(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 739 884**

(51) Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)
G01K 7/02 (2006.01)
G01K 1/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2016 PCT/US2016/015047**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16123177**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2016 E 16744011 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3250869**

(54) Título: **Control de procesos que utiliza sensores de producto impresos no invasivos**

(30) Prioridad:

28.01.2015 US 201562108589 P
09.06.2015 US 201562172829 P
15.12.2015 US 201562267418 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2020

(73) Titular/es:

IMA LIFE NORTH AMERICA INC. (50.0%)
2175 Military Road
Tonawanda, NY 14150, US y
PURDUE RESEARCH FOUNDATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

GANGULY, ARNAB;
RENZI, ERNESTO;
DEMARCO, FRANCIS, W.;
RAGHUNATHAN, NITHIN y
PEROULIS, DIMITRIOS

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 739 884 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

Control de procesos que utiliza sensores de producto impresos no invasivos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos y equipos de liofilización para manipular un producto aséptico en condiciones de proceso estrechamente controladas. Más específicamente, la invención se refiere a la medición y la monitorización de un proceso aséptico, tal como un proceso de liofilización, especialmente para productos tales como productos farmacéuticos.

Antecedentes

Los procesos de fabricación farmacéuticos se llevan a cabo, de forma típica, en entornos cuidadosamente controlados. Las condiciones dentro de estos entornos deben monitorizarse estrechamente. Estas condiciones incluyen la temperatura medida tanto dentro del producto que se está procesando como en lugares seleccionados dentro del entorno controlado.

La liofilización es un proceso que elimina un disolvente o medio de suspensión, de forma típica agua, de un producto. Otros disolventes, tales como alcohol, también pueden eliminarse en los procesos de liofilización.

En un proceso de liofilización para eliminar agua, el agua del producto se congela para formar hielo y, al vacío, el hielo se sublima y el vapor sale del producto y fluye hacia un condensador. El vapor de agua se condensa en el condensador como hielo y posteriormente se retira del condensador. La liofilización es particularmente útil en las industrias farmacéutica y biofarmacéutica, ya que se conserva la integridad del producto durante el proceso de liofilización y la estabilidad del producto puede garantizarse durante periodos de tiempo relativamente largos. La presente descripción también es aplicable a la industria alimentaria y a otras industrias con requisitos similares. El producto liofilizado es normalmente, aunque no necesariamente, una sustancia biológica.

La liofilización de productos farmacéuticos es, frecuentemente, un proceso aséptico que requiere condiciones estériles y cuidadosamente controladas dentro de una cámara de secado de producto. Es crítico asegurarse de que todos los componentes del sistema de liofilización que entran en contacto con el producto sean estériles.

La mayor parte de la liofilización en condiciones asépticas se realiza en un liofilizador diseñado para viales, en donde el producto está contenido en viales colocados en bandejas o estantes. En un ejemplo de un sistema 100 de liofilización del estado de la técnica mostrado en la Fig. 1, un lote de producto se introduce en viales 112 dispuestos en bandejas 121 del liofilizador dentro de una cámara 110 de secado de productos. Los estantes 123 del liofilizador se utilizan para soportar las bandejas 121 y transferir calor hacia y desde las bandejas y el producto, según requiera el proceso. Se utiliza un fluido de transferencia de calor que fluye a través de conductos dentro de los estantes 123 para eliminar o añadir calor. El producto se enfría inicialmente para congelar el disolvente dentro del producto, formando un producto congelado.

La cámara de secado de producto se evacua a continuación utilizando una bomba 150 de vacío. Al vacío, el producto congelado en los viales 112 se calienta ligeramente para producir la sublimación del hielo contenido en el producto. El vapor de agua resultante de la sublimación del hielo fluye a través de un paso 115 hacia una cámara 120 de condensación que contiene bobinas de condensación u otras superficies 122 mantenidas por debajo de la temperatura de condensación del vapor de agua. Un refrigerante se pasa a través de las bobinas 122 para eliminar el calor, haciendo que el vapor de agua se condense en forma de hielo sobre las bobinas.

Tanto la cámara 110 de secado de productos como la cámara 120 de condensación se mantienen bajo vacío durante el proceso mediante la bomba 150 de vacío conectada a la salida de aire de la cámara 120 de condensación. Los gases no condensables contenidos en las cámaras 110, 120 se retiran mediante la bomba 150 de vacío y se extraen a una salida 152 de mayor presión.

A medida que avanza el proceso de liofilización, se forma un frente de sublimación en cada vial y se desplaza desde la superficie superior expuesta del producto hacia el fondo del vial. El frente de sublimación define una frontera entre el producto liofilizado por encima del frente, y el producto congelado que contiene disolvente congelado debajo del frente. En un vial individual, el proceso de liofilización se completa cuando el frente de sublimación alcanza el fondo del vial.

Una monitorización precisa y no invasiva de los atributos del producto, tales como la temperatura durante y después del proceso con una desviación mínima del sensor de monitorización, es fundamental para el desarrollo del proceso y para el trabajo relacionado con el escalado del proceso, especialmente en la industria farmacéutica/biofarmacéutica. Por ejemplo, la capacidad de controlar la temperatura del producto por debajo de un valor crítico es fundamental para conseguir un lote de producto liofilizado exitoso. Sin embargo, introducir una sonda de monitorización dentro del producto contenido en un vial de procesamiento puede sesgar las características del producto de dicho vial, haciendo que el vial sea atípico respecto al resto del lote. Específicamente, la presencia física de sondas de termopar autoportantes en los viales medidos altera las condiciones térmicas de dichos viales. Por ejemplo, las sondas autoportantes que contienen termopares bimetálicos tienen una conductividad térmica diferente y una capacidad calorífica diferente de la que tiene el resto del producto congelado.

Las características térmicas de una sonda permanecen además constantes, mientras que las del producto circundante cambian a medida que el disolvente congelado en el producto sublima. Las mediciones de dichas sondas son, por tanto, aproximaciones de las condiciones térmicas de los viales vecinos que no contienen sondas.

En los sistemas existentes, la temperatura del producto se monitoriza de forma típica mediante el uso de sondas de termopar cableadas conectadas a puertos eléctricos provistos en la cámara de secado de producto para ese propósito. Debido a la variación en la transferencia térmica entre los múltiples estantes donde se colocan los viales de producto, los atributos del producto, incluyendo temperatura, dependen de la posición dentro de la cámara de secado de producto. Para monitorizar la temperatura en un sistema existente, se introducen múltiples sondas autoportantes (de forma típica 8-16) en viales individuales seleccionados en un ciclo de desarrollo para comprender dicha variación con la posición. Dicha configuración, con múltiples hilos de sensor a través de los viales introducidos en la cámara de productos, puede ser engorrosa de manipular y, a veces, puede llevar a la pérdida de producto y/o a errores en la recogida de datos.

También se utilizan sensores inalámbricos de tipo inductivo que se comunican de forma inalámbrica con un sistema de adquisición de datos. Las sondas de tipo inductivo tienen de forma típica un tamaño de detección de unión de aproximadamente 1,5 cm x 0,5 cm.

Existe la necesidad de una técnica mejorada para monitorizar las condiciones del producto durante el desarrollo de un proceso de liofilización y durante la producción. La técnica deberá ser no invasiva, y permitir mediciones de las condiciones del producto sin cambiar esas condiciones y deberá utilizar sensores económicos y fáciles de fabricar. La técnica también debe eliminar los errores potenciales y alteraciones del proceso producidas por sondas cableadas. La técnica deberá maximizar la resolución de la medición dentro del volumen de la cámara de secado de producto y dentro del vial. La técnica deberá proporcionar datos en tiempo real que pueden utilizarse para controlar el proceso de liofilización.

WO 2013/147759 propone dispositivos, artículos, y métodos útiles para producir tortas de solutos liofilizados. Los dispositivos y artículos proporcionan un método para congelar soluciones líquidas del soluto simultáneamente desde la parte superior e inferior de la solución y aproximadamente a la misma velocidad. A continuación, la solución congelada de esta forma puede proporcionar una torta liofilizada de solutos con poros grandes y uniformes.

WO 2011/116303 propone un dispositivo termopar que comprende un sustrato flexible no plano, un primer elemento de termopar impreso que comprende una primera composición de tinta que contiene metal aplicada al sustrato flexible no plano, y un segundo elemento de termopar impreso en contacto eléctrico con el primer elemento del termopar impreso que constituyen una unión de termopar. El segundo elemento de termopar impreso comprende una segunda composición de tinta que contiene metal con un coeficiente Seebeck suficientemente diferente de la primera composición de tinta que contiene metal para que el primer y segundo elementos impresos del termopar produzcan juntos un efecto de termopar. WO 2011/116303 propone además dispositivos médicos que comprenden el termopar y métodos de fabricación de dichos dispositivos.

US-2006/239331 propone un sistema de detección inalámbrico de parámetros para un matraz para su uso en liofilización, y se describe un método para controlar un proceso de liofilización basado en las lecturas detectadas. El sistema detector inalámbrico de parámetros puede incluir un tapón adaptado para fijarse de forma separable a un extremo abierto del matraz. Puede situarse una unidad de control dentro de una parte interior del tapón. Un sensor de parámetros puede estar conectado a la unidad de control. Puede conectarse un transmisor de radiofrecuencia a la unidad de control, en donde la unidad de control es operable para transmitir periódicamente una lectura de parámetros desde el sensor de parámetros mediante el transmisor de radiofrecuencia.

