thể cũng đạt được khiến cho quy trình và thiết bị này phù hợp với hầu hết các yêu cầu mới đây về chất lượng và tính an toàn để sản xuất dược phẩm.

Các phương án và ưu điểm khác của các khía cạnh được bộc lộ trong bản mô tả này sẽ trở nên hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thông qua các ví dụ được đề cập dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Peptit vô định hình API, được thêm vào máy trộn trục vít có đường kính 12 mm và chiều dài 240 mm bằng cách sử dụng định liều vi lượng ở tần số các liều khoảng 5 mg mỗi 45 giây. Chất dẫn lỏng, chứa nước dùng để tiêm và tá dược ở nồng độ khoảng 5%, được thêm ở tốc độ khoảng 65 ml/phút. Trục vít trộn được quay ở 200 rpm và dung dịch được dẫn vào thùng có thể tích chất lỏng khoảng 100 ml. Dung dịch được khuấy và độ pH được điều chỉnh liên tục đến 4,5 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 10% hoặc NaOH 10%. Bơm cửa xả được nối với thùng và dòng ra của dung dịch được đặt ở khoảng 65 ml/phút để duy trì thể tích thùng không đổi ở khoảng 100 ml. Dung dịch này được bơm qua bộ lọc kết hợp 0,45 μ m và 0,2 μ m và nồng độ API được đo trực tuyến bằng cách sử dụng phương pháp UV. Nồng độ được phát hiện là đạt trạng thái ổn định trong 12 phút, sau đó nồng độ 0,1 mg/ml $\pm$ 5% được duy trì trong khoảng 1 giờ 30 phút trước khi kết thúc thử nghiệm.

Peptit vô định hình API, được thêm vào máy trộn trục vít có đường kính 12 mm và chiều dài 240 mm bằng cách sử dụng định liều vi lượng ở tần số các liều khoảng 5 mg mỗi 2,4 giây. Chất dẫn lỏng, chứa nước dùng để tiêm và tá dược ở nồng độ khoảng 5%, được thêm ở tốc độ khoảng 17 ml/phút. Trục vít trộn được quay ở 200 rpm và dung dịch được dẫn vào thùng có thể tích chất lỏng khoảng 25 ml. Dung dịch được khuấy và độ pH được điều chỉnh liên tục đến 4,5 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 10% hoặc NaOH 10%. Bơm cửa xả được nối với thùng và dòng ra của dung dịch được đặt ở khoảng 17 ml/phút để duy trì thể tích thùng không đổi ở khoảng 27 ml. Dung dịch này được bơm qua bộ lọc kết hợp 0,45 μ m và 0,2 μ m và nồng độ API được đo trực tuyến bằng cách sử dụng

dụng phương pháp UV. Nồng độ được phát hiện là đạt trạng thái ổn định trong 9 phút, sau đó nồng độ $7,5 \text{ mg/ml} \pm 3\%$ được duy trì trong khoảng 1 giờ trước khi kết thúc thử nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất liên tục được phẩm lỏng bao gồm các bước:

bố trí nguồn cấp chất trị liệu và nguồn cấp chất dẫn lỏng,

pha chế chất trị liệu và chất dẫn lỏng từ các nguồn cấp tương ứng và cấp chúng vào bộ phận trộn (1), trong đó việc pha chế và cấp liệu đã nêu được thực hiện theo tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập,

vận hành bộ phận trộn (1) nhờ đó thu được được phẩm lỏng có nồng độ chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ bộ phận trộn (1) vào bộ phận tích trữ (2), bộ phận tích trữ (2) được cấu hình sao cho thời gian ổn định bộ phận của được phẩm lỏng ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ bộ phận tích trữ (2) và xử lý được phẩm này,

trong đó việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu bao gồm cân nội dòng chất trị liệu này, và

