

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 100**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2009 PCT/EP2009/004312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09765597 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2310781**

54 Título: **Dispositivo y proceso para el liofilizado en serie**

30 Prioridad:

19.06.2008 DE 102008030269

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

27.12.2016

73 Titular/es:

**ARZNEIMITTEL GMBH APOTHEKER VETTER &
CO. RAVENSBURG (100.0%)**

**Marienplatz 79
88212 Ravensburg, DE**

72 Inventor/es:

**BÖTTGER, FRANK y
HÄUPTLE, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 595 100 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

Dispositivo y proceso para el liofilizado en serie

- 5 La invención se refiere a un dispositivo para el liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos (envases) de uso médico según la definición principal de la reivindicación 1. La invención se refiere además a un proceso para el control y/o la regulación del liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico con las características de la definición principal de la reivindicación 18.
- 10 Ya son conocidos los dispositivos para el liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico. Por motivos de índole económica, el proceso de liofilización se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas lo más altas posible, pero sin provocar la fusión incipiente ni la pérdida de estructura de la matriz del producto congelado. Para asegurar que la temperatura del producto se mantiene por debajo de un valor límite definido que depende de la sustancia que se pretende liofilizar, normalmente se incorporan sensores de temperatura al producto,
- 15 que sirven para caracterizar y regular el ciclo de liofilizado. El inconveniente de ello es que los sensores por su propia capacidad térmica limitada pueden influir en la evolución de la temperatura o falsear el grado de secado. Por este motivo, los procesos de liofilizado se suelen diseñar de tal manera que se mantenga una reserva de seguridad suficiente en lo que respecta a la temperatura. Esto significa que el proceso que se lleva a cabo a una temperatura innecesariamente baja puede conducir a un menor grado de secado. Por ello en muchos casos el proceso dura
- 20 mucho más de lo que sería necesario, si se trabajara en el intervalo de temperaturas lo más altas posible. El riesgo de sobrepasar un cierto valor límite de la temperatura estriba en que la torta formada por la sustancia que se pretende liofilizar se puede colapsar (derrumbar), si opcionalmente el liofilizador tiene una atmósfera demasiado húmeda o si la temperatura del material a liofilizar es demasiado caliente. Por ello, los dos parámetros del proceso, a saber, la humedad de la atmósfera del liofilizador y la temperatura del producto, dependerán de la presión de vapor de saturación de la sustancia que se pretende liofilizar. Para evitar el colapso de la torta es importante, pues, definir los
- 25 parámetros del proceso antes de iniciar el liofilizado en serie, para que puedan asegurar que el proceso se efectuará con éxito duradero. Tales parámetros del proceso son por ejemplo la temperatura del producto o la temperatura de las planchas de la estantería del dispositivo de liofilizado, la presión existente en el liofilizador, la humedad de la atmósfera dentro del liofilizador, así como la evolución temporal de estos parámetros a lo largo de todo el proceso, sin olvidar la duración total del proceso. Es obvio que los valores a definir en este proceso dependen en cada caso de la sustancia concreta que se pretende liofilizar. Es decir, si se quiere desarrollar un ciclo de liofilizado para una sustancia, de la que hasta el presente no se dispone de ninguna experiencia en lo que se refiere a su liofilizado, entonces tendrán que determinarse experimentalmente los parámetros principales. Para este fin pueden preverse
- 30 dispositivos miniaturizados de liofilización, que pueden montarse sobre el portaobjetos de un microscopio. El curso del liofilizado se puede observar a simple vista o mediante una cámara, a través del sistema óptico de un microscopio y la pared traslúcida del dispositivo miniaturizado de liofilización. De este modo con arreglo al principio del ensayo y del error podrán determinarse con preferencia después de varias series de ensayos cuáles son los parámetros de proceso que provocan el colapso de la torta del material a liofilizar y cuáles son los parámetros que permiten realizar con éxito el proceso. Los parámetros del proceso determinados de este modo pueden transferirse a continuación al liofilizado en serie, en especial en forma de parámetros límite a respetar con preferencia teniendo en cuenta un margen de seguridad, para ello una vez más se emplearán los sensores de temperatura ya descritos
- 35 previamente para la caracterización y regulación del proceso. No obstante, tal como se dicho antes, estos sensores pueden influir de por sí de modo negativo en el proceso, por lo que sería de desear la posibilidad de disponer de una caracterización y regulación del proceso que por un lado no requiera el contacto directo con la sustancia a liofilizar y por otro lado no influya de por sí en el proceso de modo negativo. Sería también de desear que la nueva posibilidad de caracterización y regulación del proceso permitiera un control "on line" en el sentido de que durante el proceso de liofilización pueda recurrirse a criterios evaluables de regulación o de control de los parámetros del proceso, de modo que dichos parámetros del proceso se mantengan siempre dentro del intervalo óptimo, sin que tenga que recurrirse a los parámetros límite determinados previamente mediante ensayos separados, costosos y prolijos.
- 40
- 45
- 50 Se conoce además un dispositivo para el liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico que está formado por un dispositivo de liofilización y una cámara (DE 103 10 632 A1). Esta cámara toma imágenes de una solución farmacéutica que se pretende liofilizar, estas imágenes se pueden emplear para la regulación y/o el control del proceso de liofilización. Mediante dispositivos conocidos se pretende acortar el tiempo de secado con respecto al proceso convencional.
- 55
- Es, pues, objeto de la invención desarrollar un dispositivo que sea capaz de observar con gran exactitud el ciclo de liofilización, de caracterizarlo, de controlarlo y/o de regularlo, sin necesidad de entrar en contacto directo con el material a liofilizar ni influir negativamente en el proceso. Por otro lado, el control "on-line" o la regulación y/o el
- 60 control de los parámetros del proceso deberían ser posibles en base a los criterios evaluables durante el proceso de liofilización, de modo que ya no sea necesario recurrir a los parámetros límite determinados previamente mediante ensayos separados e independientes y los parámetros del proceso se puedan mantener siempre dentro del intervalo óptimo.
- 65 El objetivo en el que se basa la invención se alcanza con un dispositivo que tiene las características definidas en la reivindicación 1. El dispositivo consta de un dispositivo de liofilización y por lo menos una cámara, con dicha por lo