Sumario

La presente descripción aborda las necesidades descritas anteriormente proporcionando un aparato de recipientes para procesar un producto. El aparato incluye un vial de contención de producto que tiene una superficie interior que define un espacio de contención de producto en comunicación con un exterior del vial de contención de producto por medio de una abertura de vial, y una pluralidad de condiciones de producto separadas progresivamente desde la abertura del vial para medir un perfil del estado del producto dentro del espacio de contención de producto, caracterizado por que cada uno de los sensores del estado del producto comprende partículas metálicas en una suspensión de tinta seca depositada como al menos dos tiras, aplicándose los sensores de estado del producto a la superficie interior del vial de contención del producto.

Otro aspecto de la presente descripción es un método para preparar un recipiente para medir un perfil de temperatura en un producto contenido en el recipiente. En el método, un chorro de tinta se dirige a un sustrato flexible para imprimir tiras sobre el sustrato, comprendiendo el chorro de tinta partículas metálicas en una suspensión líquida; formando las tiras una pluralidad de termopares bimetálicos. El sustrato flexible con los elementos sensores se aplica a una superficie interior del recipiente. Los termopares bimetálicos están conectados electrónicamente a un sistema electrónico para medir el perfil de temperatura.

Otro aspecto de la presente descripción es un sistema para el procesamiento aséptico de un producto. El sistema incluye una cámara de procesamiento que incluye una disposición para soportar una pluralidad de viales de

producto, y un conjunto de viales de producto. La medición del conjunto de viales de producto comprende un aparato de recipientes como se ha definido anteriormente. El sistema incluye además un procesador conectado para recibir las mediciones realizadas por los sensores de estado del producto de un conjunto de viales de medición de producto y transmitir la señal mediante una red inalámbrica local, una tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia conectado al procesador para alimentar el procesador utilizando una señal de alimentación inalámbrica recibida, un sistema de transmisión de energía de radiofrecuencia para alimentar la tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia incluido en la cámara de procesamiento mediante la señal de alimentación inalámbrica, y un transceptor configurado para las comunicaciones con el procesador mediante la red inalámbrica local.

Las características respectivas de las realizaciones ilustrativas de la descripción pueden aplicarse conjuntamente o por separado en cualquier combinación o subcombinación.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización del estado de la técnica.

La Fig. 2 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización según un aspecto de la descripción.

La Fig. 3 es una vista esquemática de un conjunto de viales de medición de producto con el aparato de monitorización del proceso según un aspecto de la descripción.

La Fig. 3a es una vista esquemática de un proceso de impresión por chorro de tinta según un aspecto de la descripción.

La Fig. 3b es una vista esquemática de un vial de medición de producto que muestra la aplicación de los elementos detectores impresos del estado del producto según un aspecto de la descripción.

La Fig. 4 es una vista esquemática de un conjunto de viales de medición de producto con sensores del estado del producto según otro aspecto de la descripción.

La Fig. 5 es un dibujo esquemático que muestra componentes electrónicos de un vial de medición de producto según un aspecto de la descripción.

La Fig. 6 es un dibujo esquemático que muestra la monitorización de viales de producto seleccionados según un aspecto de la descripción.

La Fig. 7 es un gráfico esquemático que muestra un perfil de temperatura dentro de un vial de medición de producto según un aspecto de la descripción.

La Fig. 8 es un diagrama de flujo que muestra un método según un aspecto de la descripción.

La Fig. 9 es un diagrama de flujo que muestra otro método según otro aspecto de la descripción.

Descripción

En la presente memoria se describen sistemas y métodos que utilizan sensores de estado del producto que incorporan sistemas de detección bimetálicos impresos que actúan como uniones de termopar u otros sensores de condición del producto impresos que pueden calibrarse para su uso como sensores de temperatura. Las interconexiones de detección están miniaturizadas y pueden ser tan pequeñas como de varios micrómetros de longitud. Los sensores son capaces de realizar múltiples mediciones con una resolución espacial de menos de 1 mm. Tales capacidades de detección multipunto no invasivas permiten la medición de un gradiente de estado de producto en un espacio pequeño con alteración mínima del gradiente medido.

Se muestra esquemáticamente un sistema 200 de liofilización, que incluye un vial 220 de medición del producto provisto de sensores 228 de estado de producto según las realizaciones de la presente descripción, en las Figs. 2 y 3. Los sistemas según la descripción se describirán con referencia a esas figuras.

Una cámara 210 de secado de producto está conectada con un equipo (no mostrado) para evacuar el interior de la cámara 210 y para controlar la temperatura del producto contenido en la cámara, tal como mediante el calentamiento de un estante 212. El estante 212 soporta los viales 220, 250 de producto que contienen el producto 221 para su liofilización. El vial 250 de producto está provisto de un cierre 252. El cierre 252 puede estar en una posición elevada, como se muestra, en donde las patas 253 del cierre u otros medios soportan el cierre en un estado abierto en la abertura 251 del vial de producto, permitiendo que el vapor de disolvente escape durante el proceso de liofilización. Tras completar el proceso de liofilización, el cierre se presiona hacia abajo hasta una posición completamente asentada, cerrando la abertura 251. Los cierres estándar 252 están disponibles en varios diseños, cada uno con su propia geometría y características de flujo de vapor.

El vial 220 de medición de producto está provisto de un cierre especial 222 (Figs. 2 y 3) que soporta una tarjeta 224 de circuitos impresos con los circuitos que se describen a continuación, y receptores 266, 236 de señal. El vial 220 de medición del producto también está provisto de un detector 228 del estado del producto, que está eléctricamente conectado a la tarjeta 224 de circuitos impresos mediante un conector 240. Un sistema de liofilización según realizaciones de la descripción puede contener decenas de miles de viales durante un ciclo de procesamiento. Un subconjunto seleccionado de dichos viales son conjuntos de viales de medición de producto que incluyen viales de medición de producto provistos de sensores 228 de estado de producto y cierres especiales 222; el resto de viales se cierran con cierres estándar 252. El subgrupo particular de viales provistos de sensores 228 de estado de producto se selecciona para obtener un mapa óptimo de estados de producto en la cámara 210.

El cierre especial 222 está diseñado para adaptarse a la geometría y características de flujo de vapor del resto de cierres 252 utilizados en el sistema de liofilización. De ese modo pueden estimarse los perfiles de estado de producto de los viales vecinos utilizando información de un solo vial instrumentado.

La matriz 228 de sensores de estado de producto comprende una pluralidad de uniones bimetálicas 228a hasta 228e, que pueden estar dispuestas en una matriz lineal como se muestra en la Fig. 3. La matriz de sensores comprende pares de tiras metálicas conductora 229a, 229b diferentes que están conectadas a las uniones 228a-e. La matriz 228 de sensores está situada sobre una superficie interior del vial 220 de forma que la matriz de sensores mide un perfil de estado de producto, tal como un perfil de temperatura, en localizaciones separadas dentro del producto 221. Aun cuando en la Fig. 3 se muestran cinco uniones bimetálicas 228a-228c, pueden utilizarse más o menos uniones dependiendo de la resolución deseada del perfil medido, y del tamaño físico de los sensores. En un ejemplo, siete termopares uniformemente separados monitorizan la temperatura a lo largo de una línea en el relleno de producto en el vial 220 de medición del producto.

Los sensores descritos en la presente memoria utilizan tiras metálicas que se depositan sobre un sustrato para funcionar como unión de termopar u otro tipo de sensor. En algunas realizaciones, las uniones 228a - 228e, mostradas en las Figs. 2 y 3, se depositan sobre un sustrato 226 de película flexible que tiene un espesor de menos de 30 micrómetros. El sustrato 226 de película está montado sobre una superficie interior del vial 220 de medición de producto, como se muestra en las Figs. 2 y 3. Las uniones tienen una longitud del orden de micrómetros para minimizar la naturaleza invasiva de la herramienta de monitorización.

El sustrato 226 de película flexible puede ser una película no de silicona tal como una película de polipropileno, comercializado por MIRWEC Film, Inc., 601 South Liberty Drive, Bloomington, IN 47402. En un ejemplo, los sensores bimetálicos 298a, 298b (Fig. 3a) y los conductores se depositan utilizando un proceso de impresión por chorro de tinta de tipo rodillo-rodillo sobre una película 226a de polipropileno que tiene un espesor de entre 12 y 30 micrómetros. Un proceso de impresión por chorro de tinta es una técnica de impresión digital que recrea una imagen propulsando gotículas de tinta utilizando boquillas 295, 296 hacia el sustrato 226 y distribuyendo dichas gotículas sobre el sustrato según instrucciones digitales. La tinta se seca sobre el sustrato por evaporación de los componentes de la tinta o por interacción química con la atmósfera o el sustrato, o por una reacción química entre los componentes de la tinta. De forma alternativa pueden utilizarse otras técnicas, tales como la tecnología de impresión digital o no digital, para depositar los sensores sobre la película.

La película 226a de polipropileno puede tener un soporte de PET 226c, que tiene un espesor comprendido entre 25 y 100 micrómetros. La película 226a de polipropileno con elementos sensores 298a, 298b impresos puede aplicarse a la superficie interior del vial 220 utilizando una herramienta contorneada para aplicar presión 250 y garantizar un contacto uniforme con el vial, como se muestra en la Fig. 3b. Los elementos298a, 298b del sensor pueden intercalarse entre la película 226a y la superficie interior del vial 220. El soporte de PET 226c se retira a continuación, dejando los elementos 298a, 298b, del sensor junto con la capa 226a de película de polipropileno. En una realización no se utiliza adhesivo, y la película 226a se une a la superficie interna del vial como resultado de la adherencia natural de las superficies lisas entre sí. En otras realizaciones, se utiliza un adhesivo (no mostrado) para unir la película al vial.

