



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 286**

(51) Int. Cl.:

G01N 21/85 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 21/95 (2006.01)

G01N 21/25 (2006.01)

G01N 23/223 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01966362 .4**

(86) Fecha de presentación : **29.08.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1314021**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

(54) Título: **Procedimiento y sistema para la determinación por fluorescencia de elementos traza en tiempo real.**

(30) Prioridad: **29.08.2000 US 228673 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 ONN, GB

(72) Inventor/es: **Walker, Dwight Sherod**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Procedimiento y sistema para la determinación por fluorescencia de elementos traza en tiempo real.

5 **Campo de la presente invención**

La presente invención se refiere generalmente a sistemas de espectroscopia. Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento y a un sistema para la determinación en tiempo real por fluorescencia de elementos traza.

10 **Antecedentes de la invención**

En los primeros años setenta se descubrió que ciertos fármacos se podrían administrar en forma de polvo seco directamente a los pulmones a través de la boca o mediante su inhalación a través de la nariz. Este procedimiento permite que el fármaco evite el sistema digestivo y, en algunos casos, permite usar dosis menores para lograr los mismos resultados deseados que en la ingestión de fármacos oralmente.

En la técnica se conocen varios inhaladores ("MDPI") cargados con una dosis medida o nebulizadores que suministran neblinas inhalables de fármacos. Son ejemplos ilustrativos los dispositivos revelados en las patentes de EE. UU. números 3.507.277; 4.147.166 y 5.577.497.

La mayor parte de los dispositivos de MDPI de la técnica anterior emplean fármacos en polvo contenidos en cápsulas de gelatina. Típicamente, las cápsulas se perforan y se extrae lentamente una dosis medida de fármaco en polvo mediante un vacío parcial, a través de una inspiración forzada del usuario o por medio de una fuerza centrífuga.

Varios dispositivos de MDPI, tal como el revelado en la patente de EE. UU. n°. 5.873.360 emplean una tira de blisters de lámina fina. Haciendo referencia a la figura 1, la tira 10 de blisters de lámina fina incluye una pluralidad de blisters (o cavidades) 12 individuales sellados que contienen el fármaco en polvo. Los blisters 12 se perforan de manera similar durante la operación de liberación de la dosis medida de fármaco en polvo.

Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, es obligatoria la provisión de una dosificación precisa de fármaco en cada cápsula o blister. Por supuesto, el gobierno de los EE. UU. exige una inspección al 100% de las formulaciones de MDPI para asegurar que las formulaciones contengan la cantidad correcta del/de los fármaco(s) o medicamento(s) recetado(s).

Para analizar las formulaciones de MDPI (es decir, composiciones farmacéuticas) se han desarrollado diferentes tecnologías, tales como la difracción de rayos X, la cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) y el análisis de luz UV/visible. Sin embargo, existen numerosos inconvenientes asociados con las tecnologías convencionales.

Un inconveniente importante de las tecnologías citadas es que la mayoría requiere la recogida de muestras en ambientes lejanos, inaccesibles o peligrosos, y/o requiere un muestreo amplio que es lento y prohibitivamente costoso. Otro inconveniente es que, con frecuencia, la detección de cantidades pequeñas de elementos traza, incluso ingrediente(s) activo(s) o medicamento(s), es difícil o imposible.

Para monitorizar y controlar procesos relativos a la fabricación de productos farmacéuticos se han usado diferentes tecnologías. La patente WO 00/03229 transferida a Astra Aktiebolag revela un procedimiento para el control de procesos de fabricación del recubrimiento de un producto farmacéutico generando una medición espectrométrica sobre el recubrimiento, generando un vector de muestras de los valores de la medición a partir de la medición espectrométrica, y usando esta información, en combinación con los valores de control, para evaluar la calidad del recubrimiento y controlar los procesos de fabricación. El documento DE 28 07 060 explica un aparato para la monitorización de envases de tabletas o de otras tiras, hechos de lámina opaca, con ayuda de medios electroópticos para comprobar la presencia o ausencia de una o más tabletas. El documento FR 2709472 explica un procedimiento para el control de productos sucesivos durante su producción en serie, su procesado y/o su transferencia, y un dispositivo para llevar a cabo dicho control. El procedimiento implica el examen de productos sucesivos en movimiento empleando líneas de píxeles sucesivas cronológicamente, y la comparación de un resultado digital del examen controlado con al menos un resultado estándar preestablecido.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proveer un procedimiento y un sistema para la evaluación fluorescente en línea y en tiempo real a alta velocidad de ingredientes activos y elementos traza.

Otro objetivo de la presente invención es proveer un procedimiento y un sistema para la detección fluorescente en línea, en tiempo real a alta velocidad de cantidades diminutas de ingredientes activos y de elementos traza.

Otro objetivo más de la presente invención es proveer un procedimiento y un sistema para la determinación fluorescente en línea en tiempo real a alta velocidad de la identidad y concentración de ingredientes activos y elementos traza.

Sumario de la invención

De acuerdo con los objetivos precedentes y los que se mencionarán y se harán evidentes más adelante, el sistema para la determinación fluorescente en tiempo real de acuerdo con esta invención se expone en la reivindicación 1.

El procedimiento para la determinación fluorescente en tiempo real de acuerdo con esta invención se expone en la reivindicación 8.

