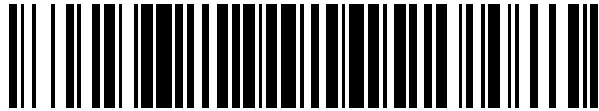


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 140**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007 E 07727621 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2008047**

54 Título: **Aparato para monitorizar el proceso de liofilización**

30 Prioridad:

10.04.2006 EP 06112445

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

26.03.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**EHRHARD, MARCO;
LEMA MARTINEZ, CARMEN;
LUEMKEMANN, JOERG;
SCHIRMER, BERND;
STREUBEL, ALEXANDER y
SUKOWSKI, LARS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 399 140 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

Aparato para monitorizar el proceso de liofilización

- 5 La invención se refiere a un aparato para monitorizar el vapor de agua en un proceso de liofilización de, por ejemplo, productos farmacéuticos. La invención se refiere también a un método para usar el aparato y a los usos de dicho aparato.
- 10 La liofilización es un método de desecación suave de productos delicados, por ejemplo, productos farmacéuticos, que no pueden tolerar el secado a temperaturas elevadas. El producto a secar se divide en alícuotas en recipientes (por ejemplo, viales parcialmente de vidrio sellado con un tapón), que se colocan en un estante a temperatura enfriada, controlada dentro del liofilizador. La temperatura del estante se va reduciendo y el producto se enfría a una temperatura definida uniforme. Después de completar la congelación, la presión en el secador se reduce hasta una presión definida para iniciar el secado primario. Durante el secado primario, el vapor de agua se elimina progresivamente de la masa congelada por sublimación, mientras que la temperatura de los estantes y la cámara de vacío se controla a un nivel exactamente definido. El secado secundario se inicia por el aumento de la temperatura de la bandeja y la reducción adicional de la presión de la cámara para que el agua adsorbida en la estructura del producto pueda retirarse hasta que el contenido de agua residual disminuya hasta el nivel deseado. Los contenedores pueden sellarse in situ, bajo una atmósfera protectora, si es necesario.
- 15 Mientras que la liofilización es una técnica conocida per se, todavía representa un desafío porque incluso cuando se lleva a cabo por personal cualificado es necesario un gran cuidado para controlar el proceso sin dañar el producto que se va a liofilizar.
- 20 Otra cuestión importante es que se debe alcanzar una humedad residual definida en el producto final antes de detener el proceso de liofilización. Si la humedad residual es demasiado alta, puede afectar a la estabilidad del ingrediente activo y por lo tanto la calidad farmacéutica del producto. Por lo tanto, debe determinarse que la humedad residual ha alcanzado el nivel definido antes de detener el proceso de liofilización.
- 25 Sin embargo, la determinación precisa de en qué punto debe detenerse el proceso de liofilización significaría la medición de la humedad residual en cada vial durante el proceso de liofilización antes de tomar la decisión de detener la liofilización. Esto es casi imposible de realizar en la práctica con un gran número de viales como es generalmente el caso en el campo farmacéutico, ya que sería necesario detener el proceso de liofilización varias veces y sacar los viales fuera del dispositivo de liofilización para medir la humedad residual en cada vial. Esto sería, por una parte mucho tiempo y por otra parte podría afectar negativamente al proceso de liofilización, especialmente cuando el proceso de liofilización debe llevarse a cabo en condiciones estériles.
- 30 En la actualidad, la solución adoptada por la industria farmacéutica es incluir un periodo de seguridad al prolongar el tiempo de liofilización pasado el tiempo determinado empíricamente de secado con el fin de cerciorarse de que la humedad residual es menor a un nivel definido.
- 35 Existe por lo tanto una necesidad de un aparato para monitorizar la humedad residual en los productos sometidos a un proceso de liofilización para, entre otras cosas, determinar el final del proceso de liofilización y ahorrar los gastos e inconvenientes asociados con el período de seguridad.
- 40 Ya se han descrito en el estado de la técnica medios para monitorizar o controlar un proceso de liofilización mediante el control de uno o varios parámetros físicos como los que se describen a continuación.
- 45 Uno de estos parámetros es la temperatura del producto. La temperatura del producto cambia durante el proceso de secado primario y converge hacia la temperatura del estante. Al final de la fase de sublimación (secado primario), queda poca agua (o disolvente) y por consiguiente la cantidad de enfriamiento por evaporación se reduce. Mediante el control de la temperatura del producto con sensores, el final de la fase de sublimación puede estimarse aproximadamente y correlacionarse con la humedad residual en los productos. Sin embargo, las sondas de temperatura influyen en el proceso de liofilización. Esto puede resultar en un cambio temprano para el secado secundario (fase de desorción), que puede destruir la estructura del producto seco (retro fusión). Como este ensayo es destructivo, solamente unas pocas muestras de una población grande (producto) se puede analizar y uno no puede asegurar que toda la población de muestras (producto) esté lo suficientemente seca.
- 50 Otro parámetro es la presión. En la disponibilidad de un indicador de vacío de tipo capacitancia y de tipo Pirani, una medición de la presión comparativa puede dar pistas hacia la composición de proceso del gas en la cámara. En este caso, la dependencia de la señal Pirani en la composición de los gases (en particular en el contenido de vapor de agua) y la independencia de la señal de capacitancia (que representa la presión absoluta) tras el contenido de vapor de agua resulta en una diferencia de presión "aparente". Esta diferencia se reduce con la progresión del proceso de secado y, posteriormente, del cambio en la composición del gas dentro de la cámara. Sin embargo, esta medida no es exacta y sólo puede dar una pista hacia el estado del proceso de secado.
- 55
- 60
- 65

Otra manera de utilizar la medición de la presión es la prueba de aumento de presión. Durante la prueba de aumento de presión, la cámara de liofilización está completamente sellada contra la transferencia de masa. La diferencia de presión se registra durante un período de tiempo definido (normalmente varios minutos). La diferencia de tiempo dependiente de la presión se correlaciona hacia un determinado estado de secado del material dentro de la cámara. Esta prueba se aplica principalmente al final del secado secundario, para confirmar que el estado de secado del material dentro de la cámara está dentro del nivel especificado. Sin embargo, si un gran número de elementos se seca, la contribución de un único elemento con el resultado de aumento de presión total es muy pequeña. Por esa razón, la prueba no puede identificar elementos individuales o pequeños grupos de artículos que no se secan correctamente.

Otro parámetro es la presión parcial de vapor de agua en el interior del gas de proceso de una cámara de liofilización. En este caso, se puede utilizar un sensor de punto de rocío de óxido de aluminio. El sensor capacitivo del punto de rocío de Al₂O₃ puede medir directamente la presión parcial de vapor de agua en el interior del gas de proceso de una cámara de liofilización. Esta técnica es muy sensible (por ejemplo, - 90 ° C punto de rocío) y puede monitorizar los cambios del gas de proceso durante todo el proceso. Esto puede ayudar a identificar el final de la fase de secado primario. Además, el valor medido en el final del secado secundario también puede correlacionarse con un cierto estado de secado del producto. Los sensores de punto de rocío sin embargo sufren un inconveniente importante ya que no pueden tolerar condiciones de esterilización (por ejemplo, vapor de agua, 121 ° C 15 min), que son un requisito para el secado de por ejemplo, productos farmacéuticos.

Sin embargo, otro parámetro es la medida del peso del producto. En este caso, los saldos se aplica en algunas áreas para detectar la pérdida de peso del material a secar. En el caso de aplicaciones farmacéuticas, los viales se pesan en el tiempo para determinar la pérdida de peso debido a la evaporación del agua. Este método no es aplicable durante la producción comercial de material clínico, como los balances no son esterilizables. Además, se sabe que los artículos directamente adyacentes a la balanza no se sequen de manera representativa. Este hecho puede conducir a errores de juicio sobre el estado de secado de los otros artículos en un solo lote. Una desventaja adicional es que solamente unas pocas muestras de una población grande (producto) se puede probar.

La medición del vapor de agua se ha descrito por Winter et. al. y US 6.848.196 B2 como un parámetro medible para monitorizar el proceso de liofilización. Este método implica el uso de un espectrómetro de infrarrojo cercano (NIR: Near Infrared) acoplado a una fibra óptica para medir el contenido de agua residual de un producto farmacéutico liofilizado in situ durante el proceso. Sin embargo, la radiación NIR sólo puede penetrar unos pocos milímetros en el material seco. Por lo tanto no es posible una medida representativa de todo el vial. Se sabe que cualquier material que es adyacente a un vial que puede influir en el comportamiento de secado del contenido del recipiente. Por lo tanto, el vial no se secará de forma representativa. Una desventaja adicional es que solamente unas pocas muestras de una población grande (producto) puede ser analizada y por lo tanto no puede lograrse una monitorización global, de la totalidad de la población.

El documento PE 1 674 812, que forma el estado de la técnica con la presente invención con arreglo al art. 54 (3) EPC 1973, describe un dispositivo de liofilización en el que el vapor de agua se monitoriza en la atmósfera del dispositivo. Esto se consigue mediante la generación de un plasma a partir del gas, seguido por el análisis del espectro óptico de la luz emitida por el plasma. Si bien este método de monitorización no afecta a la esterilidad del dispositivo de liofilización, además de un espectrómetro óptico (específicamente un espectrómetro de emisión óptica) requiere un sistema de ionización de gas y la entrada de una gran cantidad de energía en el gas.

Esta breve revisión de la técnica anterior muestra que los medios actualmente disponibles para el control de un proceso de liofilización no son completamente satisfactorias y todavía presenta muchas desventajas.