En un ejemplo, los dos metales que forman las uniones bimetálicas son plata y paladio. Por ejemplo, Sun Chemical Corp., 35 Waterview Boulevard Franck, Parsippany, Nueva Jersey 07054, Estados Unidos, comercializa una tinta de nanopartículas de plata aplicable como chorro de tinta.Gwent Electronic Materials LTD., Monmouth House, Mamhilad Park, Pontypool NP4 0HZ, Reino Unido comercializa una tinta de paladio. Las tintas de nanopartículas de metal se depositan utilizando un proceso de impresión por chorro de tinta, y posteriormente pueden sinterizarse o curarse de modo que las nanopartículas se unan entre sí y formen una estructura continua que permita la conductividad. Otras posibles combinaciones bimetálicas incluyen cobre y constantán y otras combinaciones metálicas conocidas que puedan formularse como nanopartículas, tintas aplicables mediante chorro de tinta y depositadas sobre el sustrato base.

En otras realizaciones, el sustrato es un vial 420 de contención de vidrio, como se muestra en la Fig. 4. Los conductores 429a, 429b y las uniones 428 pueden depositarse directamente sobre una superficie interior del vial utilizando un proceso de impresión por chorro de tinta como el descrito anteriormente. De forma alternativa, puede utilizarse un proceso de deposición de metales tal como un proceso de pulverización catódica de película fina. La pulverización catódica es un proceso donde las partículas se expulsan de un material sólido diana por el bombardeo de la diana mediante partículas energéticas. Las partículas eyectadas se depositan sobre el sustrato.

Cuando los sensores de estado del producto son termopares, el grosor de la deposición y los metales seleccionados afectarán a la respuesta termoeléctrica del sistema de detección. Dado que los termopares miden un diferencial de temperatura entre extremos opuestos de los conductores, puede instalarse un sensor de calibración en los extremos 430 de referencia de los conductores del termopar para escalar las mediciones. Si se utilizan determinados metales más reactivos, tales como cobre, para formar los elementos del termopar, puede depositarse una película de sellado de tipo SiO_2 (no mostrada) sobre los elementos para evitar la interacción química entre los elementos del termopar y el producto. Pueden utilizarse técnicas similares con otros tipos de sensores de estado del producto, como sensores de humedad.

En realizaciones de la descripción, los sensores individuales pueden requerir menos de 2 mm de separación entre sensores adyacentes. Seis o más de dichos sensores pueden situarse, por lo tanto, en una línea de medición de 12 mm a diferentes distancias desde la parte inferior del vial, permitiendo la medición de un perfil del estado del producto con resolución relativamente alta. En otra realización, se sitúan uno o más sensores sobre la superficie inferior del vial.

Volviendo a la Fig. 3, la matriz 228 de sensores se muestrea usando la electrónica integrada dentro del cierre 222 de recipiente especial. El sistema de detección se alimenta utilizando una tarjeta 266 de recogida de energía de radiofrecuencia como se describe a continuación. Uno o más tarjetas 224 de circuitos impresos pueden comprender circuitos de procesamiento y conexión así como receptores 266, 236 de señal. En un ejemplo, la tarjeta 266 de recogida de energía de radiofrecuencia puede ser una tarjeta de circuitos impresos independiente de la tarjeta 224 que contiene los circuitos de procesamiento y conexión. La tarjeta 224 de circuitos puede construirse integrada, o montada sobre, el cierre 222 de recipiente especial.

Como se muestra en la Fig. 5, uno o más procesadores 524 montados en la tarjeta 224 de circuitos impresos (Fig. 2) incluyen un módulo 527 de medición que recibe mediciones procedentes de los sensores 228 y convierte dichas mediciones en datos que puedan utilizar otros componentes del sistema de liofilización. El módulo 527 de medición puede incluir circuitos especializados para medir la tensión u otra característica procedente de los sensores 228. El módulo 527 de medición puede incluir un módulo de software para almacenar valores tales como valores de calibración y para convertir las mediciones de tensión a mediciones de temperatura.

Los sensores 228 pueden cablearse al módulo 527 de medición mediante un conector 240. En una realización ilustrativa, los terminales conectados a los sensores se depositan sobre el vial cerca de la abertura 251 (Fig. 3). En la instalación del cierre especial 222 del recipiente en la abertura 251 del vial, dichos terminales encajan en los terminales del cierre especial del recipiente que están conectados al módulo 527 de medición. Otras disposiciones de conectores serán evidentes para los expertos en la técnica.

También se incluye un módulo 525 de comunicaciones (Fig. 5) en el procesador 524 y gestiona la transmisión de datos desde el módulo 527 de medición hasta un módulo 230 de procesamiento de mediciones (Fig. 2) situado fuera de la cámara 210. El módulo 525 de comunicaciones realiza las tareas de comunicaciones utilizando un protocolo de muestreo del sensor tal como el protocolo de red para sensores inalámbricos con multidifusión de acceso libre ANT™. Las mediciones recibidas desde el módulo 527 de medición se transmiten de forma inalámbrica mediante el módulo 525 de comunicaciones utilizando una antena 236 de transmisión de datos a través de una señal 234 que utiliza la banda industrial, científica y médica (ISM) (2,4 GHz) del espectro radioeléctrico, y que es recibida fuera de la cámara 210 de secado de producto por el módulo 230 de procesamiento de mediciones a través de una antena 232 de comunicaciones.

Los sensores 228 pueden calibrarse individualmente en puntos de calibración de estado del producto conocidos. Los coeficientes de calibración resultantes y las desviaciones pueden almacenarse en el módulo 527 de medición. De forma alternativa, la información de calibración de los sensores individuales 228 del sistema de sensores puede almacenarse junto con los códigos de identificación de unidad correspondientes en una base de datos accesible para el módulo 230 de procesamiento de mediciones situado fuera de la cámara de secado de producto.

El módulo 525 de comunicaciones (Fig. 5) utiliza un código de identificación único para identificarse a sí mismo ante el módulo 230 de procesamiento de mediciones (Fig. 2). La carga inicial de los viales 220, 250 sobre los estantes 212 de la cámara 210 de secado de producto se realiza de modo que se conocen y tabulan las ubicaciones de los viales 220 de medición de producto que tienen sensores de medición de estado de producto. En un sistema de carga automática que utiliza una o más pistas de carga, las posiciones a lo largo de las pistas pueden rastrearse hasta las ubicaciones en los estantes dentro de la cámara 210 de liofilización. En la recepción de una medición por el módulo 230 de procesamiento de mediciones, el código único se correlaciona a continuación con la ubicación del vial 220 de medición del producto dentro de la cámara 210, permitiendo que la medición de estado de producto recibida se asigne a dicha ubicación para el análisis y control del proceso.

Los datos de medición procesados del módulo 230 de procesamiento de mediciones se transmiten a otros módulos para su uso. Por ejemplo, los datos pueden transmitirse a un módulo 235 de control del proceso (Fig. 2) para control en tiempo real del proceso de liofilización basado en datos de temperatura. De forma alternativa, los datos de temperatura pueden transferirse a un módulo de análisis de datos para el desarrollo, escalado y análisis de calidad del proceso.

Las técnicas descritas en la presente memoria pueden realizarse en parte en un procesador individual, en un controlador industrial o en un ordenador utilizado junto con el equipo de procesamiento descrito. Por ejemplo, el

módulo 235 de control de procesos puede residir en un controlador lógico programable (PLC) que tiene una lógica de funcionamiento para las válvulas, motores, etc. El módulo 230 de procesamiento de mediciones puede residir en un ordenador personal (PC) o en un PLC o en ambos. Las comunicaciones con los módulos 225 de comunicaciones (Fig. 5) pueden gestionarse mediante un módulo plug-in ANT™ que incluye una antena de comunicaciones integrada y firmware para muestrear los módulos de procesamiento de mediciones y remitir la información recibida al PC host. Dichos módulos pueden utilizar IC de conectividad ANT™ de un solo chip como los comercializados por Nordic Semiconductor® de Oslo, Noruega. La adquisición captación de datos puede llevarse a cabo, de forma alternativa, mediante otros dispositivos especializados o mediante el uso de capacidades de comunicación de corto alcance de dispositivos estándar como una tablet o un smartphone.

Las tarjetas 224 de circuitos impresos, así como el PLC y el PC, incluyen unidades de proceso central (CPU) y memoria. El PLC y el PC también comprenden interfaces de entrada/salida conectadas a la CPU mediante un bus. De forma típica, un PLC está conectado al equipo de procesamiento mediante interfaces de entrada/salida para recibir datos procedentes de los sensores que monitorizan diversas condiciones del equipo tales como temperatura, posición, velocidad, flujo, etc. El PLC también está conectado para hacer funcionar dispositivos que formen parte del equipo, como la bomba 150 de vacío (Fig. 1) y circulación de fluido térmico en los estantes 212.

La memoria puede incluir una memoria de acceso aleatorio (RAM) y una memoria de solo lectura (ROM). La memoria también puede incluir medios extraíbles tales como una unidad de disco, unidad de cinta, unidad de memoria flash, etc., o una combinación de los mismos. La RAM puede funcionar como una memoria de datos que almacena datos utilizados durante la ejecución de programas en la CPU y se utiliza como área de trabajo. La ROM puede funcionar como una memoria de programa para almacenar un programa, incluyendo las etapas ejecutadas en la CPU. El programa puede residir en la ROM, y puede almacenarse en el medio extraíble o en cualquier otro medio legible por ordenador no transitorio tangible en el PLC o el PC, en forma de instrucciones legibles por ordenador almacenadas en los mismos para su ejecución por la CPU u otro procesador para llevar a cabo los métodos descritos en la presente memoria.