Breve descripción de los dibujos

Otras características y beneficios se harán evidentes a partir de la siguiente y más concreta descripción de las realizaciones preferentes de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos, y en los que los caracteres referenciados análogamente se refieren generalmente a las mismas partes o elementos en todas las vistas y en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva de una tira de blísteres de lámina fina de la técnica anterior;

La figura 2 es una vista en planta lateral de la tira de blísteres de lámina fina mostrada en la figura 1;

La figura 3 es un diagrama de flujos de un proceso de fabricación convencional de tiras de blísteres;

La figura 4 es una ilustración esquemática del medio de detección de fluorescencia de acuerdo con la invención;

La figura 5 es una vista en planta parcial del medio de transmisión radial, que ilustra la propagación de la radiación incidente y emitida de acuerdo con la invención;

La figura 6 es otro diagrama de flujos de un proceso de fabricación convencional de tiras de blísteres, que ilustra la incorporación del medio de detección de fluorescencia de acuerdo con la invención;

La figura 7 es una vista en perspectiva de un transportador convencional y del medio de detección de fluorescencia de acuerdo con la invención;

La figura 8 es una vista en planta frontal de una sección parcial del transportador y del medio de detección de fluorescencia mostrados en la figura 7; y

Las figuras 9 y 10 son gráficas de radiaciones incidentes correspondientes a radiaciones de emisiones de compuestos preparados, que ilustran la detección de elementos traza activos de baja concentración de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la realización preferente

El procedimiento y el sistema de la presente invención reducen sustancialmente o eliminan los inconvenientes y anomalías asociados con los procedimientos y sistemas de la técnica anterior en la detección y análisis “*in situ*” de elementos traza. Como se expone detalladamente más adelante, el sistema incluye generalmente medios de detección de fluorescencia adaptados para hacer posible la determinación “*in situ*” precisa y a alta velocidad de la presencia, identidad y concentración de elementos traza y, en particular, de ingredientes activos de composiciones farmacéuticas. Con el término “elemento traza” se quiere decir y se incluye un ingrediente, componente o elemento de una composición farmacéutica o formulación de MDPI que tiene una concentración relativa (es decir, porcentaje del total) inferior al 0,5%, que incluye, pero no se limita a, un ingrediente o elemento activo y medicamento.

Haciendo referencia primero a la figura 4, en ella se muestra una ilustración esquemática del medio de detección de fluorescencia (designado generalmente con el numeral 20) de la invención. El medio 20 de detección de fluorescencia comprende generalmente al menos un medio 22 de transmisión de radiación adaptado para proveer radiación incidente a la muestra 14 y detectar la radiación (emisión) de fluorescencia sobre la muestra 14, y un primer medio 24 de control. Como se ilustra en la figura 3, el primer medio 24 de control incluye preferiblemente una fuente 26 de luz para proveer luz o radiación con la longitud de onda deseada al medio 22 de transmisión de radiación por medio de la línea 3a, un analizador 28 para analizar la radiación de la emisión detectada por el medio 22 de transmisión de radiación, que está comunicado con el analizador 28 por medio de la línea 23b, y medios de almacenamiento para almacenar las características de la fluorescencia de elementos (o ingredientes) conocidos para su posterior comparación con la radiación (fluorescencia) de la emisión detectada desde la(s) muestra(s) 14.

Como se expone detalladamente más adelante, el medio 20 de detección de fluorescencia incluye además un segundo medio 29 de control preferiblemente en comunicación con la fuente 26 de luz, con el analizador 28 y con el sistema 50 de transportador para sincronizar el movimiento de las muestras 14 sobre el sistema 50 de transportador con la transmisión de la radiación incidente y la detección de la emisión de radiación resultante (Véase la figura 7).

Como es bien sabido en la técnica, en las mediciones de fluorescencia es necesario separar la radiación de la emisión (o emitida) de la radiación incidente. Típicamente, esto se logra midiendo la emisión de radiación en ángulos rectos con la radiación incidente.

ES 2 282 286 T3

Sin embargo, como se ilustra en la figura 5, en una realización preferente de la presente invención, la radiación de la emisión se mide (o se detecta) a lo largo de la línea l' que es sustancialmente coincidente con la línea l' definida por el recorrido de la radiación incidente. De acuerdo con la invención, la longitud de onda de la radiación lo pasa del rojo a una longitud de onda mayor.

Además, está bien establecido que la relación entre la concentración de elementos traza y la intensidad de la fluorescencia (es decir, de la emisión de radiación) se puede deducir de la Ley de Beers, es decir,

$$F = \phi P_0 (1 - 10^{-abc}) \quad \text{Ecuación 1}$$

donde:

F = Intensidad de la fluorescencia

P₀ = Intensidad de la radiación incidente

α = Absortividad molar

b = Longitud de la trayectoria

c = Concentración de la muestra (moles/litro)

φ = Rendimiento cuántico -una constante de proporcionalidad y una medida de la fracción de fotones absorbidos que se convierten en fotones fluorescentes.

Por lo tanto, es evidente que el rendimiento cuántico, φ, es generalmente inferior o igual a uno. Además, la Ecuación 1 evidencia que si el producto αbc es grande, el término 10^{-abc} se hace despreciable comparado con 1, y F se hace constante:

$$F = \phi P_0 \quad \text{Ecuación 2}$$

Por el contrario, si el producto αbc es pequeño (≤ 0,01), se puede mostrar (es decir, expansión en serie de Taylor) que la siguiente proporciona una buena estimación de la intensidad de la fluorescencia:

$$F = 2,303 \phi P_0 abc \quad \text{Ecuación 3}$$

En consecuencia, en bajas concentraciones de elementos de de traza, la intensidad de la fluorescencia es directamente proporcional a la concentración. La intensidad de la fluorescencia es también directamente proporcional a la radiación incidente.