El objetivo de la invención es superar los inconvenientes asociados con la técnica anterior y proporcionar un aparato y un método que permita la monitorización de un proceso de liofilización de acuerdo con los requisitos de la industria farmacéutica.

Como se ha descrito anteriormente, en un aspecto, la invención se refiere a un aparato para la monitorización y el control de vapor de agua en un proceso de liofilización que comprende un dispositivo de liofilización esterilizable y un espectrómetro óptico del tipo de absorción láser aislado del dispositivo de liofilización esterilizable, dicho espectrómetro óptico mide el vapor de agua presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización sin afectar negativamente a la esterilidad del dispositivo de liofilización.

Debido a que utiliza un espectrómetro óptico que está aislado del dispositivo de liofilización, el aparato de la invención puede utilizarse en un entorno totalmente esterilizable.

Además, el proceso de la invención es mucho más preciso y más fácil de aplicar que los procesos de la técnica anterior, ya que proporciona el contenido de agua residual en el producto en su totalidad por la medición del vapor de agua presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización. .

El proceso de la invención por lo tanto tiene en cuenta la totalidad del producto sin extrapolar el contenido de agua de las medidas llevadas a cabo en unas pocas muestras (por ejemplo, viales) del producto.

5 Además, debido a sus características únicas, el proceso de la invención permite una mejor monitorización y control del proceso de liofilización que conduce a un proceso de liofilización más seguro con menos pérdidas en el producto que las producidas en los procesos en la técnica anterior, por ejemplo debido a que la liofilización se detenía demasiado pronto y el contenido de agua residual era demasiado alto.

10 La Figura 1 es una vista en sección transversal de un aparato de liofilización de acuerdo con una realización particular de la invención.

Las figuras 2A, 2B, 2C, 2D y 2E muestran vistas en sección superior de un aparato de liofilización de acuerdo con cuatro realizaciones diferentes de la invención.

15 Las figuras 3 y 4 son vistas en sección transversal de un aparato de liofilización de acuerdo con realizaciones particulares de la invención.

20 La Figura 5 es un diagrama que muestra los datos recogidos durante una prueba realizada por liofilización de muestras de un producto farmacéutico, usando la configuración del aparato, como se ilustra en la figura 1.

Las figuras 6 y 7 son diagramas que muestran datos del proceso original elaborados utilizando una configuración de aparato como se ilustra en la figura 1 y las partes correspondientes de la descripción.

25 La Figura 8 es un diagrama esquemático, simplificado de los datos del proceso de las figuras 5 y 6.

El término "aislado" en la expresión "un espectrómetro óptico aislado del dispositivo de liofilización esterilizable" significa que el espectrómetro óptico no está en contacto directo con el volumen interno definido por el dispositivo de liofilización. El aparato descrito en esta invención se basa en un método de detección libre de contacto. En otras palabras, el espectrómetro óptico no está en contacto directo con el volumen interno del dispositivo de liofilización y el aparato de la invención por lo tanto se puede limpiar y esterilizar fácilmente y está en conformidad con las regulaciones obligatorias para la producción farmacéutica. El espectrómetro óptico puede estar situado dentro o fuera del dispositivo de liofilización. En el caso de que el espectrómetro óptico esté situado en el interior del dispositivo de liofilización, se separa de éste por una pared esterilizable de manera que el espectrómetro óptico no contamina el dispositivo de liofilización. En ese caso, la pared comprende una abertura o una ventana que es transparente a la radiación emitida por el espectrómetro óptico. En el caso de que el espectrómetro óptico se encuentre fuera del dispositivo de liofilización se emite la radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización o bien a través de una ventana transparente para la radiación de luz, dicha ventana está situada en una pared del dispositivo de liofilización o a través de las fibras ópticas situadas en el interior del dispositivo de liofilización.

40 El término "continuamente" denota cortos periodos de tiempo con respecto a la duración total del proceso de liofilización, por ejemplo de uno a sesenta segundos o uno, dos, tres, cuatro o cinco minutos.

45 La expresión "un espectrómetro óptico mide el vapor de agua presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización" significa que el espectrómetro óptico mide la concentración o el gradiente o la velocidad de sublimación al menos en un punto dentro del dispositivo de liofilización, y / o el gradiente de vapor de agua entre al menos dos puntos en el dispositivo de liofilización.

50 La velocidad de sublimación denota la tasa de flujo de masas (kg / s) de las moléculas sublimadas o desorbidas transferidas desde el producto hasta el condensador.

La expresión "un dispositivo de liofilización esterilizable" indica un dispositivo de liofilización conocido en la técnica que se puede esterilizar, por ejemplo, mediante calentamiento a una temperatura particular, y que puede permanecer estéril durante el proceso de liofilización.

55 La expresión "fuera del dispositivo de liofilización" o "dentro del dispositivo de liofilización" indica fuera o dentro del volumen interno definido por las paredes del dispositivo de liofilización.

60 La expresión "transparente para la radiación de luz" se refiere a que las ventanas tienen una transmisión óptica suficiente a la longitud de onda utilizada.

Las expresiones "vapor de agua" y "determinación del vapor de agua" designa, en el contexto de esta solicitud, la medición del número de moléculas de vapor de agua por unidad de volumen - de acuerdo con las leyes fundamentales de gas. Esta unidad puede convertirse fácilmente a la presión parcial de vapor de agua, la

65

concentración molar, de volumen o de masa (masa por unidad de volumen) y la fracción de volumen o masa, o cualquier otra medida cuantitativa para el contenido de humedad de gas. La presión parcial puede también convertirse en la temperatura de punto de escarcha correspondiente. Estos valores pueden correlacionarse con el contenido de agua residual del producto a ser liofilizado. La presión parcial de vapor de agua, medida en cualquier ubicación dentro del dispositivo de liofilización puede correlacionarse con el contenido de humedad en el producto en una medición de prueba como se describe en el artículo "Moisture measurement: a new method for monitoring freeze-drying cycles" de Bardat. et al. en J. Parenteral Science & Technology Vol.47 N° 6 (1993). La medición de la concentración de vapor de agua con la invención descrita en este documento permite monitorizar indirectamente el contenido de agua del producto. La determinación de la concentración de vapor de agua en cualquier lugar entre el producto y el condensador es una medida para la velocidad de sublimación: cuanto menor es la concentración de vapor de agua, menor es la velocidad de sublimación. La transferencia de masa a través de la sublimación del producto hacia el condensador está determinada por las presiones parciales de vapor de agua en el frente de sublimación (dentro del producto) y en el condensador p_C . También es una función de la presión total en el dispositivo de liofilización p_T . La velocidad de sublimación dm / dt se puede expresar también por la presión parcial del vapor de agua medido en cualquier lugar entre el producto y el condensador por p_{Sensor} mediante

$$\frac{dm}{dt} = \beta * p_T * \log\left(\frac{p_T - p_C}{p_T - p_{Sensor}}\right)$$

con una constante de proporcionalidad β . Este concepto se ha descrito en el artículo "A new method for on-line determination of residual water content and sublimation endpoint during freeze-drying" de N. Genin et al. en Chem. Eng. Processing 35:255-263 (1996). Se puede ver en la ecuación anterior que para presiones de vapor de agua parciales acercándose a la presión total, la velocidad de sublimación aumenta drásticamente. La monitorización de la velocidad de sublimación a través de mediciones de la presión parcial del vapor de agua por lo tanto requiere sensores muy estables y bien calibrados como se propone en esta invención. Más información sobre la transferencia de masas se puede extraer de una medida directa de la diferencia de vapor de agua entre dos o más lugares entre el producto y el condensador. Como se describirá más adelante, en una realización preferida, la concentración de vapor de agua se mide en dos o más localizaciones entre la cámara de vacío y el condensador. La diferencia en las concentraciones o el gradiente espacial es también una medida para la velocidad de sublimación. En las regiones donde el vapor de agua se transporta tanto por convección y flujo de difusión, la velocidad de sublimación dm / dt es proporcional al gradiente local de la concentración de humedad gas dc / dz dividida por uno menos la fracción molar de vapor de agua en esta ubicación X_{wv} :

$$\frac{dm}{dt} = \beta' * \frac{dc / dz}{1 - x_{wv}}$$

Si el flujo convectivo se puede despreciar, la velocidad de sublimación es directamente proporcional al gradiente de la humedad. De lo contrario la fracción molar se puede determinar mediante la presión parcial del vapor agua medida dividida por la presión total, medida simultáneamente con un manómetro.

El flujo de sublimación puede también determinarse mediante la determinación simultánea de la concentración de vapor de agua y la velocidad de las moléculas de vapor de agua. El producto de estas dos cantidades también es directamente proporcional a la velocidad de sublimación. Se ha demostrado por MG Allen que el flujo de una especie gaseosa se puede determinar mediante mediciones simultáneas de la concentración y la velocidad de las especies por medio de espectroscopia láser por diodos sintonizables en su publicación "Diode laser absorption sensors for gas-dynamic and combustion flows" en Meas. Sci. Technol., 9:545-562 (1998). Esto se basa en el hecho, que la amplitud de la línea de absorción es proporcional a la concentración de las especies de absorción mientras que la posición de perfil de la línea de absorción cambia con la velocidad de las moléculas que absorben debido al efecto Doppler.