La expresión “medio legible por ordenador” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un medio codificado en lenguaje máquina no transitorio y tangible que proporciona o participa en la provisión de instrucciones a uno o más procesadores. Por ejemplo, un medio legible por ordenador puede ser uno o más discos de memoria ópticos o magnéticos, unidades y tarjetas flash, una memoria de solo lectura o una memoria de acceso aleatorio tal como un DRAM, que constituye, de forma típica, la memoria principal. Cada uno de los términos “medio tangible” y “medio no transitorio” excluye señales propagadas, que no son tangibles y por tanto no son no transitorias. Se considera que la información recogida se almacena en un medio legible por ordenador. Las condiciones comunes de los medios legibles por ordenador son bien conocidas en la técnica y no es necesario describirlas con mayor detalle en la presente memoria.

Los componentes de la tarjeta 224 de circuitos impresos se alimentan de forma inalámbrica mediante una tarjeta 266 de recogida de energía de radiofrecuencia (Fig. 2). Se genera una señal 264 de alimentación por radiofrecuencia en una fuente 260 de señal de radiofrecuencia y se transmite al interior de la cámara 210 utilizando una antena 262 de alimentación en la cámara. Pueden utilizarse múltiples antenas 262 de alimentación dentro de la cámara para alimentar varias tarjetas 224 de PC y para establecer una línea directa con todas las tarjetas 266 de recogida de energía de radiofrecuencia. El uso de alimentación inalámbrica por radiofrecuencia de las tarjetas 224 de PC elimina la necesidad de cables de fuerza y baterías, que suponen en ambos casos un problema durante el proceso de liofilización.

Una disposición 600 de control de procesos, que se muestra en la Fig. 6, demuestra el uso de unidades de medición de estado de producto para medir las condiciones del producto, tales como temperaturas, en un subconjunto de los viales 220 y para controlar el proceso de liofilización. De los muchos viales 250 mostrados en la Fig. 6, sólo cuatro son viales 220 de medición del producto provistos de cierres especiales 222 y de sensores 228 de medición. El resto de los viales 250 están provistos de cierres estándar 252 como los tapones comercializados para dicho propósito.

La elección de las ubicaciones de los viales con sensores de medición dentro de la cámara de secado de producto puede basarse en datos históricos de medición o en características cualitativas de la cámara. Por ejemplo, puede saberse que se espera que ciertas ubicaciones de la cámara contengan los viales más fríos o más calientes durante un ciclo de liofilización, basándose en los datos recopilados durante el desarrollo del proceso o en datos de producción más recientes. Los viales de dichas ubicaciones albergan los sensores de medición.

Los datos de medición de los sensores se transmiten de forma inalámbrica desde los viales 220 con sensores de medición y los cierres especiales 222 al módulo 230 de procesamiento de mediciones. Para cada uno de estos viales, los datos transmitidos incluyen un código de identificación único utilizado por la unidad 230 de procesamiento de mediciones para buscar una ubicación dentro de la cámara (fila, columna y estante) donde se tomó la medición.

Los datos procesados se transmiten a continuación al controlador 235 de procesos. Con los datos de medición recibidos, el controlador 235 de procesos puede controlar el proceso de liofilización en tiempo real para optimizar los perfiles de estado de producto en los viales. En la disposición 600, el controlador 235 de procesos controla el flujo del fluido de transferencia de calor a los estantes 212 de la cámara de secado de producto, controlando de este modo la transferencia de calor a los viales soportados. Por ejemplo, el flujo general del fluido de transferencia de

calor a los estantes puede controlarse en función de la temperatura dentro de uno o más viales de la cámara. La temperatura global del estante en la cámara puede reducirse sobre la base del vial más caliente de la cámara.

En otro ejemplo, el flujo de fluido de transferencia de calor a estantes individuales o regiones individuales de los estantes se controla de forma individual. Si se descubre que se está produciendo sublimación en los viales en un estante en particular a una velocidad inferior a la del proceso global, el caudal o temperatura del fluido de transferencia de calor a dicho estante o región en particular puede ajustarse para aumentar la velocidad de transferencia de calor desde dicho estante a los viales soportados, y para que la velocidad de sublimación de dichos viales vuelva a ser equivalente a la del proceso global.

Los sensores 228 herméticamente dispuestos permiten la medición precisa de los gradientes a lo largo del producto incluido en el contenedor. Cada vial medido contiene hasta tres o más sensores de termopar, y puede desplegarse un número elevado de viales con sensores 228 de estado de producto (límite máximo teórico 2^{32}) en la totalidad de la matriz de carga de decenas de miles de viales idénticos en la cámara de secado de producto. Mediante el uso de un proceso de impresión por chorro de tinta para producir los sensores de estado de producto se minimiza el coste de los sensores, lo que permite que un gran número de viales esté provisto de sensores.

A medida que el producto se seca, un frente 610 de sublimación se propaga a través del vial a lo largo de un vector 683 de secado (Fig. 6). En cada vial, el frente 610 de sublimación separa el producto congelado 681, que contiene agua congelada, del producto seco 682 en donde el proceso de liofilización se ha completado. A medida que el proceso de liofilización avanza, la temperatura del frente aumenta debido a la mayor resistencia ofrecida por el mismo a la transferencia de masa del vapor de disolvente. El rastreo del frente de sublimación puede ser una técnica analítica del proceso útil para cuantificar el final del secado, o para caracterizar la uniformidad del producto, que son críticos para la caracterización de procesos.

La tecnología actual permite la medición de un solo punto de temperatura único lo que, a su vez, lleva a un control de proceso conservador dado que la medición no se hace en la interfase de hielo hasta casi el final del proceso. En cambio, la técnica descrita en la presente memoria es capaz de proporcionar un perfil de temperatura con una elevada resolución espacial a lo largo del relleno de producto. Esa característica puede utilizarse para aprovechar la localización precisa del frente de sublimación durante el procesamiento.

En el proceso 701 ilustrativo mostrado en la Fig. 7, un frente 610 de sublimación se propaga a lo largo de un vector 683 de secado. El frente 610 de sublimación separa el producto congelado 681 del producto seco 682 durante el proceso de liofilización. En un gráfico 750 se muestra un único examen teórico de mediciones de temperatura, en un momento dado *t*, desde los sensores 228. En el ejemplo mostrado, un perfil 751 de temperatura del producto congelado 681 muestra una temperatura más alta medida por los sensores más cercanos al estante 212 y unas temperaturas decrecientes hacia la línea 753 que representa el frente 610 de sublimación. Por otra parte, el perfil 752 de temperatura del producto seco 682, aumenta con la distancia desde el producto congelado que se encuentra debajo. El perfil de temperatura mostrado en el gráfico 750 es meramente ilustrativo, y el perfil exacto para un proceso dado variará para distintas velocidades de proceso, distintos tipos de producto y distintas geometrías de los viales.

Puede verse que un análisis del perfil de temperatura a lo largo del vector de secado dentro de un vial producirá una ubicación del frente de sublimación. El análisis puede comprender, por ejemplo, la determinación de un máximo, un mínimo, un punto de inflexión, una discontinuidad u otro parámetro. El frente de sublimación puede situarse, de forma alternativa, utilizando un análisis similar de otro estado de producto, como la humedad.

Con el uso de la tecnología de comunicaciones actual, los sensores pueden muestrearse a velocidades de hasta una muestra por microsegundo. Pueden emplearse múltiples muestras de un vial dado con el tiempo para determinar una tasa de cambio máxima o mínima a lo largo del perfil, u otro parámetro de dominio temporal que pueda utilizarse para localizar el frente de sublimación. Por lo tanto, el frente de sublimación en un proceso particular puede ubicarse utilizando un parámetro basado en el perfil, un parámetro basado en la velocidad, u otro parámetro derivado de las mediciones. El mejor parámetro para su uso en un proceso particular puede determinarse de forma teórica o experimental.

Además, también puede determinarse y utilizarse una velocidad de propagación del frente de sublimación a lo largo del vector de secado para controlar el proceso.

Las realizaciones de la presente descripción incluyen un método 800 para liofilizar un producto que contiene un disolvente congelado, que se describe con referencia a la Fig. 8. El producto está contenido en una pluralidad de viales dispuestos en un estante en una cámara de secado de producto.

Se proporciona un vial de medición de producto en la operación 810. El vial de medición de producto incluye una pluralidad de sensores de estado de producto unidos a una superficie interior del vial de medición de producto y separados gradualmente desde la abertura del vial. Cada uno de los sensores de estado de producto comprende partículas metálicas en una suspensión secada depositada como al menos una tira sobre un sustrato. Una parte del producto se pone en el vial de medición de producto en la operación 820.

En la operación 830, el vial de medición de producto se sitúa entre la pluralidad de viales. Cuando se monitoriza una pluralidad de viales, cada vial de medición de producto tiene un código de identificación único y se registra una correlación entre códigos de identificación y ubicaciones dentro de una cámara de secado de producto.

El producto se somete a condiciones de proceso que producen la sublimación del disolvente congelado en la operación 840. Mientras el producto se somete a las condiciones de proceso, se mide una ubicación del frente de sublimación usando la pluralidad de sensores de estado de producto, en la operación 850. La ubicación puede determinarse estimando un gradiente de estado de producto basado en mediciones de estado de producto del producto. En la operación 860, las condiciones de proceso se controlan en función de la ubicación medida del frente de sublimación.

Las realizaciones de la presente descripción incluyen de forma adicional un método 900 para preparar un recipiente para medir un perfil de temperatura en un producto contenido en el recipiente, que se describe con referencia a la Fig. 9. Un chorro de tinta se dirige a un sustrato flexible en la operación 910 para imprimir tiras sobre el sustrato. El chorro de tinta comprende partículas metálicas en una suspensión líquida; las tiras forman una pluralidad de termopares bimetálicos. El sustrato flexible con los elementos sensores se aplica en la operación 920 a una superficie interior del recipiente. La pluralidad de termopares bimetálicos se conecta electrónicamente en la operación 940 a la electrónica para medir el perfil de temperatura.