Dado que las relaciones citadas se mantienen para concentraciones de hasta unas pocas partes por millón, en el procedimiento de la invención, la Ecuación 3 se emplea preferiblemente para determinar la concentración del/de los elemento(s) de traza detectados por el medio 22 de detección de fluorescencia.

Haciendo referencia ahora a la figura 3, en ella se muestra un diagrama de flujos de un proceso de tira de blísteres convencional, que ilustra las etapas primarias implicadas en la fabricación de una tira de blísteres de lámina fina. De acuerdo con el procedimiento, la lámina fina base se provee desde una bobina 30 a la operación 32 de moldeado.

Una vez que los blísteres 12 están moldeados sobre la tira 10 (véanse las figuras 1 y 2), se inspecciona la tira 10 por posibles defectos 34 y, en particular, pinchazos. Seguidamente, cada blister 12 de la tira 19 se llena 38 con una formulación de MDPI o composición farmacéutica deseada.

Después del llenado, la tira 10 se somete a una segunda inspección 40. Típicamente, la segunda inspección comprende un análisis químico completo de la composición farmacéutica para determinar la presencia de todos los ingredientes o elementos y la respectiva concentración de los mismos.

Como se expuso anteriormente, la inspección 40 citada implica típicamente la extracción de una muestra, la transferencia de la muestra a un lugar o instalación fuera de línea y un análisis de HPCL o luz UV/Visible. Por lo tanto, la operación es lenta y costosa.

Después de la inspección 40, se aplica 42 el código adecuado a la tira 12. Seguidamente, se transfiere la tira a un rollo de almacenamiento.

Haciendo referencia ahora a la figura 6, en ella se muestra otro diagrama de flujos del proceso de la tira de blísteres expuesto anteriormente, que ilustra la incorporación del medio 20 de detección de fluorescencia de la invención. Como

se ilustra en la figura 6, el medio 20 de detección de fluorescencia se dispone, preferiblemente, entre las operaciones de llenado 38 y sellado 40.

Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, el medio 20 de detección de fluorescencia de la invención es fácilmente adaptable a la mayor parte de los procesos. Además, debido a la precisión inherente y a las especificaciones ajustadas (que son posibles en virtud del medio 20 de detección), se puede eliminar la operación/etapa 38 de inspección convencional (es decir, análisis). Sin embargo, como se ilustra en la figura 6, el medio 20 de detección de fluorescencia se puede emplear también en conjunción con la operación 38 de inspección convencional (mostrada con trazo discontinuo).

Haciendo referencia a las figuras 7 y 8, seguidamente se va a describir en detalle el medio 20 de detección de fluorescencia. Haciendo referencia primero a la figura 7, en ella se muestra un sistema 50 de transportador convencional adaptado para facilitar la transferencia de dos tiras 10a, 10b de blísteres para las operaciones 30, 32, 36, 20, 40, 42 citadas anteriormente. Como se ilustra en la figura 7, el medio 22 de transmisión de radiación está dispuesto próximo al sistema 50 de transportador y, por ello, las tiras 10a, 10b de blísteres están dispuestas sobre el mismo.

En una realización preferente de la invención, el medio 22 de transmisión de radiación comprende un fluorómetro J. Y. Horiba que está adaptado para proveer dos líneas de radiación incidente (o pulsos de radiación incidente) 25a, 25b. De acuerdo con la invención, la primera línea de radiación 25a incidente está dirigida hacia, y sustancialmente perpendicular a, la tira 10a de blísteres y, por lo tanto, al itinerario de la muestra (designada generalmente SP₁) y la segunda línea de radiación 25b incidente está dirigida hacia, y sustancialmente perpendicular a, el itinerario de la segunda muestra (designada generalmente SP₂). En realizaciones de la invención visualizadas adicionalmente, no se muestran, el medio 22 de transmisión de radiación está adaptado para proveer una línea de radiación incidente (por ejemplo, 25a) y facilitar un solo proceso (en vez de doble) de tira de blísteres.

En una realización preferente de la invención, el primer medio 24 de control genera y provee una pluralidad de pulsos de radiación incidente de diferentes longitudes de onda, preferiblemente en el entorno de 200 a 800 nm. De acuerdo con la invención, al menos una de las respectivas muestras 14 se ilumina con al menos uno de los respectivos pulsos de radiación incidente a medida que atraviesa un respectivo itinerario SP₁, SP₂ de muestra. En una realización preferente, cada muestra 14 que pasa bajo el medio 22 de transmisión de radiación, es iluminada con radiación incidente a lo largo de un rango de longitudes de onda adecuado y predeterminado capaz de inducir una respuesta de fluorescencia en al menos un elemento (o ingrediente) objetivo.

Los solicitantes han descubierto que el rango citado de longitudes de onda de la radiación incidente puede inducir una respuesta de fluorescencia definitiva en elementos traza y, en particular, en ingredientes activos, con una concentración relativa del orden de 0,3 a 0,5%.

Como se expuso anteriormente, la emisión de radiación (fluorescencia) es detectada por el medio 22 de transmisión de radiación y se comunica al analizador 28 al menos una primera señal indicativa de las características de la fluorescencia de la muestra. De acuerdo con la invención, seguidamente, la emisión de radiación se compara con las características de fluorescencia almacenadas de elementos conocidos para identificar el elemento o elementos (o elemento(s) de traza) de las muestras 14. La concentración del/los elemento(s) se puede determinar también a través de las formulaciones referenciadas anteriormente (por ejemplo, Ecuación 3).