El término "reflector" denota una configuración de espejo que consiste en múltiples espejos de mineral que reflejan el haz de luz desde la fuente de luz al detector óptico. Un único dispositivo reflectante puede por ejemplo realizarse mediante el uso de un espejo plano o esférico, que refleja el haz bajo un ángulo definido o por una disposición de retro-reflector que consta de dos espejos planos, montados en un ángulo de 90 grados entre ellos y que refleja el haz en paralelo al haz entrante. Una disposición de reflexión múltiple puede realizarse mediante al menos dos espejos planos o esféricos.

El término "ventana" denota una ventana que es transparente a la radiación de luz emitida por el emisor óptico. La ventana se monta preferiblemente bajo un pequeño ángulo con relación a la pared (por ejemplo, 10°) de manera que el haz de luz pasa a la ventana bajo un ángulo distinto de 90° con el fin de evitar retroreflexiones en la trayectoria de

- la luz. La ventana es preferiblemente una ventana de cuña con bordes no paralelos con el fin de evitar las reflexiones entre los dos bordes de la ventana. Estas retroreflexiones dependientes de la longitud de onda tienen que evitarse ya que causan un fondo espectral (llamado "etalones") y puede limitar la sensibilidad del espectrómetro óptico. Cuando la radiación de luz visible está en el rango espectral visible o cerca del infrarrojo, pueden utilizarse varios tipos de cristales por ejemplo de sílice fundido. Tales ventanas pueden por ejemplo obtenerse en BASF GmbH, Alemania.
- El término "emisor óptico" se refiere a una fuente de luz láser, preferiblemente un láser de diodo sintonizable. Los láseres de diodo más comúnmente utilizados en los espectrómetros de absorción láser son diodos láser de retroalimentación (DFB) ya que producen una estabilidad de frecuencia muy buena (por ejemplo, suministrada por Laser Components GmbH). Otras fuentes de láser pueden ser, por ejemplo láseres de cascada cuántica o diodos láser de sal de plomo. La radiación láser se sintoniza sobre una o varias líneas de absorción de vapor de agua aisladas mediante el ajuste de la corriente de inyección, la temperatura del chip láser o la geometría de un resonador de cavidad externo en operación modulada o pulsada.
- El término "detector óptico" se refiere a un detector, que detecta la intensidad de luz del emisor óptico después de la atenuación de las moléculas absorbentes a detectar (si están presentes). Los detectores ópticos normalmente son fotodiodos como por ejemplo los suministrados por Hamamatsu.
- Como ya se ha indicado anteriormente, en un aspecto, la invención está relacionada con un aparato (1) para la monitorización y el control del vapor de agua (2) en un proceso de liofilización que comprende un dispositivo de liofilización esterilizable (3) y un espectrómetro óptico (4) aislado del volumen interno del dispositivo de liofilización esterilizable (3), dicho espectrómetro óptico (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) sin afectar de forma adversa la esterilidad del dispositivo de liofilización.
- El dispositivo de liofilización (3) puede seleccionarse de dispositivos de liofilización conocidos en la técnica y puede adaptarse de forma adecuada al aparato de la invención (1) a fin de equiparlo con un espectrómetro óptico (4). Ejemplos de dispositivos de liofilización son aquellos que están disponibles comercialmente y conocidos en la técnica, por ejemplo, de una de las siguientes empresas Hof, Edwards o Steris.
- En una realización particular del aparato de la invención (1), el espectrómetro óptico (4) está aislado del volumen interno del dispositivo de liofilización esterilizable por una ventana (7).
- En una realización particular del aparato de la invención (1), el espectrómetro óptico (4) comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) situado fuera del dispositivo de liofilización (3), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una segunda ventana (7') situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3).
- En una realización particular del aparato de la invención (1), el espectrómetro óptico (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) mediante la emisión de radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de una ventana (7) situada en una pared del dispositivo de liofilización (3). En este caso, el espectrómetro óptico (4) puede comprender un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) y la radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de la ventana (7) se refleja en dirección al detector óptico (41) mediante al menos un reflector situado en el interior del dispositivo de liofilización (3) y a una distancia definida desde el espectrómetro óptico (4).
- En otra realización del aparato de la invención (1), el espectrómetro óptico (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) mediante la emisión de radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de fibras ópticas (6) situadas en el interior del dispositivo de liofilización (3).
- En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento el espectrómetro óptico (4) mide:
- la concentración del vapor de agua (2) en el dispositivo de liofilización (3), y / o
 - el gradiente del vapor de agua (2) entre dos o más puntos en el dispositivo de liofilización (3), y / o
 - la velocidad de sublimación del vapor de agua (2) en un punto definido en el dispositivo de liofilización (3).
- En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el espectrómetro óptico (4) es un espectrómetro de absorción láser, que emite en el rango del espectro visible o infrarrojo. Aún preferiblemente, el espectrómetro láser (4) emite entre alrededor de 1 μm y alrededor de 15 μm .
- En una realización preferida, el sistema de vigilancia es un espectrómetro de láser de diodo sintonizable. La

- 5 aplicación de tal sistema para la detección sensible de humedad en fase gaseosa se ha descrito en "High precision trace humidity measurements with a fibre-coupled diode laser absorption spectrometer at atmospheric pressure" de B. Schirmer et al. en Meas. Sci. Technol., 11:382-391 (2000). Se ha demostrado un límite de detección de 1 μ bar para el vapor de agua. La sensibilidad de este método es por lo tanto suficiente para la aplicación en la liofilización. Se ha dado a conocer que, además, esta técnica es muy adecuada para la determinación de los coeficientes de transferencia de masa y la caracterización de las tasas de evaporación (véase, B. Schirmer et al. "A new method for the determination of membrane permeability by spatially resolved concentration measurements". Meas. Sci. Technol. 15: 195 - 202 (2004) y B. Schirmer et al.: "Experimental investigation of the water vapour concentration near phase boundaries with evaporation" Meas. Sci. Technol. 15: 1671-1682. (2004)).
- 10 En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el espectrómetro óptico (4) puede medir la absorción de la radiación gracias a las moléculas de vapor de agua ya sea en una longitud de onda fija o en varias.
- 15 En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, la temperatura de las moléculas absorbentes deriva del perfil de la línea de absorción, detectada por el espectrómetro óptico (4), ya que el ancho de línea es proporcional a la raíz cuadrada de la temperatura.
- 20 En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el dispositivo de liofilización (3) puede comprender además una cámara (5) y un condensador (6) que pueden estar separados por una válvula (8) y un espectrómetro óptico (4) que mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera en cualquier lugar dentro del dispositivo de liofilización, por ejemplo en la atmósfera que pasa por la válvula (8) de la cámara (5) hacia el condensador (6).
- 25 En cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, el espectrómetro óptico (4) puede medir el vapor de agua (2) presente en la atmósfera en el interior del dispositivo de liofilización (3) de forma continua o en intervalos de tiempo definidos.
- 30 En una realización particular, el aparato (1) de la invención comprende además un ordenador con un programa capaz de analizar las medidas devueltas por el espectrómetro óptico (4) y de convertir las medidas en el vapor de agua (2) presente en el dispositivo de liofilización (3).
- 35 En cualquiera de las realizaciones descritas hasta aquí, es posible medir de forma continua o en intervalos definidos el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del volumen interior del dispositivo de liofilización (3), por ejemplo, de la atmósfera que pasa a la válvula (8) de la cámara (5) hacia el condensador (6).
- Como ya se ha descrito hasta aquí, la luz se acopla al aparato de liofilización ya sea a través de una ventana (7) o a través de fibras ópticas que entran en el aparato.
- 40 La invención también se refiere a un método para la monitorización y el control del vapor de agua (2) en un proceso de liofilización que puede llevarse a cabo bajo condiciones estériles que comprenden los pasos de:
- a) la liofilización de una material que pretende liofilizarse en un aparato (1) de la invención, y
- 45 b) medir el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) con un espectrómetro óptico (4).
- El método de la invención puede comprender además el paso de:
- 50 c) analizar las medidas devueltas por el espectrómetro óptico (4) en el paso (b) opcionalmente con un ordenador.
- El método de la invención también puede comprender el paso de:
- 55 d) Determinar y efectuar el final de la fase de secado primaria o secundaria del proceso de liofilización de acuerdo con el análisis realizado en el paso (c).
- El método de la invención puede comprender además el paso de:
- 60 e) regular el proceso de liofilización de acuerdo con el análisis realizado en el paso (c).
- En el método de la invención, la medida del vapor de agua (2) en el paso (b) puede realizarse de forma continua o en intervalos definidos.
- 65 La invención también está relacionada con el uso de un espectrómetro óptico para:

- monitorizar el vapor de agua;
 - medir el vapor de agua,
- 5 - el desarrollo de un ciclo de liofilización (Por ejemplo: La señal (por ejemplo, punto de rocío, concentración de vapor de agua, concentración de la masa de vapor de agua, presión parcial del vapor de agua, gradientes de concentración de vapor de agua, velocidades de flujo de vapor de agua, transferencia de masa de vapor de agua ...) que cambia con la temperatura del estante / presión total, permite encontrar de forma conveniente los límites del proceso (por ejemplo, presión, temperatura y temperatura de producto) que representa una ejecución de proceso seguro con un mínimo de esfuerzo de tiempo y energía.
- 10 - el control de un proceso de liofilización;
- 15 - la evaluación del progreso de un proceso de liofilización; (Por ejemplo: Cualquier cálculo (por ejemplo, pendiente 1ª / 2ª derivada...) del punto de rocío o variables derivadas (por ejemplo, concentración de vapor de agua, concentración de masa, presión parcial del vapor de agua, gradientes de concentración de vapor de agua, velocidades de flujo de vapor de agua, transferencia de masa de vapor de agua...) cambia con el tiempo, que apoya la decisión para cambiar desde las condiciones de secado primarias hacia las condiciones de secado secundarias o para finalizar el proceso de secado, ya sea por la propia máquina o el personal de observación del proceso
- 20 - el cálculo de la velocidad de sublimación en un proceso de liofilización;
- 25 - la determinación del final de cualquiera de la fase de secado primaria o secundaria en un proceso de liofilización; (Por ejemplo: La señal (por ejemplo, punto de rocío, concentración de vapor de agua, concentración de masa de vapor de agua, la presión parcial de vapor de agua, gradientes de concentración de vapor de agua, velocidades de flujo de vapor de agua, transferencia de masa de vapor de agua...) que alcanza un cierto valor umbral que representa un estado del proceso de secado que permite cambiar las condiciones de secado primario a secundario, ya sea por la propia máquina o el personal de observación del proceso o la señal (por ejemplo, punto de rocío, la concentración de vapor de agua, concentración de masa de vapor de agua, presión parcial del vapor de agua, gradientes de concentración de vapor de agua, velocidades de flujo de vapor de agua, transferencia de masa de vapor de agua...) que alcanza un cierto valor umbral que representa un estado del proceso de secado que permite terminar el proceso de secado, ya sea por la propia máquina o el personal de observación del proceso.
- 30 - la detección del funcionamiento defectuoso del dispositivo del proceso de liofilización (3) en un proceso de liofilización; (Por ejemplo: La señal (por ejemplo, punto de rocío, concentración de vapor de agua, concentración de masa de vapor de agua, la presión parcial de vapor de agua, gradientes de concentración de vapor de agua, velocidades de flujo de vapor de agua, transferencia de masa de vapor de agua...) que alcanza un cierto valor umbral que puede dañar al producto, iniciando la acción de mitigación del riesgo (por ejemplo, congelación rápida, evacuación rápida...) ya sea por la propia máquina o el personal de observación del proceso.
- 35 En la que el espectrómetro óptico (4) mide el vapor de agua (2) presente en una atmósfera de un dispositivo de liofilización (3).
- 40 Haciendo referencia a la figura 1, el aparato (1) de la invención comprende un espectrómetro óptico (4), un dispositivo de liofilización (3) y un espectrómetro óptico (4). El dispositivo de liofilización puede comprender una cámara de liofilización (5) que puede estar equipada con estantes (9) para soportar el producto (10), por ejemplo. viales que contienen el producto destinado a ser liofilizado. El dispositivo de liofilización (3) puede comprender además un condensador (6) que está separado de la cámara (5) por una válvula (8).
- 45 En la realización mostrada en la figura 1, el espectrómetro óptico (4) mide el vapor de agua (2) que pasa por la válvula (8) mediante la emisión de una radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de una ventana (7), dicha ventana (7) está situada en una pared del dispositivo de liofilización (3) que separa la atmósfera en el interior del dispositivo de liofilización de la atmósfera en el interior del espectrómetro. La ventana también puede ser parte o estar situada en el interior del espectrómetro.
- 50 En esta realización, el espectrómetro óptico (4) comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) y la radiación de la luz (42) emitida por el emisor óptico (40) en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de la ventana (7) se refleja en dirección al detector óptico (41) por al menos un reflector (43) situado en el interior del dispositivo de liofilización (3) y a una distancia definida desde el espectrómetro óptico (4). La radiación de luz (42) reflejada por el reflector (43) es detectada por un detector óptico (41). En la realización mostrada en la figura 1, el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) están situados en un alojamiento en el mismo lado, en el lado opuesto del reflector (43).
- 55 Se ha de entender que el espectrómetro óptico (4) con el emisor óptico (40), detector óptico (41) y el reflector (43) pueden organizarse o colocarse de manera diferente. Por ejemplo, en referencia a la figura 2A, el reflector (43)
- 60
- 65

puede estar situado fuera del dispositivo de liofilización (3), separado del volumen interno del dispositivo de liofilización por una segunda ventana (7'). En esta realización, la radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) pasa a través de la primera ventana (7), cruza el volumen interno definido por las paredes del dispositivo de liofilización (3), pasa a través de la segunda ventana (7'), es reflejado por el reflector (43), pasa de nuevo a través de la ventana (7'), cruza de nuevo dicho volumen interno y pasa de nuevo a través de la ventana (7) antes de ser detectado por el detector óptico (41).

La Figura 2B muestra otra posible configuración, en la que el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) están situados opuestamente uno hacia otro frente al dispositivo de liofilización y fuera del dispositivo de liofilización (3). Están separados de dicho volumen por dos ventanas (7) y (7') ubicadas en la pared del dispositivo de liofilización (3). En esta realización, la radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) pasa a la primera ventana (7), cruza el volumen interno del dispositivo de liofilización (3), pasa a la segunda ventana (7') y alcanza el detector óptico (41). Las formas de realización de la Figura 2B ofrecen la ventaja de que no requieren un reflector (43) para situarse en el volumen interno del dispositivo de liofilización (3), pero requiere dos ventanas (7) y (7').

La figura 2C es una vista superior en sección de la forma de realización que se muestran en la figura 1, en el que el reflector (43) está situado en el interior del dispositivo de liofilización (3).

La figura 2D muestra otra configuración posible para el espectrómetro óptico (4) y el reflector (43) en el aparato de la invención (1). En esta realización, el espectrómetro óptico (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) están situados en una caja fija fuera del dispositivo de liofilización (3), en una pared lateral de dicho dispositivo de liofilización (3), separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una ventana (7). Varios reflectores (43), por ejemplo 4, como se muestra en el dibujo D de la figura 3 pueden colocarse a una cierta distancia unos de otros en el interior del dispositivo de liofilización (3) a fin de permitir una trayectoria de la radiación de luz en una parte del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) desde el emisor óptico (40) hacia el detector óptico (41). La geometría de la trayectoria de la radiación de luz mostrada en la figura 2D es un cuadrado, pero se debe entender que todas las geometrías son posibles, siempre que el número de reflectores (43) y su colocación en el volumen se realicen adecuadamente. La ventaja de esta realización es que la trayectoria de la radiación de la luz (42) cubre más del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) con respecto a las otras realizaciones descritas en el presente documento. Ya que más de dicho volumen interno está cubierto, la medida es más representativa del volumen interno. La fracción de la potencia absorbida se puede aumentar mediante un aumento de la longitud de la trayectoria óptica entre la fuente de radiación de luz y el detector es alcanzado por las reflexiones múltiples entre dos o más reflectores antes de que la radiación alcance el detector. Se han descrito diferentes disposiciones de reflexión múltiple en los artículos "Long optical paths of large aperture" por J.U. White en J. Opt. Soc. Am., 32: 285-288 (1942) y "Very long optical paths in air" por J.U. White en J. Opt. Soc. Am., 66 (5): 411-416 (1976). Una disposición alternativa de reflexión múltiple se ha descrito en "Off-axis paths in spherical reflector interferometers" por D. Herriot et al. en Appl. Opt., 3 (4): 523-526 (1964), "Plegado líneas ópticas de retardo", por D. Herriot et al. en Appl. Opt., 4 (8): 883-889 (1964) y "Astigmatic reflector multipass absorption cells for long-pathlength spectroscopy" por J.B. McManus et al. en Appl. Opt., 34 (18): 3336-3348 (1995).

La Figura 2E muestra aún otra posible configuración, en la que el emisor óptico (40) comprende una fibra óptica (400) que dirige la radiación de luz (43) hacia el volumen interno del dispositivo de liofilización (3) a través de una abertura (11) en una pared del dispositivo de liofilización (3). El detector óptico (41) está fijado contra una pared del dispositivo de liofilización (3), fuera del dispositivo de liofilización en el lado opuesto de la fibra óptica (400) y está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una ventana (7) con el fin de captar la radiación de luz (42) después de su paso por el volumen interno del dispositivo de liofilización (3). Esta realización requiere solamente de una ventana (7).

La Figura 3 muestra una configuración alternativa del aparato (1). La cámara (5) del dispositivo de liofilización (3) está conectada al condensador (6) por un conducto. La válvula (8), que permite separar la cámara (5) del condensador (6) está situada en el interior de dicho conducto. La válvula (8) permite interrumpir el flujo del vapor de agua (2) sublimada a partir del producto (10) hacia el condensador (6). El espectrómetro óptico (4), que contiene el emisor óptico (40) está unido al conducto. La radiación de luz (42) entra en la atmósfera del aparato (1) a través de una ventana óptica (7) y sale del conducto por el extremo opuesto a través de una segunda ventana (7'). La radiación de la luz es detectada por el detector óptico (41). Se entiende que en analogía a las figuras 2A, 2B, 2C, 2D y 2E, la luz puede alternativamente reflejarse de nuevo hacia el espectrómetro (4) que contiene tanto el emisor óptico (40) como el detector óptico (42) con un reflector (43), situado dentro o fuera del conducto; también es factible una disposición de reflexión múltiple, así como conectar el espectrómetro óptico (4) al aparato (1) mediante fibras ópticas (400). El espectrómetro óptico (4) se puede montar en cualquier ubicación del conducto o cerca del conducto en la cámara (5) o el condensador. Las ubicaciones alternativas del haz de luz (42), (42a), (42b), (42c), (42d) también están indicadas en la figura 2E.

