

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 023**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2017** E 17197514 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** EP 3473959

54 Título: **Procedimiento para la determinación a base de presión de un parámetro de producto en un liofilizador, liofilizador y producto de software**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2020

73 Titular/es:

**MARTIN CHRIST
GEFRIERTROCKNUNGSANLAGEN GMBH
(100.0%)
An der Unteren Söse 50
37520 Osterode am Harz, DE**

72 Inventor/es:

**HARMS, FRANK;
EBERT, MICHAEL y
OSTERMEIER, SVEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 779 023 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

Procedimiento para la determinación a base de presión de un parámetro de producto en un liofilizador, liofilizador y producto de *software*

5 **Campo técnico de la invención**

10 La invención se refiere a un procedimiento para la determinación a base de presión de un parámetro de producto en un liofilizador. Además, la invención se refiere a un liofilizador así como a un producto de *software*, en el que se trata, por ejemplo, de un medio de almacenamiento legible por máquina, un soporte de datos portátil, un disco duro o una base de datos.

Estado de la técnica

15 En el caso de una liofilización con liofilizadores convencionales, la temperatura del producto, en particular la temperatura del material de secado en el área de un frente de sublimación del material de secado durante el secado primario y/o durante un secado posterior, es un parámetro importante para controlar y evaluar el proceso de liofilización.

20 Habitualmente, se emplean sensores de temperatura para medir la temperatura del producto. Los sensores de temperatura conocidos se abastecen de energía de manera inalámbrica o alámbrica y transmiten la señal de medición de manera inalámbrica o alámbrica. Estos sensores de temperatura pueden disponerse en algunos recipientes de secado en una cámara de secado del liofilizador, con lo cual en estos recipientes de secado pueden medirse temperaturas individuales selectivamente (y de la forma más representativa posible para todos los recipientes de secado dispuestos en la cámara de secado). Sin embargo, en los recipientes de secado eventualmente los sensores de temperatura ya adulteran las condiciones de proceso con respecto a los recipientes de secado en los que no está dispuesto ningún sensor de temperatura. Como consecuencia de la presencia del sensor puede producirse, por ejemplo, en el recipiente de secado, un comportamiento de cristalización modificado. Aparte de eso, los sensores de temperatura miden la temperatura en el recipiente de secado en un punto de medición específico, el cual, según la disposición del sensor de temperatura y/o el progreso del proceso de secado, puede estar dispuesto en el área del material de secado congelado o en el área de una denominada torta ya secada del material de secado, con lo cual el sensor de temperatura no mide exactamente la temperatura en el frente de sublimación. Sin embargo, en el caso de utilizar el sensor de temperatura en el recipiente de secado, hay que encargarse de que la temperatura medida sea representativa para el proceso de secado, lo cual solo es posible de manera limitada. La razón de esto es que las temperaturas del material de secado pueden ser distintas en diferentes recipientes de secado de un lote, pudiendo ser dependiente de ello, por ejemplo, la temperatura, si un recipiente de secado está dispuesto más hacia el interior o más hacia el exterior en una cámara de secado del liofilizador.

40 Como alternativa, se conoce una medición indirecta de la temperatura del producto a través de una presión en la cámara de secado. Para ello, durante el proceso de secado se cierra una válvula entre la cámara de secado y una cámara de hielo, con lo cual, idealmente, la cámara de secado forma un sistema cerrado. A pesar del cierre de la válvula, la sublimación continúa. Puesto que el vapor sublimado, como consecuencia del sistema cerrado, ni se absorbe por el condensador de hielo ni se elimina de otra manera, la presión en la cámara de secado aumenta. Por el aumento de presión en la cámara de secado, puede deducirse la temperatura del producto en el frente de sublimación.

50 En el documento de patente DE 1 038 988 B se propuso una determinación indirecta a base de presión de la temperatura del producto. En el documento de patente se explican en primer lugar las dos fases de secado de un proceso de liofilización: en el denominado secado primario, el hielo existente en el material de secado se sublima, cubriendo con el secado progresivo un área parcial secada (denominada torta) cada vez mayor el núcleo de hielo cada vez más pequeño. Si el hielo se sublima completamente, finaliza el secado primario, y sigue un secado posterior. En el secado posterior, una eliminación del disolvente unido de manera adsorptiva da como resultado la humedad residual más reducida pretendida, que, por ejemplo, puede estar predeterminada por la durabilidad ambicionada del material de secado y/o puede ser dependiente del tipo de material de secado. El documento de patente describe entonces que, para un buen resultado del proceso de liofilización, es importante el cumplimiento de límites de temperatura predeterminados: durante el secado principal, la temperatura del núcleo de hielo no debería sobrepasar un valor determinado, que se encuentra en general considerablemente por debajo de 0 °C, puesto que, en caso contrario, después del secado no pueden garantizarse propiedades pretendidas del material de secado. Ante este trasfondo, el documento de patente describe el conflicto de objetivos de que, por una parte, por la razón mencionada, debería elegirse una temperatura lo más baja posible, mientras que, por otra parte, como consecuencia de las leyes físicas del proceso de liofilización, el proceso de liofilización puede llevarse a cabo más rápido cuanto más alta sea la temperatura del material de secado y cuanto mayor sea la diferencia de presión de vapor dependiente de la temperatura entre el material de secado y la superficie del condensador de hielo. Por lo tanto, para la resolución optimizada del conflicto de intereses, hay que proporcionar una diferencia de presión lo más grande posible entre el material de secado y la superficie del condensador de hielo, lo cual significa que el material de secado debe mantenerse lo más próximo posible al límite de temperatura admisible en el que su núcleo interior

incrustado aún en el hielo no sufre ningún daño. Ante este trasfondo, el documento de patente DE 1 038 988 B propone bloquear durante el secado primario la cámara de secado por un órgano de bloqueo de manera repetida durante una duración predeterminada, preferentemente en el intervalo de 2 a 10 segundos, en su mayor parte o al menos al 90 % en cuanto a la corriente de vapor de agua. Al final del tiempo de bloqueo, se mide la presión en la

5 cámara, que debería ser entonces casi igual a la presión de vapor de saturación del hielo encerrado en el material de secado. A causa de la temperatura del hielo determinada a partir de la medición de presión con ayuda de la curva de presión de vapor conocida a través del hielo, puede realizarse entonces un control de la temperatura durante el proceso de liofilización de manera que la temperatura del producto no sobrepase en lo posible el límite admisible en el que el núcleo, encerrado aún en el hielo, del material de secado no sufre ningún daño. Debería reconocerse una

10 transición del secado primario al secado posterior cuando la medición de la presión produce que, tras el bloqueo, la presión de vapor de saturación medida permanece aproximadamente constante. Durante el secado posterior, puede determinarse entonces la humedad residual del material de secado tras un tiempo de bloqueo predeterminado más largo de, por ejemplo, 2 minutos, a partir de la presión de vapor de saturación que se ajusta entonces mediante las isotermas de sorción conocidas. El documento de patente propone corregir eventuales valores de error por medidas de corrección no especificadas con más detalle, mencionándose como una fuente de error una fuga inevitable de la

15 cámara de secado.

Se ha demostrado que la influencia de la temperatura del producto y eventuales fugas que persisten de la cámara de secado durante el proceso de liofilización y durante la cámara de secado temporalmente (en su mayor parte) cerrada influyen de manera compleja en el aumento de presión. Además, factores de influencia adicionales como una entrada de calor a través de una superficie de apoyo, sobre la que están dispuestos los recipientes de secado, y el volumen de una torta secada, que cubre el hielo del material de secado, del material de secado, ejercen influencia sobre el aumento de presión. Una modelización de estas dependencias se conoce, por ejemplo, por

25 Milton, N., *et al.*, Evaluation of manometric temperature measurement as a method of monitoring product temperature during lyophilization. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1997. 51(1): pág. 7-16, estando descritas aplicaciones de la determinación a base de presión de la temperatura del producto, por ejemplo, en

30 Tang, X.L., S.L. Nail, y M.J. Pikal, Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: Part I, product temperature measurement. Aaps Pharmscitech, 2006. 7(1),

35 Pikal, M.J., X. Tang, y S.L. Nail, Automated process control using manometric temperature measurement. 2005, Universidad de Connecticut; Purdue Research Foundation,

Tang, X.L.C., S.L. Nail, y M.J. Pikal, Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: Part II Measurement of dry-layer resistance. Aaps Pharmscitech, 2006. 7(4),

40 Tang, X.L.C., S.L. Nail, y M.J. Pikal, Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, Part III: Heat and mass transfer measurement. Aaps Pharmscitech, 2006. 7(4),

45 Gieseler, H., T. Kramer, y M.J. Pikal, Use of manometric temperature measurement (MTM) and SMART (TM) freeze dryer technology for development of an optimized freeze-drying cycle. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. 96(12): pág. 3402-3418 y

Velardi, S.A. y A.A. Barresi, Method and system for controlling a freeze drying process, 2008.

50 En la bibliografía de patente está descrita una determinación a base de presión de una temperatura del producto durante un proceso de liofilización así como el uso de la temperatura del producto determinada de tal manera para un control de proceso en un liofilizador, por ejemplo, en los escritos de publicación EP 2 156 124 B1, EP 1 903 291 A1 y US 6.971.187 A1.

55 La publicación

Tang, X.L., S.L. Nail, y M.J. Pikal, Freeze-drying process design by manometric temperature measurement: Design of a smart freeze-dryer. Pharmaceutical Research, 2005. 22(4): pág. 685-700,

60 revela la utilización de una medición de temperatura manométrica para la elección de la temperatura óptima de superficies de apoyo, para una determinación de un final temporal del proceso de secado, una evaluación de una humedad residual en tiempo real y una evaluación de las tasas de transferencia en cuanto a la masa y el calor. En este sentido, se ha constatado que una resistencia, determinada a base de la medición de temperatura manométrica, de la capa seca del producto es suficientemente precisa hasta aproximadamente 2/3 de la duración total del secado primario, mientras que la temperatura del producto determinada mediante la medición de

65 temperatura manométrica es suficientemente precisa habitualmente hasta el final del proceso de secado, siempre que el blindaje térmico, que es eficaz durante el proceso de liofilización, sea lo suficientemente bueno. En este

sentido, pueden estimarse con suficientemente precisión los tiempos de secado primarios a través de tasas de transferencia de masa que se calculan respectivamente. Los resultados de la medición de temperatura manométrica se consideran como indicador sobresaliente para una determinación de un final del secado primario. Además, la tasa de la desorción de agua durante el secado secundario puede medirse de manera suficientemente precisa por una variación del procedimiento de medición de temperatura manométrica. En el caso de los ensayos que sirven de base para la publicación, se registraron datos de presión en intervalos cada hora o cada media hora durante el secado primario con una tasa de cuatro puntos de medición por segundo. A este respecto, se ha realizado un registro de datos durante un cierre de una tapa de cierre durante 25 segundos. La publicación investiga factores de influencia sobre la fiabilidad de la medición de temperatura manométrica. En este sentido, se detecta experimentalmente la influencia de la heterogeneidad del secado de los viales individuales, de la cámara de volumen, del fluido que va a eliminarse, del progreso del secado primario, del patrón de la disposición de los viales así como de la distancia de un vial de otro vial y un borde de las superficies de apoyo.

Por el documento US 2008/0172902 A1 se conoce otro estado de la técnica.

Objetivo de la invención

La presente invención se basa en el objetivo de proponer un procedimiento para la determinación a base de presión de un parámetro de producto en un liofilizador, un liofilizador con lógica de control para llevar a cabo un procedimiento de este tipo así como un producto de *software* para llevar a cabo un procedimiento de este tipo, que está mejorado en particular en cuanto a

- las posibilidades, velocidad, precisión y/o estabilidad de la determinación a base de presión del parámetro de producto,
- las posibilidades del control del proceso de liofilización y/o
- la interacción del procedimiento con el proceso de liofilización.

Solución

De acuerdo con la invención, el objetivo de la invención se consigue con las características de las reivindicaciones independientes. Configuraciones adicionales preferentes de acuerdo con la invención pueden deducirse de las reivindicaciones dependientes.

Descripción de la invención

La invención propone un procedimiento con el que puede realizarse una determinación a base de presión de un parámetro de producto en un liofilizador. En el caso del parámetro de producto, se trata preferentemente de un parámetro de producto de variante de tiempo, que depende del transcurso de la liofilización y/o de las condiciones de proceso en el liofilizador. Por ejemplo, en el caso del parámetro de producto que va a determinarse, se trata de una temperatura del producto T , una resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor R_p , una tasa de sublimación, un coeficiente de transferencia de calor K_V , una corriente térmica que se transfiere, un grosor de una capa de hielo del producto de secado y/o un grosor del producto secado seco. En el marco de la invención, en el caso del parámetro de producto que va a determinarse, no se trata de un parámetro de producto específico de un producto de secado concreto, por ejemplo, de un vial concreto de un lote con una pluralidad de productos de secado o viales en una cámara de secado de un liofilizador, sino de un parámetro de producto representativo, en particular promediado o sin promedio determinado de otra manera, para todos los productos de secado o viales dispuestos en una cámara de secado de un liofilizador.

En lo sucesivo, la invención se describirá preferentemente para la determinación de un parámetro de producto configurado como temperatura del producto. Sin embargo, en todos los casos descritos de esta manera en el marco de la invención también puede realizarse una determinación de cualquier otro parámetro de producto, de manera que la invención no está limitada a la configuración del parámetro de producto determinado como temperatura del producto.

En este procedimiento, en un momento t_{INICIO} se cierra un elemento de cierre, que está dispuesto entre una cámara de hielo, en la cual está dispuesto un condensador de hielo, y una cámara de secado, en la que están dispuestos los recipientes de secado. En el caso de este elemento de cierre, puede tratarse de una tapa de cierre de una válvula, que también se denomina válvula intermedia. Con el cierre del elemento de cierre, la cámara de secado está cerrada (completamente o en su mayor parte en el contexto de las posibilidades técnicas). Se realiza entonces (en momentos t_1, t_2, t_3, \dots distribuidos regular o irregularmente) una medición de valores de presión P_1, P_2, P_3, \dots en la cámara de secado para detectar un aumento de presión resultante (en particular como consecuencia de la sublimación). A partir de los valores de presión P_1, P_2, P_3, \dots medidos, se determina entonces una aproximación del parámetro de producto, en particular de la temperatura del producto T_{APROX} .

La invención se basa en la observación de que, de acuerdo con el estado de la técnica,

- un tiempo de cierre, que corresponde al período entre t_{INICIO} y t_{FIN} , está predeterminado de manera fija,
 - durante este período se registra una pluralidad de valores de presión,
- 5 - después del transcurso del período prescrito de manera fija, el elemento de cierre se vuelve a abrir, sin que esté presente ya un resultado para la aproximación del parámetro de producto (en particular la temperatura del producto), y
- finalmente se determina la aproximación del parámetro de producto.
- 10 De acuerdo con la invención, se propone por primera vez que el momento t_{FIN} (y, con ello, el período durante el cual se realiza el cierre del elemento de cierre) no esté fijado *a priori*, sino que este más bien sea variable: de acuerdo con la invención, el momento t_{FIN} se determina específicamente para los valores de presión P, P_2, P_3, \dots registrados. Por lo tanto, para distintos procesos de liofilización o incluso para los mismos procesos de liofilización, según los valores de presión registrados, pueden deducirse distintos momentos t_{FIN} y, con ello, distintos períodos para la
- 15 duración del cierre del elemento de cierre. Esto también puede ir acompañado de que el número N de los momentos durante los cuales se realiza una medición de los valores de presión P_1, P_2, \dots, P_n , para los diferentes procesos de liofilización o incluso durante un único proceso de liofilización, varía. Por lo tanto, a través de la determinación específica del momento t_{FIN} , pueden considerarse específicamente las respectivas circunstancias.
- 20 En este sentido, en el marco de la invención, preferentemente la determinación del momento t_{FIN} y la determinación de una aproximación del parámetro de producto que se considera para determinar el momento t_{FIN} se realiza ya antes de la apertura del elemento de cierre.
- En una configuración adicionales de la invención, entre el momento t_{INICIO} y el momento t_{FIN} (así, durante el período
- 25 del cierre del elemento de cierre) se realiza sucesivamente una determinación de varias aproximaciones del parámetro de producto (en particular de la temperatura del producto $T_{APROX,1}, T_{APROX,2}, T_{APROX,3}, \dots$). En este sentido, para aproximaciones determinadas sucesivamente del parámetro de producto, se evalúa un número en aumento de valores de presión. Por ejemplo, si hasta un momento t_M con $t_{INICIO} < t_M < t_{FIN}$ se realiza una medición de valores de presión P_1, P_2, \dots, P_M , a partir de estos valores de presión puede determinarse la primera aproximación del parámetro
- 30 de producto (en particular la temperatura del producto $T_{APROX,1}$). Con la medición del siguiente valor de presión P_{M+1} hasta el momento t_{M+1} , puede determinarse entonces la siguiente aproximación del parámetro de producto (en particular la temperatura del producto $T_{APROX,2}$) a partir de los valores de presión P, P_2, \dots, P_{M+1} . Con cada valor de presión registrado nuevamente, puede determinarse entonces una aproximación adicionales del parámetro de producto (en particular la temperatura del producto) en el que se consideran entonces todos los valores de presión
- 35 considerados para las aproximaciones anteriores del parámetro de producto así como, de manera complementaria, el valor de presión registrado nuevamente. Por lo tanto, con el aumento del número de los valores de presión, un procedimiento de evaluación para determinar la aproximación del parámetro de producto puede trabajar con una precisión, convergencia y/o seguridad aumentadas y apoyarse en un mayor número de puntos de referencia.
- 40 Para una configuración adicional de la invención, el momento t_{FIN} se determina de manera que se realiza una apertura del elemento de cierre cuando una aproximación determinada del parámetro de producto sobrepasa o no supera un valor umbral. Si en el caso del parámetro de producto se trata de la temperatura del producto, la apertura del elemento de cierre se realiza preferentemente al sobrepasar un valor umbral para la temperatura del producto. Para esta configuración de la invención, ya durante el cierre del elemento de cierre puede supervisarse si el
- 45 parámetro de producto se ha desarrollado o se desarrollará en un intervalo de parámetro no deseado. Si mediante la aproximación determinada del parámetro de producto se reconoce un parámetro de producto inadmisiblemente alto o bajo, puede realizarse opcionalmente, además de la apertura del elemento de cierre, también una intervención en el control de proceso del proceso de liofilización, al modificarse, por ejemplo, el control de proceso de manera que se realiza una disminución de la temperatura del producto en un estado que protege el producto de secado o, en casos
- 50 extremos, también se realiza una interrupción del proceso de liofilización. También es posible que, con la detección de que una aproximación determinada del parámetro de producto sobrepasa y/o no supera un valor umbral, se realiza una entrada en una documentación del proceso, mediante la cual se documentan variables de funcionamiento y el transcurso del proceso de liofilización, de manera que puede documentarse este estado crítico de una temperatura eventualmente demasiado alta.
- 55 Para una propuesta especial de la invención, la apertura del elemento de cierre para sobrepasar o no superar el valor umbral por la aproximación determinada del parámetro de producto (y, eventualmente, también la introducción de las medidas adicionales mencionadas anteriormente) se realiza solo cuando una prueba complementaria da como resultado que la aproximación determinada del parámetro de producto corresponde según todos los indicios
- 60 de forma suficientemente precisa al parámetro de producto real, lo cual puede detectarse, por ejemplo, por la presencia de un criterio de convergencia para varias aproximaciones determinadas o al sobrepasar un período mínimo para el cierre del elemento de cierre.
- También es posible que el momento t_{FIN} se determine de manera que se realice una apertura del elemento de cierre
- 65 cuando aproximaciones determinadas del parámetro de producto cumplen un criterio de convergencia. Por lo tanto, para esta configuración de acuerdo con la invención, el cierre del elemento de cierre se realiza solo hasta que sea

realmente necesario para determinar una aproximación lo suficientemente precisa del parámetro de producto.

