

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 824 577**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)
G01K 7/02 (2006.01)
G01K 1/02 (2006.01)
G01K 1/14 (2006.01)
G01K 7/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2016** **PCT/US2016/014849**
87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016** **WO16123062**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2016** **E 16743935 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020** **EP 3250868**

54 Título: **Supervisión y control de procesos usando detección de estado de un producto inalámbrica multipunto sin batería**

30 Prioridad:

28.01.2015 US 201562108589 P
09.06.2015 US 201562172829 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2021

73 Titular/es:

IMA LIFE NORTH AMERICA INC. (100.0%)
2175 Military Road
Tonawanda, NY 14150, US

72 Inventor/es:

BROWER, JOSEPH;
GANGULY, ARNAB;
RENZI, ERNESTO;
DEMARCO, FRANCIS, W. y
ARDUINI, MICHELE

74 Agente/Representante:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

ES 2 824 577 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

Supervisión y control de procesos usando detección de estado de un producto inalámbrica multipunto sin batería

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al procesamiento y al equipo para manipular un producto aséptico en condiciones de temperatura y humedad estrictamente controladas. Más específicamente, la invención se refiere a la medición y la supervisión de un proceso aséptico tal como un proceso de liofilización, especialmente para productos tales como productos farmacéuticos.

10 Antecedentes

Los procesos de fabricación farmacéutica se llevan a cabo normalmente en entornos cuidadosamente controlados. Las condiciones dentro de esos entornos deben supervisarse estrechamente. Esas condiciones incluyen la temperatura y la humedad, medidas tanto dentro del producto que se procesa como en ubicaciones seleccionadas dentro del entorno controlado. Como se usa en el presente documento, el término "humedad" se refiere a la humedad absoluta, que es el contenido de agua del aire. La humedad absoluta se puede medir, por ejemplo, como gramos de agua por metro cúbico de aire.

Los aisladores ambientales pueden usarse para mantener condiciones asépticas cuidadosamente controladas para los sistemas de procesamiento farmacéutico, tales como los sistemas de llenado de recipientes y los sistemas de envasado. Los aisladores son normalmente capaces de mantener un entorno aséptico de "clase A" en una sala de producción de "clase C" circundante. Dichos aisladores incluyen un circuito de aire dedicado. Las mediciones de temperatura y humedad en puntos importantes dentro del aislador son necesarias para controlar el circuito de aire y para supervisar en busca de fugas, fallos, etc. Las mediciones de temperatura y humedad juntas influyen en los resultados de los procesos que tienen lugar en el aislador. Esas mediciones se realizan en dichos aisladores usando sensores separados.

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

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

La liofilización farmacéutica es a menudo un proceso aséptico que requiere condiciones estériles y cuidadosamente controladas dentro de la cámara de liofilización. Es fundamental asegurarse de que todos los componentes del sistema de liofilización que entran en contacto con el producto sean estériles.

La mayoría de la liofilización en condiciones asépticas se realiza en un liofilizador diseñado para viales, en el que el producto está contenido en viales colocados en bandejas o estantes. En un ejemplo de un sistema de liofilización 100 de la técnica anterior mostrado en la figura 1, se coloca un lote de producto en viales 112 dispuestos en bandejas de liofilizador 121 dentro de una cámara de liofilización 110. Los estantes 123 del liofilizador se usan para soportar las bandejas 121 y para transferir calor hacia y desde las bandejas y el producto según lo requiera el proceso. Un fluido de transferencia de calor que fluye a través de los conductos dentro de los estantes 123 se usa para eliminar o añadir calor.

La cámara de secado del producto se evacúa a continuación usando una bomba de vacío 150. Al vacío, el producto congelado en los viales 112 se calienta ligeramente para provocar la sublimación del hielo dentro del producto. El vapor de agua resultante de la sublimación del hielo fluye a través de un pasaje 115 al interior de una cámara de condensación 120 que contiene bobinas de condensación u otras superficies 122 mantenidas por debajo de la temperatura de condensación del vapor de agua. Se hace pasar un refrigerante a través de las bobinas 122 para eliminar calor, haciendo que el vapor de agua se condense como hielo en las bobinas.