La solución propuesta puede monitorizar un gran número de sondas instaladas simultáneamente utilizando una funcionalidad de red múltiple, y ajustar las condiciones de proceso, como la velocidad de transferencia de calor a los viales, basándose en la sonda más caliente, o basándose en un análisis espacial de las lecturas de toda la cámara, para mantener las condiciones óptimas. El sistema también detecta para cada sensor un cambio rápido en la temperatura (u otra condición del producto) asociado a paso del frente de sublimación y ajusta el control del proceso en función del resultado.

Aunque se han mostrado y descrito detalladamente en la presente memoria diversas realizaciones que incorporan las enseñanzas de la presente invención, el experto en la técnica puede concebir fácilmente muchas otras diversas realizaciones que sigan incorporando estas enseñanzas. La invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción de las realizaciones ilustrativas, ni a la disposición de los componentes definidos en la descripción o ilustrados en los dibujos. La invención tiene la capacidad de adoptar otras realizaciones y de poder ponerse en práctica o realizarse de diversos modos. También debe entenderse que la redacción y terminología utilizadas en la presente memoria tienen fines de descripción y no deben considerarse como una limitación. En la presente memoria, el uso de “que incluye”, “que comprende”, o “que tiene” y sus variaciones abarca los artículos que se indican a continuación y sus equivalentes así como los artículos adicionales. Salvo que se indique o se limite de otra forma, los términos “montado”, “conectado”, “soportado”, y “acoplado” y sus variaciones se utilizan de forma amplia, y abarcan montajes, condiciones, soportes, y acoplamientos directos e indirectos. Además, “conectado” y “acoplado” no está restringido a conexiones o acoplamientos físicos o mecánicos.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de recipientes para procesar un producto; que comprende:

un vial (220) de contención de producto que tiene una superficie interior que define un espacio de contención del producto en comunicación con un exterior del vial de contención de producto mediante una abertura (251) del vial; y
una pluralidad de sensores (228) de estado de producto separados progresivamente desde la abertura del vial para medir un perfil del estado del producto dentro del espacio de contención de producto, caracterizado por que cada uno de los sensores del estado del producto comprende partículas metálicas en una suspensión de tinta secada depositada como al menos dos tiras (229); aplicándose los sensores de estado de producto a la superficie interior del vial de contención del producto.

2. El aparato de la reivindicación 1, en donde los sensores de estado del producto son termopares, comprendiendo cada uno dos tiras que tienen partículas metálicas de distintos tipos, y el perfil de estado del producto es un perfil (750) de temperatura.

3. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la suspensión de tinta seca se deposita sobre una película flexible (226), aplicándose la película flexible a la superficie interior del vial de contención de producto después de que la suspensión de tinta secada se deposita sobre la película flexible.

4. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende además:

un procesador (524) conectado a la pluralidad de sensores de estado del producto para recibir mediciones desde los sensores de estado del producto y transmitir los datos de medición mediante una red inalámbrica local; y
una tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia conectada para alimentar el procesador utilizando una señal de alimentación inalámbrica recibida.

5. El aparato de la reivindicación 4, que comprende, además: un cierre (222) colocado en la abertura del vial, estando soportados el procesador y la tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia por el cierre; y que comprende, además opcionalmente: un conector (240) eléctrico desmontable que conecta los sensores de estado de producto al procesador.

6. El aparato de la reivindicación 4, en donde el procesador está configurado para transmitir un único identificador de red del aparato de recipientes a través de la red inalámbrica local;

o en donde el aparato comprende además: una antena (236) de comunicaciones conectada al procesador para transmitir los datos de medición mediante la red inalámbrica local: y, opcionalmente, en donde el procesador, la tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia y la antena de comunicaciones están montados en una tarjeta (224) de circuitos impresos común.

7. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde sensores adyacentes de la pluralidad de sensores de estado del producto están separados entre sí menos de 2 mm; y en donde la pluralidad de sensores comprende más de dos sensores o comprende más de seis sensores.

8. Un método para preparar un recipiente para medir un perfil de temperatura en un producto contenido en el recipiente, caracterizado porque el método comprende

dirigir un chorro de tinta sobre un sustrato flexible para imprimir tiras sobre el sustrato para formar un sustrato flexible con termopares bimetálicos depositados, comprendiendo el chorro de tinta partículas metálicas en una suspensión líquida;
tras dirigir el chorro de tinta sobre el sustrato flexible, aplicar el sustrato flexible con termopares bimetálicos depositados a una superficie interior del recipiente, y
conectar electrónicamente los termopares bimetálicos a un sistema electrónico para medir el perfil de temperatura.

9. El método de la reivindicación anterior, en donde las tiras forman una matriz de al menos seis termopares bimetálicos o en donde el sustrato flexible es una película de polipropileno.

10. Un sistema para el procesamiento aséptico de un producto, que comprende:

una cámara de procesamiento que incluye una disposición para soportar una pluralidad de viales de producto;

un conjunto de viales de medición de producto que comprende un aparato de recipientes como se ha definido en la reivindicación 1;
un procesador conectado para recibir las mediciones de los sensores de estado de producto del conjunto de viales de medición de producto y transmitir los datos de medición mediante una red inalámbrica local;
una tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia conectada al procesador para alimentar el procesador utilizando una señal de alimentación inalámbrica recibida;
un sistema de transmisión de energía de radiofrecuencia para alimentar la tarjeta de recogida de energía de radiofrecuencia dentro de la cámara de procesamiento mediante la señal de alimentación inalámbrica; y
un transceptor de comunicaciones inalámbricas configurado para comunicarse con el procesador mediante la red inalámbrica local.

11. El sistema de la reivindicación anterior, en donde los sensores de estado del producto son termopares.

12. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, comprendiendo los sensores de estado del producto una primera y segunda tiras metálicas, en donde la primera y segunda tiras metálicas comprenden tintas que contienen dos metales impresas sobre una película flexible aplicada a la superficie interior del vial de contención del producto, o comprenden películas metálicas depositadas en la superficie interior del vial de contención del producto.

13. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, que comprende, además:
aparato de control ambiental conectado al transceptor de comunicaciones inalámbricas para controlar las condiciones ambientales dentro de la cámara de procesamiento basado en los datos de medición.

14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, que comprende además una pluralidad de conjuntos de viales de medición de producto, en donde cada vial de medición de producto de la pluralidad de conjuntos de viales de medición de producto utiliza un identificador de red único en las comunicaciones con el transceptor de comunicaciones inalámbricas.

15. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, en donde la disposición para soportar la pluralidad de viales de producto comprende una pluralidad de estantes, teniendo cada estante individual un sistema de transferencia de calor ajustable de forma individual para transferir calor del estante a los viales soportados por el estante, y en donde la transferencia de calor se ajusta sobre la base de datos de medición relativos a un vial de medición de producto soportado por el estante individual.

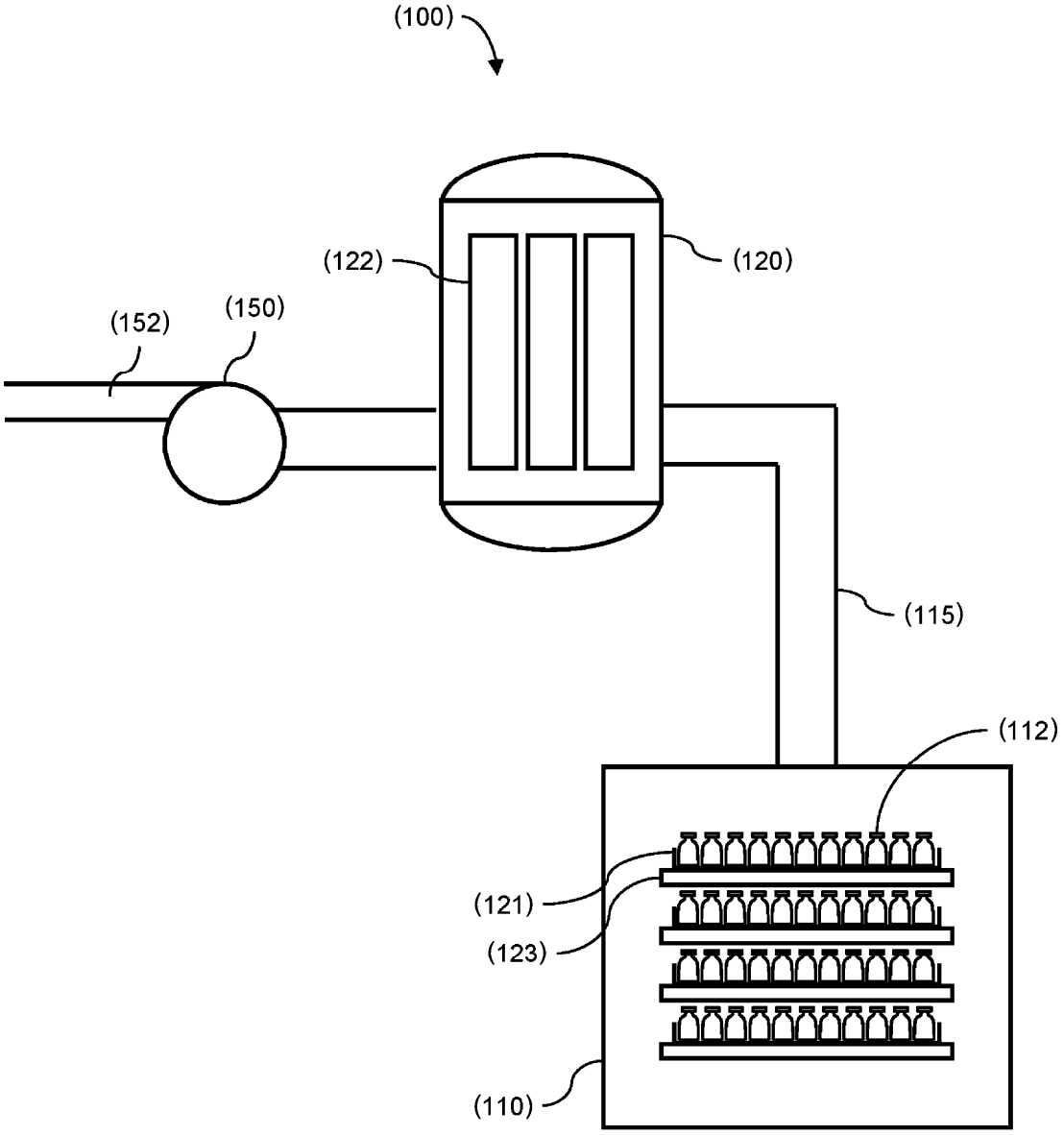

Fig. 1 (estado de la técnica)