menos una cámara se pueden tomar imágenes por lo menos de una solución farmacéutica que se pretende liofilizar. En el dispositivo se prevé que las imágenes se puedan emplear para la regulación y/o control del proceso de liofilización. Las imágenes tomadas con la cámara no se emplean, pues, para ello de un modo primario, para poder adjudicar a continuación el éxito o el fracaso del proceso a la elección de determinados parámetros del proceso, sino que por lo contrario se recurre a ellos para poder controlar y/o regular activamente el curso del proceso. Se pueden tomar, pues, imágenes de la sustancia que se pretende liofilizar durante el proceso en su conjunto, que pueden evaluarse en cuanto al tema de que el colapso de la sustancia a liofilizar es posible que sea inminente, o bien en cuanto a la evolución de la sustancia en el curso del proceso. El dispositivo se caracteriza porque la cámara está montada en una cavidad interior susceptible de someterse al vacío del dispositivo de liofilización. Son, pues, posibles la observación y la representación totalmente exactas de la solución farmacéutica que se pretende liofilizar durante el proceso de liofilización. Por ejemplo, una persona comprobadora puede supervisar las imágenes en una pantalla (monitor) y eventualmente intervenir en el proceso regulándolo o controlándolo. Para tal fin, la persona comprobadora puede variar directamente los parámetros del proceso, como son la presión, la temperatura, la humedad de la atmósfera del liofilizador, los momentos temporales y la duración de las distintas fases del proceso durante el liofilizado y ajustarlos atendiendo a los datos que se desprenden de las imágenes. Los conocimientos que obtiene la persona comprobadora son muy exactos, porque la cámara, tal como se ha dicho antes, está montada en el interior del dispositivo de liofilización. Las distorsiones habituales de las imágenes tomadas con la cámara, que se representan normalmente con los dispositivos ya conocidos, no interfieren en este caso en la evaluación que está realizando la persona comprobadora. Es posible, pues, observar y caracterizar o regular con total precisión el ciclo de liofilización. Es posible, pues, realizar una observación "on-line" muy exacta de la liofilización. De este modo pueden llevarse los parámetros del proceso a posiciones más próximas de los límites físicos definidos por las propiedades del producto. Se puede elegir, pues, por ejemplo la temperatura máxima posible del producto, en la que el tiempo de secado sea notablemente más corto que en los dispositivos convencionales, gracias al margen de seguridad de una temperatura determinada. Se puede prescindir en especial de la determinación de los parámetros límites mediante ensayos independientes previos, estos parámetros tendrán que respetarse después teniendo en cuenta el margen de seguridad. En su lugar, se puede recurrir al estado de la sustancia que se pretende liofilizar gracias a las imágenes obtenidas como criterio para la regulación del proceso, de modo que sin conocimiento previo de los parámetros límites obtenidos experimentalmente se puede llevar a la práctica el proceso durante toda su duración junto al límite de lo físicamente posible. De este modo, el proceso de secado resulta noblemente más económico, porque por unidad de tiempo se puede liofilizar una cantidad mayor de sustancia y porque se puede prescindir de los ensayos previos costosos, destinados a determinar los parámetros límite. Al mismo tiempo se minimiza el riesgo relativo a la merma o deterioro del producto.

Se prefiere también un dispositivo que se caracteriza porque en él está previsto un dispositivo de evaluación de imágenes. En este ejemplo de ejecución no es necesario que una persona comprobadora esté observando el proceso de liofilización. En su lugar puede preverse un dispositivo evaluador, que por ejemplo mediante un programa de evaluación de imágenes pueda supervisar y evaluar las imágenes suministradas por lo menos por la cámara.