Por mencionar únicamente a modo de ejemplo un criterio de convergencia, como criterio de convergencia puede determinarse una diferencia (o un importe de la diferencia) de las aproximaciones determinadas sucesivamente del parámetro de producto. Si esta diferencia no supera un valor umbral, puede partirse de la base de que la aproximación determinada por último del parámetro de producto es lo suficientemente estable y/o la aproximación corresponde de manera suficientemente precisa al parámetro de producto real, de manera que el registro de valores de presión adicionales para aumentar la precisión de la aproximación del parámetro de producto no es necesario y puede realizarse una apertura del elemento de cierre. También es posible que como criterio de convergencia se use una varianza o variabilidad del parámetro de producto identificado. Por ejemplo, la varianza o variabilidad puede ser ya el resultado de un procedimiento de determinación utilizado para la determinación del parámetro de producto, en particular una regresión lineal o no lineal. Por lo tanto, eventualmente, la varianza o variabilidad puede proporcionarse sin un esfuerzo adicional. Como criterio de convergencia puede verificarse entonces si la varianza o variabilidad es menor que un valor umbral predefinido. También es posible que se usen varios criterios de convergencia y se realiza una apertura del elemento de cierre cuando se ha alcanzado un criterio de convergencia o se han alcanzado varios o todos los criterios de convergencia. Sin embargo, también es posible enlazar entre sí varios criterios de convergencia, por ejemplo, a través de una matriz de evaluación, y entonces compararse con un valor umbral. Finalmente, también es posible que el valor umbral que va a tenerse en cuenta dependa de condiciones de proceso adicionales o del progreso del proceso de liofilización.

Además, es posible que el momento t_{FIN} se determine de manera que se realice una apertura del elemento de cierre cuando se ha sobrepasado un período máximo predeterminado entre el momento t_{INICIO} y un momento t_{FIN} . Esto puede aprovecharse, por ejemplo, en el caso de que las determinaciones de las aproximaciones del parámetro de producto, a pesar del cierre que dura cada vez más tiempo del elemento de cierre con el registro sucesivo de valores de presión, no cumplan un criterio de convergencia, puesto que, por ejemplo, un procedimiento de regresión no lineal para determinar la aproximación del parámetro de producto no converge como consecuencia de valores iniciales mal seleccionados, no se realiza ninguna determinación sin fin de valores de presión y de aproximaciones del parámetro de producto y también el período para el cierre del elemento de cierre es demasiado largo.

Un aspecto especial de la invención se dedica a la problemática de que, para la determinación de la aproximación del parámetro de producto eventualmente es muy importante desde qué momento t_0 se usan valores de presión medidos para determinar la aproximación del parámetro de producto. Así, por ejemplo, como consecuencia del tiempo finito dentro del cual se realiza un cierre del elemento de cierre con una sección transversal de transición que se reduce eventualmente cada vez más, se producen efectos de transición, que, en casos extremos, tienen como consecuencia que la presión en la cámara de secado descienda incluso brevemente. Solamente tras el cierre completo del elemento de cierre, puede suponerse realmente el sistema cerrado, que debe establecerse eventualmente para la determinación de la aproximación del parámetro de producto. Incluso es posible que la duración que es necesaria para cerrar el elemento de cierre sea mayor que un intervalo de medición entre el registro de valores de presión o incluso sea un múltiplo de estos. En este sentido, las ecuaciones modelo realizadas en la presente solicitud de patente de Pikal (véanse las referencias mencionadas al principio) se basan en una válvula que cierra idealmente rápido con una duración infinitamente breve para cerrar el elemento de cierre, mientras que en la práctica la duración es finita (y eventualmente también considerable). Por otra parte, por un elemento de cierre que cierra demasiado rápido también pueden inducirse fluctuaciones de presión, las cuales dan como resultado efectos de transición indeseados. Para poder determinar automáticamente a partir de los valores de presión cuándo han finalizado los efectos de transición mencionados o no tienen ninguna influencia significativa en la determinación de la aproximación del parámetro de producto, se propone que, en una etapa de procedimiento, se determine un momento t_i en el que un valor de presión P_i medido por primera vez se encuentra por encima de un valor absoluto o relativo de un valor de presión P_0 medido anteriormente o al principio. En el caso del valor de presión P_0 , se trata de un valor de presión durante el principio del proceso de cierre del elemento de cierre, al final de proceso de cierre del elemento de cierre o cualquier valor de presión en un momento entre el principio del proceso de cierre y el final del proceso de cierre, de un valor de presión en una posición temporal predeterminada respecto al cierre del elemento de cierre, un valor medio de la presión en el entorno temporal del elemento de cierre, entre otras cosas. Por lo tanto, el momento t_i se determina de manera que está garantizado que en la cámara de secado ya se ha realizado un cierto incremento. Por nombrar únicamente un ejemplo no limitante, como momento t_i puede seleccionarse el momento en el que el valor de presión P_i medido por primera vez se encuentra en un porcentaje predeterminado (por ejemplo, al menos el 5 % o al menos el 10 %) por encima del valor de presión P_0 medido al inicio del cierre del elemento de cierre. En este sentido, como valor de presión P_0 medido anteriormente de manera más relevante en un momento t_0 se usa, por ejemplo, el valor de presión que se ha registrado en un momento en el cual el control de proceso del liofilizador provoca el cierre del elemento de cierre, se ha realizado el cierre del elemento de cierre o un elemento de accionamiento del elemento de cierre o un sensor para el movimiento del elemento de cierre señala que el elemento de cierre está cerrado al menos parcialmente.

Si se ha determinado el momento t_i , con valores de presión P_i, P_{i+1}, \dots se determina una aproximación de una recta de incremento de la evolución de presión durante el tiempo. Por lo tanto, para determinar esta aproximación de una recta de incremento, son relevantes los efectos de transición mencionados anteriormente al menos en menor medida.

Usando la aproximación determinada de la recta de incremento se determina entonces en qué momento t_{INICIO} la recta de incremento alcanza el valor de presión P_{INICIO} , que corresponde en particular al valor de presión P_0 en el inicio del cierre del elemento de cierre. Para la representación gráfica de la presión durante el tiempo, esto significa

- 5 que el momento t_{INICIO} corresponde al punto de intersección de la recta de incremento con una recta horizontal a través del valor de presión P_0 . Para la siguiente evaluación para la determinación de la aproximación del producto de parámetro, en particular la temperatura del producto, solo se usan entonces
- 10 a) valores de presión medidos que se han medido en o después del momento t_{INICIO} , y/o
 b) valores de presión extrapolados que se deducen de la recta de incremento determinada (en particular un valor de presión extrapolado respecto al momento t_{INICIO} , en el cual

no está presente directamente ningún valor de presión medido, y/o al menos un valor de presión extrapolado en los momentos en los cuales se han medido valores de presión tras t_{INICIO} sustituyendo estos valores de presión por los valores de presión extrapolados), mientras que valores de presión medidos antes del momento t_{INICIO} no se consideran para ello. Preferentemente, una transformación de coordenadas de los valores de presión medidos tiene lugar de tal manera que el momento t_{INICIO} se desplaza al momento $t = 0$.

Por nombrar únicamente un ejemplo no limitante, en lo sucesivo pueden usarse un valor de presión extrapolado al momento t_{INICIO} así como un número K predeterminado de valores de presión extrapolados a los momentos de la medición de valores de presión tras t_{INICIO} , mientras que después pueden usarse los valores de presión medidos. Por lo tanto, el haz de valores de presión consultado para la determinación de la aproximación del parámetro de producto puede componerse de valores de presión extrapolados y valores de presión medidos. Puesto que de esta manera los efectos de transición perturbadores se mantienen alejados al menos parcialmente de la determinación de la aproximación del parámetro de producto, por este diseño del procedimiento de acuerdo con la invención puede aumentarse la precisión durante la determinación de la aproximación del parámetro de producto, y también puede provocarse una convergencia más rápida así como un aumento de la estabilidad durante la determinación de la aproximación del parámetro de producto.

En principio, la determinación de la aproximación del parámetro de producto se realiza usando cualquier modelo para la dependencia entre el parámetro de producto y la presión en la que, además del parámetro de producto, se consideran y/o van a identificarse parámetros o variables de funcionamiento adicionales no conocidos, lo cual es posible en particular con el uso de un número de valores de presión que es mayor que las incógnitas que van a identificarse. Sin embargo, esto puede ser problemático para un modelo no lineal eventualmente complejo en cuanto a la duración para la determinación de la aproximación del parámetro de producto (y la identificación de las incógnitas adicionales) y/o en cuanto a la estabilidad del procedimiento de determinación para la aproximación, entre otras cosas. En algunos casos, resulta ventajoso si se determinan ya de otro modo incógnitas individuales en el modelo para la ilustración de la dependencia de la presión del parámetro de producto o los propios valores iniciales para un procedimiento de regresión no lineal. Así, en el modelo pueden considerarse incógnitas identificadas de antemano, con lo cual se simplifica la determinación de la aproximación del parámetro de producto. Si se usan incógnitas determinadas de ese modo como valor inicial en un procedimiento de regresión no lineal, por ello puede acelerarse la determinación de la aproximación lo suficientemente precisa o convergente del parámetro de producto y/o puede aumentarse la estabilidad de la determinación de la aproximación.

El aumento de presión evaluado de acuerdo con la invención para la determinación del parámetro de producto como consecuencia del cierre del elemento de cierre se basa, por una parte, en una sublimación de hielo del producto de secado congelado. En este sentido, el transporte de energía se realiza por la diferencia de temperatura entre la superficie de apoyo y la temperatura baja en el frente de sublimación, que se deduce a su vez de la presión en el frente de sublimación. Debido a la diferencia de presión entre el frente de sublimación y la cámara de presión, el valor sublimado fluye (a través de la torta ya secada) hacia la cámara de secado. Mientras aún esté presente disolvente (en el se trata, por ejemplo, de agua) en el producto de secado (secado primario), este efecto físico tiene el mayor porcentaje de aumento de presión, lo cual puede ser el caso en particular al principio de la sublimación (por ejemplo, hasta aproximadamente el 30 % del progreso de sublimación durante el secado primario). Este efecto que predomina al principio del período del cierre del elemento de cierre se denomina en lo sucesivo "**efecto de sublimación**". En este sentido, el efecto de sublimación puede verse influido por ello, que proporciona resistencia a la torta del producto de secado contra el transporte de vapor (de agua) a través de la torta. Esta resistencia se describe habitualmente con un parámetro R_p , que es la resistencia normalizada superficial del producto de secado seco contra el transporte de vapor (de agua). En este sentido, el parámetro R_p se modifica según la estructura de la torta y el grosor de capa, que se modifica durante el proceso de liofilización, de la torta, con lo cual el parámetro R_p también puede ser una incógnita que va a identificarse.

Al efecto de sublimación están superpuestos tres efectos físicos adicionales como sigue:

- Se produce una compensación de temperatura relativamente rápida a través de la capa de hielo, que da como resultado un aumento de temperatura en el frente de sublimación (en lo sucesivo, "**efecto de calentamiento**").

- Un efecto adicional y superpuesto que se produce es que el calentamiento continuo del hielo a través de la superficie de apoyo da como resultado un aumento de presión constante, puesto que siempre se necesita menos calor para una sublimación cada vez menor (en lo sucesivo, "efecto de superficie de apoyo").

5 - Finalmente, una tasa de fuga residual (eventualmente baja) que persiste eventualmente por razones técnicas de la cámara de secado da como resultado un aumento denominado en lo sucesivo "efecto de fuga" de la presión en la cámara de secado.

10 Un diseño del procedimiento de acuerdo con la invención aprovecha que habitualmente al principio del período del cierre del elemento de cierre el efecto de sublimación prevalece, lo cual puede estar unido al aumento en su mayor parte lineal de la presión. De acuerdo con la invención, se propone que, a partir de valores de presión medidos en el inicio tras el cierre del elemento de cierre (o tras el momento t_{INICIO} determinado explicado anteriormente), se determina una recta de incremento lineal. La pendiente de la recta de incremento lineal se correlaciona con la rapidez del incremento de presión a través del efecto de sublimación. En el marco de la invención, la recta de incremento lineal o su pendiente puede determinarse de numerosas maneras a partir de los valores de presión medidos. En el caso más sencillo, esto se realiza por una regresión lineal.

15 Por el contrario, con duración progresiva del cierre del elemento de cierre predomina el efecto de superficie de apoyo y el efecto de fuga, los cuales, para la duración suficientemente grande (por ejemplo, después de más de 10 segundos, más de 15 segundos, más de 20 segundos y/o menos de 30 segundos), dan como resultado un incremento lineal de la presión con el tiempo. Para una propuesta del procedimiento de acuerdo con la invención, a partir de los valores de presión medidos por último se determina una recta de salida, lo cual puede realizarse asimismo, por ejemplo, mediante una regresión lineal.

25 En principio, en el procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse una regresión no lineal para la determinación de una presión de sublimación de hielo, que se denomina en lo sucesivo P_{hielo} , y de la resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor R_p , debiendo usarse para la regresión no lineal valores iniciales adecuados.

30 Para una propuesta de la invención, en el caso de la regresión no lineal, el valor inicial para la presión de sublimación de hielo $P_{hielo, inicio}$ se determina a partir de la recta de salida lineal determinada explicada anteriormente y de la recta de incremento lineal determinada explicada anteriormente. En este sentido, por ejemplo, el valor inicial para la presión de sublimación de hielo $P_{hielo, inicio}$ puede corresponder al punto de intersección de la recta de salida lineal y a la recta de incremento lineal.

35 De manera alternativa o adicional, es posible que, en el caso de la regresión no lineal, el valor inicial para la resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor $R_{p, inicio}$ se determine a través de un modelo que va a seleccionarse de manera específica al producto y, por ejemplo, del porcentaje de sólidos en el producto de secado y/o de la estructura cristalina que se configura durante la congelación. Para un modelo seleccionado en este caso a modo de ejemplo, que se usa para solución de sacarosa acuosa al 5 por ciento en masa, la modelización se realiza a través de la siguiente función: $R_{p, inicio} = a L_{seco} + b$. En este sentido, L_{seco} es el grosor del producto seco. Es posible que para la determinación del valor inicial, el grosor del producto seco L_{seco} se fije con cero o este se determine a partir de las tasas de sublimación de la medición anterior. Por ejemplo, también es posible que, en este sentido, los parámetros a , b se seleccionen como sigue:

45

$$a = 120 \frac{\text{Pa s m}}{\text{kg}} \quad ;$$

$$b = 50 \frac{\text{Pa s m}^2}{\text{kg}}$$

50 Para la regresión no lineal, puede usarse cualquier procedimiento de regresión no lineal. Para una propuesta de la invención, como procedimiento de regresión se usa un algoritmo de Levenberg-Marquardt, que se caracteriza por una alta robustez y estabilidad.

55 Una forma de realización de la invención limita en primer lugar la identificación de los parámetros desconocidos al parámetro más importante, a saber, la temperatura del producto en el frente de sublimación. Los otros parámetros (como en particular la presión de sublimación del hielo, la resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor y un parámetro X) se identifican solamente tras la conclusión de la medición y la reapertura del elemento de cierre, con lo cual, por una parte, puede reducirse el esfuerzo de la identificación. Por otra parte, se ha demostrado que, en el caso de una identificación de los parámetros, la temperatura del producto converge de manera relativamente rápida.