Como también se indicó anteriormente, el medio 20 de detección de fluorescencia está adaptado además para que esté en sincronía con el sistema 50 de transportador. En una realización preferente de la invención, el medio 20 de detección de radiación incluye un segundo medio 29 de control que está en comunicación con el primer medio 24 de control y con el sistema 50 de transportador. El segundo medio 29 de control está diseñado y adaptado para sincronizar el movimiento de las muestras 14 sobre el sistema 50 de transportador con la iluminación de cada muestra 14 a medida que atraviesa una respectiva trayectoria de muestra SP₁, SP₂. De esta manera, se asegura la inspección al 100% de cada muestra 14 contenida en los blísteres 12.

Además, los mencionados detección y análisis sincronizados de la fluorescencia de la muestra se realiza, preferiblemente, con una frecuencia (o velocidad) de aproximadamente 1 muestra/segundo. De esta manera, el procedimiento y el sistema de la invención permiten un análisis de MDPI y otras formulaciones farmacéuticas en línea, preciso y a alta velocidad lo que no tiene comparación en la técnica.

Ahora se va a ilustrar la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos. Los ejemplos se presentan a fines ilustrativos solamente, y no se proponen para limitar el ámbito de la invención.

Ejemplo 1

Se preparó una formulación de MDPI que comprende >99,5% de lactosa y <0,5% de ingrediente activo. Haciendo referencia a la figura 9, seguidamente, la formulación de MDPI y la muestra de lactosa de referencia fueron sometidas a una radiación incidente predeterminada de un orden adecuado para inducir una respuesta fluorescente. Como puede apreciar un experto en la técnica, la radiación incidente es determinada por y, por lo tanto, es dependiente del ingrediente o elemento objetivo de la formulación de MDPI.

Como se ilustra en la figura 9, se obtuvo una respuesta fluorescente definitiva que refleja la detección del ingrediente activo con un nivel de radiación incidente en el entorno de aproximadamente 350 nm a 500 nm. Además, el espectro de fluorescencia citado indica que se puede detectar fácilmente un ingrediente activo o elemento traza que tiene una concentración relativa inferior al 0,5% gracias al medio de detección de fluorescencia de la invención.

Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, el espectro de fluorescencia citado se puede comparar con los espectros (o referencias) de calibración almacenados por medios convencionales para identificar el ingrediente (o elemento traza) activo detectado. Además, como se expuso anteriormente, también se puede determinar la concentración del ingrediente activo detectado mediante formulaciones conocidas (Véase la Ecuación 3).

Además, los solicitantes han descubierto que el sometimiento de la formulación de MDPI a una radiación incidente subsiguiente del mismo entorno presenta poca variación, si alguna, en la radiación de la emisión detectada. Por supuesto, los espectros de fluorescencia obtenidos fueron virtualmente idénticos.

Consecuentemente, gracias al medio de detección de fluorescencia de la invención, se puede emplear un nivel de tolerancia de $\pm 0,5$ nm (es decir, emisión de radiación de calibración $\pm 0,5$ nm). Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, la ajustada especificación de "QC" no tiene igual en la técnica.

Ejemplo 2

Haciendo referencia ahora a la figura 10, en ella se muestran espectros de fluorescencia correspondientes a formulaciones de MDPI similares que tienen ~0,43% de ingrediente activo (Curva A); ~0,42% de ingrediente activo (Curva B); ~0,41% de ingrediente activo (Curva C); ~0,39% de ingrediente activo (Curva D), y ~0,37% de ingrediente activo (Curva E). Los espectros de fluorescencia citados fueron inducidos de manera similar con un nivel de radiación incidente en el entorno de aproximadamente 350 a 500 nm.

Los espectros de fluorescencia (es decir, las curvas A - E) demuestran además que se puede lograr una respuesta fluorescente definitiva bien definida en ingredientes activos de concentración relativa en el entorno de aproximadamente 0,3% a 0,43% gracias al medio de detección de fluorescencia de la invención.

Como puede apreciar cualquier experto en la técnica, también se podría emplear una banda o entorno más estrecho de radiación incidente (por ejemplo, 375 - 475 nm) para identificar y determinar la concentración relativa de un ingrediente activo. Asimismo, se podría emplear un entorno aún más estrecho de longitudes de onda de la radiación incidente (por ejemplo, 400 - 425 nm) o una radiación incidente con una sola longitud de onda dentro del entorno citado (por ejemplo, 410 nm) para determinar la "presencia" de ingredientes activos.

Sumario

Con la descripción anterior, cualquier experto en la técnica puede constatar que la presente invención provee un procedimiento y un sistema para la inspección fluorescente al 100% en tiempo real y a alta velocidad de formulaciones de MDPI y otras composiciones farmacéuticas. El procedimiento y el sistema de la presente invención permiten además una determinación precisa de (i) la presencia (es decir, evaluación cualitativa), y (ii) la identidad y la concentración (es decir, evaluación cuantitativa) de ingredientes activos y/o otros elementos traza con una concentración relativa en el entorno de aproximadamente 0,3 a 0,5%.