En este contexto se prefiere también un dispositivo, en el que el dispositivo de evaluación sirve para variar o cambiar los parámetros del proceso de liofilización. Para ello, el dispositivo de evaluación realiza por ejemplo una evaluación de las imágenes suministradas por lo menos por una cámara mediante un programa de evaluación de imágenes y decide en consecuencia si los parámetros del proceso de secado posiblemente tengan que variarse, para asegurar que se alcanzará la calidad de producto deseada. Si este fuera el caso, entonces el dispositivo evaluador podrá realizar el correspondiente cambio de los parámetros del proceso, de modo que estos se sitúen de nuevo dentro del intervalo de valores que garantizan la calidad de producto deseada.

Se prefiere también un dispositivo, en el que, gracias a la evaluación de las imágenes, se pueden emitir señales desde el dispositivo evaluador hacia el dispositivo de control del dispositivo de liofilización y en el que gracias a estas señales se puede realizar cambios en los parámetros del proceso de liofilización. En este ejemplo de ejecución está previsto además de modo adicional al dispositivo evaluador un dispositivo de regulación, que controla al dispositivo de liofilización o al proceso de liofilizado. El dispositivo evaluador valora las imágenes de la sustancia que se pretende liofilizar suministradas por lo menos por una cámara y efectúa en especial la valoración de dichas imágenes. Gracias a esta valoración pueden enviarse señales desde el dispositivo evaluador hacia el dispositivo de control (de regulación), que se traducen en un cambio de los parámetros del proceso de liofilización. De este modo se pretende asegurar que los parámetros del proceso se sitúen siempre dentro de un intervalo de valores que garantice la calidad deseada del producto.

Otras formas ventajosas de ejecución se desprenden de las reivindicaciones secundarias.

Es también objeto de la invención desarrollar un proceso que permita el control y/o la regulación del liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico sin que por ello tenga que producirse el contacto directo con las sustancias que se pretende liofilizar o sin que el proceso resulte afectado negativamente en el contexto del dispositivo empleado para dicho proceso. Por otro lado, el proceso debe permitir un control y/o regulación "on line" muy exacta del proceso de liofilización, con lo cual el proceso siempre podrá mantenerse dentro de los límites de lo físicamente posible. Mediante los criterios que pueden evaluarse durante el proceso de liofilización

deberá ser posible el control o la regulación de los parámetros del proceso, sin que sea necesario recurrir a los parámetros límites determinados en costosas series de ensayos previos pero manteniendo el margen de seguridad.

Este objetivo de la invención se alcanza con un proceso que tiene las características definidas en la reivindicación 18. Para ello se emplea en especial un dispositivo definido en la reivindicación 1 y descrito con mayor detalle en las reivindicaciones secundarias relativas al mismo. Están previstos un dispositivo de liofilización y por lo menos una cámara y la por lo menos una cámara toma imágenes de por lo menos una solución farmacéutica que se pretende liofilizar. En este proceso, estas imágenes sirven para la regulación y/o el control de dicho proceso de liofilización. Esto puede llevarse a cabo por ejemplo haciendo que la persona comprobadora observe las imágenes de la pantalla (monitor) durante el proceso y eventualmente realice un cambio en los parámetros del proceso. El proceso se caracteriza porque la cámara está montada en el recinto interior que puede someterse al vacío del dispositivo de liofilización y toma imágenes dentro de este recinto interior. Las imágenes obtenidas pueden registrarse sin dispositivos que interfieran, por ejemplo mirillas de observación del recinto interior del dispositivo de liofilización, de modo que la persona comprobadora recibe una impresión muy exacta del estado del material a liofilizar. La evaluación o la valoración de las imágenes obtenidas con por lo menos una cámara proporciona criterios, gracias a los cuales es muy posible realizar un control "on line" del proceso de liofilización. El estado del material a liofilizar puede observarse, pues, en todo momento del proceso con exactitud, con lo cual se pueden llevar los parámetros del proceso junto al límite de lo físicamente posible. Para ello no tiene que recurrirse ya a los parámetros límite determinados previamente mediante series costosas de ensayos, manteniendo un margen de seguridad, sino que el control óptico "on line" permite un control dinámico o una regulación del proceso de liofilización basados exclusivamente en el estado momentáneo determinado ópticamente del material a liofilizar.

Es también preferido un proceso, en el que las imágenes se evalúan en un dispositivo evaluador. Para ello no es necesario que una persona comprobadora evalúe dichas imágenes, sino que estas se evalúan con preferencia de modo computerizado mediante un programa de procesado de imágenes y se valoran con respecto a la calidad deseada del producto.