En una realización, como se muestra en la Figura 3, el aparato de la invención comprende un espectrómetro óptico (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) situado en el lado opuesto del dispositivo de liofilización (3) que comprende una cámara de liofilización (5) y un condensador (6) que puede separarse de la

cámara de liofilización (5) por una válvula (8), y en el que, el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) están situados fuera del dispositivo de liofilización (3), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (2) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una segunda ventana (7') situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3) opuesto al emisor óptico. (40).

La Figura 4 muestra una configuración similar del aparato (1) como en la figura 3. En contraste con la figura 2E, al menos dos haces de luz (42) y (42') del espectrómetro óptico (4) irradian a través de la atmósfera del aparato (1) con el fin de medir la presión de vapor de agua parcial por lo menos en dos lugares diferentes. Se entiende bien que los dos o más haces pueden estar situados en diferentes lugares del aparato en analogía a la figura 2E. La distancia de los dos o más haces (42a) también puede variar entre ellos. Los haces del espectrómetro (4) se conducen hacia el dispositivo de liofilización (3) por medio de fibras ópticas (400) que irradian a través de ventanas ópticas (7). Los haces que salen del dispositivo de liofilización (3) a través de una segunda serie de ventanas (7') están acoplados en fibras ópticas (400) y también se detectan por medio de un detector óptico (41). Alternativamente, los haces podrían detectarse por dos o más detectores ópticos (41), anclados al aparato. La configuración de haz múltiple también puede realizarse por varios espectrómetros ópticos (4) unido al aparato o en cualquiera de las configuraciones ópticas propuestas en las figuras 2A, 2B, 2C, 2D y 2E. Esta configuración permite la detección de la diferencia de la presión parcial del vapor de agua en diferentes lugares y por lo tanto el gradiente de concentración a fin de obtener la velocidad de sublimación.

En una realización tal como se muestra en la Figura 4, el aparato de la invención comprende un espectrómetro óptico (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41), un dispositivo de liofilización (3) que comprende una cámara de liofilización (5) y un condensador (6) que está separado de la cámara de liofilización (5) por un conducto (12) que puede cerrarse por una válvula (8), y en el que, el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) están situados fuera del conducto (12), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interno del conducto (12) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho conducto (12), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del conducto (12) por una segunda ventana (7') situada en una pared de dicho conducto (12) opuesta al emisor óptico (40).

En esta realización, el aparato puede comprender además al menos un reflector (43) situado en el interior del conducto (12) a una distancia definida desde el emisor óptico (40) y desde el detector (41) a fin de reflejar una radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) hacia el detector óptico (41).

Ejemplo 1.

Para analizar la funcionalidad de la realización de la figura 1 del aparato de acuerdo con la invención, se llevó a cabo una prueba de funcionamiento, al liofilizar muestras de un producto farmacéutico. La temperatura del condensador y la temperatura del punto de rocío se volvieron a calcular para representarlas como presiones parciales de vapor de agua. Además, la presión total indicada por el indicador de presión del liofilizador se muestra en el gráfico de la figura 5.

Haciendo referencia a la figura 5, la presión total en el liofilizador se mantuvo constante a aprox. 450-500 μ bar durante el tiempo del experimento (sólo mostró una pequeña variación debido a la característica del sistema de regulación de presión). Además, la presión parcial del vapor de agua que representa la temperatura del condensador (en un nivel muy bajo), mostró sólo una variabilidad menor. Los resultados del experimento muestran claramente que (como se esperaba) la presión parcial de vapor de agua del gas de proceso (calculado a partir de la temperatura de punto de rocío indicada por el espectrómetro láser) parecía estar entre la presión total en el liofilizador y la presión de vapor de agua parcial en la superficie del condensador. Durante la fase de sublimación, hubo una cantidad constante y relativamente alta de vapor de agua (250-300 μ bar) en el gas de proceso. Durante esta fase, la presión parcial de vapor de agua estaba contribuyendo aprox. 60% de la presión total en el liofilizador. Durante el experimento, la presión parcial de vapor de agua estaba contribuyendo cantidades decrecientes a la presión total. El final del proceso de secado se alcanzó en el punto de tiempo cuando la presión parcial de vapor de agua mostró valores que estaban cerca de o igual a la presión de vapor de agua que representa la temperatura del condensador (cerca de 0 μ bar).

Ejemplo 2.

Se realizaron dos ciclos de liofilización para analizar el aparato de acuerdo con la invención tal como se representa en la figura 1. El propósito de estos dos ciclos de liofilización específicos fue ilustrar pero no limitar la invención a las configuraciones específicas utilizadas. Los ciclos de liofilización fueron los típicos para dicho producto. Se señala que otras combinaciones de temperatura de la estantería, presión total, y temperatura del condensador están dentro de las competencias del experto en la materia.

La configuración experimental correspondió a una utilización rutinaria del aparato de la invención en un entorno de liofilización productivo.

Cada uno de los dos ciclos de liofilización se llevaron a cabo con dos muestras (muestra 1 y muestra 2). Las muestras 1 y 2 eran muestras de un mismo producto farmacéutico.

5 Los datos recogidos durante el primer ciclo de liofilización con muestras 2 se describe en la figura 6, mientras que los datos recogidos durante el segundo ciclo de liofilización con las muestras 1 y 2 se describe en la figura 7.

La Figura 8 es un diagrama simplificado basado en la figura 7 que puede ser utilizado para las siguientes explicaciones e interpretaciones del proceso de acuerdo con la invención tal como se representa en la figura 7.

10

En las figuras 6, 7 y 8, las curvas identificadas con:

- un símbolo cuadrado representa la temperatura del estante,
- un símbolo circular representa la temperatura de la muestra de producto 1,
- 15 - un símbolo triangular representa la temperatura de la muestra de producto 2,
- un símbolo de triángulo invertido representa la temperatura del punto de rocío,
- un símbolo de cruz representa la temperatura del condensador,
- un símbolo de rombo representa la presión total.

20 Haciendo referencia a la figura 6, durante el primer ciclo de liofilización, el secado primario comenzó aprox. 8,5 h después del inicio del experimento (cuando la temperatura del estante se elevó a 40 ° C). A partir de ese momento, los valores descritos por el espectrómetro representaron valores de punto de rocío correctos.

25 Se puede observar que, al comienzo del secado primario (fase de sublimación) el calor aplicado por el liofilizador generó un flujo fuerte y constante de vapor de agua de los viales hacia el condensador. Varios factores indican la sublimación de agua en el sistema:

- La temperatura del producto fue de aprox. 60 K más baja, que la temperatura del estante - esto fue debido a la alta pérdida de calor por evaporación.
- 30 • La temperatura del condensador fue de aprox. 10 K por encima de lo que sería en un sistema completamente seco - esto fue debido a la gran cantidad de calor que calentaba el condensador debido a la condensación de moléculas de agua.
- 35 • El espectrómetro de absorción láser midió un valor de punto de rocío que estaba entre la temperatura de punto de rocío por encima de hielo en el condensador y la temperatura del punto de rocío por encima de hielo en el frente de liofilización (dentro de los viales). Explicación: si no hay agua evaporada de los viales, la señal de la sonda sería muy similar a la temperatura del condensador porque esto representa el punto más frío en el interior del sistema.

40 El período de sublimación constante y fuerte de las moléculas de agua se prolongó hasta aproximadamente 17-18 h después del inicio del análisis. En ese punto en el tiempo los siguientes factores indicaron que la mayoría del hielo en los viales se eliminó y se atraparon en la superficie del condensador:

- 45 • La temperatura del producto comenzó a converger hacia la temperatura del estante alcanzándola después de aprox. 26 h - los datos de inicio de la prueba 1 indicó una falta de homogeneidad significativa de la temperatura del producto (gran diferencia entre los 2 viales de muestra).
- La temperatura del condensador fue significativamente inferior a la indicada en el inicio del proceso de secado, porque se transmitió menos calor al condensador debido a pequeñas cantidades de moléculas de agua de condensación en la superficie refrigerada.
- 50 • La pendiente de la señal de los espectrómetros láser de absorción cambió. Explicación: fluyó menos vapor de agua de los viales hacia el condensador que conducen a una menor presión parcial de vapor de agua (mientras que la presión total en el sistema se mantuvo constante).

55 Las sondas de temperatura del producto alcanzaron un equilibrio con los estantes de aprox. 26 - tras el inicio del experimento. En ese punto en el tiempo el agua libre (hielo) en el interior de los viales de muestra ha desaparecido. La pasta seca de liofilización permaneció en el vial junto con el agua que se unió a las moléculas de la pasta. El agua unida se liberó de la pasta por desorción - por lo tanto, mucho más lento que el agua del hielo que se liberó por sublimación. La señal de del espectrómetro de absorción láser cambió en consecuencia su pendiente de nuevo que representa la contribución de la fracción de vapor de agua más pequeña a la presión total medida como constante.

60

El cambio en la señal de medición (punto de rocío) representa muy bien los estadios físicos que padece el producto durante el proceso de secado:

65

1. sublimación fuerte y constante (hasta aprox. 16 h), durante la fase de secado primario (el hielo se sublima de los viales y el vapor se mueve al condensador)

5 2. disminución de los valores de punto de rocío (cambio en la pendiente) que representan el final del proceso de sublimación (casi no hay hielo (no hay agua unida)), y el inicio de la fase de desorción (el agua unida es transferida al condensador lentamente).

10 3. un nuevo cambio en la pendiente y en los valores absolutos que alcanzan casi la temperatura del condensador cuando finaliza la fase de desorción (secado secundario) (24h). El producto alcanzó su sequedad final.