Cualquier experto en la técnica puede hacer diferentes cambios y modificaciones a la invención definida en las reivindicaciones adjuntas para adaptarla a diferentes usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para su uso en análisis “*in situ*” de muestras farmacéuticas, comprendiendo dicho sistema: medios para el sostenimiento de una pluralidad de dichas muestras que incluyen al menos un elemento traza; medios para el movimiento de dicha pluralidad de muestras a lo largo de un itinerario de muestras; medios para la generación de una pluralidad de pulsos de radiación incidente; medios para la iluminación de al menos una respectiva de dichas muestras con al menos un respectivo de dichos pulsos de radiación durante dicho movimiento de dichas muestras, teniendo dichos pulsos de radiación incidente una pluralidad de diferentes longitudes de onda comprendidas entre 200 nm y 800 nm capaces de inducir una respuesta de fluorescencia en dichos elementos traza; medios de detección de la fluorescencia resultante emitida desde dicho elemento traza; primer medio de control en comunicación con dichos medios de movimiento y con dichos medios de generación de radiación para sincronizar dichos medios e iluminar cada una de dichas muestras con dichos medios de movimiento.

2. El sistema de la reivindicación 1, que incluye un segundo medio de control para analizar la segunda fluorescencia resultante emitida desde cada uno de dichos elementos traza.

3. El sistema de la reivindicación 1, que incluye un segundo medio de control para almacenar las características de la fluorescencia de elementos predeterminados y medios de comparación de dicha fluorescencia resultante detectada emitida desde dicho elemento traza para identificar dicho elemento traza en dicha pluralidad de muestras, incluyendo dicho segundo medio de control medios para la determinación de la concentración relativa de dicho elemento traza en cada una de dichas muestras.

4. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicha radiación incidente está dirigida a lo largo de una primera trayectoria de radiación que intersecta dicha trayectoria de muestras y es sustancialmente perpendicular a la misma.

5. El sistema de la reivindicación 4, en el que dicha radiación emitida es sustancialmente detectada a lo largo de una segunda trayectoria de radiación, siendo dicha segunda trayectoria de radiación sustancialmente coincidente con dicha primera trayectoria de radiación.

6. El sistema de la reivindicación 1, en el que dichas muestras son movidas por dichos medios de movimiento a una velocidad mínima de una muestra por segundo.

7. El sistema de la reivindicación 1, en el que dicho elemento traza tiene una concentración relativa en el entorno de 0,3 a 0,5%.

8. Un procedimiento para el análisis “*in situ*” de dichas muestras sólidas que incluyen al menos un elemento traza, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de: movimiento de una pluralidad de dichas muestras a lo largo de una trayectoria de muestras; generación de una pluralidad de pulsos de radiación incidente; iluminación de al menos una respectiva de dichas muestras con al menos un respectivo de dichos pulsos de radiación durante dicho movimiento de dichas muestras, teniendo dichos pulsos de radiación incidente una pluralidad de diferentes longitudes de onda que van desde 200 a 800 nm capaces de inducir una respuesta de fluorescencia en dicho elemento traza; detección de la fluorescencia resultante emitida desde dicho elemento traza, y comparación de las características de dicha fluorescencia resultante detectada de elementos predeterminados para identificar los elementos traza de dichas muestras.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que dichas muestras son movidas por dichos medios de movimiento a una velocidad mínima de una muestra por segundo.

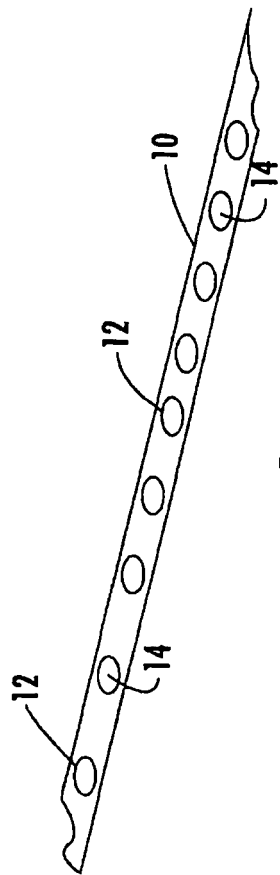


FIG. 1.

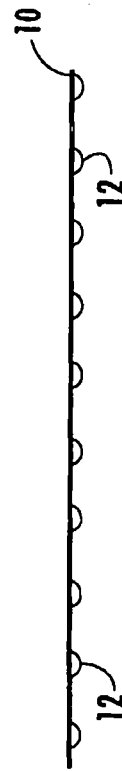


FIG. 2.