Para ello se prefiere también un proceso, en el que gracias al dispositivo evaluador se puedan alterar los parámetros del proceso de liofilización. En base a la valoración de las imágenes suministradas por lo menos por una cámara se pueden, pues, en este caso adaptar los parámetros del proceso de liofilización de tal manera que se garantice la calidad deseada del producto.

Finalmente es también preferido un proceso, en el que gracias a la evaluación de las imágenes se envían (se emiten) señales desde el dispositivo evaluador hacia el dispositivo de regulación del dispositivo de liofilización, en base a las cuales se pueden alterar los parámetros de dicho proceso de liofilización. Las imágenes suministradas por lo menos por una cámara se evalúan, pues, en el dispositivo evaluador y se valoran en especial en lo que respecta a la calidad deseada del producto y en base a esta valoración se envían señales desde el dispositivo evaluador hacia el dispositivo de regulación del dispositivo de liofilización, dichas señales sirven para alterar los parámetros del proceso de liofilización de tal manera que se mantenga la calidad deseada del producto.

La invención se ilustra a continuación con mayor detalle mediante una figura.

En una sola figura se representa esquemáticamente el recinto interior 1 de un dispositivo para el liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico. A título ilustrativo se representan tres planchas de la estantería 3, 3', 3", que con preferencia pueden mantenerse a una temperatura constante, para por un lado al principio del proceso de liofilización poder congelar las sustancias que se pretenden liofilizar dentro del recinto interior 1 y por otro lado para poder aportar durante el proceso de liofilización la cantidad de calor necesaria para la sublimación del disolvente dentro de los cuerpos huecos de uso médico y de este modo poder indirectamente calor a las sustancias. En las planchas de la estantería 3, 3', 3" se han colocado cuerpos huecos de uso médico, que en este caso se han representado en forma de frascos de vidrio 5. Estos frascos contienen una sustancia 7 que se pretende liofilizar. Aquí está prevista una cámara 9, montada por ejemplo en la plancha central 3' de la estantería y que puede tomar imágenes de las soluciones farmacéuticas o de las sustancias 7 que se pretenden liofilizar.

En el ejemplo de ejecución representado está prevista únicamente una cámara 9 en la plancha central de la estantería 3'. Si los parámetros del proceso de todos los lugares del recinto interior 1 tienen los mismos valores, entonces bastará en principio con observar un frasco 5 que contiene la sustancia 7 con la cámara 9. De todos modos pueden preverse también varias cámaras 9, que tomen imágenes del frasco 5 observado y de la sustancia 7 observada desde distintos ángulos. De este modo se puede asegurar que la sustancia congelada 7 no empiece a fundirse por ejemplo localmente en un lado, que la cámara 9 no puede observar.

Dado que los parámetros del proceso normalmente diferirán entre sí por lo menos algo en las distintas planchas de la estantería 3, 3', 3", puede ser conveniente disponer en cada una de las planchas de la estantería 3, 3', 3" por lo menos una cámara 9 que tome imágenes de por lo menos de un frasco 5 que contiene una sustancia 7. De este modo se asegurará que el proceso de liofilización se controla y eventualmente se puede regular por igual en todas las planchas de la estantería 3, 3', 3". En este caso no puede suceder que los parámetros del proceso de las distintas planchas de la estantería 3, 3', 3", que están siendo observadas por la cámara 9, se encuentren en un intervalo

de valores óptimos mientras que en otra plancha de la estantería 3, 3', 3" ya se han desviado de dicho intervalo de valores óptimos, de modo que ya no pueda garantizarse la calidad deseada del producto. Obviamente también sería posible hacer que varios frascos 5 que contienen sustancias 7 se sometan a la vigilancia de varias cámaras 9. Para ello, las cámaras 9 pueden disponerse de tal manera que tomen imágenes de uno o de varios frascos 5 y de las sustancias 7 que contienen desde diferentes ángulos.

La cámara 9 puede configurarse como cámara analógica, como cámara digital, como macrocámara, con preferencia como cámara con macroobjetivo o como cámara de red (webcam). Las imágenes suministradas por lo menos por una cámara 9 se reproducen con preferencia por medios electrónicos y se evalúan. Esto es posible de un modo muy sencillo, en el supuesto de que la cámara 9 sea una cámara digital. La cámara 9 será con preferencia una cámara miniatura de modo que ocupe poco recinto y el recinto ocupado sea pequeño dentro del recinto interior 1, que queda por tanto disponible para los cuerpos huecos de uso médico.