15 Haciendo referencia a la figura 7 u 8, el segundo ciclo de liofilización mostró un proceso muy similar. La principal diferencia entre los dos experimentos fue la falta de disminución de la temperatura del estante después de aprox. 20 h. Este cambio dio lugar a un secado más rápido de las muestras, representado por el cambio anterior en la temperatura del producto (representado como muestra 1/2), alcanzando la temperatura de la bandeja después de 20-22 h en lugar de después de 26 h en el experimento 1.

20 Los datos registrados de los tres experimentos indicaron claramente que el principio de la medición era aplicable en el campo de utilización requerido. La señal registrada fue, en oposición a la señal de temperatura del producto, representativa de todos los viales en la cámara de liofilización. Como resultado, no cambió tan rápidamente como la temperatura del producto, pero el cambio de pendiente visible indicó claramente el cambio desde la fase de sublimación a la fase de desorción. Esto proporcionó un indicio claro, que para la gran mayoría de los viales podría comenzar el secado secundario (si fuera necesario). Al final del proceso de secado la nueva señal podría utilizarse para apoyar la decisión de si los viales podrían taponarse o si los viales necesitaban algo más de tiempo bajo condiciones de secado para alcanzar la especificación de secado. La señal de la sonda está relacionada con un parámetro que se correlaciona directamente con el factor de proceso relevante - vapor de agua / humedad residual.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato (1) para la monitorización y el control del vapor de agua (2) en un proceso de liofilización, el aparato (1) comprende un dispositivo de liofilización esterilizable (3) y un espectrómetro de absorción láser (4) aislado del volumen interno del dispositivo de liofilización esterilizable (3), dicho espectrómetro de absorción láser (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) sin afectar negativamente a la esterilidad del dispositivo de liofilización.
- 10 2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) está aislado del volumen interno del dispositivo de liofilización esterilizable por una ventana (7).
- 15 3. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) mediante la emisión de una radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de una ventana (7), dicha ventana (7) está localizada en una pared del volumen definido por el dispositivo de liofilización (3).
- 20 4. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) situado fuera del dispositivo de liofilización (3), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una segunda ventana (7') situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3).
- 25 5. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) y en el que la radiación de luz emitida por el emisor óptico (40) en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) se refleja en dirección al detector óptico (41) por al menos un reflector situado en el interior del dispositivo de liofilización (3) y a una distancia definida desde el emisor óptico (40).
- 30 6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) mediante la emisión de una radiación de luz en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) a través de fibras ópticas (6) situadas en el interior del volumen definido por el dispositivo de liofilización (3).
- 35 7. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide la concentración del vapor de agua (2) en el dispositivo de liofilización (3).
- 40 8. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide el gradiente de vapor de agua (2) entre dos puntos en el dispositivo de liofilización (3).
- 45 9. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide la descarga del vapor de agua (2) en un punto definido en el dispositivo de liofilización (3).
- 50 10. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) emite en el rango espectral del infrarrojo.
- 55 11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) emite entre aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ y aproximadamente $15\ \mu\text{m}$.
- 60 12. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide la absorción de la radiación debido a las moléculas de agua de vapor a una longitud de onda fija o varias.
- 65 13. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el dispositivo de liofilización (3) comprende además una cámara (5) y un condensador (6) que pueden estar separados por una válvula (8) y en que el sistema de monitorización mide continuamente el vapor de agua (2) presente en la atmósfera que pasa por la válvula (8) de la cámara (5) hacia el condensador (6).
14. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además un ordenador con un programa capaz de tratar las medidas devueltas por el sistema de monitorización.
15. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende un espectrómetro de absorción láser (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41), un dispositivo de liofilización (3) que comprende una cámara de liofilización (5) y un condensador (6) que puede estar separado de la cámara de liofilización (5) por una válvula (8), y en el que, el emisor óptico (40) se encuentra fuera del dispositivo de liofilización

(3), separado del volumen interno del dispositivo de liofilización por una ventana (7) situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3), el dispositivo de liofilización comprende al menos un reflector (43), situado dentro o fuera del dispositivo de liofilización (3) a una distancia definida desde el emisor óptico (40) y desde el detector (41) a fin de reflejar una radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) hacia el detector óptico (41).

5 16. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende un espectrómetro de absorción láser (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41) situado en el lado opuesto de un dispositivo de liofilización (3) que comprende una cámara de liofilización (5) y un condensador (6) que puede ser separada de la cámara de liofilización (5) por una válvula (8), y en el que, el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) se encuentra fuera del dispositivo de liofilización (3), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interior del dispositivo de liofilización (2) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del dispositivo de liofilización (3) por una segunda ventana (7') situado en una pared de dicho dispositivo de liofilización (3) opuesto al emisor óptico (40).

15 17. El aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende un espectrómetro de absorción láser (4) que comprende un emisor óptico (40) y un detector óptico (41), un dispositivo de liofilización (3) que comprende una cámara de liofilización (5) y un condensador (6) que está separado de la cámara de liofilización (5) por un conducto (12) que puede cerrarse por una válvula (8), y en el que, el emisor óptico (40) y el detector óptico (41) está situados fuera del conducto (12), dicho emisor óptico (40) está separado del volumen interno del conducto (12) por una primera ventana (7) situada en una pared de dicho conducto (12), y dicho detector óptico (41) está separado del volumen interno del conducto (12) por una segunda ventana (7') situada en una pared de dicho conducto (12) opuesto al emisor óptico (40).

25 18. El aparato de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además al menos un reflector (43) situado en el interior del conducto (12) a una distancia definida desde el emisor óptico (40) y desde el detector (41) a fin de reflejar una radiación de luz (42) emitida por el emisor óptico (40) hacia el detector óptico (41).

30 19. Un método para la monitorización y el control del vapor de agua (2) en un proceso de liofilización que puede llevarse a cabo bajo condiciones estériles que comprenden los pasos de:

(a) liofilización de un material destinado a ser liofilizado en un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18,

35 (b) medir el vapor de agua (2) presente en la atmósfera del dispositivo de liofilización (3) con un espectrómetro de absorción láser (4).

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende además el paso de:

40 (c) analizar las medidas devueltas por el espectrómetro de absorción láser (4) en el paso (b) opcionalmente con un ordenador.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende además el paso de:

45 (d) determinar el final de la fase de secado primaria o secundaria del proceso de liofilización de acuerdo con el análisis realizado en el paso (c).

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende además el paso de:

50 (e) regular el proceso de liofilización de acuerdo con el análisis realizado en el paso (c).

23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que en el paso (b) la medición del vapor de agua (2) se lleva a cabo de forma continua o en intervalos definidos.

55 24. El uso de un espectrómetro de absorción láser (4) para medir el vapor de agua (2) en un proceso de liofilización que puede llevarse a cabo en condiciones estériles en el que el espectrómetro de absorción láser (4) mide el vapor de agua (2) presente en la atmósfera de un dispositivo de liofilización (3).

60 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se realiza para la monitorización del vapor de agua en el proceso de liofilización.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se realiza para controlar el proceso de liofilización.

65 27. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se lleva a cabo para la evaluación del progreso del proceso de liofilización.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se lleva a cabo para el cálculo de la velocidad de sublimación en el proceso de liofilización.
- 5 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se lleva a cabo para el desarrollo de un ciclo de liofilización.
30. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se realiza para la determinación del final de la fase de secado primaria o secundaria en el proceso de liofilización.
- 10 31. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha medición se realiza para la detección de un mal funcionamiento del dispositivo de liofilización (3).
- 15 32. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a la reivindicación 31, en el que el espectrómetro de absorción láser (4), emite en el rango del espectro infrarrojo.
33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el espectrómetro de absorción láser (4), emite entre alrededor de $1\mu\text{m}$ y alrededor de $15\mu\text{m}$.
- 20 34. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a la reivindicación 33, en el que el espectrómetro de absorción láser (4), funciona en un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