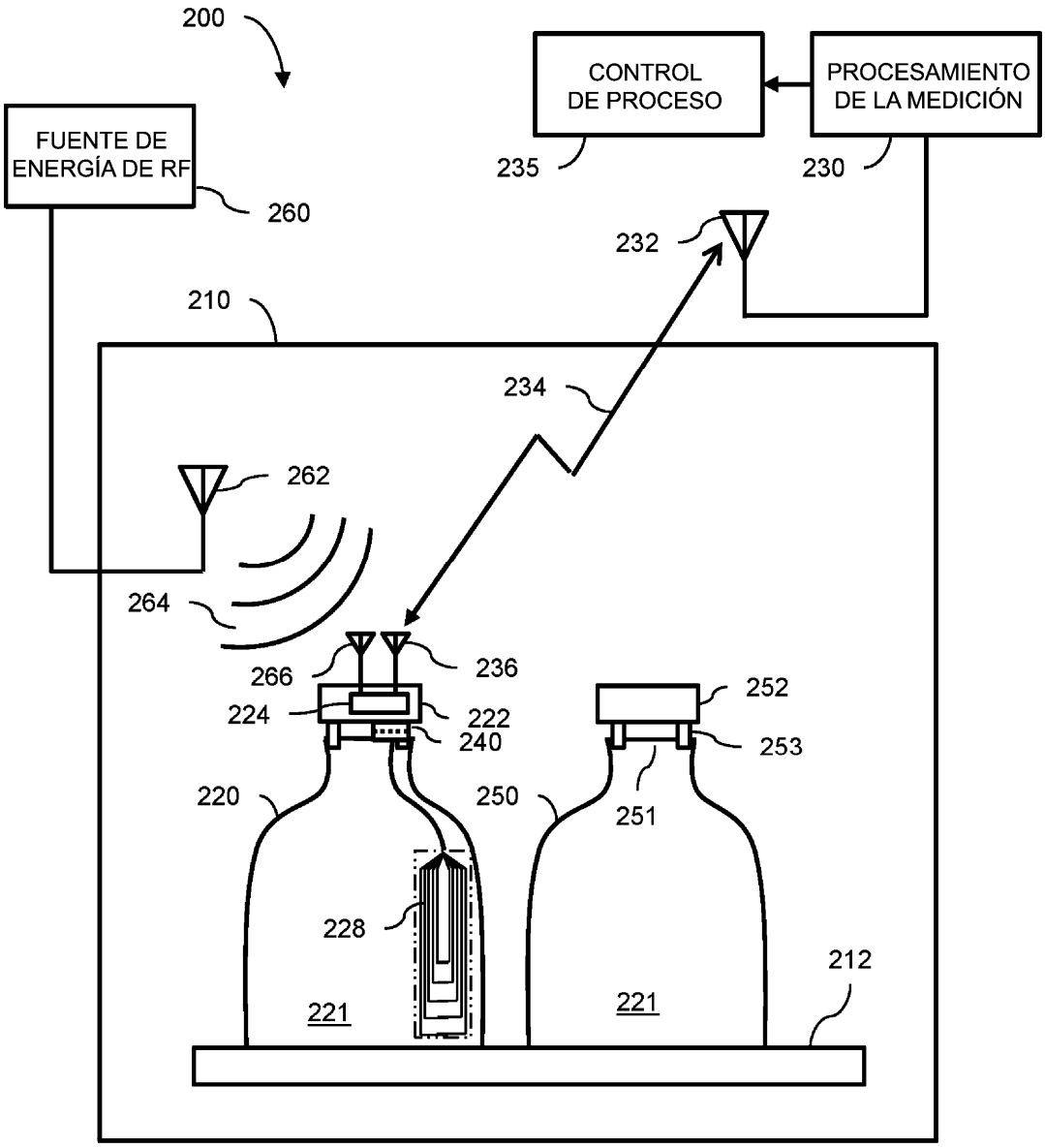
200
CONTROL DE PROCESO
PROCESAMIENTO DE LA MEDICIÓN
FUENTE DE ENERGÍA DE RF
235
230
260
232
210
234
262
264
266
236
224
222
240
252
253
220
250
251
228
212
221
221

Fig. 2

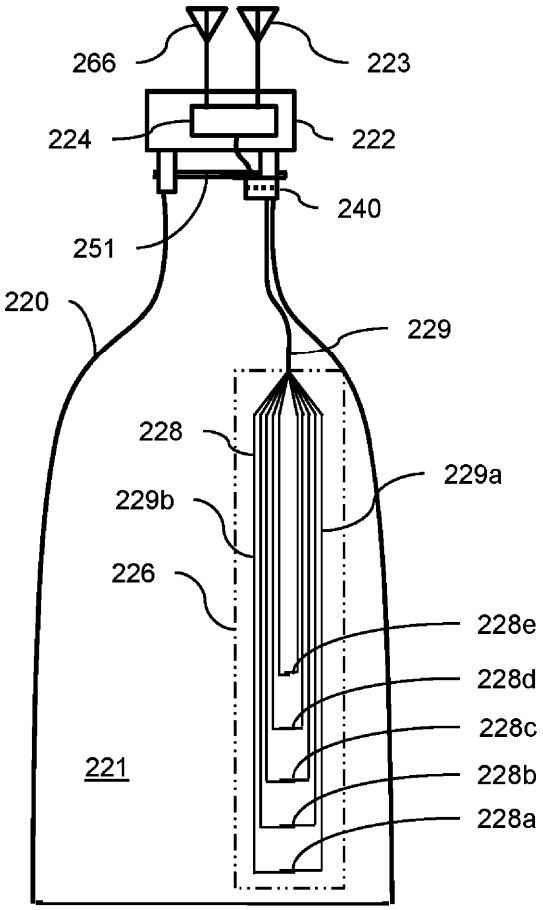
266
223
224
222
240
251
220
229
228
229a
229b
226
228e
228d
228c
221
228b
228a

Fig. 3

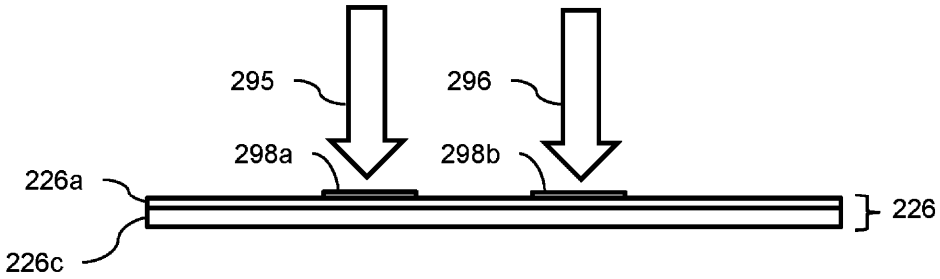
295
296
298a
298b
226a
226
226c

Fig. 3a

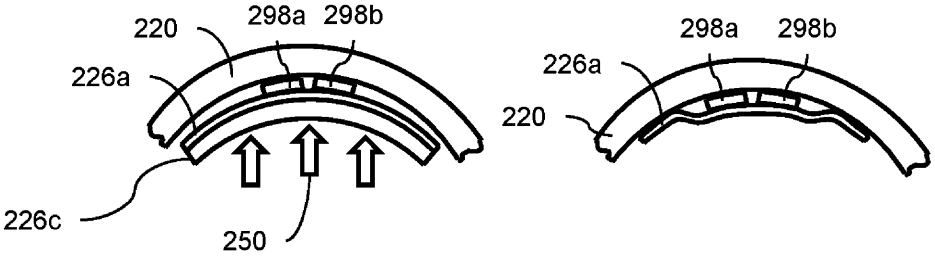
220
298a
298b
226a
226c
250
298a
298b
226a
220