La cámara 9 se dispara con preferencia a intervalos, pero también puede actuar de modo continuo, suministrando secuencias de imágenes, es decir, películas. No obstante es ventajoso que la cámara 9 no actúe en modo continuo, sino que suministre imágenes a intervalos. De este modo, el calentamiento de la cámara 9 debido a su funcionamiento será notablemente menor, de modo que se minimizará el calor evacuado por la cámara al recinto interior 1. Los momentos en los que tendrá lugar la toma de imágenes pueden sincronizarse con los parámetros relevantes del proceso. Es decir, se puede prever que por ejemplo un aumento de presión en el recinto interior 1 produzca el disparo por lo menos de una cámara 9. Obviamente hay otros parámetros del proceso a los que se puede recurrir para marcar los momentos temporales en los que se debe realizar la toma de imágenes con la cámara. Por otro lado es también posible tomar imágenes a intervalos fijos o variables, para ello la regulación de las tomas de imágenes puede integrarse en una unidad de regulación del liofilizador. Por otro lado es también posible que una persona comprobadora dispare la toma de imágenes a intervalos reguladores o a discreción, para poder evaluar dichas imágenes a continuación.

Normalmente dentro del recinto interior 1 de un liofilizador no se prevé ningún dispositivo de iluminación, que permita que los cuerpos huecos de uso médico estén iluminados durante el proceso. Si se pretende utilizar la parte visible del espectro electromagnético para la toma de las imágenes con por lo menos una cámara 9, entonces deberá instalarse un dispositivo de iluminación dentro del recinto interior 1, de modo que haya luz suficiente para poder tomar las imágenes deseadas. Este dispositivo de iluminación debería configurarse con preferencia en forma de foco de luz fría, para influir en el menor grado posible en la temperatura del recinto interior 1.

La cámara 9 contiene con preferencia el dispositivo de iluminación. Esto tiene la ventaja de que el dispositivo de iluminación puede ser solidario con la cámara 9 de tal manera que ilumine siempre exactamente la zona, de la que la cámara está tomando las imágenes. Es especialmente ventajoso que el dispositivo de iluminación esté integrado en la por lo menos una cámara 9. De este modo se puede realizar un conjunto muy compacto.

En relación al uso de una cámara 9 puede ser problemático que, en caso de reducirse la presión dentro del recinto interior 1, el material de la cámara 9 emita sustancias en forma de gases, lo cual se traducirá en un aumento de la presión dentro del recinto interior 1. Si la cámara 9 presenta un alto grado de desprendimiento de gases, puede ocurrir que la bomba empleada para generar vacío dentro del recinto interior 1 no sea capaz de extraer la carga de gases generada. En tal caso es problemático no solo el desprendimiento de gases por parte de los materiales de la cámara que posiblemente contienen plásticos, sino también la formación de los llamados vertidos virtuales, en los que por ejemplo el gas del interior de la cámara 9 puede difundirse lentamente hacia el exterior a través de las uniones roscadas practicadas en la pared exterior de la cámara 9, lo cual se traduce en un aumento duradero de la presión dentro del recinto 1. A saber, normalmente durará mucho tiempo hasta que la presión se equilibre a través de dichos vertidos virtuales. Además puede ser problemático que la cámara 9 tenga en su interior una presión más elevada que la atmósfera exterior. Esto podría provocar daños importantes en la cámara. Por este motivo es conveniente que la cámara 9 se albergue dentro de una carcasa 11, que la protege y la envuelve con preferencia de manera hermética al vacío. En el interior de la carcasa 11 puede haber entonces la presión normal, mientras que la presión dentro del recinto interior 1 del liofilizador no resulta afectada. De este modo por un lado se protege la cámara, por otro lado se excluye cualquier influencia de la presión en el recinto interior 1. Es obvio que para tal fin la carcasa 11 tendrá que configurarse hermética al vacío.

En párrafos anteriores se ha aludido ya al hecho de que la cámara 9 puede calentarse durante el funcionamiento. Para no evacuar este calor a la atmósfera del recinto interior 1 puede preverse la por lo menos una cámara 9 esté configurado de modo térmicamente aislado. También la carcasa 11 hermética al vacío, que alberga a la cámara 9, puede estar también con preferencia aislada térmicamente.

Si la liofilización tiene que llevarse a cabo en condiciones estériles, entonces es muy ventajoso que la por lo menos una cámara 9 y/o la por lo menos una carcasa 11 hermética al vacío tengan una densidad de partículas baja. Es preferido además que la por lo menos una cámara 9 y/o la por lo menos una carcasa 11 hermética al vacío puedan esterilizarse. En este contexto es especialmente ventajoso que la carcasa 11 y/o la cámara 9 no estén montadas en las planchas de la estantería 3, 3', 3", sino que estén sujetas directamente en el bastidor que alberga los cuerpos huecos de uso médico o los frascos 5, por ejemplo estén sujetas con pinzas. En este caso, la cámara 9 o la carcasa

11 pueden pasar todo el proceso de esterilización y envasado o liofilización junto con el bastidor, de modo que en cada caso por lo menos una cámara 9 o una carcasa 11 está unida firmemente al bastidor y en principio no tiene que separarse del mismo. Es especialmente ventajoso que la transmisión de datos y/o de energía de o hacia la cámara 9 se realice sin cables. De este modo los bastidores pueden manejarse en principio de igual manera que si no hubiera ninguna cámara 9 unida al bastidor. La cámara 9 puede estar equipada por ejemplo con una antena para la transmisión de datos sin cable (= por radio) y con una batería para el suministro eléctrico. Para ello puede emplearse también un acumulador. Por otro lado puede preverse también un tramo de transmisión por inducción, que entrega no solo energía sino también datos desde una fuente externa a la cámara 9 o bien en dirección opuesta. También es posible un tramo de transmisión óptica.