Tanto la cámara de liofilización 110 como la cámara de condensación 120 se mantienen al vacío durante el proceso mediante una bomba de vacío 150 conectada al escape de la cámara de condensación 120. Los gases no condensables contenidos en las cámaras 110, 120 son eliminados por la bomba de vacío 150 y expulsados en una salida a mayor presión 152.

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

Supervisar con precisión los atributos del producto, tales como la temperatura y la humedad residual durante y después del proceso, es fundamental para el desarrollo del proceso y el trabajo relacionado con la ampliación del proceso, especialmente en la industria farmacéutica/biofarmacéutica. Además, la capacidad de controlar las condiciones del producto de acuerdo con intervalos críticos durante la producción es esencial para procesar con éxito un lote de producto liofilizado. En los sistemas existentes, la temperatura del producto se supervisa normalmente usando termopares cableados que están conectados a puertos eléctricos provistos en la cámara del liofilizador para ese fin. La humedad residual del producto se mide normalmente después del proceso de fabricación como una prueba destructiva usando técnicas analíticas tales como la pérdida por secado o métodos de valoración de Karl Fischer.

Debido a la variación en la transferencia de calor entre los múltiples estantes en los que se colocan los viales de producto, los atributos del producto, incluyendo la temperatura y la humedad residual, dependen de la posición dentro de la cámara de liofilización. Para supervisar la temperatura en un sistema existente, se pueden usar múltiples termopares (normalmente 8-16) en múltiples viales separados en un ciclo de desarrollo para entender esa variación posicional. Una configuración de este tipo, con varios cables de termopar a través de los viales colocados en la cámara del producto, puede resultar engorrosa de manipular y, en ocasiones, puede provocar la pérdida del producto y/o errores en la recopilación de datos. Para supervisar la humedad residual, se toman múltiples muestras en diferentes ubicaciones en la cámara. La prueba lleva mucho tiempo y el producto de cada vial puesto a prueba se destruye.

Existe la necesidad de una técnica mejorada para supervisar las condiciones del producto tanto durante el desarrollo como durante la producción de procesos asépticos, de entorno controlado, tales como liofilización. La técnica debe eliminar los posibles errores y la alteración del proceso causados por las sondas cableadas, y debe ser rápida y no destructiva. La técnica debe maximizar la resolución de la medición dentro del volumen de la cámara y dentro del vial. La técnica debe proporcionar datos en tiempo real que puedan usarse para controlar un proceso de liofilización u otro proceso que requiera un control preciso de las condiciones.

El documento US 2006/239331 propone un sistema de detección de parámetros inalámbrico para un matraz para uso en liofilización, así como se desvela un método para controlar un proceso de liofilización basándose en las lecturas detectadas. El sistema de detección de parámetros inalámbrico puede incluir un tapón adaptado para asegurarse de forma desmontable a un extremo abierto del matraz. Se puede situar una unidad de control dentro de una parte interior del tapón. Se puede conectar un sensor de parámetros con la unidad de control. Se puede conectar un transmisor de radiofrecuencia con la unidad de control, en el que la unidad de control se puede hacer funcionar para transmitir periódicamente una lectura de parámetros desde el sensor de parámetros con el transmisor de radiofrecuencia.

El documento US 2011/247234 propone un dispositivo de supervisión para un secador que incluye un medio para detectar un parámetro físico, tal como la temperatura o la tensión, en un lugar de detección dentro del secador, por ejemplo, en un vial. El medio de detección comprende una fibra de detección óptica que tiene al menos una malla reticular de Bragg para fibra. El documento US 2011/247234 también propone un secador, en particular un liofilizador, que está equipado con dicho dispositivo de supervisión.