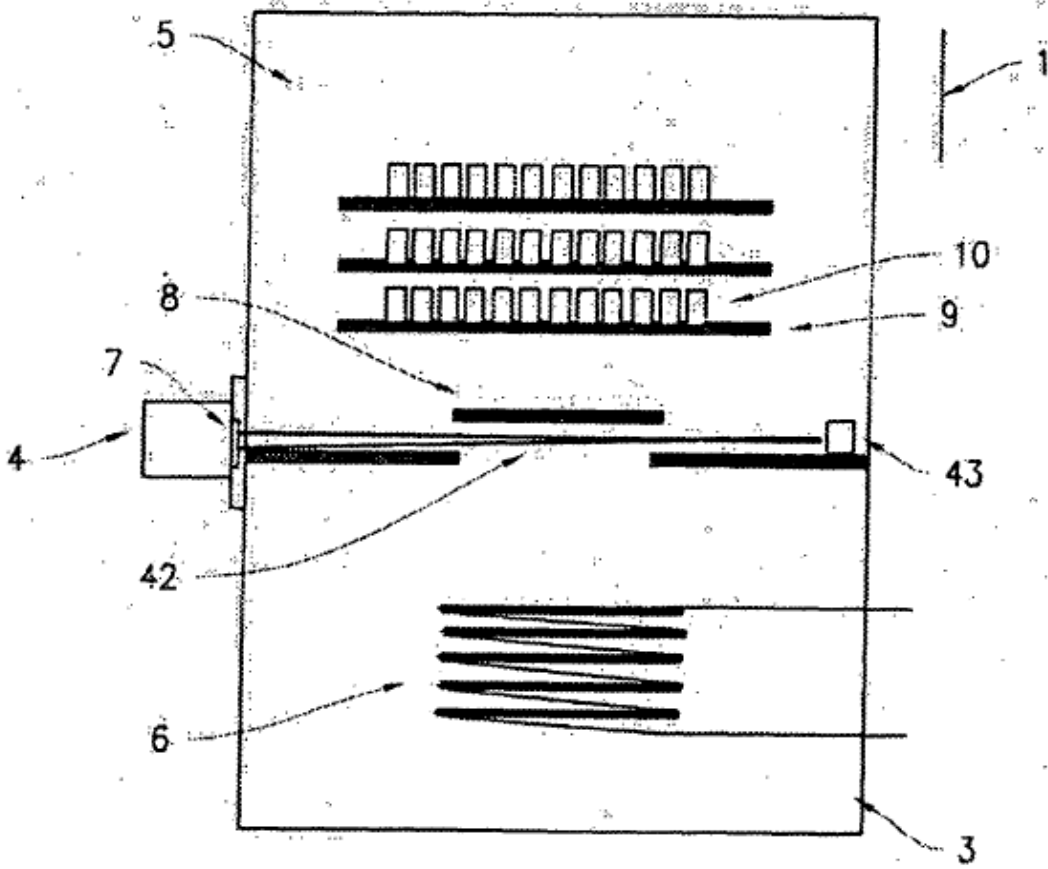
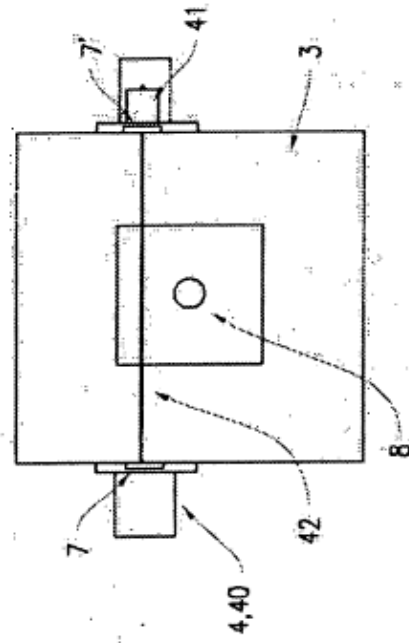
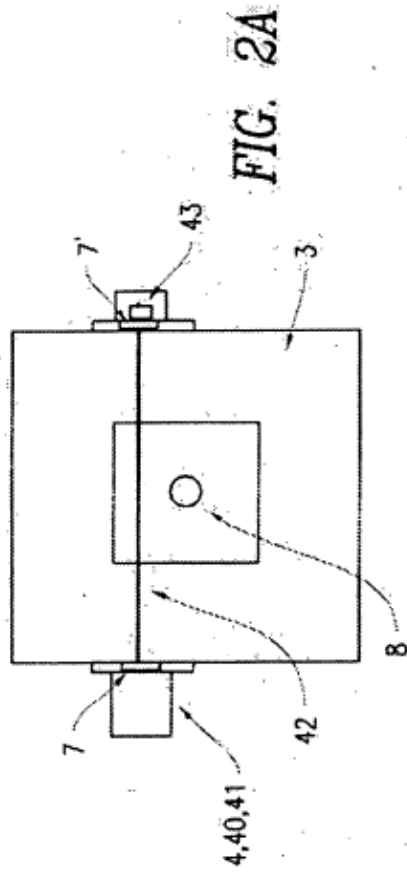
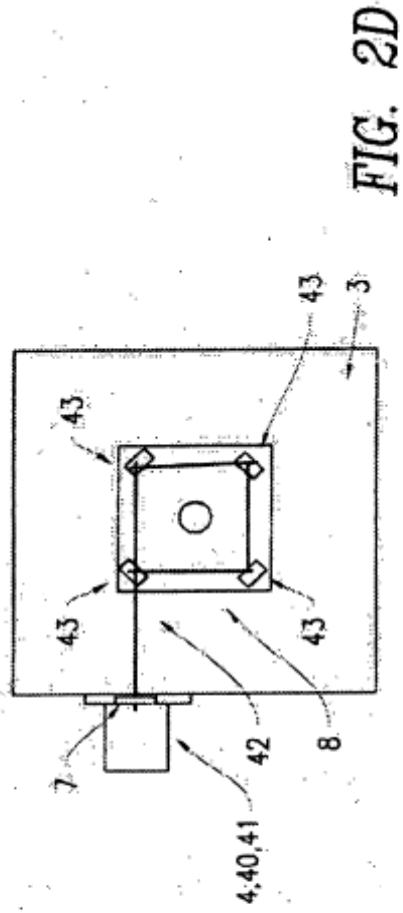
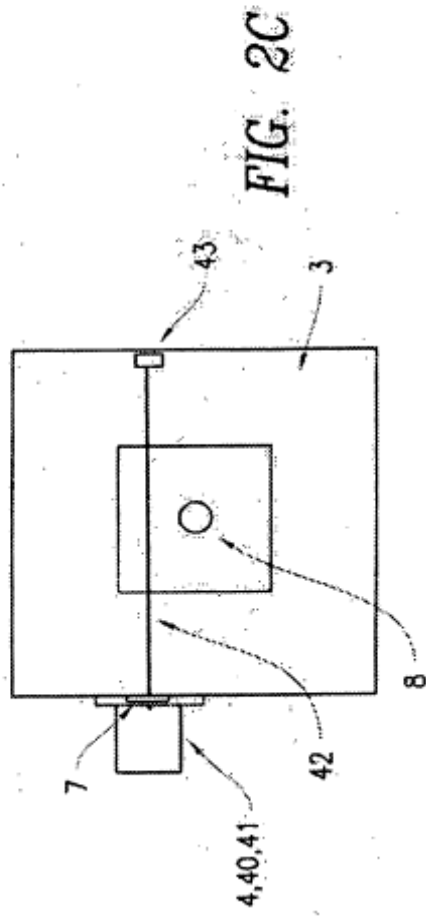