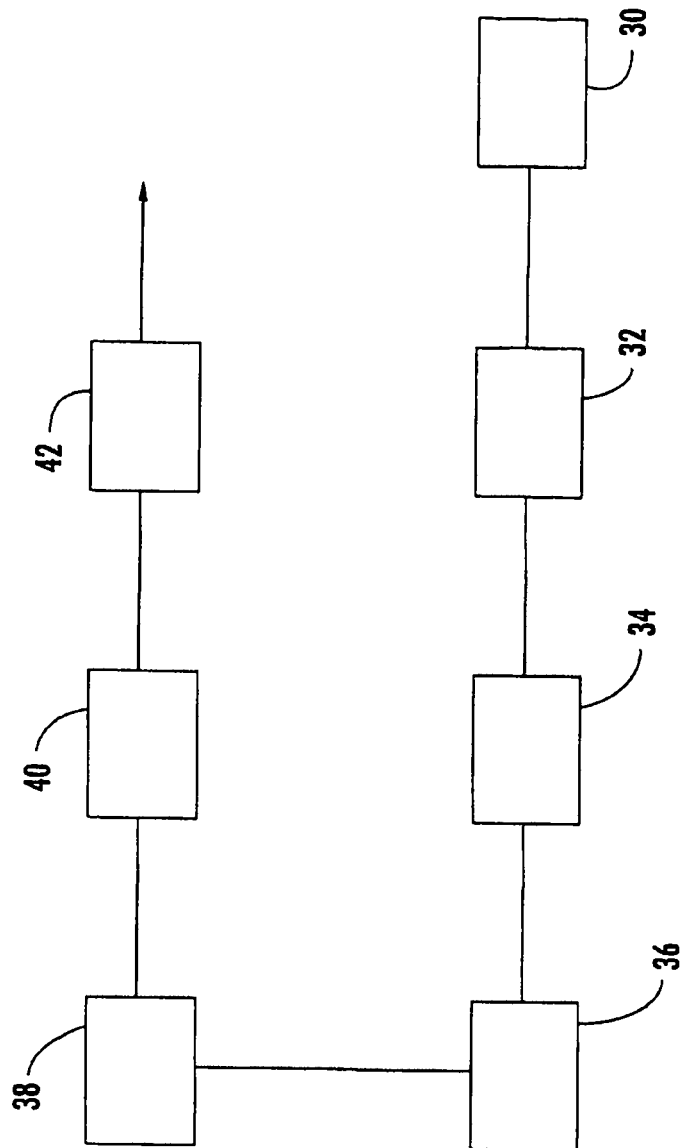


FIG. 3.

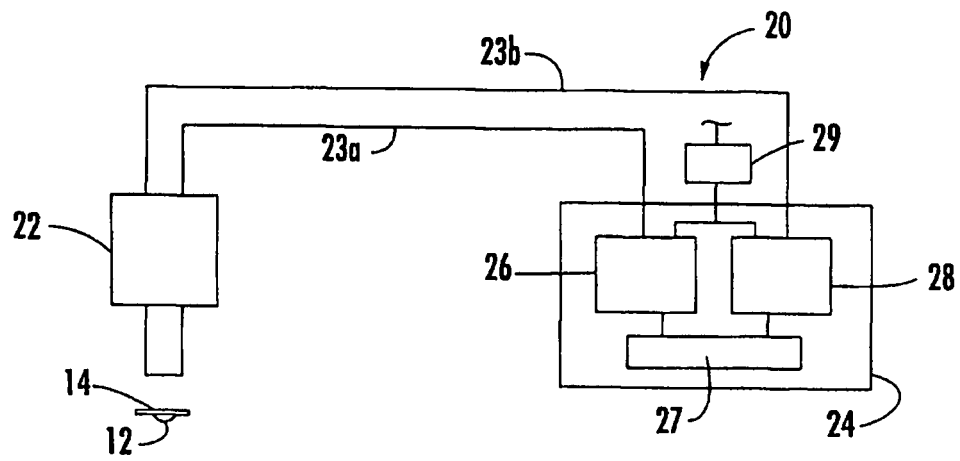


FIG. 4.

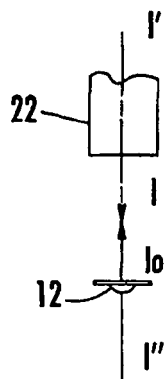


FIG. 5.

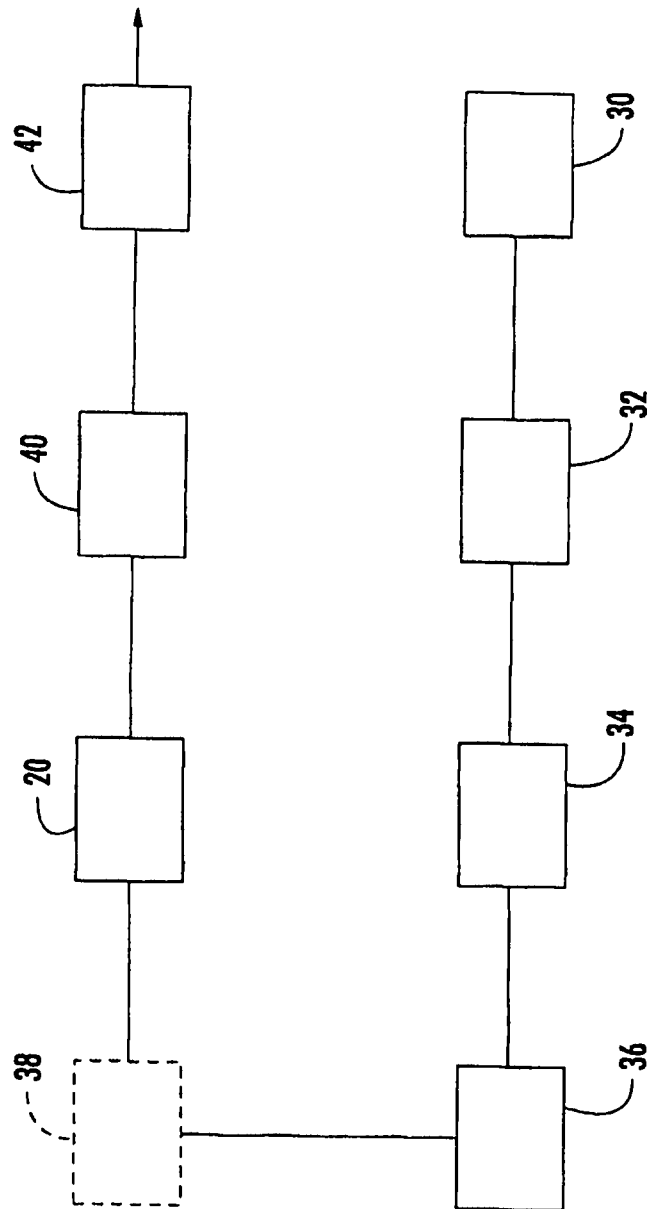


FIG. 6.