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

Resumen

La presente divulgación aborda las necesidades descritas anteriormente proporcionando una disposición para supervisar un proceso de liofilización u otro proceso aséptico, usando sensores de estado de un producto capaces de realizar mediciones muy próximas del estado de un producto, tal como temperatura o humedad. Las mediciones se realizan usando sensores poco espaciados dispuestos en una agrupación lineal en una sola sonda, que pueden usarse para tomar mediciones en múltiples niveles dentro del producto. Los datos de los sensores se transmiten a un punto de recopilación de datos a través de comunicaciones digitales inalámbricas de corto alcance. Los sensores se pueden usar para medir la temperatura y la humedad en un solo punto. La ubicación de un frente de sublimación se puede calcular a partir de las mediciones.

Las realizaciones ejemplares de la divulgación presentan una unidad de medición del estado de un producto para medir un perfil de temperatura y/o humedad de un producto contenido en un vial de producto que se está procesando en una cámara de procesamiento farmacéutico aséptico. La unidad de medición del estado de un

producto incluye una estructura de soporte para situar en una abertura del vial de producto, y una única sonda alargada soportada por la estructura de soporte y que tiene una placa de circuito impreso y una pluralidad de sensores de montaje en superficie espaciados longitudinalmente a lo largo de la única sonda alargada en distancias incrementales desde la estructura de soporte, estando los sensores de montaje en superficie montados en la placa de circuito impreso. La unidad de medición del estado de un producto comprende además un procesador soportado por la estructura de soporte y conectado para recibir mediciones desde la pluralidad de sensores.

Otras realizaciones de la presente divulgación incluyen un método para liofilizar un producto que contiene un disolvente congelado, estando el producto en una pluralidad de viales que tienen aberturas de vial y dispuestos en una cámara de liofilización. El producto se somete a condiciones de proceso que provocan la sublimación del disolvente congelado. En un vial de la pluralidad de viales, mientras el producto se somete a las condiciones del proceso, se mide la ubicación de un frente de sublimación usando una agrupación lineal de sensores de temperatura y/o humedad dispuestos a lo largo de una única sonda de medición alargada que se extiende dentro del producto y que comprende una placa de circuito impreso, teniendo la agrupación un paso de menos de 2 mm. La agrupación lineal de sensores de temperatura y/o humedad comprende sensores de montaje superficial montados en la placa de circuito impreso. Las condiciones del proceso se controlan basándose en la ubicación medida del frente de sublimación.

Las realizaciones adicionales de la divulgación incluyen un sistema de procesamiento farmacéutico aséptico. El sistema comprende un recinto aséptico para aislar asépticamente un interior del recinto respecto a la atmósfera ambiental, y un aparato de control ambiental conectado para controlar las condiciones en el interior del recinto aséptico. Se sitúa al menos una unidad de medición para medir la temperatura y la humedad en el interior del recinto aséptico. La unidad de medición está conectada para proporcionar mediciones al aparato de control ambiental. La unidad de medición comprende una unidad de medición del estado de un producto como se ha definido anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones ejemplares desveladas en el presente documento pueden entenderse considerando la siguiente descripción detallada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización actual.

La figura 2 es un dibujo esquemático de un sistema de supervisión del proceso de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 3 es una vista esquemática de una unidad de medición del estado de un producto de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 4 es un dibujo esquemático de un sistema de supervisión del proceso de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 5 es un gráfico esquemático que muestra un perfil de temperatura dentro de un vial de producto de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 6 es un diagrama de flujo que muestra un método de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

Descripción

Los sensores inalámbricos, tales como los sensores de temperatura, se emplean en algunos sistemas actuales como sondas de supervisión de un solo punto en viales de contención de producto. Esos sensores pueden ser sistemas de detección basados en inducción que se excitan de forma inalámbrica para determinar una frecuencia de resonancia que varía con la temperatura. Otras disposiciones usan termopares que se comunican con un módulo de adquisición de datos. Debido a la técnica de detección y al tamaño físico de esos sensores, generalmente es factible usar un solo sensor por sonda de detección. Además, los sensores basados en inducción funcionan basándose en la excitación de un cristal en un campo electromagnético, y los sensores basados en inducción que se colocan en las proximidades tienden a interferir entre sí, lo que disuade de usar múltiples sensores por vial.