En una carcasa 11 pueden alojarse varias cámaras 9, pero también es posible que cada cámara 9 tenga su propia carcasa 11.

La por lo menos una cámara 9 puede diseñarse también como sistema endoscópico, que se introduce por ejemplo en el interior de un frasco 5. De este modo, la cámara 9 puede introducirse hasta una proximidad inmediata de la sustancia 7 que se pretende liofilizar para poder tomar por ejemplo imágenes muy detalladas de la sustancia 7. Por otro lado, un sistema endoscópico de este tipo puede servir también para introducir un conductor de luz a través de un pasaje en el recinto interior 1 del liofilizador, a través del cual pueden transmitirse las imágenes de dicho recinto interior 1 a una cámara externa 9. Es decir, la cámara 9 puede montarse también de modo totalmente exterior al recinto interior 1 y de esta manera tendrá que cumplir requisitos mucho menores en cuanto al hermetismo al vacío, a la densidad de partículas o a la esterilidad. Se pueden repartir también varios conductores de la luz en el recinto interior 1, que por los pasajes se llevan desde el recinto interior 1 hacia el exterior y que se asignan opcionalmente a varias cámaras 9 a una única cámara 9. Si se ha previsto una sola cámara 9, entonces esta podrá estar unida a un dispositivo que por pulsos temporales puede cambiar entre las informaciones de tipo imagen suministradas por los diferentes conductores de luz, de modo que la cámara 9 pueda tomar en distintos momentos imágenes de distintos lugares o desde distintos ángulos dentro del recinto interior 1. Otra ventaja de los conductores de luz de este tipo consiste en que ocupan muy poco espacio dentro del recinto interior 1 con lo cual queda libre más espacio para los cuerpos huecos de uso médico.

En cambio, si la por lo menos una cámara 9 se monta dentro del recinto interior 1 del liofilizador, entonces deberá configurarse de tal manera que pueda emplearse en un intervalo de temperaturas comprendido entre -60°C y $+60^{\circ}\text{C}$. De este modo queda asegurada la capacidad de funcionamiento de la cámara 9 durante todo el proceso.

La por lo menos una cámara 9 puede diseñarse también de manera que para la toma de las imágenes aproveche la región no visible del espectro electromagnético. Para ello tendrá que ser sensible en este intervalo. La cámara 9 puede tomar por ejemplo imágenes térmicas si es sensible a la región infrarroja del espectro electromagnético. Esto puede ser ventajoso porque por un lado se puede prescindir del dispositivo de iluminación, por otro lado la temperatura del producto o sustancia puede representarse con resolución o definición local con colores secundarios (falsos). De esta manera se obtiene una información complementaria de la estructura de la sustancia 7, ya que se capta la evolución local de la temperatura dentro de la sustancia 7.

Las imágenes tomadas por la por lo menos una cámara 9 de por lo menos de una solución farmacéutica que se pretende liofilizar o de la sustancia 7 deberán poder emplearse para la regulación y/o el control del proceso de liofilización. Para ello puede preverse que una persona comprobadora evalúe las imágenes y eventualmente ajuste o adapte los parámetros del proceso, por ejemplo la temperatura, la presión, la humedad o la evolución temporal de estos parámetros durante el proceso, o incluso la duración total del proceso en base a los datos obtenidos a partir de las imágenes. Por otro lado puede preverse un dispositivo evaluador que valore imágenes por ejemplo, mediante un programa de evaluación de imágenes, y en especial las estime en lo que respecta a la calidad deseada del producto. En base a esta evaluación o estimación se pueden adoptar cambios para los parámetros del proceso de liofilización, lo cual tendrá lugar con preferencia de modo automatizado. Para ello, en base a la evaluación o a la valoración de las imágenes podrá emitir señales hacia un dispositivo de regulación del dispositivo de liofilización, que sean apropiadas para cambiar los parámetros del proceso de liofilización de tal manera que se consiga la calidad deseada del producto. El dispositivo regulador puede encargarse también de la sincronización para la toma de las imágenes en la por lo menos una cámara 9. En tal caso, las tomas de imágenes pueden dispararse también con los cambios de los parámetros del producto.