60 Una solución adicional del objetivo en el que se basa la invención representa un liofilizador. El liofilizador presenta una unidad de control electrónica. La unidad de control dispone de lógica de control para llevar a cabo un procedimiento tal como el que se ha descrito anteriormente.

Una solución adicional del objetivo en el que se basa la invención representa un producto de *software*, que presenta lógica de control para llevar a cabo el procedimiento, tal como el que se ha explicado anteriormente.

5 Perfeccionamientos ventajosos de la invención se deducen de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos. Las ventajas mencionadas en la descripción de características y de combinaciones de varias características son únicamente a modo de ejemplo y pueden surtir efecto de manera alternativa o acumulativa sin que tengan que obtenerse las ventajas forzosamente de formas de realización de acuerdo con la invención. Sin que por ello se modifique el objeto de las reivindicaciones adjuntas, en cuanto al contenido de revelación de los documentos de solicitud originales y de la patente se aplica lo siguiente: características adicionales pueden deducirse de los dibujos (en particular las geometrías representadas y las dimensiones relativas de varios componentes entre sí así como su disposición relativa y conexión operativa). La combinación de características de diferentes formas de realización de la invención o de características de diferentes reivindicaciones es posible asimismo apartándose de las referencias seleccionadas de las reivindicaciones, y se plantea con ello. Esto también se refiere a aquellas características que están representadas en dibujos separados o se mencionan en su descripción. Estas características también pueden combinarse con características de diferentes reivindicaciones. Del mismo modo, en las reivindicaciones pueden suprimirse características mencionadas para formas de realización adicionales de la invención.

20 Las características mencionadas en las reivindicaciones y la descripción deben entenderse con respecto a su número de manera que esté presente exactamente este número o un número mayor que el número mencionado, sin que se necesite un uso explícito del adverbio "al menos". Estas características pueden complementarse por otras características o ser las únicas características de las cuales consta el respectivo producto o procedimiento.

25 Las referencias contenidas en las reivindicaciones no representan ninguna limitación del alcance de los objetos protegidos por las reivindicaciones. Sirven únicamente para la finalidad de hacer más comprensibles las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

30 En lo sucesivo se explica y describe adicionalmente la invención mediante ejemplos de realización preferentes representados en las figuras.

35 **Fig. 1** muestra a modo de ejemplo un transcurso temporal de la presión en una cámara de secado durante el secado primario y el cierre de un elemento de cierre en el medio del secado primario.

Fig. 2 muestra a modo de ejemplo un transcurso temporal de la presión en una cámara de secado durante el secado primario y el cierre de un elemento de cierre al final del secado primario.

40 **Fig. 3** muestra los porcentajes de un efecto de sublimación, de un efecto de calentamiento, de un efecto de superficie de apoyo y de un efecto de fuga en el transcurso de la presión de acuerdo con la fig. 1.

Fig. 4 muestra un transcurso temporal de una temperatura del producto calculada a partir de la presión medida en el frente de sublimación para un cierre del elemento de cierre durante el secado primario.

45 **Fig. 5** muestra un transcurso temporal de la presión de acuerdo con la fig. 1 con una recta de salida lineal determinada, que aproxima el transcurso temporal de la presión durante un tiempo suficiente tras el cierre del elemento de cierre.

50 **Fig. 6** muestra una pendiente convergente con duración creciente (que se correlaciona con un término X en (2) que va a identificarse) de la recta de salida determinada de acuerdo con la fig. 5.

Fig. 7 muestra transcurros temporales de la presión como consecuencia de efectos de transición en el entorno temporal del cierre del elemento de cierre y una recta de incremento determinada.

55 **Fig. 8** muestra una recta de incremento determinada, que aproxima la evolución de presión con el cierre del elemento de cierre o inmediatamente después del cierre del elemento de cierre.

Fig. 9 muestra una determinación de una aproximación de una presión de sublimación de hielo (P_{hielo}) a partir de la recta de incremento de acuerdo con

60 la fig. 8 y la recta de salida de acuerdo con la fig. 5.

Fig. 10 muestra de manera a modo de ejemplo para una solución de sacarosa al 5 por ciento en masa un área de la resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor (de agua) (R_p) dependiendo del grosor del producto de secado seco o torta.

65

Fig. 11 muestra un transcurso de la temperatura del producto identificada durante el secado primario y el secado secundario, que se ha identificado a partir de un modelo físico y de los valores de presión medidos para cierres temporales repetidos del elemento de cierre.

5 **Fig. 12** muestra los transcurros temporales de una temperatura de superficie de apoyo, de una temperatura del producto medida mediante un sensor, de una presión medida y de la temperatura del producto calculada a partir de la presión medida durante el secado primario y el secado secundario.

10 **Fig. 13** muestra un diagrama de bloques esquemático para un procedimiento para la determinación a base de presión de una temperatura del producto en un liofilizador.

Descripción de las figuras

15 El procedimiento de acuerdo con la invención está descrito en relación con la determinación de un parámetro de producto, que en este caso es una temperatura del producto, en el cual se trata de una temperatura representativa para la temperatura en el frente de sublimación para todos los productos de secado dispuestos en una cámara de secado. En la bibliografía estadounidense, esta temperatura del producto se denomina "product temperature". En sentido estricto, se trata de la temperatura equivalente de la presión parcial de vapor (de agua) en el frente de sublimación.

20 Si se ha determinado una temperatura del producto, a partir de esta curva de presión de sublimación conocida específica para el disolvente utilizado en el producto de secado, también puede calcularse la presión P_{hielo} en el frente de sublimación.

25 Sin embargo, el procedimiento de acuerdo con la invención puede emplearse correspondientemente para una determinación de otro parámetro de producto, que puede identificarse inmediatamente o que puede determinarse a base de una temperatura del producto determinada anteriormente (o de otro parámetro de producto).

30 Durante el proceso de secado, se produce en el recipiente de secado un gradiente de temperatura, que converge en el área de la torta seca en el transcurso temporal del proceso de secado contra la temperatura de la superficie de apoyo. Simultáneamente, disminuye la capacidad térmica en el producto de secado a causa de la pérdida de calor como consecuencia de la sublimación. Por lo tanto, un sensor de temperatura clásico dispuesto en un recipiente de secado mediría una temperatura del producto en aumento, que no coincide con la temperatura en el frente de sublimación.

35 La **fig. 1** muestra el transcurso de una presión P_1 , medida en cualquier punto en una cámara de secado a través de un sensor de presión, a través del tiempo t 2 durante y después de un cierre de un elemento de cierre, en particular de una válvula intermedia entre la cámara de secado y una cámara de hielo, con lo cual la cámara de secado (parcialmente, completamente o siempre que sea posible con esfuerzo técnicamente justificable) está cerrada y sellada. La evolución de presión 3 típica representada en la **fig. 1** se basa en una presión constante antes del momento t_s , en el que se realiza un cierre del elemento de cierre. Realmente, el cierre no se realiza en un momento t_s discreto, sino más bien en el plazo de un período que es necesario para trasladar el elemento de cierre de una posición de apertura a una posición de cierre. Durante este período, se modifica sucesiva y correspondientemente a la característica de accionamiento de un accionamiento del elemento de cierre, la sección transversal de transición entre la cámara de secado y la cámara de hielo, con lo cual se realiza cada vez más un cierre y sellado de la cámara de secado.

45 La evolución de presión 3 dispone, de manera inmediatamente temporal al cierre del elemento de cierre en el momento t_s a continuación, de un área de incremento 4 lineal en la primera aproximación, en la que la presión se modifica muy rápidamente y en la primera aproximación linealmente con el tiempo. Esta área de incremento 4 dura entre 0,5 segundos y 2 segundos, en particular 0,7 segundos y 1,5 segundos.

50 A través de un área de transición 5, en la que el aumento de la evolución de presión 3 se vuelve continuamente menor, la evolución de presión 3 para tiempos suficientemente largos pasa a un área de salida 6, en la que la presión se modifica en la primera aproximación linealmente con el tiempo.

55 La **fig. 1** muestra la evolución de presión 3 para una evolución de presión medida con el cierre del elemento de cierre en el medio del secado primario. En la **fig. 2** está representada una evolución de presión 3 correspondiente, como la que se deduce de esta normalmente cuando el elemento de cierre se cierra al final del secado primario.

60 La comparación de las evoluciones de presión 3 de acuerdo con las **fig. 1** y **2** muestra que el área de incremento 4 se vuelve más pequeña con el progreso del secado primario, de manera que se produce un menor incremento de presión. Además, la comparación de las **fig. 1** y **2** muestra que, con la duración creciente del secado primario, la pendiente de la evolución de presión 3 en el área de incremento 4 se vuelve más pequeña, mientras que la pendiente en el área de salida 6 aumenta.

65

La evolución de presión 3 se provoca fundamentalmente por cuatro efectos físicos distintos, a saber, por el efecto de sublimación, el efecto de calentamiento, el efecto de superficie de apoyo y el efecto de fuga (cf. las explicaciones anteriores).

- 5 En la **fig. 3** están representados los distintos porcentajes de los efectos mencionados en la evolución de presión 3, a saber
- un porcentaje de evolución de presión 7 como consecuencia del efecto de sublimación,
 - un porcentaje de evolución de presión 8 como consecuencia del efecto de calentamiento,
 - 10 - así como un porcentaje de evolución de presión 9, que se deduce de la superposición del efecto de superficie de apoyo y del efecto de fuga.

15 En la fig. 3 está representada además una evolución de presión 10 aproximada, que se deduce de una superposición de los resultados de una modelización explicada con más detalle a continuación para los porcentajes de evolución de presión 7, 8, 9, así, de la suma de estos porcentajes de evolución de presión 7, 8, 9. En la fig. 3 puede reconocerse que la evolución de presión 10 aproximada aproxima lo suficientemente bien la evolución de presión 3 medida (a distancia suficiente del momento t_s).

20 Por ejemplo, las referencias mencionadas al principio pueden deducir ecuaciones modelo para la modelización de la evolución de presión 3 dependiendo del tiempo t durante y después del cierre del elemento de cierre. En este sentido, una ecuación modelo incluye términos individuales, que describen el efecto de sublimación, el efecto de calentamiento y el efecto de superficie de apoyo, así como el efecto de fuga. Las ecuaciones modelo para el ejemplo de realización seleccionado son no lineales y dependen de varias incógnitas, de las cuales una incógnita es la temperatura del producto T . En el caso de un modelo seleccionado, a partir de una evolución de presión 3 a través de procedimientos matemáticos conocidos, en particular una regresión no lineal, puede realizarse a partir de la

25 de procedimientos matemáticos conocidos, en particular una regresión no lineal, puede realizarse a partir de la ecuación modelo una determinación de las incógnitas y, con ello, también la temperatura del producto T en el frente de sublimación (o la presión P_{hielo} en el frente de sublimación).

30 En lo sucesivo, se representa un modelo físico posible, sin que el diseño de acuerdo con la invención debiera estar limitado a esta modelización:
De acuerdo con el modelo usado en este caso, la presión $P(t)$ aproximada dependiente del tiempo se deduce como sigue:

$$\begin{aligned}
 P(t) = & P_{hielo}(T) - \{P_{hielo}(T) - P_0\} \exp\left(-\frac{N A_p R T_v}{MV R_p} t\right) + \\
 & P_{hielo}(T) \frac{\Delta H_s}{RT_{hielo}^2} \frac{\Delta T_{hielo}}{2} \left(1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\lambda}{c l \rho_{hielo} L_{hielo}} \pi^2 t\right)\right) + \\
 & P_{hielo}(T) \frac{\Delta H_s}{RT_{hielo}^2} \frac{1}{c L_{hielo} \rho_{hielo}} K_v (T_{sup.apoyo} - T_b) t + \\
 & F_{fuga} t \tag{1}
 \end{aligned}$$

con los siguientes parámetros:

a) Parámetros buscados/incógnitas		
Parámetro	Unidad	Descripción
P_{hielo}	Pa	Presión de sublimación del hielo en el producto de secado
R_p	$\frac{Pa \cdot s \cdot m^2}{kg}$	resistencia normalizada superficial del producto de secado seco contra el transporte de vapor (de agua)
X	$\frac{Pa}{s}$	incremento constante del calentamiento del gas y tasa de fuga
b) Parámetros medidos o calculados		
t	s	Tiempo de la medición
$T_{sup.apoyo}$	K	Temperatura de superficie de apoyo
T_b	K	temperatura del producto en el fondo del recipiente de secado
c) Parámetros específicos de la instalación		
V	m^3	Volumen de la cámara de secado
F_{fuga}	$\frac{Pa}{s}$	Tasa de fuga de la cámara de secado con el elemento de cierre cerrado

(continuación)

d) Parámetros específicos de la producción		
N		Número de recipientes de secado
A_p	m ²	Sección transversal interior del recipiente de secado
e) Parámetros específicos del disolvente, por ejemplo, agua		
M =	0,0180153 $\frac{\text{kg}}{\text{mol}}$	Peso molecular del agua
ΔH_s =	51073 $\frac{\text{J}}{\text{mol}}$	Entalpía de sublimación molar del agua (a 0 °C)
λ =	2,2 $\frac{\text{J}}{\text{s m K}}$	Conductividad térmica del hielo (a 0 °C)
c =	2100 $\frac{\text{J}}{\text{kg K}}$	Capacidad térmica específica del hielo (a -2 °C)
ρ_{hielo} =	918 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	Densidad del hielo
T_{hielo} =	253 K	Temperatura del hielo
f) Constantes		
R =	8,314 $\frac{\text{J}}{\text{mol K}}$	Constante universal del gas
g) Parámetros estimados o fijados (según Milton, N.; Pikal, M. J.; Roy, M. L. <i>et al.</i> (1997): Evaluation of Manometric Temperature Measurement as a method of Monitoring Product Temperature During Lyophilization, PDA J. Pharma. Sci and Tech., 51, 7-16)		
T_v	K	Temperatura del vapor (según Tang, X.; Steven, L.; Pikal, M. (2006): Evaluation of Manometric Temperature Measurement, a Process Analytical. AAPS PharmaSciTech. Se equipara la temperatura del vapor a la temperatura de superficie de apoyo ($T_v = T_{sup. apoyo}$).
ΔT_{hielo} =	2 K	Diferencia de temperatura entre el frente de sublimación y el fondo del recipiente de secado
L_{hielo} =	0,01 m	Grosor de la capa congelada
l =	0,01 m	Distancia del fondo del recipiente de secado (con la suposición $l = L_{hielo}$)

En el modelo (1) anterior, un resumen del tercer y cuarto término da como resultado:

$$P(t) = P_{hielo}(T) - \{P_{hielo}(T) - P_0\} \exp\left(-\frac{N A_p R T_v}{M V R_p} t\right) + P_{hielo}(T) \frac{\Delta H_s}{R T_{hielo}^2} \frac{\Delta T_{hielo}}{2} \left(1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\lambda}{c l \rho_{hielo} L_{hielo}} \frac{\pi^2}{2} t\right)\right) + X \cdot t \quad (2)$$

con

$$X = P_{hielo}(T) \frac{\Delta H_s}{R T_{hielo}^2} \frac{1}{c L_{hielo} \rho_{hielo}} K_v (T_{sup.apoyo} - T_b) t + F_{fuga} \quad (3)$$

En el modelo, los efectos esenciales descritos anteriormente se describen a través de fórmulas físicas y simplificaciones para el transporte térmico y de sustancias. El transcurso temporal de la cámara de presión P(t) depende de la presión P_{hielo} en el frente de sublimación, del coeficiente de transferencia de sustancia R_p y de un valor X. X describe el incremento temporal de la presión en la cámara de secado a causa de la tasa de fuga de la cámara y el calentamiento del producto por aporte de calor. Pueden hacer suposiciones simplificadoras para todas las incógnitas adicionales en el modelo. Habitualmente, estas se suponen como constantes y/o se estiman con ayuda de mediciones.

Las consideraciones representadas en este caso hacen referencia a un producto con el disolvente agua. Sin embargo, el comportamiento sería idéntico en el caso de otros disolventes, pero para ello los parámetros específicos del disolvente en la ecuación (2) tienen que adaptarse a los datos de sustancia correspondientes y debe usarse una ecuación correspondiente para la curva de presión de sublimación.

En el resultado, la ecuación (2) indicada proporciona la relación de

$$P(t) = f(P_{hielo}(T), R_p, X, t).$$

Tras el cierre del elemento de cierre, se llevan a cabo varias mediciones de la presión $P(t)$ en la cámara de secado, y a través de procedimientos matemáticos adecuados se identifican los parámetros desconocidos P_{hielo}, R_p, X de manera que estos reproducen de la forma más óptima posible el transcurso temporal de la presión $P(t)$ medida en la cámara de secado.

5 Una identificación de este tipo de los parámetros para la evolución de presión 3 en la fig. 3 ha dado como resultado la evolución de presión 10 aproximada. Como procedimiento matemático puede utilizarse en este caso un análisis de regresión no lineal para los parámetros buscados P_{hielo}, R_p, X . En este sentido, puede resultar problemático que el análisis de regresión no lineal en la elección de valores iniciales inadecuados pueda llevar a resultados falsos o incluso pueda no converger, con lo cual entonces no se obtiene ningún resultado. Por esta razón, se debe tener especial cuidado en la elección de los valores iniciales y la evaluación de los resultados.

Después de la determinación exitosa de la presión P_{hielo} en el frente de sublimación, puede calcularse entonces, a través de la curva de presión de sublimación del disolvente, la temperatura en el frente de sublimación. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, es posible una determinación de la temperatura del producto importante para la liofilización en el frente de sublimación.