trong đó bộ phận tích trữ (2) là bể.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó được phẩm chứa bất kỳ một hoặc nhiều peptit, protein và kháng thể.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó được phẩm lỏng ở dạng dung dịch hoặc huyền phù.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó được phẩm lỏng chứa lớn hơn 0,05 mg/mL chất trị liệu.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu và chất dẫn được thực hiện theo dòng ổn định.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu được thực hiện theo tần số trong khi việc pha chế và cấp liệu chất dẫn được thực hiện theo dòng ổn định.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:

bố trí nguồn cấp chất trị liệu và nguồn cấp chất dẫn lỏng, các nguồn cấp được chứa trong các bộ phận pha chế chuyên dụng (3,4),

pha chế chất trị liệu và chất dẫn lỏng từ các nguồn cấp tương ứng và cấp chúng vào máy trộn (1) nhờ bộ phận vận chuyển (5,6) nối thông các bộ phận pha chế tương ứng (3,4) và máy trộn (1), trong đó việc pha chế và cấp liệu đã nêu được thực hiện theo tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập, máy trộn (1) bao gồm thùng và ít nhất một trục vít được bố trí bên trong thùng và quay dọc theo trục giữa của thùng, ít nhất cửa cấp liệu (10,11) ở đầu gần của thùng và cửa xả (12) ở đầu xa, đối diện của thùng,

vận hành trục vít để trộn chất trị liệu và chất dẫn nhờ đó thu được được phẩm lỏng trong khi vận chuyển chất trị liệu và chất dẫn xuống thùng đến cửa xả (12), được phẩm đã nêu có nồng độ chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ cửa xả (12) của thùng vào bộ phận tích trữ (2), bộ phận tích trữ (2) được cấu hình sao cho thời gian ổn định bộ phận của được phẩm lỏng ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu,

xả được phẩm lỏng từ bộ phận tích trữ (2) và xử lý được phẩm này,

trong đó việc pha chế và cấp liệu chất trị liệu bao gồm cân nội dòng chất trị liệu này.

8. Quy trình theo điểm 1, trong đó việc pha chế chất trị liệu bao gồm vi định lượng chất này.

9. Quy trình theo điểm 1, trong đó cân nội dòng chất trị liệu bao gồm thu nhận nội dòng các phổ vi sóng thích hợp để đo khối lượng và độ ẩm của chất trị liệu đã pha chế, xuất dữ liệu thể hiện khối lượng và hàm lượng nước đã đo, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng, và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động các tỷ lệ pha chế và cấp liệu của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng.

10. Quy trình theo điểm 1, trong đó cân nội dòng chất trị liệu bao gồm đo hao hụt trọng lượng của nguồn cấp tương ứng trong quá trình pha chế chất trị liệu.

11. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình còn bao gồm bước xả được phẩm từ bộ phận tích trữ (2) và kiểm soát nồng độ của chất trị liệu trong được phẩm lỏng được xả, trong đó việc kiểm soát đã nêu bao gồm định lượng nồng độ của chất trị liệu trong được

phẩm, xuất dữ liệu thể hiện nồng độ đo được, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động các tỷ lệ pha chế và cấp liệu của chất trị liệu hoặc chất dẫn lỏng để duy trì tỷ lệ giữa chất trị liệu và chất dẫn lỏng cấp cho bộ phận trộn (1) ổn định theo thời gian.

12. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình là quy trình tự động.

13. Quy trình theo điểm 7, trong đó bộ phận trộn (1) là máy trộn trục vít.

14. Thiết bị dùng để sản xuất liên tục được phẩm lỏng, thiết bị này bao gồm:

ít nhất hai bộ phận pha chế chuyên dụng (3,4), được cấu hình để chứa nguồn cấp chất trị liệu và chất dẫn lỏng, theo thứ tự, mỗi bộ phận pha chế (3,4) bao gồm bộ khởi động giải phóng được cấu hình để khởi động việc pha chế chất dẫn lỏng và chất trị liệu, theo thứ tự, ở tỷ lệ định trước, ổn định theo thời gian, tỷ lệ chất trị liệu và tỷ lệ chất dẫn lỏng có thể điều chỉnh được một cách độc lập,