A continuación se ilustrará con mayor detalle el proceso de control y/o regulación de la liofilización en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico. En el recinto interior 1 de un dispositivo de liofilización se introducen los cuerpos huecos de uso médico, por ejemplo los frascos 5, que contienen las soluciones farmacéuticas o las sustancias 7 que se pretenden liofilizar. Por lo menos una cámara toma imágenes de por lo menos uno de los frascos 5 o de las sustancias 7, que deberán servir para la regulación y/o el control del proceso de liofilización. Tal como se ha descrito antes puede emplearse para ello una persona comprobadora o un dispositivo de evaluación, que incluya con preferencia un programa de evaluación de imágenes. La persona comprobadora o el dispositivo evaluador controlan el curso o el progreso del proceso de liofilización en base a las imágenes recibidas y eventualmente intervienen en él cambiando los parámetro de dicho proceso. Para ello es necesario evaluar las imágenes tomadas por lo menos por una cámara 9 en lo que respecta a la calidad deseada del producto. En función de esta

evaluación se podrán cambiar eventualmente los parámetros del proceso de liofilización. En un modo especialmente ventajoso, gracias a la evaluación de las imágenes, el dispositivo evaluador enviará señales al dispositivo regulador del dispositivo de liofilización, en base a ellas se cambiarán eventualmente los parámetros del proceso de liofilización.

5 Después de todo se pone de manifiesto que con el dispositivo de la invención o del proceso de la invención es posible el funcionamiento de un dispositivo de liofilización en un intervalo de temperaturas lo más altas posible. También otros parámetros pueden llevarse hasta valores más próximos a los límites físicos definidos por las propiedades del producto. Esto se traduce en tiempos de secado más cortos y por lo tanto en una mayor rentabilidad del
10 proceso de liofilización, reduciéndose al mínimo el riesgo de la merma en la calidad del producto. El dispositivo y el proceso trabajan sin contacto en lo que respecta a las soluciones farmacéuticas que se pretende liofilizar y no producen efectos negativos en el proceso. Además el dispositivo y el proceso permiten un control "on line" del curso de dicho proceso en su totalidad, con lo cual todo el proceso será no solo controlable, sino también regulable. Por otro
15 lado se podrá prescindir de las costosas y separadas series de ensayos convencionales para determinar los parámetros límite, porque durante el proceso de liofilización se recurre exclusivamente a criterios evaluables en forma de imágenes tomadas por una cámara para el control y/o la regulación del proceso. A fin de cuentas, este control "on line" se traduce en una calidad de producto elevada, reproducible y constante, de modo que puede reducirse de modo considerable el porcentaje de productos defectuosos.

20

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para el liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico, provisto de:

- 5 - un dispositivo de liofilización y
- por lo menos una cámara (9),

10 en el que la por lo menos una cámara (9) puede tomar imágenes por lo menos de la solución farmacéutica que se pretende liofilizar, dichas imágenes pueden emplearse para la regulación y/o el control del proceso de liofilización, caracterizado porque la cámara (9) está colocada en un recinto interior (1), susceptible de someterse al vacío, del dispositivo de liofilización.

15 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque está previsto un dispositivo de evaluación, que valora las imágenes.

3. Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado porque el dispositivo de evaluación sirve para cambiar los parámetros del proceso de liofilización.

20 4. Dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque en base a la evaluación de las imágenes, el dispositivo evaluador envía señales a un dispositivo regulador del dispositivo de liofilización, en base a ellas podrán cambiarse los parámetros del proceso de liofilización.

25 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) es una cámara analógica, una cámara digital, una macrocámara o una cámara de red (webcam).

30 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en él se prevé un dispositivo de iluminación, con preferencia un foco de luz fría.

7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) incluye un dispositivo de iluminación.

35 8. Dispositivo según la reivindicación 7, caracterizado porque el dispositivo de iluminación está integrado en la por lo menos una cámara (9).

9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en él está previsto por lo menos una carcasa (11) hermética al vacío, que alberga a la por lo menos una cámara (9) a la que envuelve con preferencia de un modo hermético al vacío.

40 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) puede emplearse en un intervalo de temperaturas comprendido entre -60 °C y 60 °C.

45 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) o la por lo menos una carcasa (11) hermética al vacío tienen poca densidad de partículas.

12. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) o la por lo menos una carcasa (11) hermética al vacío están aisladas térmicamente.

50 13. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) o la por lo menos una carcasa (11) hermética al vacío pueden esterilizarse.

14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) o la por lo menos una carcasa (11) hermética al vacío pueden sujetarse a un bastidor para alojar los cuerpos huecos de uso médico.

55 15. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque varias cámaras (9) pueden tomar imágenes de la por lo menos una solución farmacéutica desde distintos ángulos.

60 16. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) está diseñada como sistema endoscópico.

17. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la por lo menos una cámara (9) es sensible en la región no visible del espectro electromagnético.