El procedimiento utilizado en este caso también se denomina medición de temperatura manométrica o barométrica (MTM/BTM, por sus siglas en inglés). A este respecto, se trata de un modelo integral, que proporciona una temperatura del producto promedia a través de todos los recipientes de secado en la cámara de secado del liofilizador. La temperatura del producto no se mide, sino que se calcula a partir de la evolución de presión en la cámara de secado. La evolución de presión en el área de incremento se determina esencialmente a través de la sublimación del disolvente. Los recipientes de secado que presentan una alta tasa de sublimación en el momento de la medición influyen esencialmente, a este respecto, el incremento de presión. Estos son habitualmente al principio del secado primario los recipientes de secado en el borde de las superficies de apoyo y al final del proceso de secado los recipientes de secado en el centro de las superficies de apoyo. A este respecto, la temperatura del producto calculada se determina ya por comparativamente pocos recipientes de secado con una mayor tasa de sublimación. Solamente después de que todos los recipientes de secado presenten una tasa de sublimación muy baja, la temperatura desciende (véase también las siguientes figuras con la descripción asignada).

Sin embargo, en el caso de la aplicación práctica del modelo descrito, se producen eventualmente riesgos para el producto de secado. De acuerdo con el estado de la técnica, el elemento de cierre se cierra durante un período prescrito de manera fija y se mide la evolución de presión en el plazo de este período en intervalos breves. Sin embargo, tras el cierre del elemento de cierre aumenta la presión en la cámara de secado y, por lo tanto, también la presión en el frente de sublimación. Correspondientemente a la curva de presión de sublimación, también se aumenta por ello la temperatura del producto de secado. En particular al inicio del secado primario, este incremento de temperatura del producto de secado puede ascender a varios kelvins. Por lo tanto, existe el riesgo de que la temperatura del producto sobrepase una temperatura crítica y que el producto de secado empiece a derretirse, lo cual no debería ser el caso. De acuerdo con el estado, la evaluación de la evolución de presión puede realizarse solamente cuanto están presentes todas las presiones registradas durante el período del cierre del elemento de cierre, de manera que la evaluación solamente se realiza después de la apertura del elemento de cierre. Puesto que el incremento de la presión para distintas series de mediciones con el respectivo cierre del elemento de cierre con el progreso en aumento del proceso de secado se modifica mucho (al principio del secado primario: incremento siempre cada vez mayor en el área de incremento 4; en el transcurso del secado primario: el incremento en el área de incremento 4 se mantiene constante en su mayor parte; al final del secado primario se reduce el incremento en el área de incremento 4), investigación en las que se basa la invención han demostrado que el uso de un período prescrito de manera fija para el cierre del elemento de cierre no es óptimo, puesto que, por ejemplo, para algunas series de mediciones el período puede ser demasiado breve, con lo cual no puede realizarse ninguna identificación fiable de los parámetros, mientras que estos pueden ser eventualmente demasiado largos para otras series de mediciones, puesto que ya para un período más breve habría sido posible una identificación lo suficientemente precisa de los parámetros.

A través del procedimiento de acuerdo con la invención puede seleccionarse específicamente según los valores de presión registrados un período adecuado que, por una parte, es lo suficientemente largo para posibilitar una identificación lo suficientemente precisa o convergente de los parámetros, en particular la temperatura del producto, y, por otra parte, es tan breve como sea posible, de manera que el incremento de temperatura queda tan bajo como sea posible y están descartados que empiece a derretirse el producto de secado y daños indeseados del producto de secado.

De acuerdo con la invención, se utilizan dos medidas de manera alternativa o acumulativa:

a) El cálculo de los parámetros se repite ya durante el ciclo de medición, es decir, después de cada medición de un valor de presión adicional o incluso después de un número predeterminado de mediciones de valores de presión adicionales. A base de los respectivos parámetros identificados, puede finalizarse entonces específicamente la medición tanto en el caso de la convergencia o en el caso de sobrepasar valores máximos predeterminados y el elemento de cierre puede volverse a abrir.

b) El análisis de regresión no lineal se simplifica por optimizaciones y, por lo tanto, se diseña de manera más robusta y rápida.

5 Para ello, en detalle:

La determinación de acuerdo con la invención de la temperatura del producto a través de una regresión no lineal se realiza no solo después de finalizar el ciclo de medición con duración de medición fija y período predeterminado para el cierre del elemento de cierre. En su lugar, se calculan ya durante la medición y el cierre del elemento de cierre los parámetros a partir de los valores de presión medidos presentes hasta el momento. Después de alcanzar valores más estables para los parámetros P_{hielo}, R_p, X , el elemento de cierre se vuelve a abrir.

La **fig. 4** muestra a modo de ejemplo una evolución de temperatura 11 de la temperatura del producto 12 identificada dependiendo del tiempo t 2. En la **fig. 4** puede reconocerse que la temperatura del producto calculada tras una duración de medición de aproximadamente 5 segundos no se modifica esencialmente, de manera que para una interrupción de la medición y una apertura del elemento de cierre ya después de aproximadamente 5 segundos está presente una temperatura del producto determinada de forma suficientemente exacta y no es necesario un período más largo del cierre del elemento de cierre.

En el marco de la invención, se realiza una medición de la presión respectivamente después de intervalos de tiempo predeterminados de manera fija, que pueden encontrarse en el intervalo de 20 ms a 200 ms, por ejemplo, de 50 ms a 150 ms o de 80 ms a 120 ms, por nombrar únicamente algunos ejemplos no limitantes. En el plazo de este intervalo de tiempo, se lleva a cabo entonces una identificación de los parámetros P_{hielo}, R_p, X , y se evalúa la modificación de los parámetros calculados. Una interrupción de la medición y la reapertura del elemento de cierre pueden realizarse correspondientemente a esta evaluación, por ejemplo, cuando, en comparación con una identificación anterior, únicamente se produce una desviación de un parámetro identificado por debajo de un valor umbral predeterminado, así, una convergencia suficiente. Asimismo, es posible que se interrumpa una medición y el elemento de cierre vuelva a abrirse cuando una temperatura del producto identificada indica que la temperatura en el frente de sublimación sobrepasa un valor umbral, lo cual indica, en el peor de los casos, que el hielo empieza a derretirse en el producto de secado. Es posible que las diferentes identificaciones sucesivas consideren el mismo número de valores de medición de la presión, pudiendo usar entonces las identificaciones sucesivas una ventana de medición que se mueve con la duración progresiva con los valores de presión contenidos en esta. También es posible que para las identificaciones sucesivas se realice una selección del mismo número de valores de medición a partir de un haz en aumento de valores de medición. Sin embargo, preferentemente, para la identificación repetida sucesiva del parámetro se usa un número en aumento de valores de presión correspondientemente al tiempo progresivo de los valores de presión medidos, de manera que la ventana de medición en la que se basan las identificaciones siempre sea cada vez mayor. Además, puede realizarse una evaluación a base de

- un déficit de modificaciones relativas o absolutas de medición a medición o identificación a identificación y/o
- una consideración estadística tal como un intervalo de confianza, una desviación estándar de los parámetros calculados o incluso la modificación de una suma de cuadrados de errores en cuanto a una comparación de la evolución de presión calculada a base de los parámetros identificados con la evolución de presión medida.

De acuerdo con la invención, puede realizarse una optimización adicional a través de la linealización parcial de la tarea de regresión. Para la gran duración de medición y duración de cierre del elemento de cierre, predomina el tercer sumando en la ecuación (2), de manera que, en este caso, puede partirse de una relación lineal entre la presión calculada y el tiempo. Esto está representado a modo de ejemplo en la **fig. 5**, en la que la presión P 1 está representada a través del tiempo t 2. En este caso, la evolución de presión 3 se aproxima asintóticamente a una recta de salida 13, que puede calcularse mediante una regresión lineal. La pendiente de la recta de salida 13 corresponde en este sentido al parámetro X que va a identificarse. Por lo tanto, a través de una regresión lineal, puede identificarse una primera aproximación del parámetro X sin que para ello deba llevarse a cabo una regresión no lineal compleja que requiera un alto esfuerzo de tiempo y de cálculo.

La **fig. 6** muestra la pendiente 39 calculada de la recta de salida 13, así, el parámetro X identificado mediante una regresión lineal en (2), con tiempo progresivo del cierre del elemento de cierre y determinación sucesiva de la pendiente 39 con registro de valores de presión adicionales. En la **fig. 6** puede reconocerse que el parámetro X identificado tras aproximadamente 6 segundos no se modifica esencialmente, de manera que en este momento está presente, mediante la regresión lineal, un valor inicial muy bueno para el parámetro X , a través del cual entonces también puede realizarse, mediante una regresión no lineal, una identificación de los parámetros incluyendo un parámetro X mejorado y/o eventualmente después de este período puede finalizarse ya la medición y puede realizarse la reapertura del elemento de cierre.

Un problema adicional en el caso de la identificación de los parámetros representan efectos de transición que se producen en el entorno temporal del cierre del elemento de cierre. La **fig. 7** muestra la evolución de presión 3 de manera muy aumentada y esquematizada en el entorno temporal del cierre del elemento de cierre. En este caso,

puede reconocerse que, antes del inicio del cierre del elemento de cierre, la presión es constante y asciende P_0 y la presión se aproxima asintóticamente a una recta de incremento 14 durante un tiempo lo suficientemente largo tras el cierre completo del elemento de cierre en el área de aumento 4. En el área de transición 15 dispuesta en medio se producen evoluciones de presión, que se pueden describir por los modelos utilizados de la evolución de presión, en particular el modelo descrito anteriormente, puesto que modelos habituales parten de un elemento de cierre inmediatamente cerrado, lo cual es técnicamente imposible. Si en el caso de la identificación de los parámetros en el modelo usado se usan entonces las evoluciones de presión con los efectos de transición en el área de transición 15 para la identificación de los parámetros, esto lleva a una falsificación de la identificación o incluso a una peor convergencia de los resultados de la regresión.

La **fig. 7** muestra una recta de incremento 14 en el área de incremento 4 de la evolución de presión 3, que se ha determinado mediante una regresión lineal. En este sentido, la regresión lineal puede considerar únicamente valores de presión que se han registrado a partir del momento t_s del cierre del elemento de cierre o incluso que han registrado un período predeterminado después de este momento. Asimismo, es posible que se usen únicamente valores de presión que se encuentran en el área de incremento 4 en un importe absoluto o relativo por encima de la presión de incremento P_0 antes del cierre del elemento de cierre. Además, una regresión lineal con la identificación de la recta de incremento 14 puede realizarse hasta que se haya producido una convergencia suficiente de los parámetros identificados de la recta de incremento 14.

Con la recta de incremento 14 identificada se realiza entonces, de acuerdo con la **fig. 7**, una extrapolación de la recta de incremento 14 con la determinación del momento t_{INICIO} , en el que la recta de incremento 14 ha alcanzado la presión de incremento P_0 . Para la siguiente identificación de los parámetros, se usan entonces exclusivamente valores de presión medidos que se han registrado después del momento t_{INICIO} determinado, con lo cual están descartados de la identificación valores de presión que impiden o falsifican la identificación en el área de transición 15. Opcionalmente, también es posible que los valores de presión medidos después del momento t_{INICIO} en el área de incremento 4 se reemplacen por los valores correspondientes de la recta de incremento 14, lo cual puede ser el caso al menos para un período predeterminado después del momento t_{INICIO} . De manera alternativa o adicional, es posible que para la identificación también se use un valor de presión en el momento t_{INICIO} , que se ha determinado a partir de la recta de incremento 14. Preferentemente, tras la determinación del momento t_{INICIO} se realiza una transformación de coordenadas de tal manera que el momento t_{INICIO} se desplaza al origen del sistema de coordenadas, con lo cual todos los valores temporales se desplazan por el importe de t_{INICIO} , mientras que los valores de presión asignados permanecen invariables.

Como puede reconocerse en la **fig. 8**, la recta de incremento 14 determinada describe lo suficientemente bien el área de incremento 4 de la evolución de presión 3.

En el marco de la invención, de manera alternativa o adicional, se propone que una identificación de un valor inicial de una regresión no lineal para P_{hielo} o para el propio parámetro P_{hielo} se determine mediante el punto de intersección de la recta de incremento 14 con la recta de salida 13 (cf. la **fig. 9**), con lo cual entonces también está identificado inmediatamente un valor inicial para la propia temperatura del producto.

Eventualmente, en el marco de la invención, solamente a base de una regresión lineal mediante la pendiente de la recta de salida 13 así como el punto de intersección de la recta de salida 13 con la recta de incremento 14, puede realizarse una identificación de la presión en el frente de sublimación P_{hielo} y, con ello, también de la temperatura del producto así como del parámetro X buscado, o puede obtenerse correspondientemente un valor inicial para una regresión no lineal, pudiendo volverse considerablemente más robusto el análisis de regresión no lineal por la linealización parcial y la especificación de un valor inicial significativo para la presión buscada en el frente de sublimación y pudiendo proporcionarse resultados más fiables.

El modelo usado puede presentar, por una parte, dos funciones exponenciales diferentes y, por otra parte, una parte lineal. Esto puede tener como consecuencia que, a través de un valor inicial deficiente para un parámetro que va a determinarse para la transferencia de sustancia R_p , no converja la identificación de la regresión no lineal y eventualmente se interrumpa. Por esta razón, una forma de realización de la invención propone que, como último punto, se calcule el valor inicial para el parámetro R_p , lo cual, además de un acortamiento de las iteraciones llevadas a cabo anteriormente, también da como resultado, con un procedimiento estable, se encuentre el mínimo correcto en el caso de la regresión no lineal.

Para un modelo seleccionado en este caso a modo de ejemplo, que se usa para solución de sacarosa acuosa al 5 por ciento en masa, se mueven los valores indicados en la bibliografía para R_p dependiendo del grosor del producto secado en un intervalo que está representado gráficamente en la **fig. 10**. En este caso, el parámetro R_p 16 está representado como función del grosor L_{seco} 17. Es posible una modelización de R_p como sigue:

$$R_p = a L_{seco} + b \quad (4)$$

con los siguientes parámetros:

a) Parámetros buscados		
R_p	$\frac{\text{Pa s m}^2}{\text{kg}}$	resistencia normalizada superficial del producto de secado seco contra el transporte de vapor (de agua)
b) Parámetros medidos o calculados		
L_{seco}	m	Grosor del producto de secado seco; se fija en particular o bien con cero o bien se determina a partir de la tasa de sublimación, que se ha identificado en una medición anterior.
c) Parámetros estimados o fijados		
a	$\frac{1200}{\text{kg}} \frac{\text{Pa s m}}{\text{kg}}$	a y b se seleccionan de manera que el valor inicial para R_p se encuentra en el centro en el intervalo representado en la fig. 10.
b	$50 \frac{\text{Pa s m}^2}{\text{kg}}$	

Con este modelo, se elige un valor inicial para R_p en el intervalo 18 representado en gris en la fig. 10, a saber, correspondientemente a una recta de aproximación 19. Es absolutamente posible que para el mismo agente de secado o incluso otro agente de secado se use el modelo anterior o incluso un modelo divergente.

5 Una optimización de la identificación puede provocarse en particular mediante las siguientes medidas en el marco de la presente invención:

- 10 - Se ha constatado que, con una reducción del número de recipientes de secado en la cámara de secado, se produce un incremento más lento de la evolución de presión en el área de incremento. Este conocimiento puede considerarse por que (en particular para la regresión no lineal) el número de los valores de presión medidos y, con ello, el período para el cierre del elemento de cierre se supedita al número de los recipientes de secado dispuestos en la cámara de secado. En particular, el período del cierre del elemento de cierre y el número de los valores de presión medidos se seleccionan más grandes con una reducción del número de los recipientes de secado dispuestos en la cámara de secado. En este sentido, también es posible que, tras el llenado del liofilizador con los recipientes de secado antes del inicio de la liofilización, un usuario transmita manualmente el número de los recipientes de secado dispuestos en la cámara de secado a través de una unidad de alimentación a la unidad de control o introduzca al menos una clasificación para el número de recipientes de secado (por ejemplo, "número pequeño", "número medio" o "número grande"), con lo cual entonces puede realizarse una adaptación del período para el cierre del elemento de cierre y/o el número de los valores de presión que van a medirse a través de la unidad de control. Sin embargo, también es posible que, con una carga automática del liofilizador, se cuente el número de los recipientes de secado introducidos en la cámara de secado y entonces se considere automáticamente el número de recipientes de secado. Además, puede realizarse una detección automática o introducción manual del tamaño de los recipientes de secado, su diámetro interior y otras cosas similares.
- 15 - Con el secado progresivo, puede realizarse asimismo un aumento del período para el cierre del elemento de cierre y el número de los valores de presión medidos.
- 20 - Preferentemente, se realiza una medición de los valores de presión con 1 a 100 mediciones por segundo, por ejemplo, con 5 a 60 o 10 a 20 mediciones por segundo.
- 25 - Para la regresión no lineal, preferentemente se emplea el modelo mencionado anteriormente y/o un algoritmo de regresión, que se conoce como algoritmo de Levenberg-Marquardt, mientras que los porcentajes lineales como los que se han explicado pueden determinarse mediante una regresión lineal.