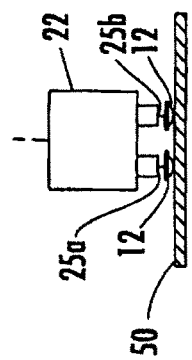
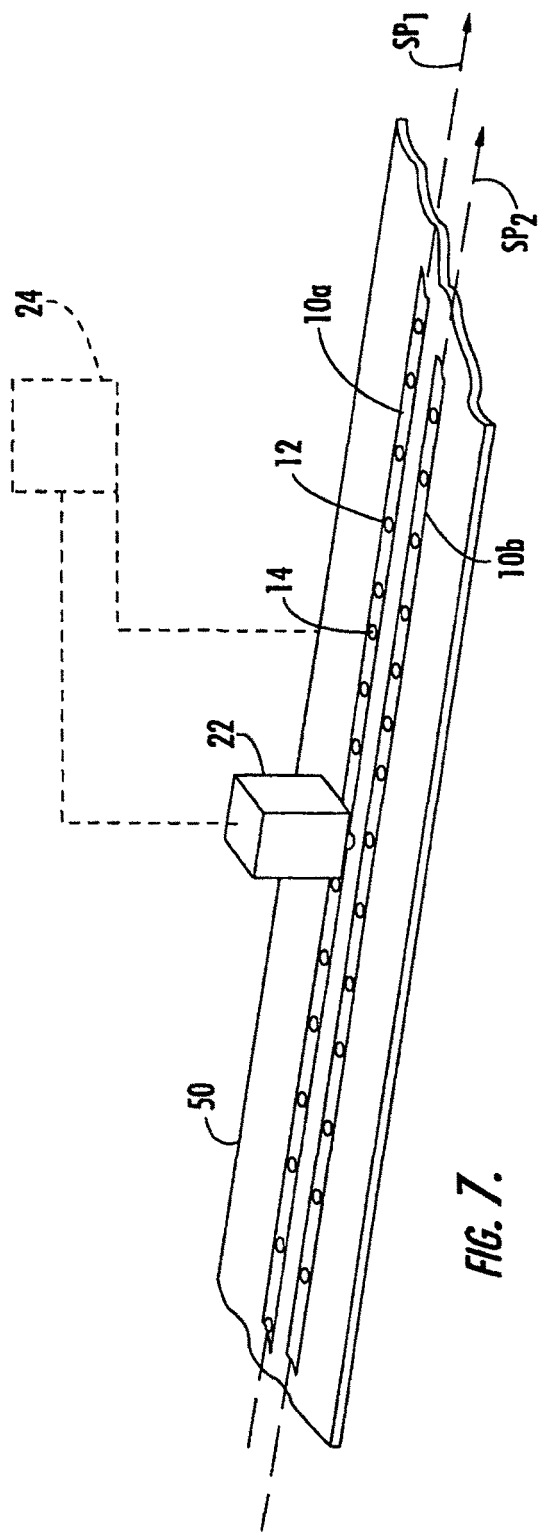


FIG. 8.