65 18. Proceso para el control y/o la regulación del liofilizado en serie de soluciones farmacéuticas en cuerpos huecos de uso médico empleando en especial un dispositivo según las reivindicaciones de 1 a 17, en el que están previstos un dispositivo de liofilización y por lo menos una cámara (9), dicha por lo menos una cámara (9) toma imágenes por

lo menos de una solución farmacéutica que se pretende liofilizar, dichas imágenes se emplean para la regulación y/o el control del proceso de liofilización, caracterizado porque la cámara (9) está colocada en un recinto interior (1) susceptible de someterse al vacío del dispositivo de liofilización y toma imágenes en el recinto interior (1) que puede someterse al vacío.

5 19. Proceso según la reivindicación 18, caracterizado porque las imágenes se valoran con un dispositivo de evaluación.

10 20. Proceso según la reivindicación 19, caracterizado porque con el dispositivo de evaluación se pueden cambiar los parámetros del proceso de liofilización.

15 21. Proceso según la reivindicación 20, caracterizado porque en base a la evaluación de las imágenes, el dispositivo evaluador envía señales a un dispositivo de regulación del dispositivo de liofilización, en base a dichas señales pueden cambiarse los parámetros del proceso de liofilización.

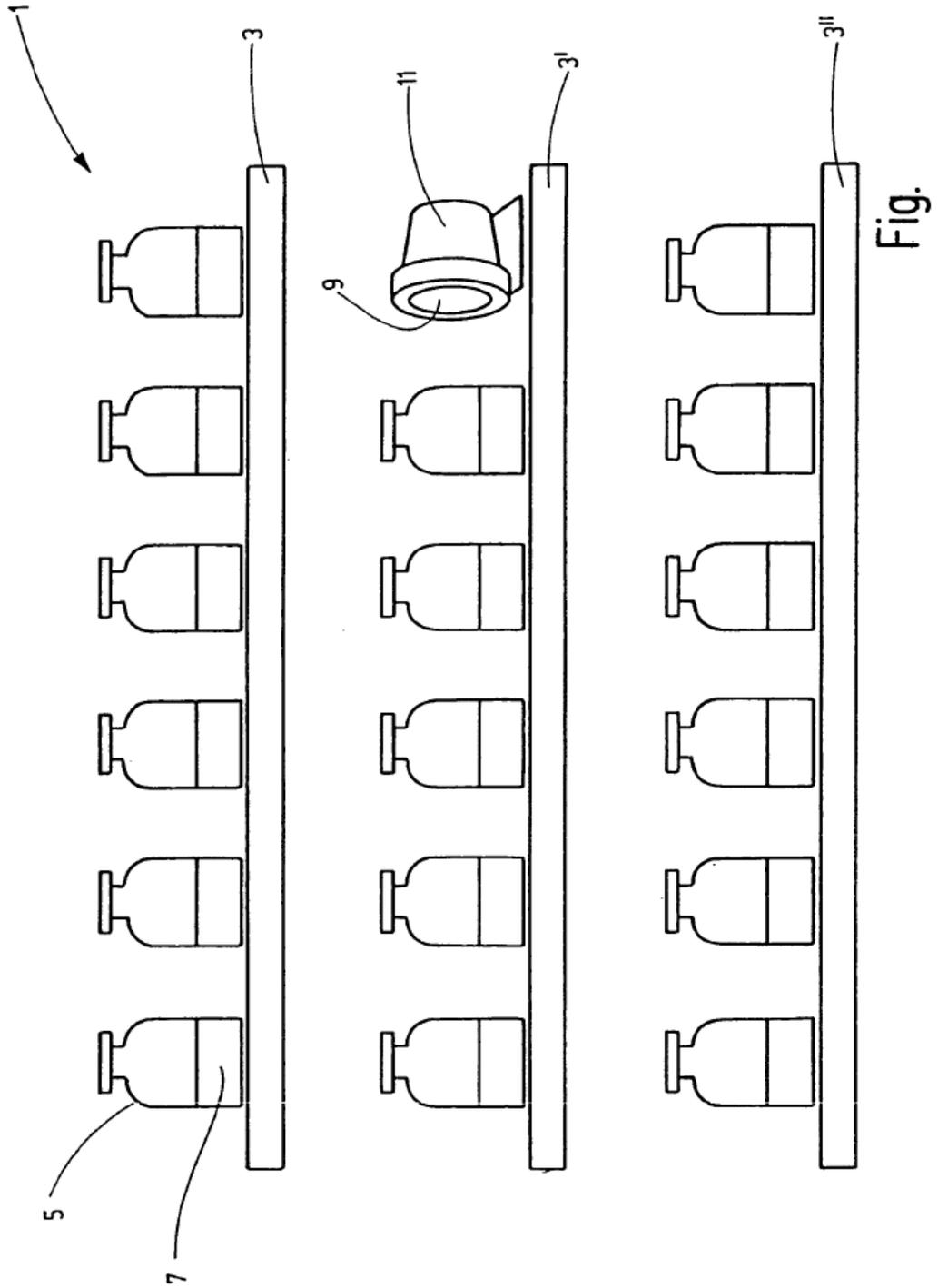


Fig.