En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención, pueden realizarse las siguientes etapas de procedimiento:

- 40 - Puede realizarse una evaluación de los parámetros identificados en cuanto a la calidad de la regresión, por ejemplo, intervalo de confianza o desviación estándar de los parámetros, modificación de la suma de cuadrados de errores con las etapas de iteración, y otras cosas similares.
- 45 - Con el conocimiento de los transcurros de la presión de sublimación P_{hielo} y de la resistencia del producto R_p , se puede calcular el transcurso de la tasa de sublimación:

$$\frac{dm}{dt} = N A_p \frac{P_{\text{hielo}} - P_c}{R_p} \quad (5)$$

con los siguientes parámetros:

ba) Parámetros buscados		
$\frac{dm}{dt} =$	$\frac{kg}{s}$	Tasa de sublimación
bb) Parámetros específicos de la producción		
N		Número de recipientes de secado
A_p	m^2	Sección transversal interior del recipiente de secado
bc) Parámetros medidos o calculados		
P_{hielo}	Pa	Presión de sublimación del hielo
P_c	Pa	Presión de proceso durante la fase de secado
R_p	$\frac{Pa \cdot s \cdot m^2}{kg}$	resistencia normalizada superficial del producto de secado seco contra el transporte de vapor (de agua)

- A partir de la tasa de sublimación y de la temperatura del producto calculada, se puede estimar con ello el coeficiente de transferencia de calor, pudiendo falsificarse los resultados a causa del progreso de secado no homogéneo.

5

$$K_v = \frac{\Delta H_s}{N A_p (T_{sup.apoyo} - T_p)} \frac{dm}{dt} \quad (6)$$

con los siguientes parámetros:

a) Parámetros buscados		
K_v	$\frac{W}{m^2 \cdot K}$	Coeficiente de transferencia de calor
b) Parámetros específicos de la producción		
N		Número de recipientes de secado
A_p	m^2	Sección transversal interior de un recipiente de secado
c) Parámetros medidos o calculados		
$T_{sup.apoyo}$	K	Temperatura de las superficies de apoyo
T_p	K	Temperatura del producto en el frente de sublimación
$\frac{dm}{dt}$	$\frac{kg}{s}$	Tasa de sublimación
d) Parámetros específicos del disolvente, por ejemplo, agua		
ΔH_s	$2835000 \frac{J}{kg}$	Entalpía de sublimación específica del agua (a 0 °C)

10

- El conocimiento de la tasa de sublimación y del coeficiente de transferencia de calor permite una evaluación del transcurso de secado y una evaluación de lote cruzado de la calidad del vidrio usada de los recipientes de secado en el marco de una comparación de lotes continua.

15

Hay que señalar que, en el caso de una reducción de acuerdo con la invención de los parámetros que van a identificarse para la regresión no lineal de tres parámetros a dos parámetros y la identificación de valores iniciales adecuados para P_{hielo} y R_p , la regresión no lineal también proporciona después de tiempos de medición muy breves (por ejemplo, < 10 segundos) una aproximación muy estable para la temperatura del producto en el frente de sublimación del producto de secado.

20

La **fig. 11** muestra una evolución de temperatura 11 de la temperatura del producto 12 identificada a partir de las evoluciones de presión 3 dependiendo del tiempo t_2 , que en este caso está representado durante varias horas. Las temperaturas del producto 12 de la evolución de temperatura 11 se han identificado en este sentido una y otra vez tras tiempos predeterminados (en particular tras un período en el intervalo de 1 a 5 minutos) por el cierre del elemento de cierre y la identificación de la temperatura del producto 12 mediante el procedimiento explicado anteriormente. En este caso, hay que reconocer que la temperatura del producto al final de un intervalo de secado primario 21 disminuye considerablemente (en este caso, al menos 8 K). Por lo tanto, las temperaturas del producto determinadas a partir de las evoluciones de presión son adecuadas también para la detección del final del secado primario. Para el ejemplo de realización representado en la fig. 11, el secado secundario 22 no sigue inmediatamente al secado primario 21.

25

30

35

La **fig. 12** muestra la evolución de temperatura 11, determinada a partir de la evolución de presión 3 medida, de la temperatura del producto 12 (en una representación correspondientemente en principio a la fig. 11 y un espacio de tiempo correspondiente) así como una evolución de temperatura 23 de un sensor, que está dispuesto en un recipiente de secado, así como una evolución de temperatura 24 de la temperatura de una superficie de apoyo, sobre la que están dispuestos recipientes de secado. Puede reconocerse claramente que, durante una gran parte del secado primario, las evoluciones de temperatura 11, 23 coinciden con suficiente precisión, mientras que al final

del secado primario discrepan. La razón de ello es que el sensor dispuesto en el recipiente de secado mide la temperatura promedio en el recipiente de secado incluyendo la temperatura de toda la torta, que aproxima cada vez más la temperatura de la superficie de apoyo al final del secado primario y, por lo tanto, aumenta significativamente.

5 Al final del secado primario, el efecto de superficie de apoyo y el efecto de fuga determinan de manera decisiva la evolución de presión durante el cierre del elemento de cierre, de manera que el incremento de presión durante el cierre del elemento de cierre se aproxima a un transcurso lineal. De esta manera, puede detectarse el final del secado primario.

10 En la **fig. 12** puede detectarse, como consecuencia de la disminución de la evolución de temperatura 11, el final del secado primario, que en este caso también puede detectarse por que la evolución de temperatura 23 de la temperatura medida por el sensor dispuesto en el recipiente de secado corresponde a la evolución de temperatura 24 para la temperatura de la superficie de apoyo. Para el ejemplo de realización de acuerdo con la fig. 12 tampoco se inicia inmediatamente con el final del secado primario 21 el secado secundario 22 por el aumento de la temperatura de la superficie de apoyo. Más bien, esto se realiza solamente con un transcurso temporal 20.

15 En la evolución de presión 3 de acuerdo con la fig. 12, mediante los picos pueden reconocerse los incrementos de presión durante el cierre del elemento de cierre, no estando representados eventualmente, sin embargo, todos los incrementos de presión en este caso como consecuencia de la resolución temporal seleccionada. Preferentemente, se realiza una evaluación del incremento de presión durante el cierre del elemento de cierre cada 15 a 30 minutos.

20 La **fig. 13** muestra de manera muy esquematizada un transcurso de un procedimiento de acuerdo con la invención. El procedimiento para determinar una temperatura del producto se inicia durante todo el proceso de secado una y otra vez tras períodos idénticos o variables predeterminados de manera fija o incluso dependiendo del control de proceso en una etapa de procedimiento 25 por el control de proceso que transcurre en una unidad de control electrónica.

25 El inicio del procedimiento desencadena un cierre del elemento de cierre, en particular de la válvula intermedia, en una etapa de procedimiento 26 a través de un accionamiento del elemento de cierre.

30 En ello se mide a continuación, en una etapa de procedimiento 27, un valor de presión P_0 (P_1, P_2, \dots). En una etapa de procedimiento 28, se realiza la comprobación de si está presente un número N suficiente de valores de presión P_0, P_1, \dots, P_n , sobre cuya base puede realizarse de manera sensata un ensayo de una identificación de parámetros. Para ello, hay que ocuparse de que estén presentes al menos también valores de presión que se encuentren ya en el intervalo de incremento 4 de la evolución de presión 3. Por ejemplo, la decisión de si son suficientes los valores de presión existentes puede supeditarse de que para un período predeterminado tras la etapa de procedimiento 26 con el cierre del elemento de cierre se hayan registrado valores de presión o se haya registrado un número N predeterminado de valores de presión. Asimismo, es posible que, para la comprobación de si se ha registrado un número suficiente de valores de presión, se compruebe si un valor de presión medido se encuentra en un importe absoluto o relativo por encima de la presión P_0 en la cámara de secado antes del cierre del elemento de cierre.

35 Si en la etapa de procedimiento 28 la comprobación da como resultado que aún no está presente ningún valor de presión suficiente para una identificación significativa de parámetros, el procedimiento se ramifica de vuelta a la etapa de procedimiento 27, de manera que, tras un intervalo de tiempo predeterminado de manera fija, se realiza una nueva medición de un valor de presión.

40 Por el contrario, si la comprobación en la etapa de procedimiento 28 da como resultado que están presentes valores de presión para los cuales según todos los indicios es posible una identificación significativa de parámetros, se realiza en primer lugar, etapa de procedimiento 29 como la que se ha explicado, una determinación de un momento de inicio t_{inicio} , a partir del cual deberían considerarse valores de presión sin que se realice una influencia excesiva por efectos de transición. Por lo tanto, en el marco de la etapa de procedimiento 29 también se realiza la regresión lineal para la determinación de los parámetros, en particular de una pendiente, de la recta de incremento 14.

45 En una etapa de procedimiento 30 posterior, asimismo a través de una regresión lineal, como se ha explicado, se determina a partir de los últimos valores de presión medidos la recta de salida 13, con lo cual se identifica el parámetro X.

50 En una etapa de procedimiento 31, como se ha explicado asimismo, puede determinarse entonces un valor inicial P_{hielo} a través del punto de intersección de la recta de salida 13 con la recta de incremento 14.

55 Correspondientemente, en una etapa de procedimiento 32 puede determinarse un valor inicial para R_p . En la etapa de procedimiento 32, se calcula el valor inicial para R_p preferentemente a través de la ecuación (4).

60 Con los valores iniciales determinados en la etapa de procedimiento 31, 32 para P_{hielo} y R_p puede llevarse a cabo, en una etapa de procedimiento 33, la regresión no lineal mediante la cual se determina en particular la presión en el frente de sublimación; mientras que en la regresión no lineal de acuerdo con la etapa de procedimiento 33 se usa

preferentemente un algoritmo de Levenberg-Marquardt. El resultado del uso de este algoritmo también puede ser una información de si se ha encontrado un resultado fiable y cómo se va a evaluar este resultado.

5 En una etapa de procedimiento 34, se determina entonces, a partir de la presión determinada en el frente de sublimación, la temperatura del producto 12. Eventualmente, en la etapa de procedimiento 34 se realiza una determinación de la temperatura del producto solo cuando el resultado de la aplicación del algoritmo de Levenberg-Marquardt en la etapa de procedimiento 33 era que está presente un resultado válido de la identificación.

10 En la etapa de procedimiento 34 puede realizarse, por ejemplo, una determinación de la temperatura del producto usando la curva de presión de vapor de acuerdo con las fórmulas como las que están descritas en

- Buck, A. L. (1981). New equations for computing vapor pressure and enhancement factor. National Center for Atmospheric Research;

15 - Buck, A. L. (1996). Buck Research Manual (updated equation). National Center for Atmospheric Research a través de

$$e_w = 6,1121e^{\frac{17,502 t}{240,97+t}}$$

con

20 t en [°C] y

e_w en [hPa].

25 En una etapa de procedimiento 35, se realiza una evaluación de los parámetros identificados. En este sentido, puede comprobarse, por ejemplo, la presencia de un criterio de convergencia mediante el cual puede diferenciarse si la temperatura del producto determinada converge lo suficiente.

30 Si este es el caso, en una etapa de procedimiento 36 se realiza una apertura del elemento de cierre.

En el caso de un resultado negativo de la comprobación en la etapa de procedimiento 35, se realiza por el contrario, en una etapa de procedimiento 37, una comprobación de si la temperatura determinada en la etapa de procedimiento 34 ha sobrepasado una temperatura máxima.

35 Si este es el caso, se interrumpe el procedimiento y la válvula intermedia se abre en la etapa de procedimiento 36. De lo contrario o como alternativa a la etapa de procedimiento 37, puede comprobarse, en una etapa de procedimiento 38, si sin convergencia de la temperatura del producto identificada se ha sobrepasado una duración de cierre máxima del elemento de cierre.

40 Si este es el caso, se realiza una interrupción del procedimiento y, en una etapa de procedimiento 36, la apertura del elemento de cierre. De lo contrario, el procedimiento se vuelve a ramificar de nuevo a la etapa de procedimiento 27 con la nueva medición de un valor de presión tras un intervalo de tiempo predeterminado y el paso de las siguientes etapas de procedimiento, con lo cual entonces están presentes cada vez más valores de presión y puede provocarse una convergencia en aumento de los parámetros identificados mediante la regresión no lineal.

45 Para llevar a cabo con éxito la regresión lineal y no lineal explicada en este caso, es necesaria una cantidad mínima de valores de presión. El número mínimo de valores de presión puede ajustarse eventualmente en el procedimiento. Por ejemplo, se selecciona un número mínimo de al menos 10 valores de presión. Para la regresión no lineal, el número de los valores de presión es menos determinante que el hecho de que los valores de presión tomados como base detecten intervalos significativos de la evolución de presión 3, a saber, una parte del área de incremento 4, una parte del área de transición 5 y una parte del área de salida 6. También en este caso puede resultar sensato, por ejemplo, un intervalo de grabación de 50 a 200 ms con al menos diez valores de presión. Para la determinación del área de salida, pueden consultarse, por ejemplo, el último 10 % de los valores de presión. Por lo tanto, es posible que para ello, con una duración de medición en aumento, se considere un número mayor de valores de presión.

50 En el caso de que el último análisis de regresión no lineal no haya dado un resultado válido, este puede documentarse, por una parte, en un control de proceso. Por otra parte, es posible que, tras la interrupción de la identificación y reapertura a corto plazo del elemento de cierre, se realice un nuevo cierre del elemento de cierre con una repetición de la medición y de la identificación. También es posible que, mediante un contador, se cuente el número de análisis de regresión no lineales con un resultado válido.

También es posible que se compruebe si había regresiones lineales exitosas ya anteriormente y si sobre esta base

se determinaron temperaturas del producto. Si la comprobación lleva al resultado de que está presente menos de un número predeterminado de resultados válidos, puede realizarse una repetición de la medición.

5 Como valor umbral para una convergencia de las temperaturas de producto identificadas, puede usarse, por ejemplo, el criterio de si para los últimos cinco valores de presión la temperatura del producto identificada se encuentra dentro de un intervalo de fluctuación predeterminado, por ejemplo, de ± 1 K o $\pm 0,5$ K. Si este no es el caso, no se realiza ninguna apertura del elemento de cierre, sino la nueva medición después del intervalo de tiempo predeterminado.

10 Como criterio de interrupción antes de la identificación de una temperatura del producto lo suficientemente convergente, también puede usarse que la presión en la cámara de secado sobrepase y/o no supere un valor de presión predeterminado.

15 En cuanto al diseño del liofilizador, en particular con los recipientes de secado o viales, las superficies de apoyo, el atemperado de las superficies de apoyo, la cámara de secado, una válvula intermedia, una cámara de hielo y los equipos así como el procedimiento para el control de proceso básico, se remite, a modo de ejemplo, a las solicitudes de patente EP 2 488 808, DE 10 2006 019 641, EP 2 773 913, a la solicitud no prepublicada EP 3 093 597 del solicitante así como a los liofilizadores representados en la web www.martinchrist.de del solicitante y los propios componentes, así como a procedimientos utilizados en estos, que son objeto de la presente solicitud en relación a esto.

Preferentemente, el período del cierre del elemento de cierre está limitado a menos de 15 segundos, en particular a menos de 12 segundos o a menos de 10 segundos.

25 En la presente descripción, se hace referencia parcialmente al uso de agua como disolvente en el material de secado. Correspondientemente, puede realizarse un uso del procedimiento de acuerdo con la invención también para otro disolvente utilizado en el producto de secado, debiendo usarse entonces parámetros físicos asignados al otro disolvente.

30 En el marco de la invención, con el cierre del elemento de cierre la cámara de secado está cerrada. Si en el liofilizador se emplea una bomba de vacío, esta está conectada preferentemente a una cámara de hielo configurada separadamente de la cámara de secado, y está separada de la cámara de secado por el cierre del elemento de cierre. De lo contrario, a través de una válvula adicional (o el diseño constructivo de la bomba de vacío), hay que ocuparse de que la cámara de secado esté cerrada completamente con el cierre del elemento de cierre.

35

Lista de referencias

- 1 Presión P
- 2 Tiempo t
- 3 Evolución de presión
- 4 Área de incremento
- 5 Área de transición
- 6 Área de salida
- 7 Efecto de sublimación del porcentaje de evolución de presión
- 8 Efecto de calentamiento del porcentaje de evolución de presión
- 9 Efecto de superficie de apoyo y efecto de fuga del porcentaje de evolución de presión
- 10 Evolución de presión aproximada
- 11 Evolución de temperatura
- 12 Temperatura del producto
- 13 Recta de salida
- 14 Recta de incremento
- 15 Área de transición
- 16 R_p
- 17 L_{seco}
- 18 Área
- 19 Recta de aproximación
- 20 Desplazamiento temporal
- 21 Área de secado primario
- 22 Área de secado secundario
- 23 Sensor de evolución de temperatura
- 24 Superficie de apoyo de evolución de temperatura
- 25 Etapa de procedimiento: inicio
- 26 Etapa de procedimiento: cierre del elemento de cierre

ES 2 779 023 T3

- 27 Etapa de procedimiento: medición de un valor de presión
- 28 Etapa de procedimiento: comprobación: ¿número suficiente de valores de presión?
- 29 Etapa de procedimiento: determinación de un punto de inicio
- 30 Etapa de procedimiento: determinación de una recta de salida
- 31 Etapa de procedimiento: determinación del punto de intersección recta de salida - recta de incremento -> P_{hielo}
- 32 Etapa de procedimiento: determinación del valor inicial R_p
- 33 Etapa de procedimiento: determinación de la presión en el frente de sublimación
- 34 Etapa de procedimiento: determinación de la temperatura del producto
- 35 Etapa de procedimiento: evaluación del parámetro determinado
- 36 Etapa de procedimiento: apertura del elemento de cierre
- 37 Etapa de procedimiento: comprobación: ¿la temperatura del producto sobrepasa una temperatura máxima?
- 38 Etapa de procedimiento: comprobación: ¿se ha sobrepasado una duración de cierre máxima?
- 39 Pendiente

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la determinación basada en la presión de un parámetro de producto en un liofilizador con las siguientes etapas de procedimiento:

- 5 a) cerrar un elemento de cierre dispuesto entre una cámara de hielo y una cámara de secado en un momento t_{INICIO} y durante un período entre el momento t_{INICIO} y un momento t_{FIN} ,
- b) medir valores de presión (P_1, P_2, \dots) en la cámara de secado durante el período entre el momento t_{INICIO} y el momento t_{FIN} ,
- 10 c) determinar una aproximación del parámetro de producto a partir de los valores de presión (P_1, P_2, \dots) medidos durante el período entre el momento t_{INICIO} y el momento t_{FIN} , y
- d) abrir el elemento de cierre en el momento t_{FIN} ,
- caracterizado por que**
- 15 e) el momento t_{FIN} y la aproximación del producto de parámetro que se considera para determinar el momento t_{FIN} se determinan específicamente para los valores de presión (P, P_2, \dots) registrados durante el período entre el momento t_{INICIO} y un momento t_{FIN} .