Fig. 3b

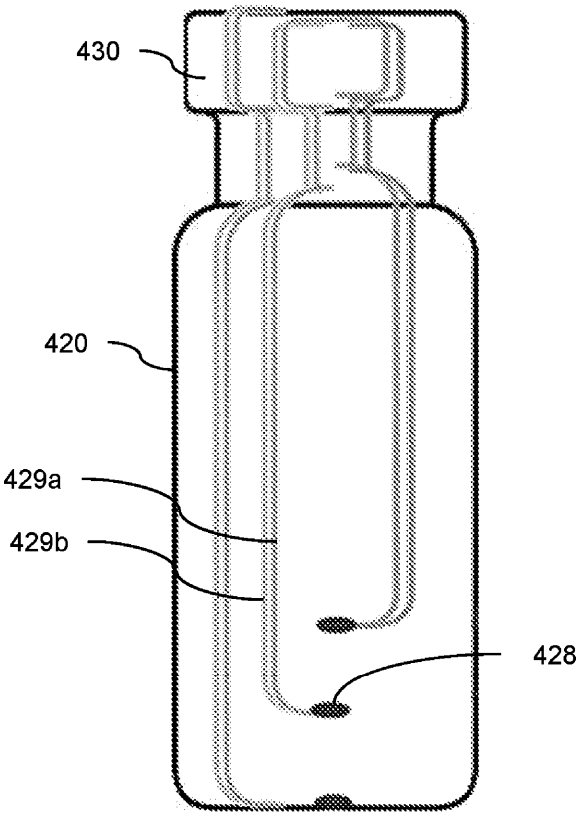

Fig. 4

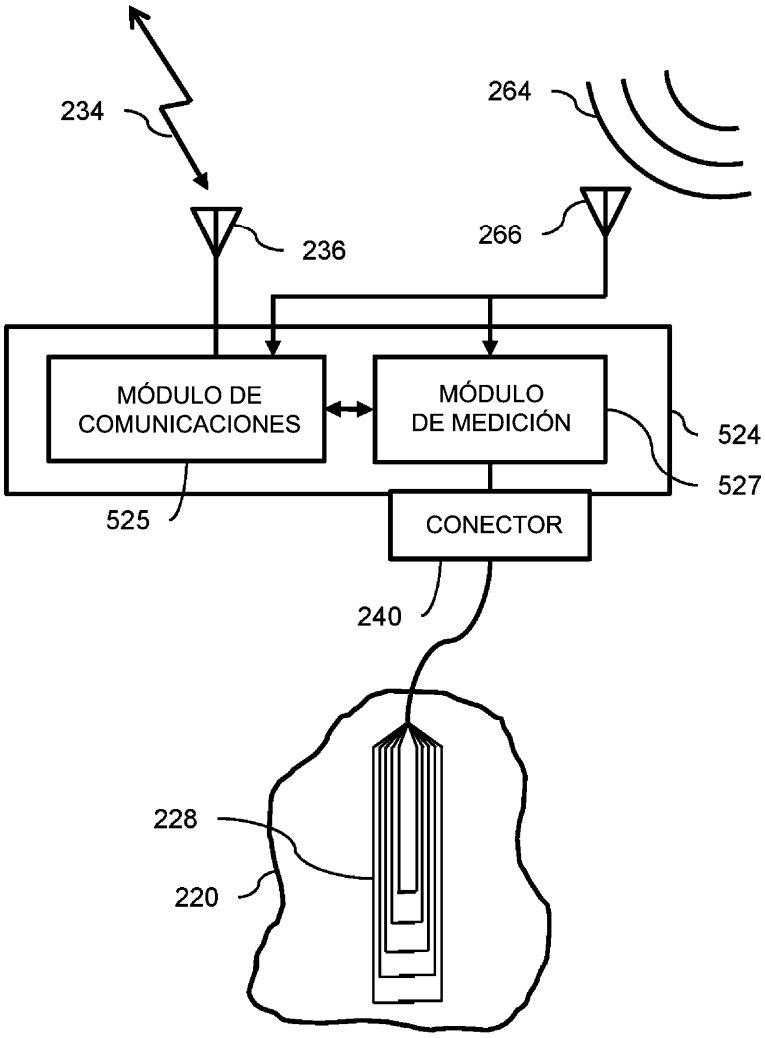
234
264
236
266
MÓDULO DE COMUNICACIONES
MÓDULO DE MEDICIÓN
524
527
525
CONECTOR
240
228
220

Fig. 5

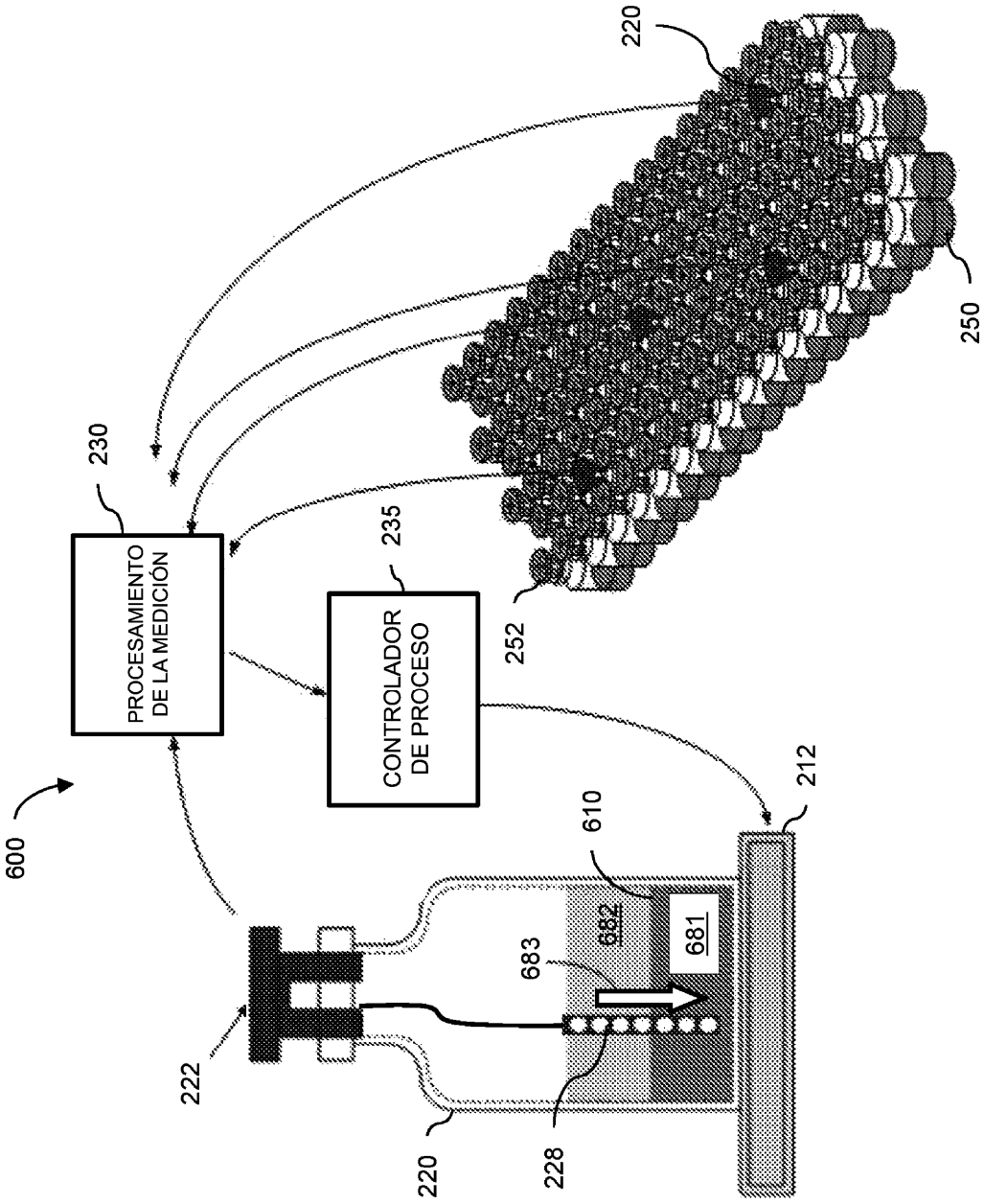
600
PROCESAMIENTO DE LA MEDICIÓN
230
CONTROLADOR DE PROCESO
235
220
250
252
212
610
682
681
683
222
220
228

Fig. 6

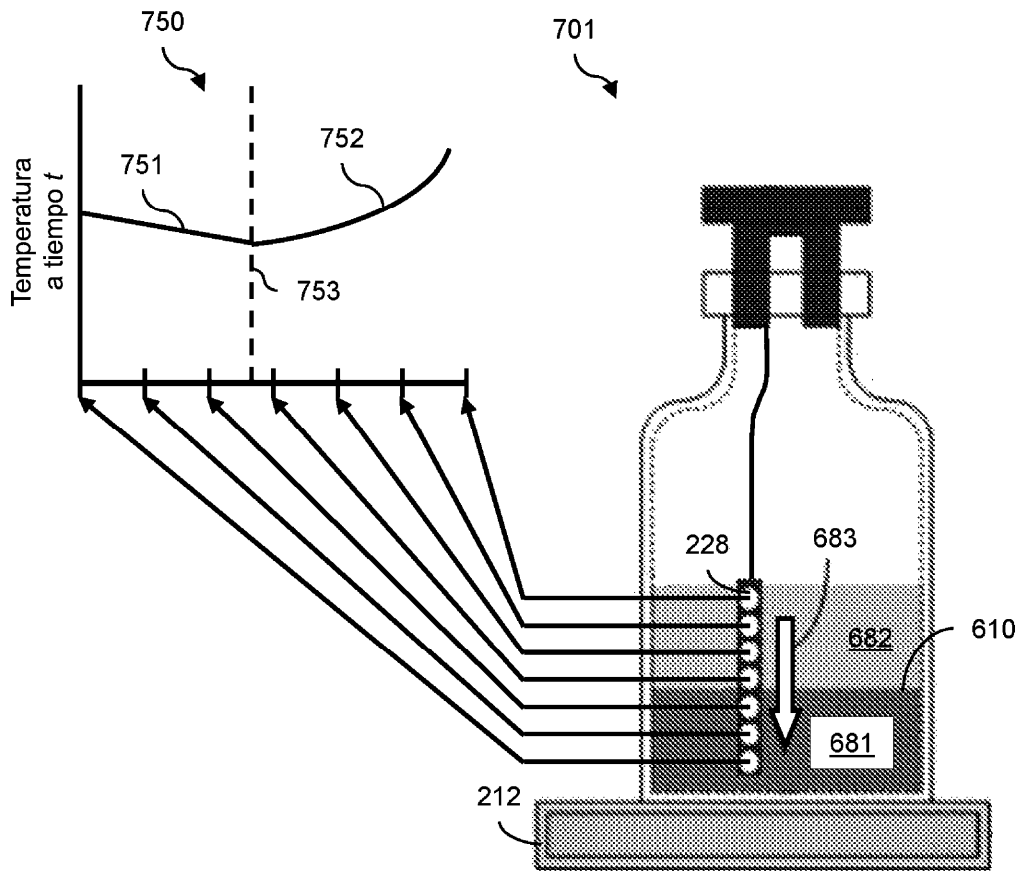
750
701
752
751
Temperatura
a tiempo t
753
228
683
682
610
681
212