phía sau các bộ phận pha chế (3,4), bộ phận trộn (1) được nối thông với các bộ phận pha chế (3,4), bộ phận trộn (1) bao gồm buồng trộn có các đầu gần và đầu xa, cửa cấp liệu ở đầu gần của buồng trộn và cửa xả (12) ở đầu xa, đối diện của buồng trộn, buồng trộn được cấu hình để tiếp nhận chất trị liệu và chất dẫn lỏng qua cửa nạp đã nêu, bộ phận trộn được cấu hình để thu được được phẩm lỏng có nồng độ chất trị liệu,

phía sau bộ phận trộn (1), bộ phận tích trữ (2) được nối thông với cửa xả (12) của bộ phận trộn (1), bộ phận tích trữ đã nêu có cửa nạp (13) và cửa xả (14), và bộ phận đã nêu (2) được cấu hình để có thời gian ổn định của được phẩm lỏng mà ít nhất là đủ để chuẩn hóa nồng độ của chất trị liệu, và

bộ phận vận chuyển (5,6,22) được bố trí nối thông các bộ phận pha chế (3,4) với cửa cấp liệu của bộ phận trộn (1) và cửa xả (12) của bộ phận trộn (1) với cửa nạp (13) của bộ phận tích trữ (2),

trong đó bộ phận vận chuyển (5) nối bộ phận pha chế chất trị liệu (3) và bộ phận trộn bao gồm thiết bị cân nội dòng (9), và

trong đó bộ phận tích trữ (2) là bể.

15. Thiết bị theo điểm 14, trong đó bộ phận trộn là máy trộn trục vít.

16. Thiết bị theo điểm 14, trong đó thiết bị cân nội dòng (9) được cấu hình để tiếp nhận nội dòng các phổ vi sóng của chất trị liệu và thích hợp để đo khối lượng và độ ẩm của nó, xuất dữ liệu thể hiện khối lượng và hàm lượng nước đã đo, xử lý dữ liệu nhờ đó tạo ra tín hiệu tương ứng, và sử dụng tín hiệu này để điều chỉnh động tỷ lệ mà tại đó bộ khởi động giải phóng của chất trị liệu và/hoặc chất dẫn lỏng pha chế các nguyên liệu tương ứng.

17. Thiết bị theo điểm 14, trong đó thiết bị cân nội dòng (9) được cấu hình để đo hao hụt trọng lượng của bộ phận pha chế (3).

18. Thiết bị theo điểm 17, trong đó thiết bị còn bao gồm các bộ phận vận chuyển (23) vận chuyển được phẩm lỏng ra khỏi bộ phận tích trữ (2) đến các bộ phận xử lý khác, các bộ phận vận chuyển (23) này bao gồm bộ phận điều khiển nồng độ (15) được bố trí để kiểm soát nồng độ của chất trị liệu trong dược phẩm lỏng.

19. Thiết bị theo điểm 18, trong đó bộ điều khiển nồng độ (15) bao gồm dụng cụ dựa trên quang phổ UV, NIR hoặc RAMAN, và được cấu hình để định lượng chất trị liệu trong dược phẩm.

20. Thiết bị theo điểm 14, trong đó bộ phận tích trữ (2) còn bao gồm bộ phận được cấu hình để giám sát độ pH của dược phẩm lỏng và tùy ý hiệu chỉnh độ pH này trong trường hợp biến động so với độ pH đích định trước.

21. Máy tổ hợp bao gồm:

- bộ vi định lượng (8);
- thiết bị cân nội dòng (9) phía sau bộ vi định lượng (8); và
- bộ phận tích trữ (2) mà là bể phía sau thiết bị cân nội dòng (9);

máy tổ hợp được cấu hình để duy trì nồng độ ổn định của chất trị liệu trong quá trình sản xuất liên tục dược phẩm lỏng, dược phẩm này chứa chất trị liệu và chất dẫn lỏng đã nêu.

FIG.1