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** entre el momento t_{INICIO} y un momento t_{FIN} se realiza sucesivamente una determinación de varias aproximaciones del parámetro de producto.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado por que** para las aproximaciones determinadas sucesivamente del parámetro de producto se evalúa un número en aumento de valores de presión ($P_1, P_2, \dots P_M; P_1, P_2, \dots P_{M+1}; P_1, P_2, \dots P_{M+2}; \dots$).

4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado por que** el momento t_{FIN} se determina de manera que se realiza una apertura del elemento de cierre cuando una aproximación determinada del parámetro de producto sobrepasa y/o no supera un valor umbral.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado por que** el momento t_{FIN} se determina de manera que se realiza una apertura del elemento de cierre cuando aproximaciones determinadas del parámetro de producto cumplen un criterio de convergencia.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado por que** el momento t_{FIN} se determina de manera que se realiza una apertura del elemento de cierre cuando se ha sobrepasado un período máximo predeterminado entre el momento t_{INICIO} y un momento t_{FIN} .

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que**

- a) se determina un momento t_i en el que un valor de presión P_i medido por primera vez se encuentra por encima de un valor absoluto o relativo de un valor de presión P_0 medido anteriormente,
- b) con valores de presión P_i, P_{i+1}, \dots se determina una aproximación de una recta de incremento de la evolución de presión durante el tiempo,
- c) usando la aproximación determinada de la recta de incremento se determina en qué momento t_{INICIO} la recta de incremento alcanza el valor de presión P_0 y
- 45 d) para la siguiente evaluación para la determinación de la aproximación del producto de parámetro
 - da) solo se usan valores de presión medidos que se han medido en o después del momento t_{INICIO} , y/o
 - db) se usa al menos un valor de presión extrapolado que se determina a partir de la recta de incremento determinada en y/o después del momento t_{INICIO} .

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que**, a partir de los valores de presión ($P_{INICIO}, P_{INICIO+1}, \dots$) medidos al principio después de cerrar del elemento de cierre o después del momento t_{INICIO} , se determina una recta de incremento lineal.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que**, a partir de los valores de presión ($P_{FIN}, P_{FIN-1}, \dots$) medidos por último, se determina una recta de salida lineal.

10. Procedimiento según la reivindicación 8 y la reivindicación 9, **caracterizado por que** se lleva a cabo una regresión no lineal para determinar

- a) una presión de sublimación de hielo (P_{hielo}) y
- b) una resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor (R_p),

donde, en el caso de la regresión no lineal

- el valor inicial para la presión de sublimación de hielo ($P_{hielo,Inicio}$) se determina a partir de la recta de salida lineal

y de la recta de incremento lineal y/o

- el valor inicial para la resistencia normalizada superficial del producto seco contra transporte de vapor ($R_{p,Inicio}$) se determina mediante $R_{p,Inicio} = a L_{seco} + b$, donde L_{seco} es el grosor del producto seco y está fijado a cero o se determina a partir de las tasas de sublimación de mediciones anteriores.

- 5
11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** para la regresión no lineal se usa un algoritmo de Levenberg-Marquardt.
- 10
12. Liofilizador con una unidad de control electrónica, que presenta lógica de control para llevar a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores.
13. Producto de *software* con lógica de control para llevar a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11.