Fig. 7

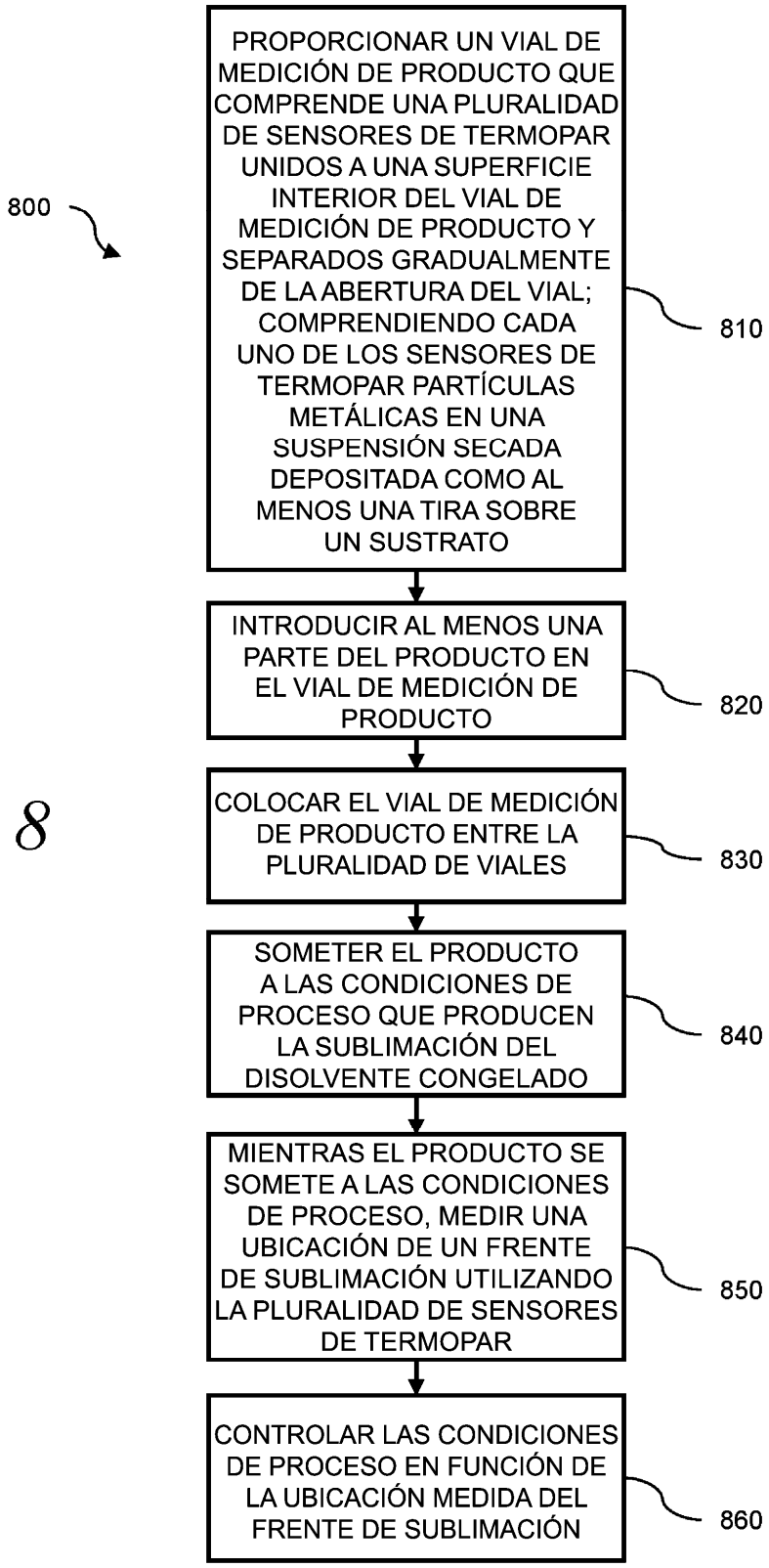
800
PROPORCIONAR UN VIAL DE MEDICIÓN DE PRODUCTO QUE COMPRENDE UNA PLURALIDAD DE SENSORES DE TERMOPAR UNIDOS A UNA SUPERFICIE INTERIOR DEL VIAL DE MEDICIÓN DE PRODUCTO Y SEPARADOS GRADUALMENTE DE LA ABERTURA DEL VIAL; COMPRENDIENDO CADA UNO DE LOS SENSORES DE TERMOPAR PARTÍCULAS METÁLICAS EN UNA SUSPENSIÓN SECADA DEPOSITADA COMO AL MENOS UNA TIRA SOBRE UN SUSTRATO
810
INTRODUCIR AL MENOS UNA PARTE DEL PRODUCTO EN EL VIAL DE MEDICIÓN DE PRODUCTO
820
COLOCAR EL VIAL DE MEDICIÓN DE PRODUCTO ENTRE LA PLURALIDAD DE VIALES
830
SOMETER EL PRODUCTO A LAS CONDICIONES DE PROCESO QUE PRODUCEN LA SUBLIMACIÓN DEL DISOLVENTE CONGELADO
840
MIENTRAS EL PRODUCTO SE SOMETE A LAS CONDICIONES DE PROCESO, MEDIR UNA UBICACIÓN DE UN FRENTE DE SUBLIMACIÓN UTILIZANDO LA PLURALIDAD DE SENSORES DE TERMOPAR
850
CONTROLAR LAS CONDICIONES DE PROCESO EN FUNCIÓN DE LA UBICACIÓN MEDIDA DEL FRENTE DE SUBLIMACIÓN
860

Fig. 8

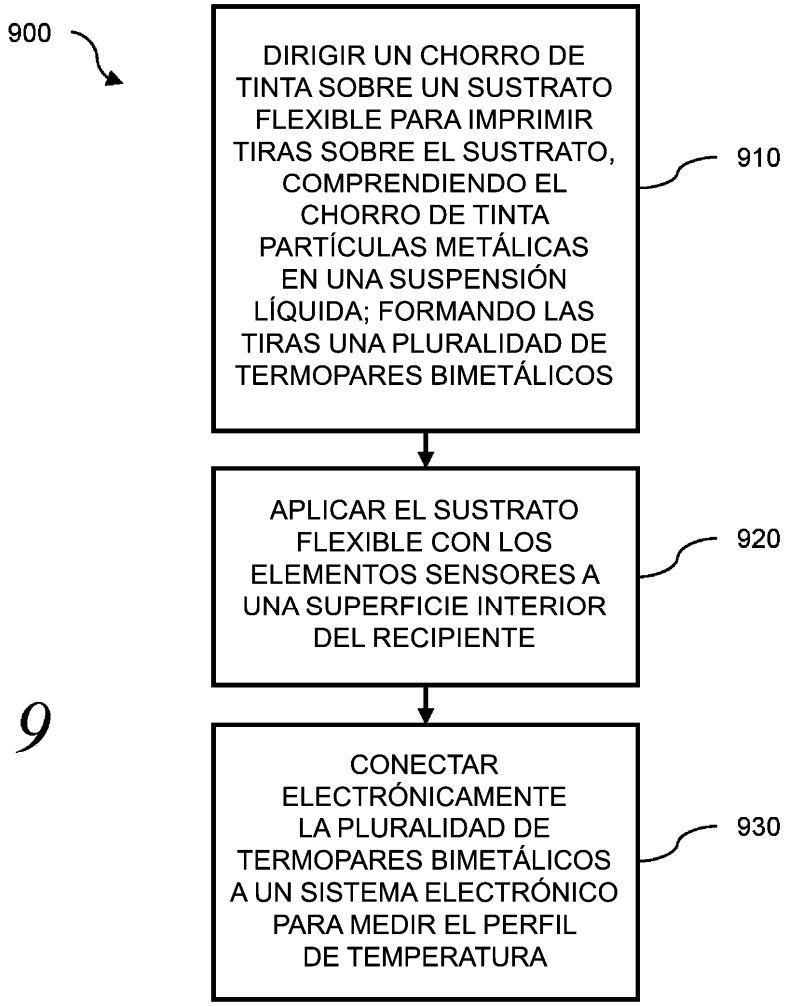
900
DIRIGIR UN CHORRO DE TINTA SOBRE UN SUSTRATO FLEXIBLE PARA IMPRIMIR TIRAS SOBRE EL SUSTRATO, COMPRENDIENDO EL CHORRO DE TINTA PARTÍCULAS METÁLICAS EN UNA SUSPENSIÓN LÍQUIDA; FORMANDO LAS TIRAS UNA PLURALIDAD DE TERMOPARES BIMETÁLICOS
910
APLICAR EL SUSTRATO FLEXIBLE CON LOS ELEMENTOS SENSORES A UNA SUPERFICIE INTERIOR DEL RECIPIENTE
920
CONECTAR ELECTRÓNICAMENTE LA PLURALIDAD DE TERMOPARES BIMETÁLICOS A UN SISTEMA ELECTRÓNICO PARA MEDIR EL PERFIL DE TEMPERATURA
930

Fig. 9