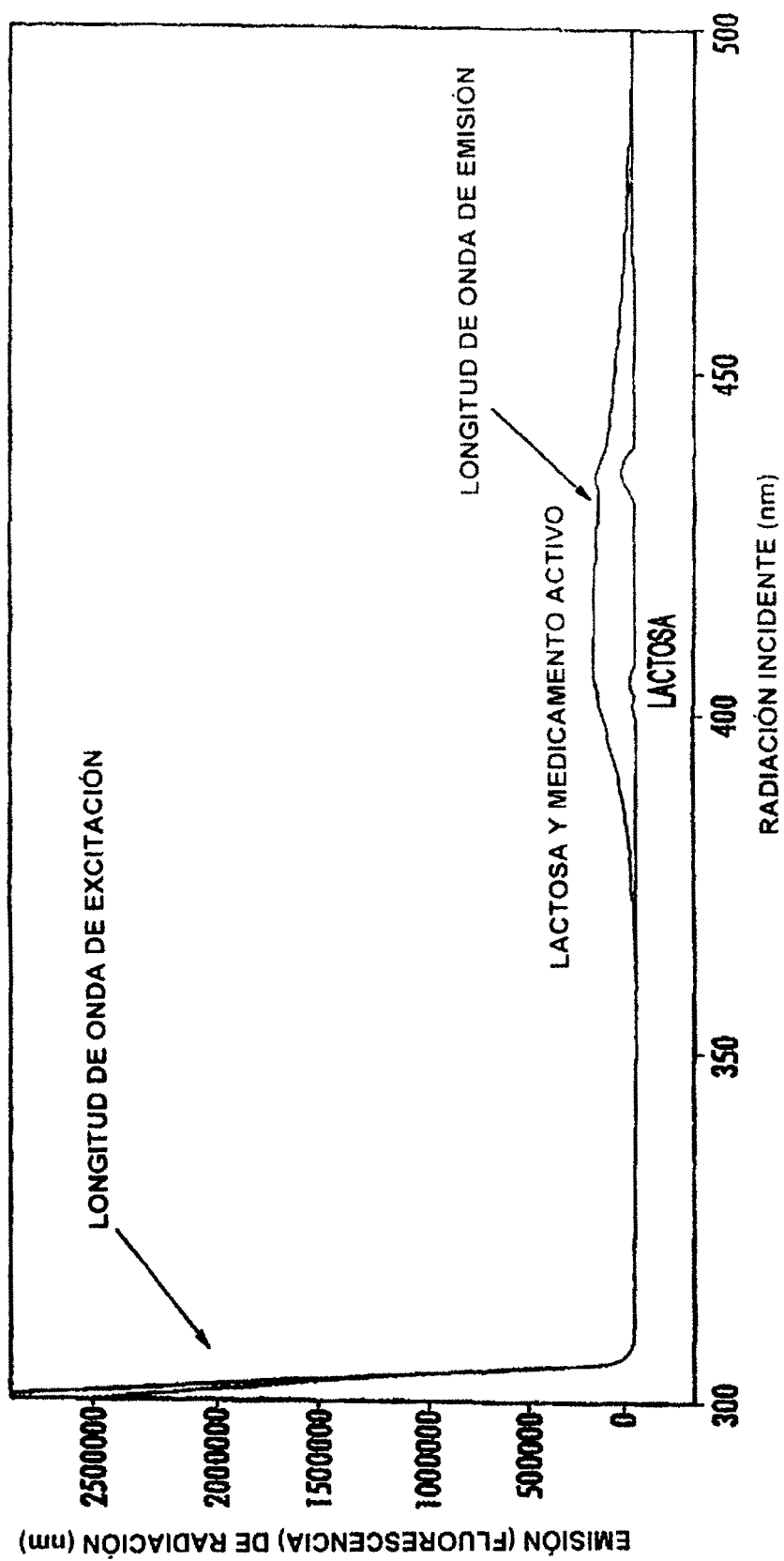


FIGURA 9

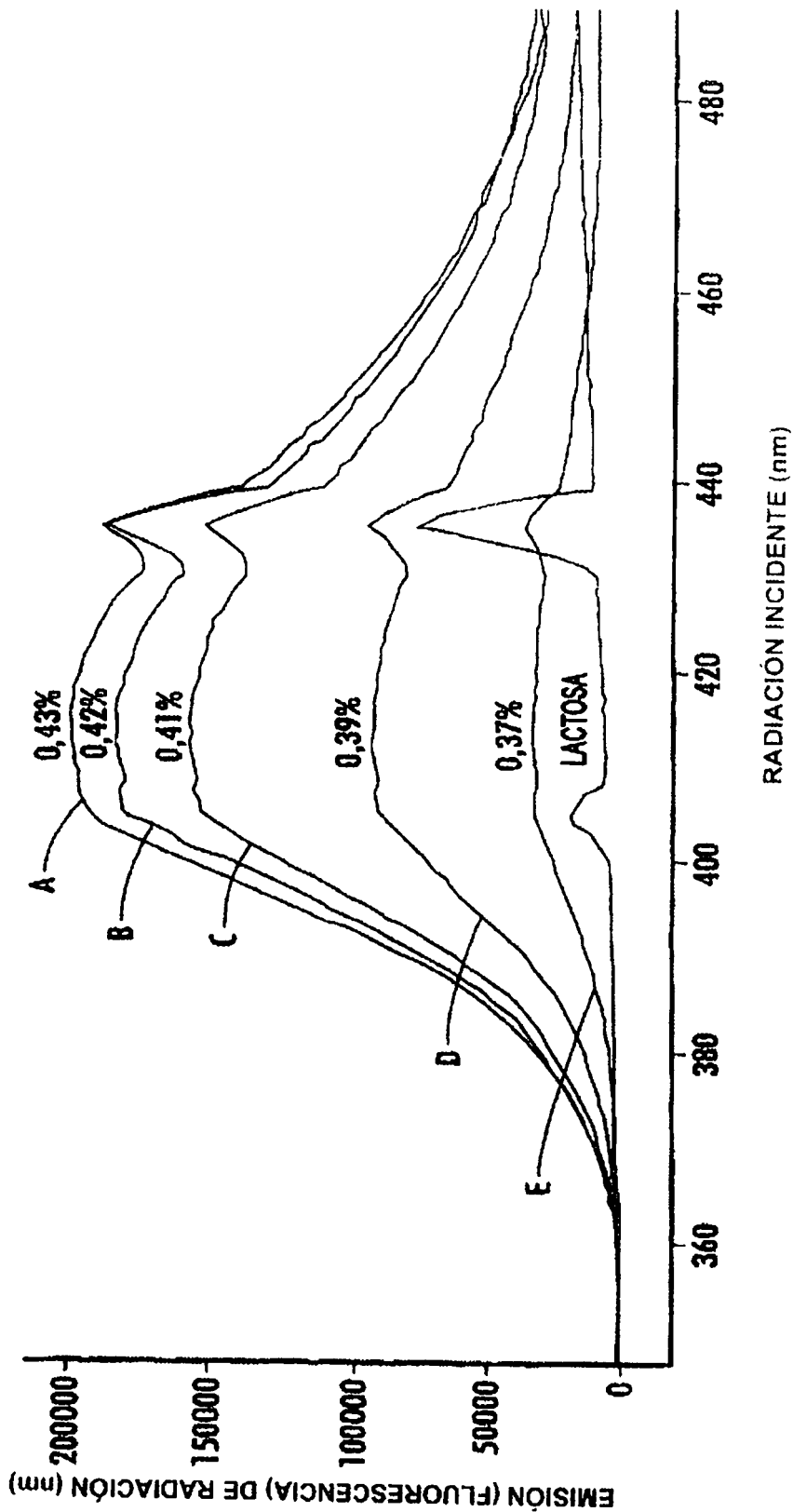


FIGURA 10