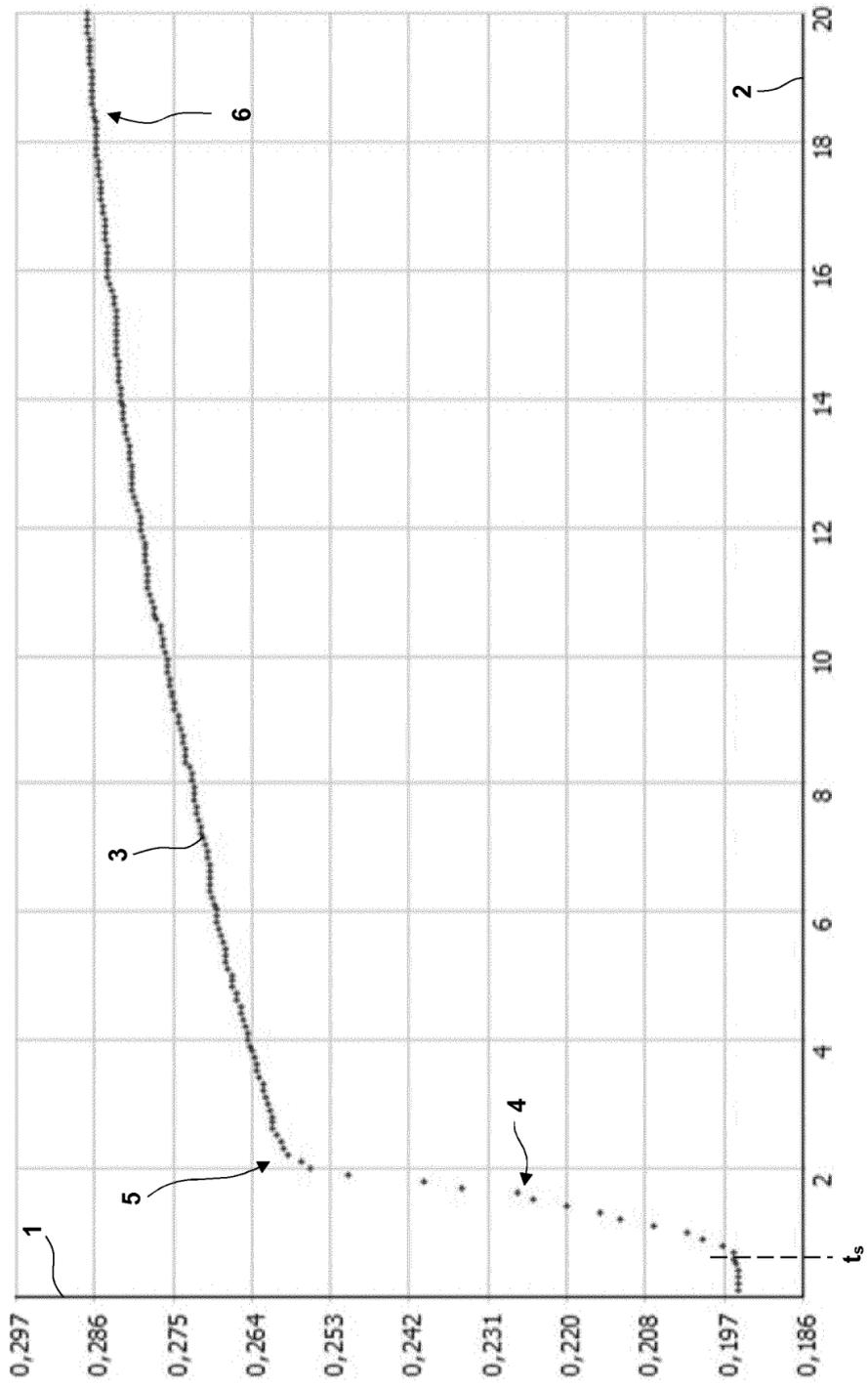


Fig. 1

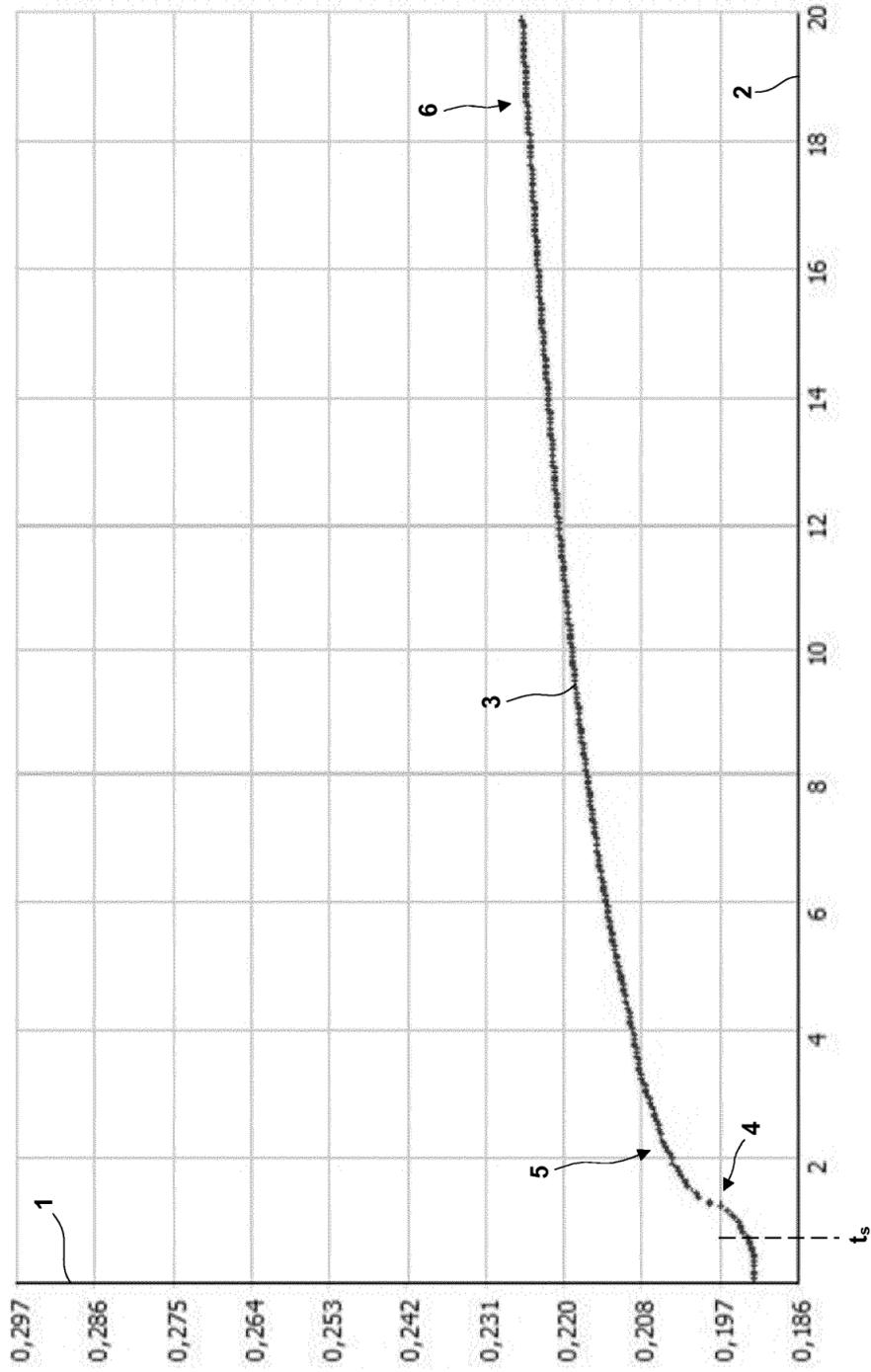


Fig. 2

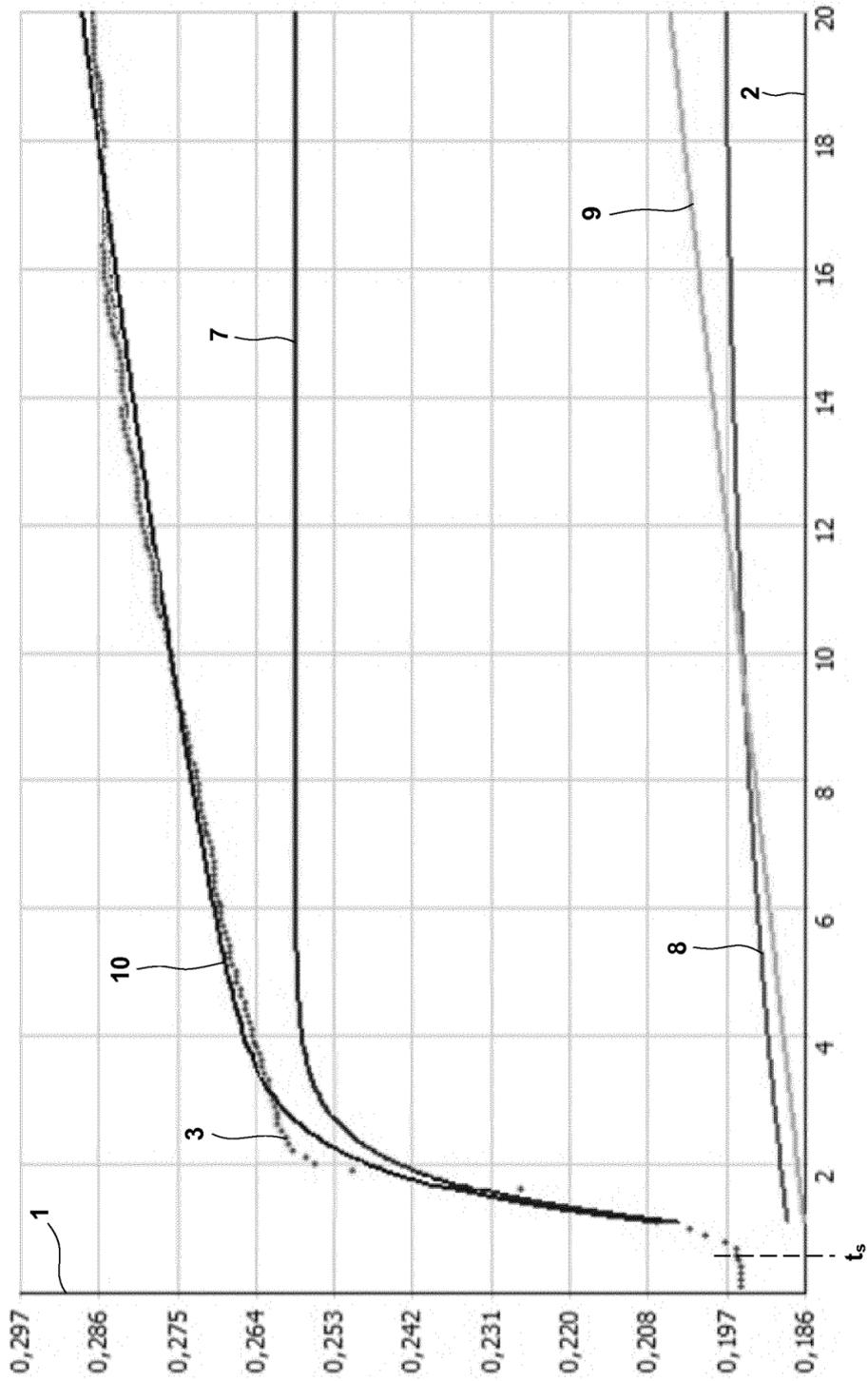


Fig. 3

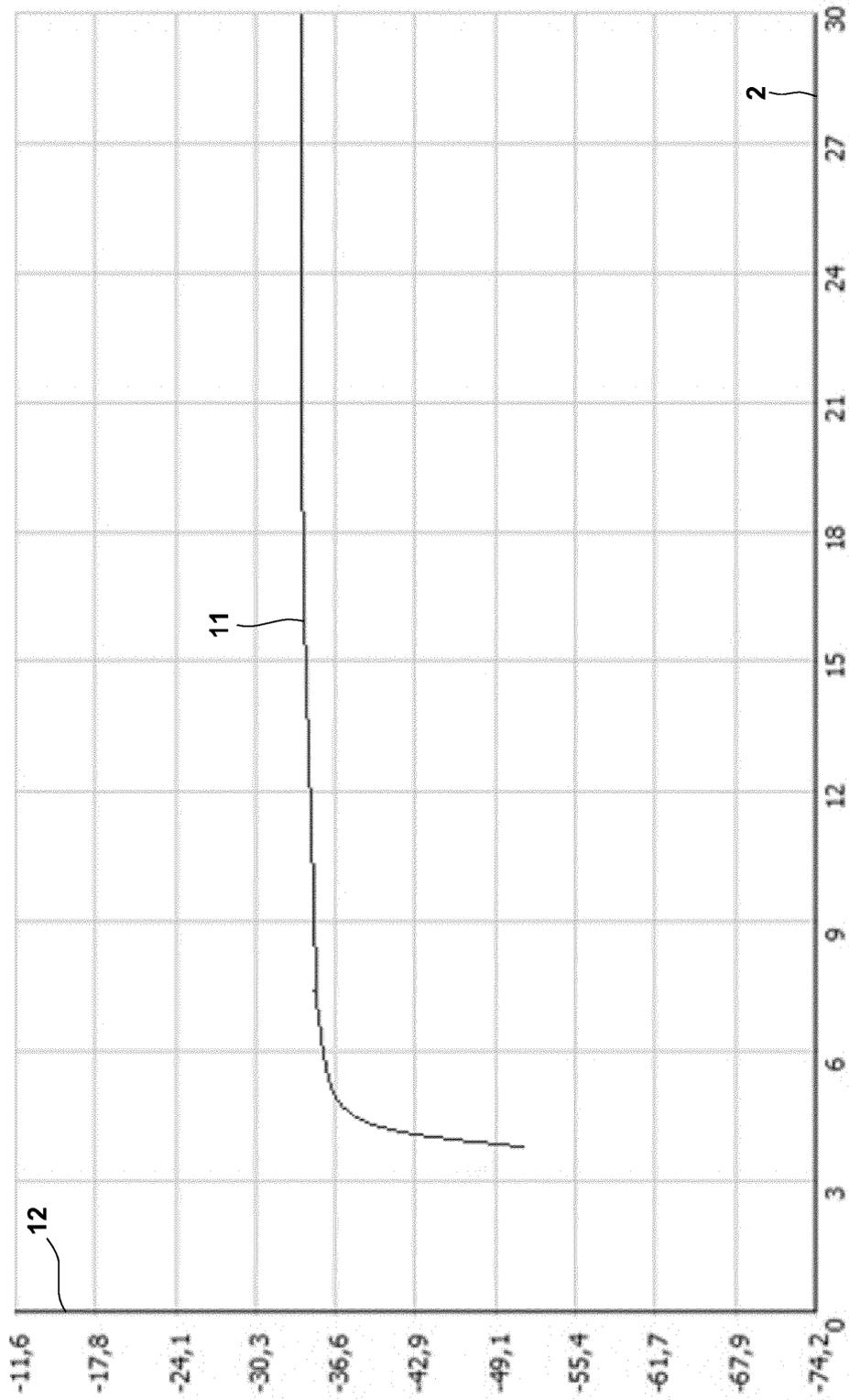


Fig. 4

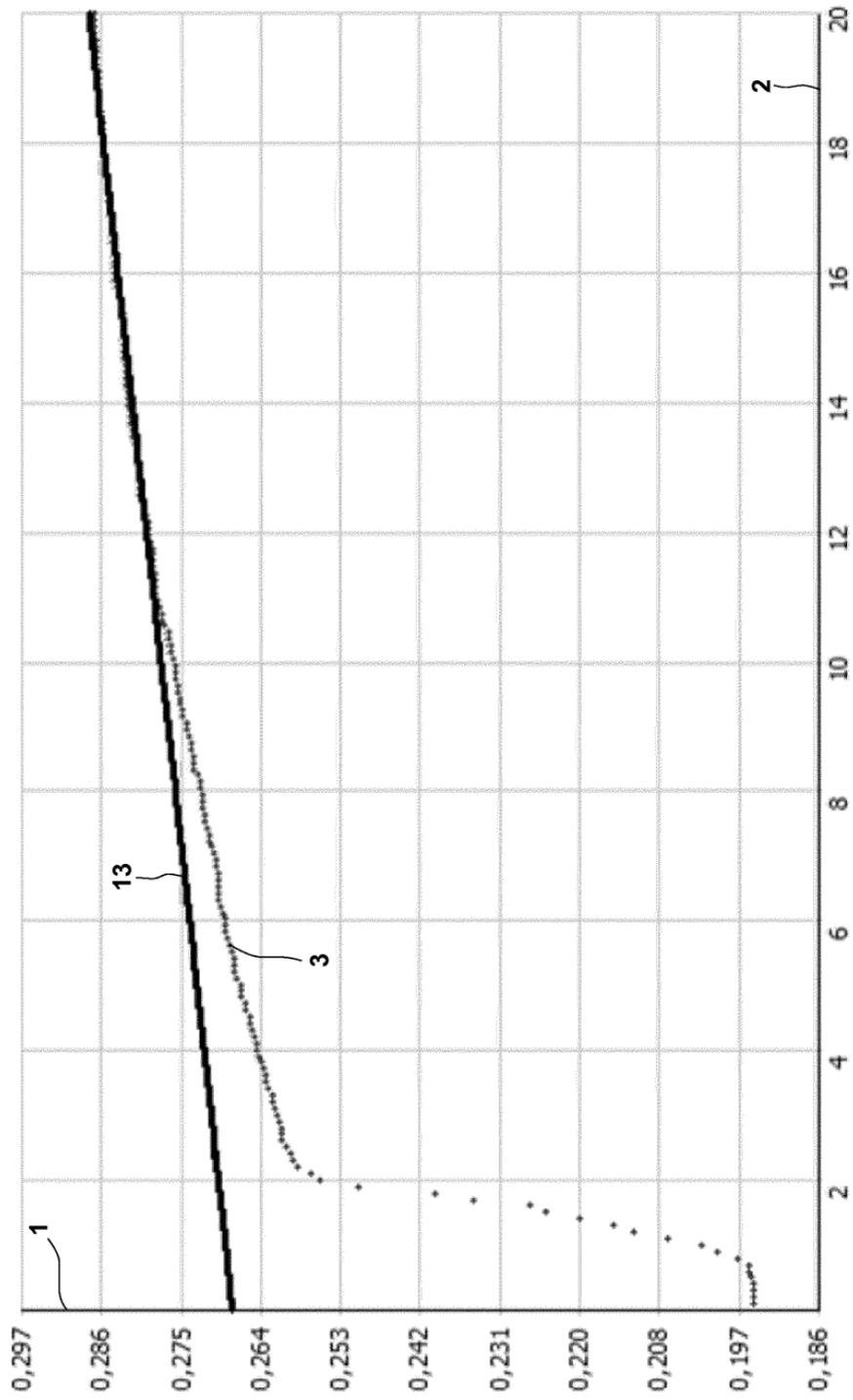


Fig. 5

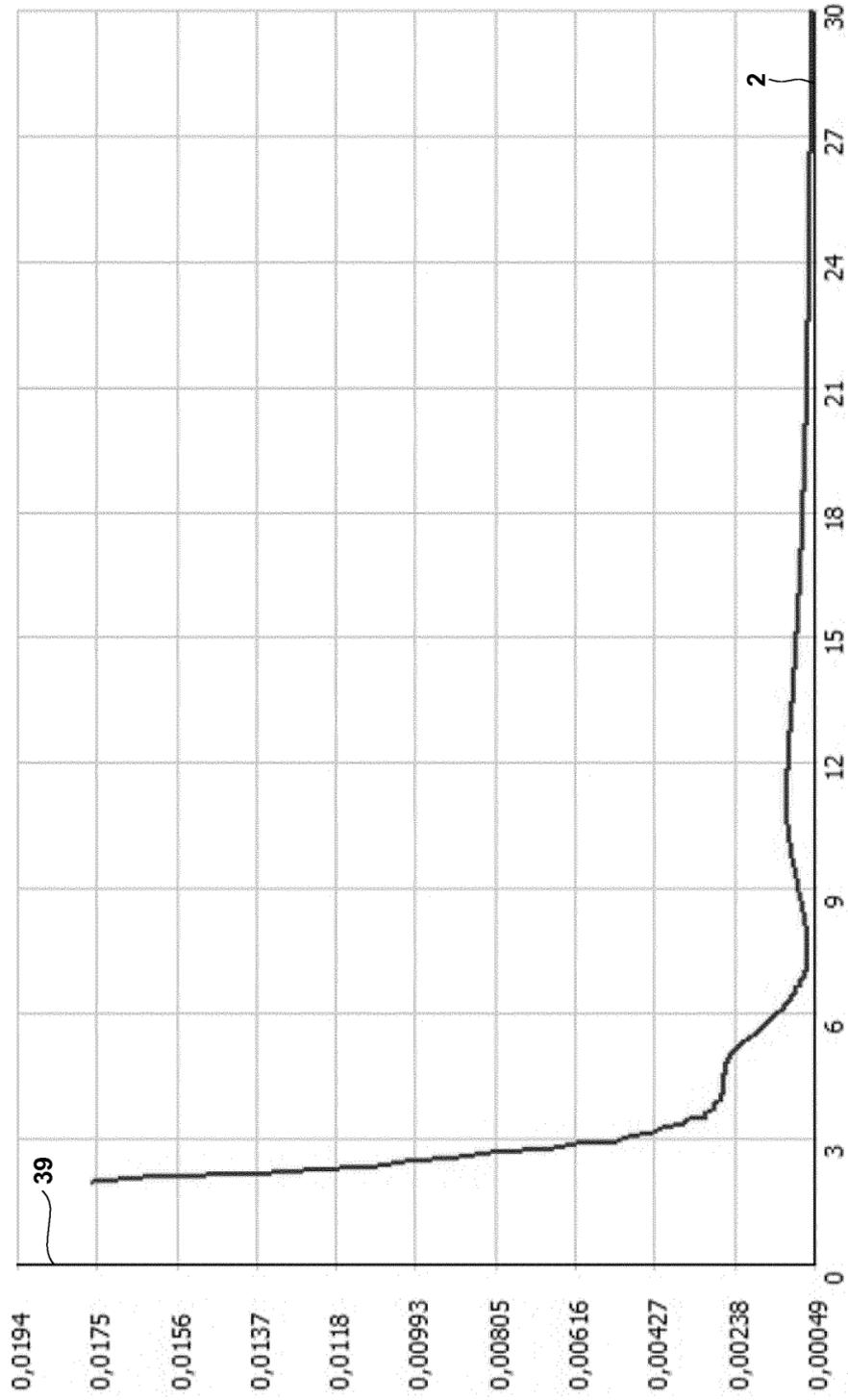


Fig. 6

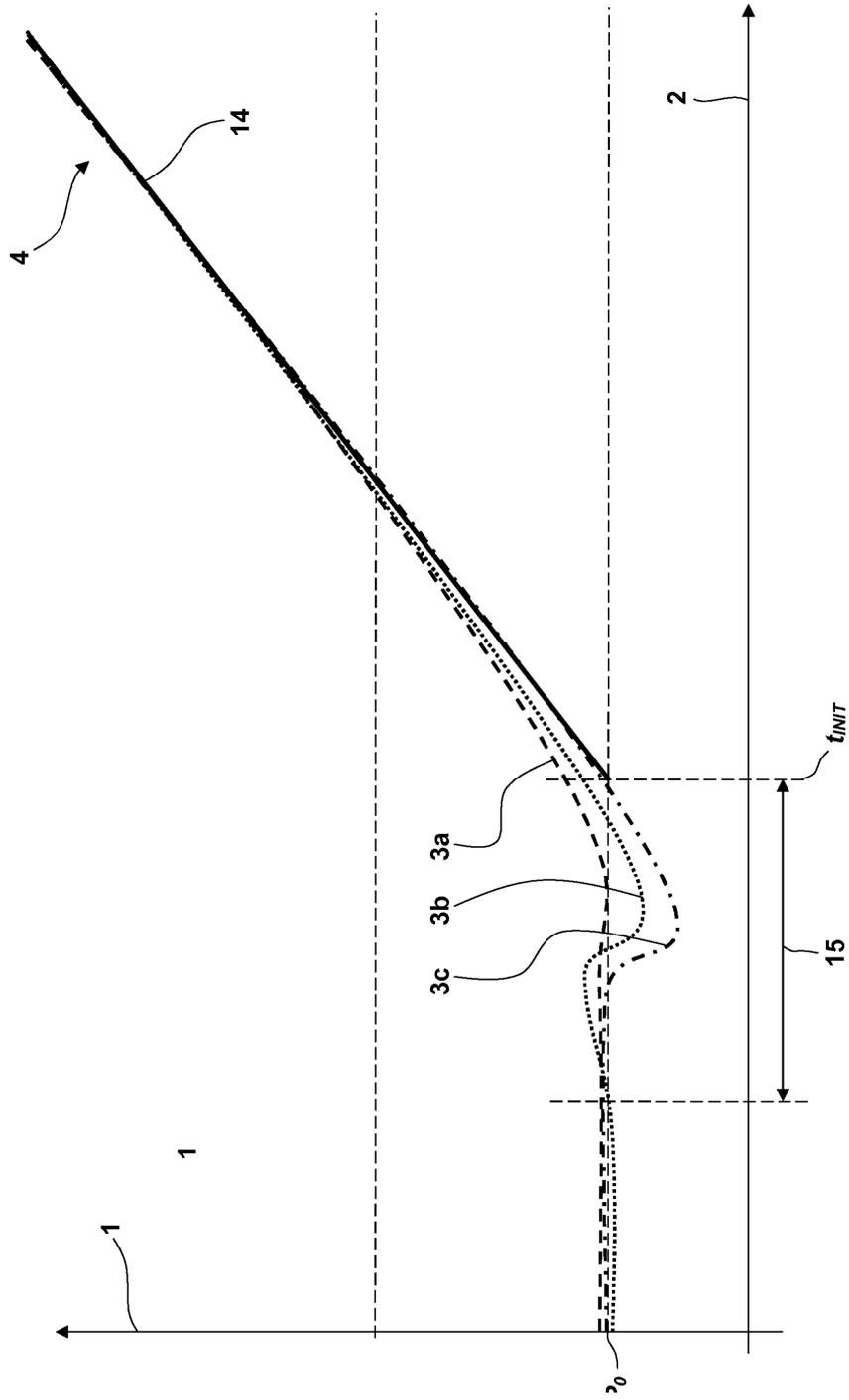