FIG. 1





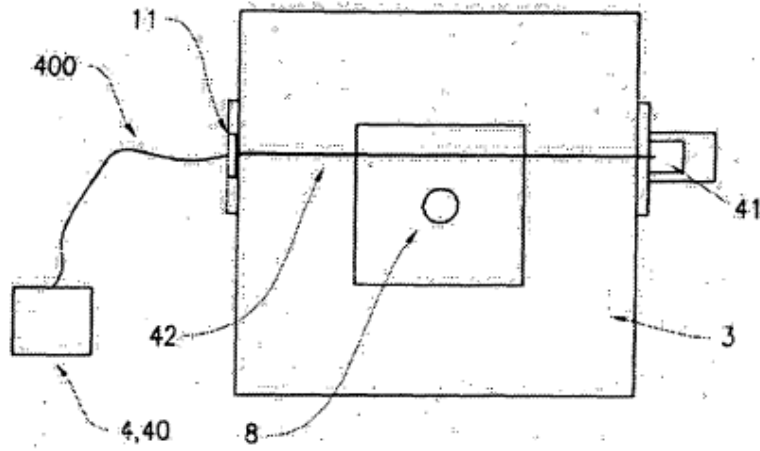


FIG. 2E

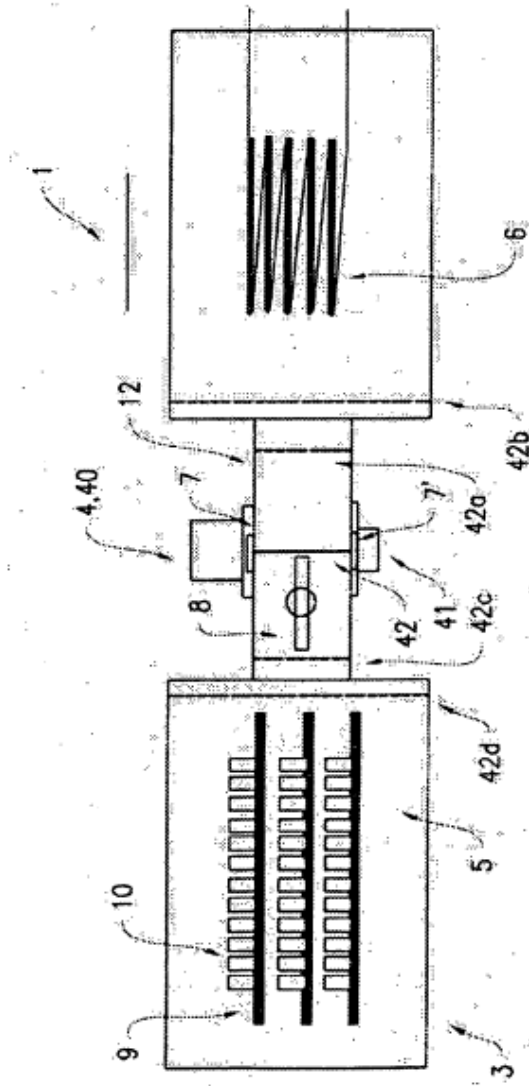


FIG. 3

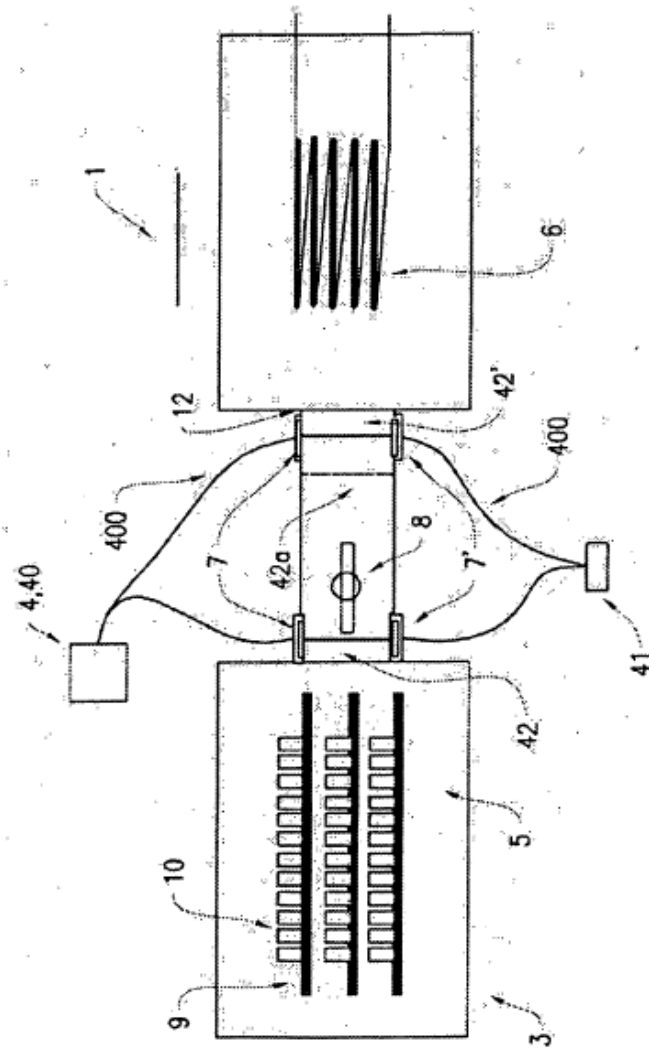


FIG. 4

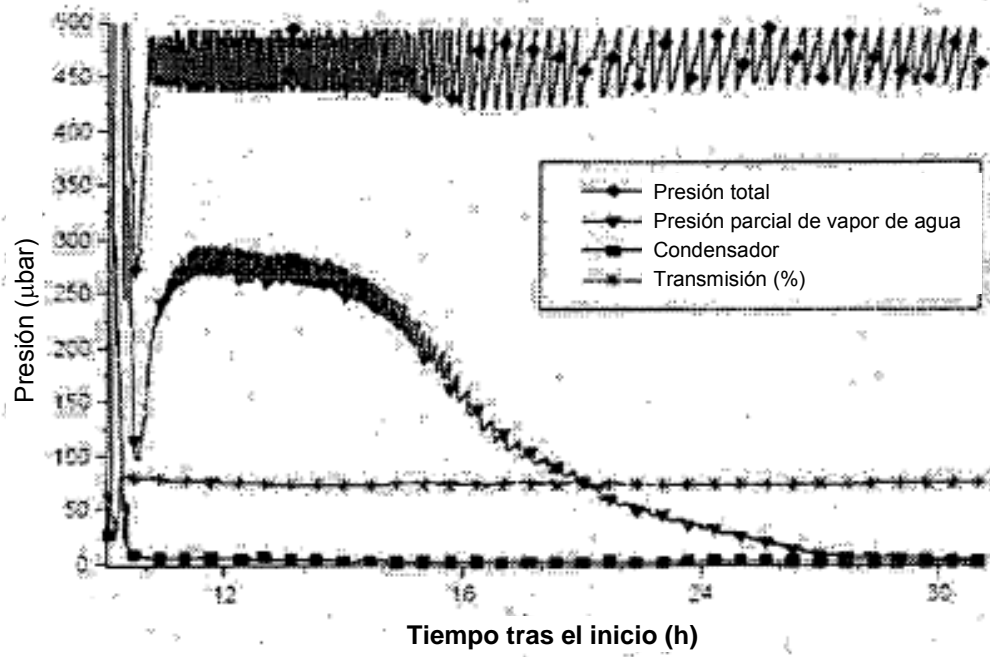


FIG. 5

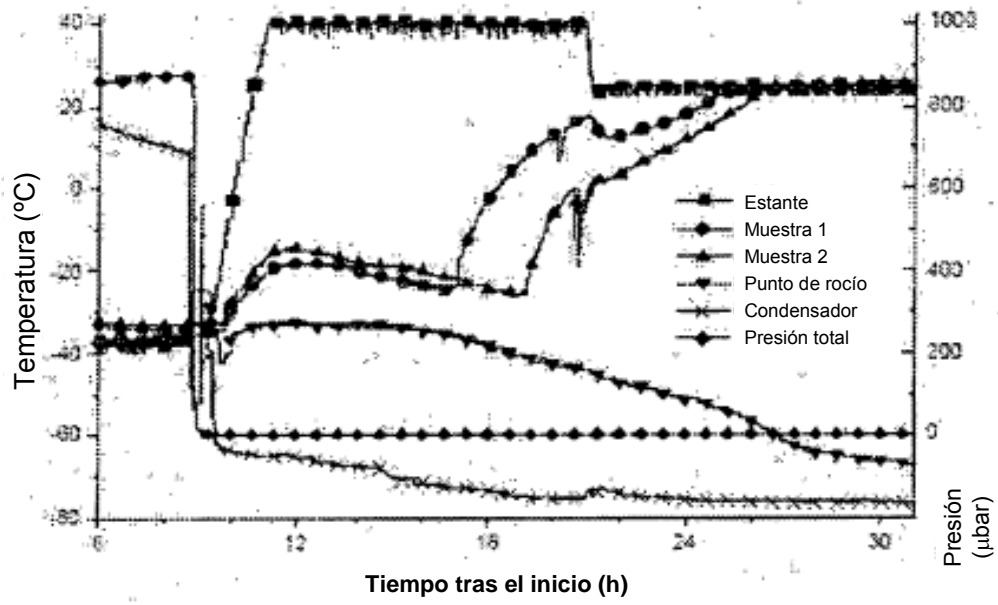


FIG. 6

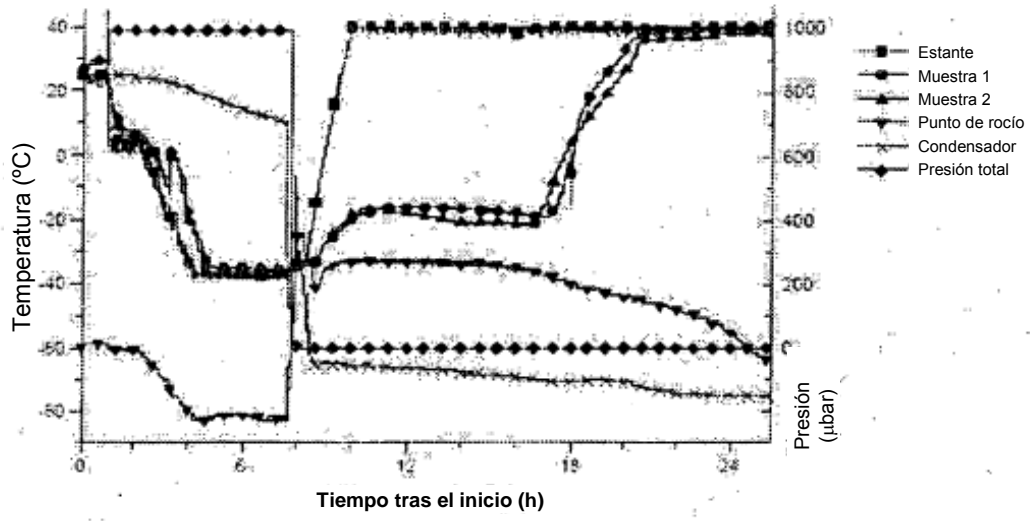


FIG. 7

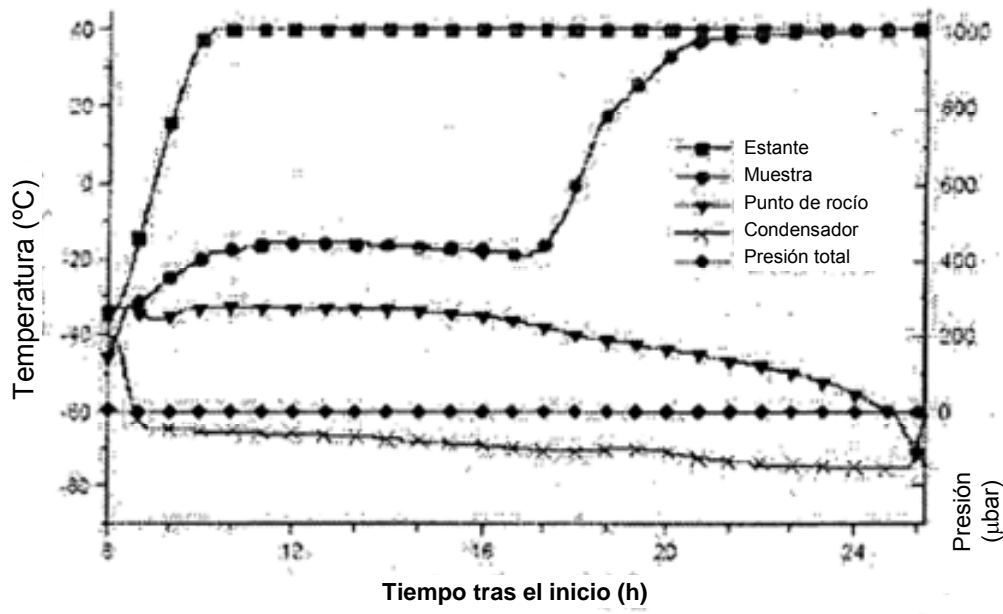


FIG. 8