Fig. 7

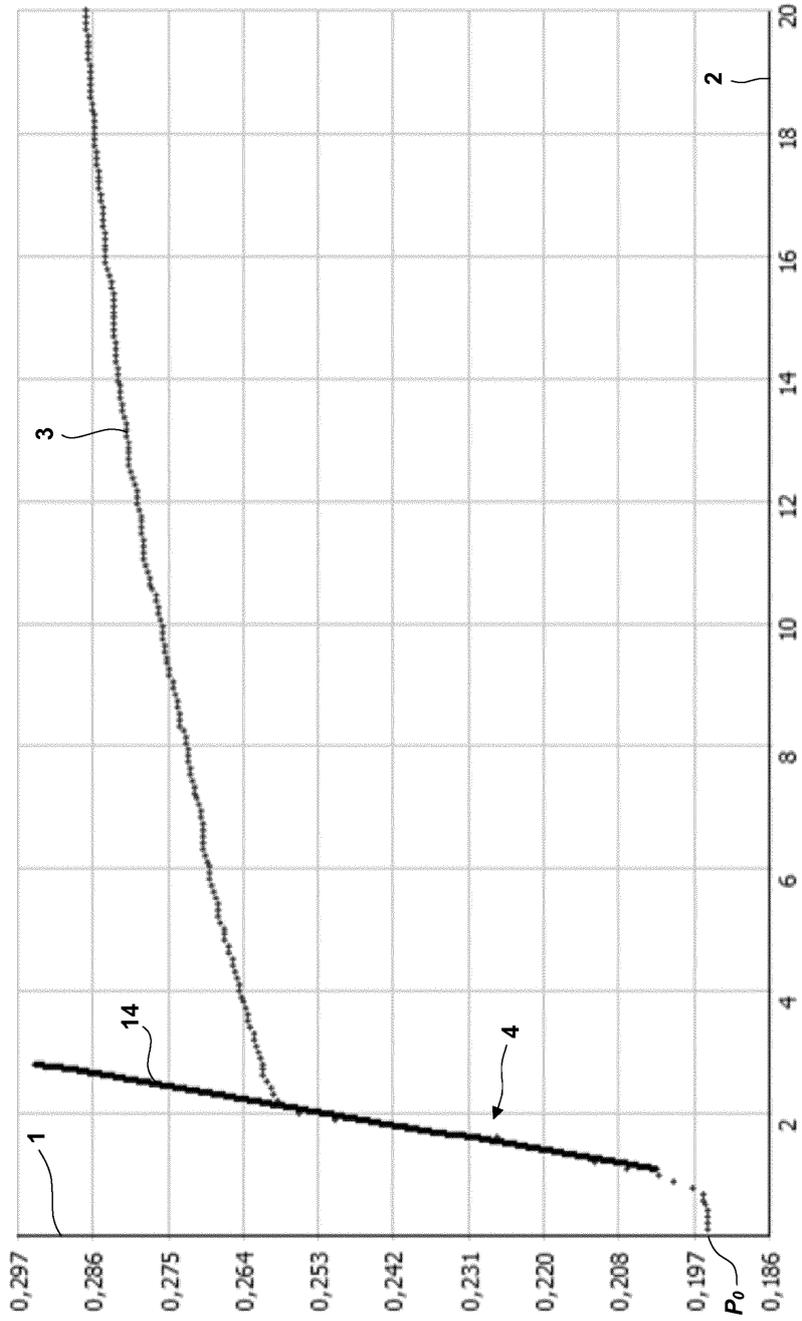


Fig. 8

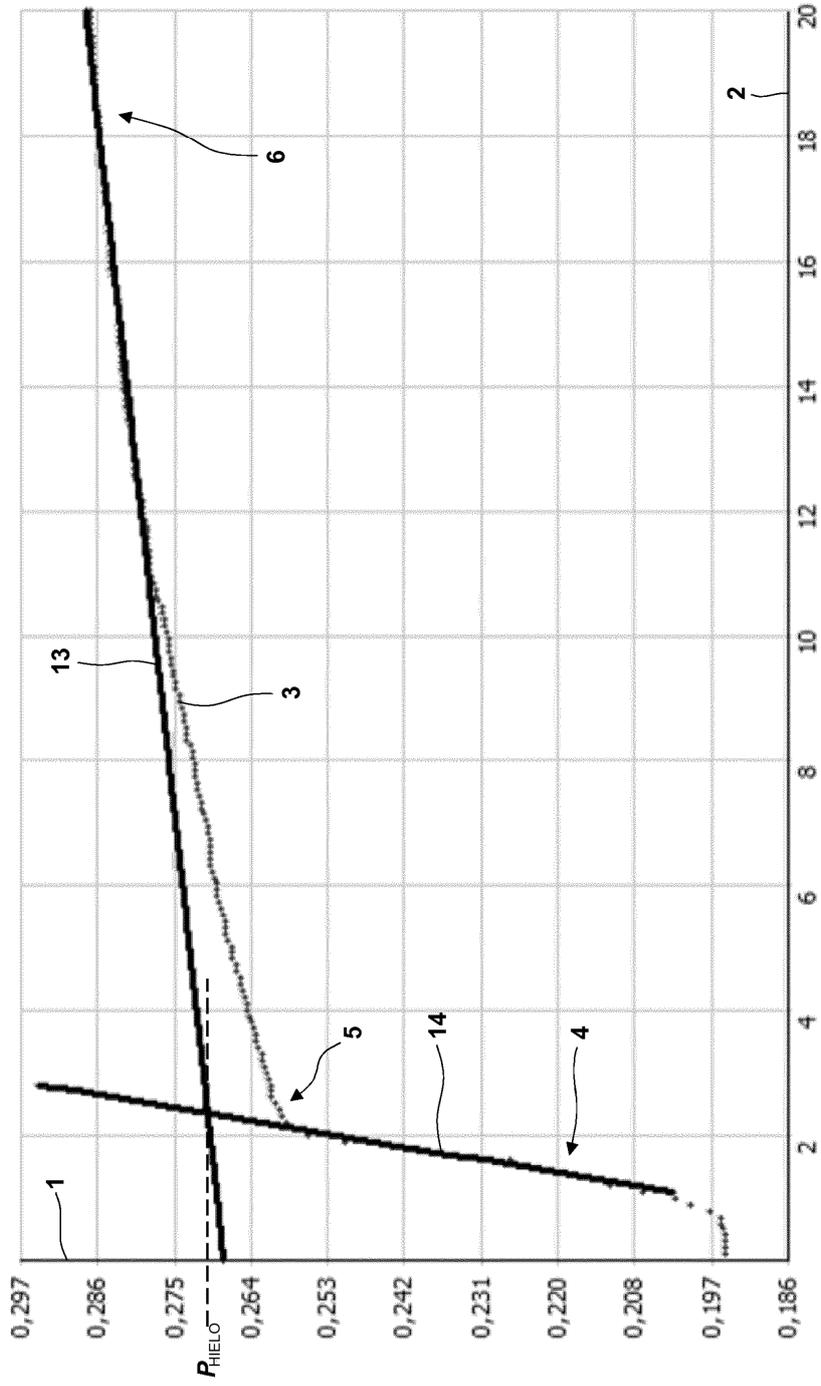


Fig. 9

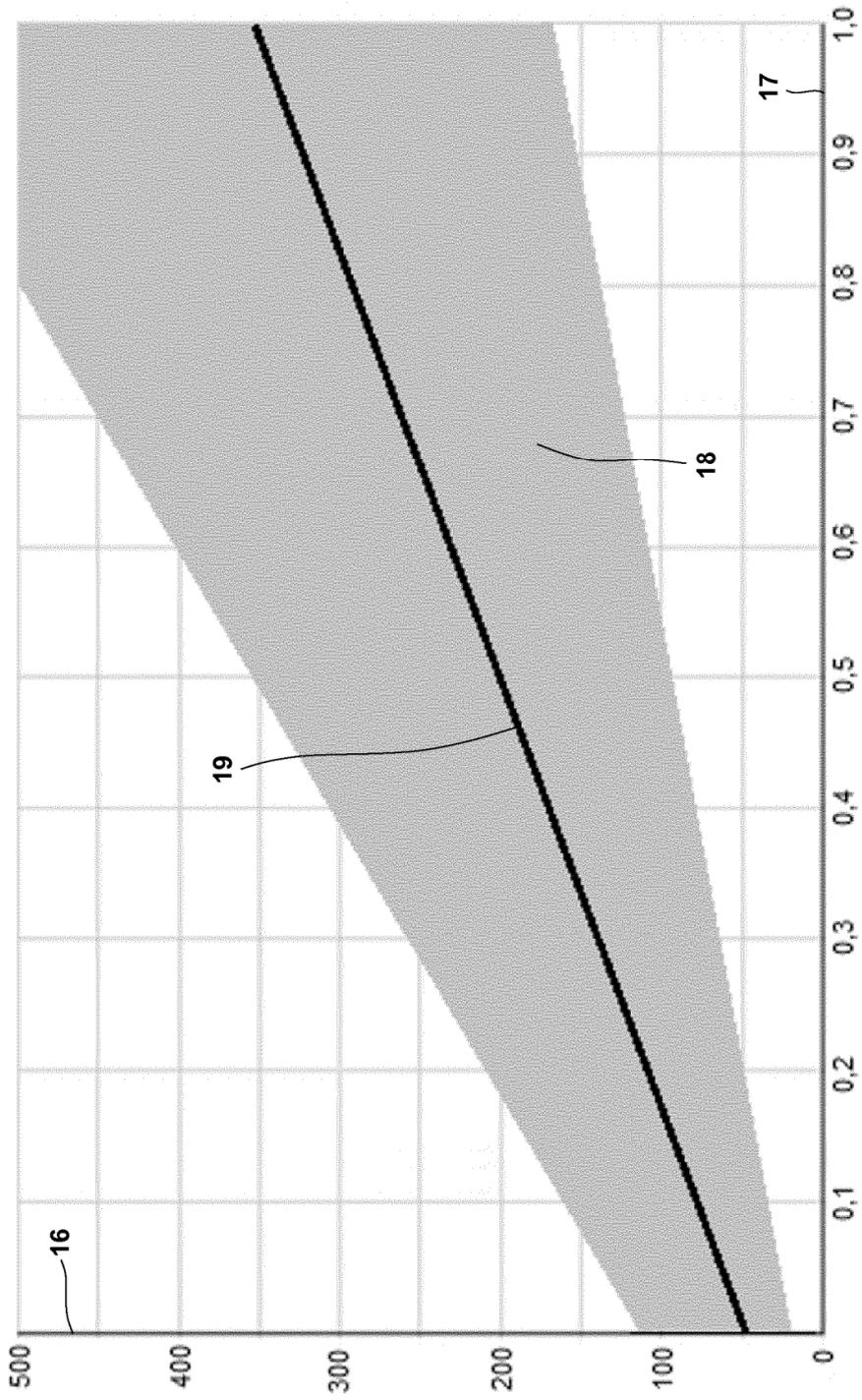


Fig. 10

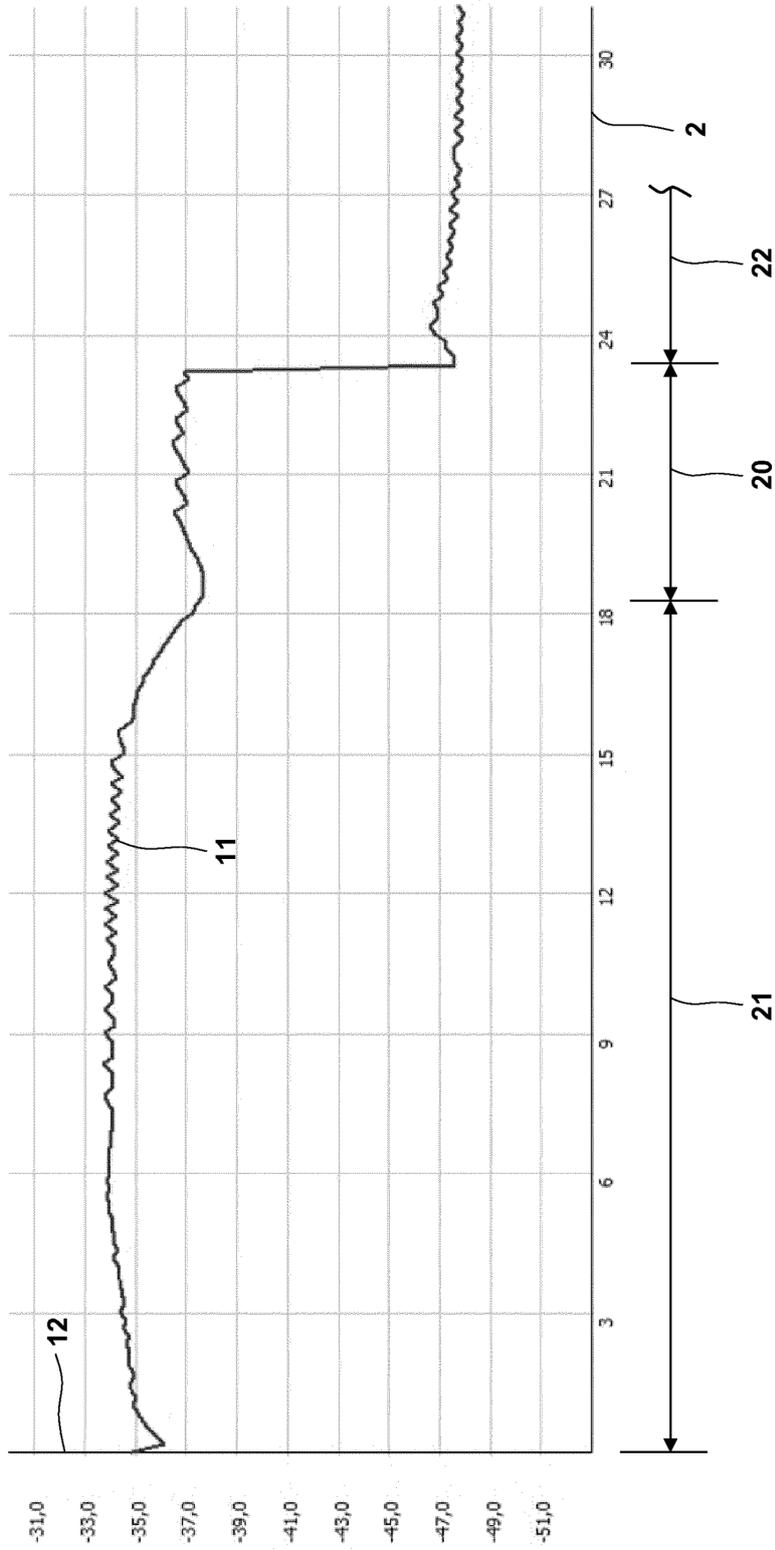


Fig. 11

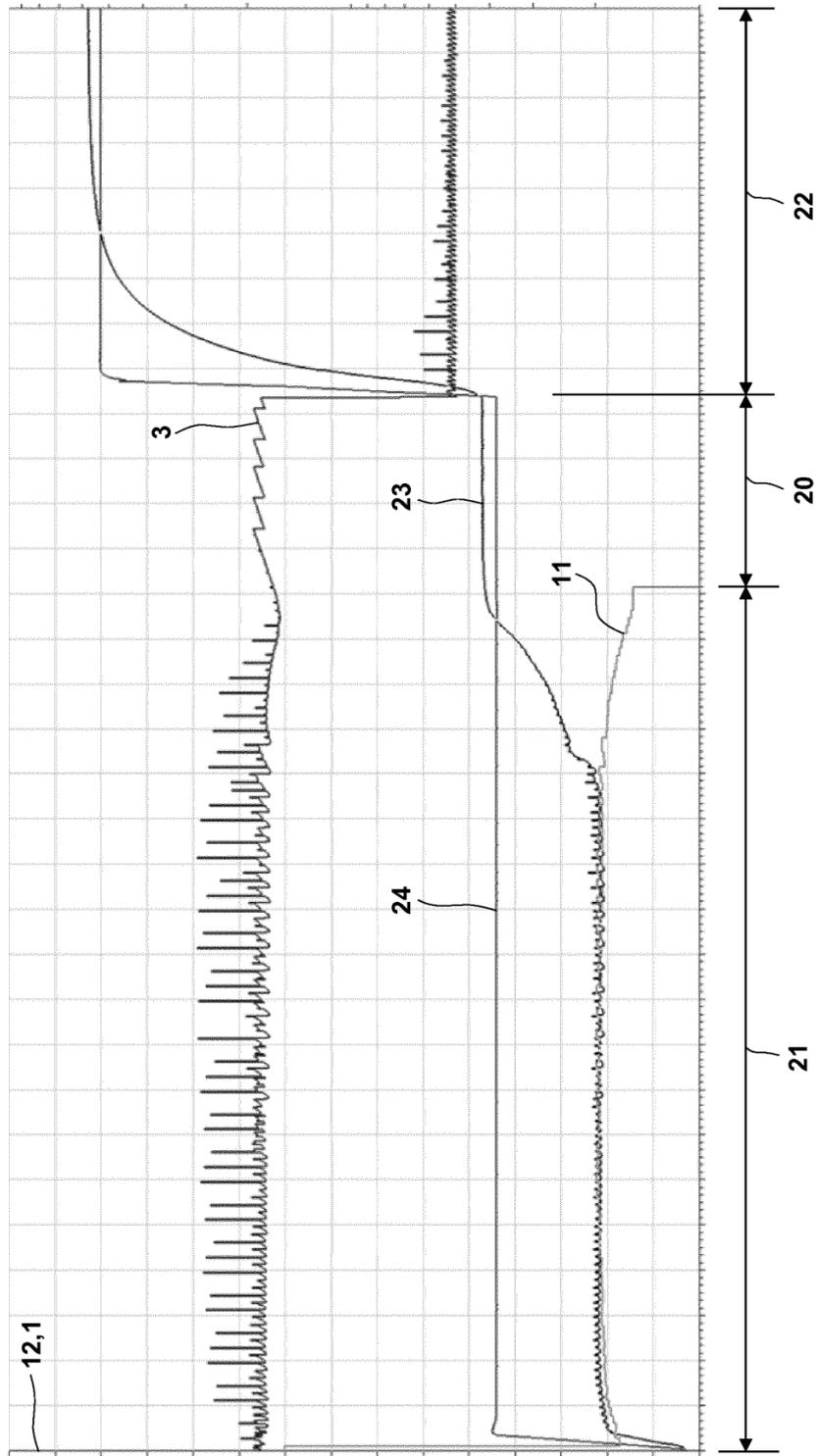


Fig. 12

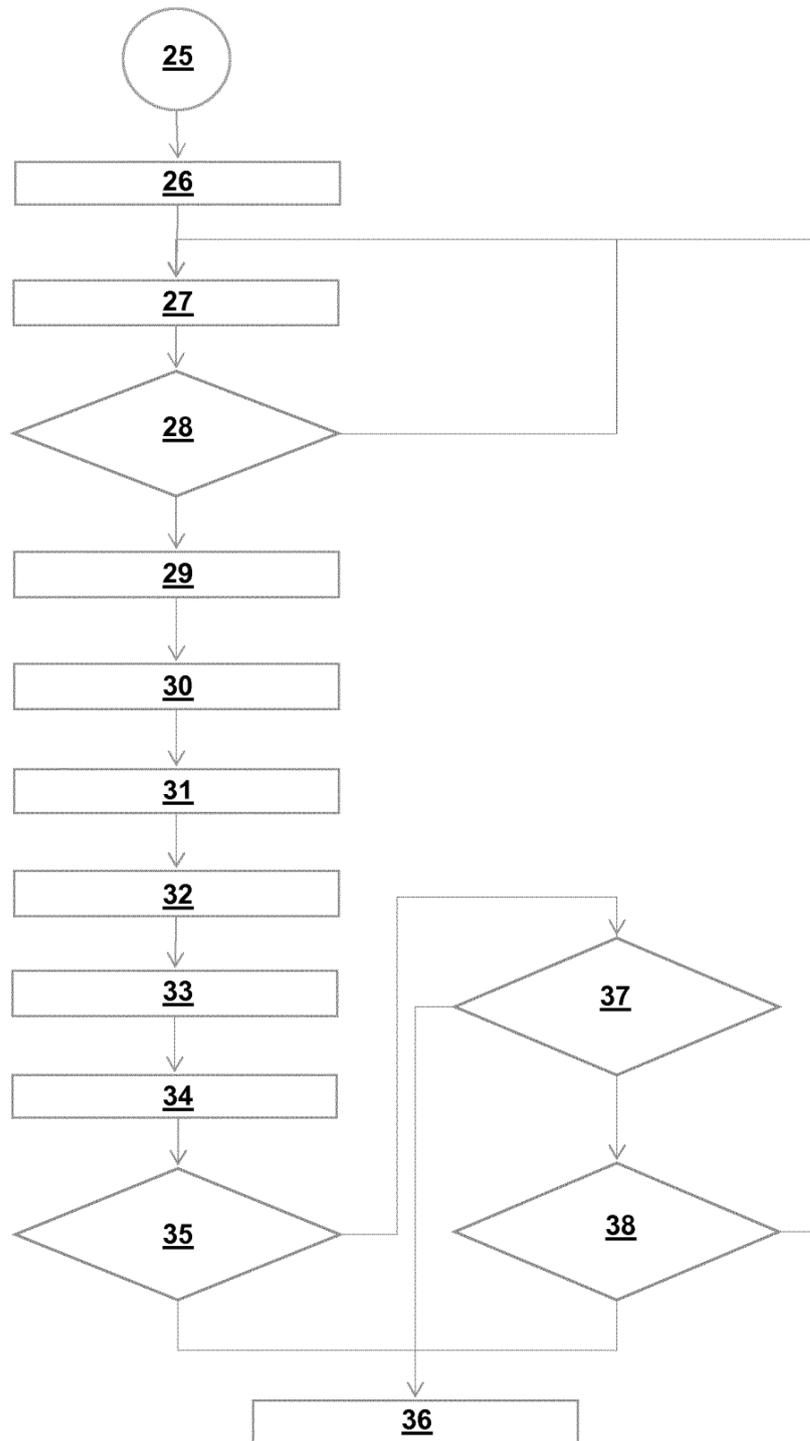


Fig. 13