Los sensores de humedad capacitivos inalámbricos se emplean actualmente como dispositivos de supervisión de un solo punto que generalmente se aplican a aplicaciones a temperatura ambiente o cercana a ella, tales como museos, impresoras e invernaderos.

Un sistema de liofilización 200 de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación se muestra esquemáticamente en la figura 2. Una unidad de medición del estado de un producto 201 de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación se muestra esquemáticamente en la figura 3. Los sistemas de acuerdo con la divulgación se describirán con referencia a esas figuras.

Una cámara de liofilización 210 está conectada con un equipo (no mostrado) para evacuar el interior de la cámara

210 y para controlar la temperatura del producto contenido en la cámara, tal como calentando un estante 212. Los viales de producto 220, 250 están soportados por el estante 212 y contienen el producto 221 a liofilizar. El vial 250 está equipado con un cierre 252. El cierre 252 puede estar en una posición elevada, como se muestra, en la que las patas de cierre 253 u otros medios soportan el cierre en un estado abierto en la abertura de vial 251, permitiendo que el vapor de disolvente escape durante el proceso de liofilización. Después de que se completa el proceso de liofilización, el cierre se presiona hacia abajo hasta una posición completamente asentada, cerrando la abertura 251. Los cierres estándar 252 están disponibles en varios diseños, cada uno con su propia geometría y características de flujo de vapor.

El vial 220 está equipado con una unidad de medición del estado de un producto 201 (figuras 2 y 3) que comprende una estructura de soporte 222, una única sonda alargada 226, una placa de circuito impreso 224 con circuitos como se describe a continuación y receptores de señales 266, 236. Un sistema de liofilización de acuerdo con realizaciones de la divulgación puede contener decenas de miles de viales. Un subconjunto seleccionado de esos viales se ajusta a las unidades de medición del estado de un producto 201; los viales restantes se cierran usando cierres estándar 252. El subconjunto de viales que se ajustan a las unidades de medición del estado de un producto 201 se elige para proporcionar un mapa óptimo de condiciones del producto en la cámara 210.

La estructura de soporte 222 está diseñada para coincidir con la geometría y las características de flujo de vapor de los otros cierres 252 usados en el sistema de liofilización. De esa manera, los perfiles de estado del producto de viales vecinos pueden estimarse usando información de un solo vial instrumentado.

Una "sonda", como se usa ese término en el presente documento, es un miembro único que se inserta en un producto para poner a prueba las condiciones en o cerca de la sonda. La disposición descrita en la presente utiliza una única sonda alargada 226 que soporta una pluralidad de sensores 228 en ubicaciones en o cerca del producto 221. Esa disposición ofrece varias ventajas. Debido a que la disposición intenta estimar las condiciones en los viales de producto 250 cercanos midiendo las condiciones en el vial 220, es fundamental que la propia sonda cree una alteración mínima de las características en el vial, tales como la temperatura y la velocidad de sublimación. Al usar una única sonda alargada 226 para soportar múltiples sensores 228, la alteración de las condiciones medidas se minimiza en comparación con el uso de múltiples sondas que soportan múltiples sensores. Además, debido a que los sensores 228 están soportados por la misma sonda 226, la separación entre los sensores es fija, aumentando así la precisión de un perfil medido.

En una realización ejemplar de la presente divulgación, más de seis sensores capacitivos espaciados uniformemente supervisan las condiciones del producto tales como la temperatura y la humedad y supervisan los gradientes de esas condiciones a lo largo del llenado de producto en el vial de contención 220. En las realizaciones, se pueden usar siete sensores. En otras realizaciones, se usan más de tres sensores. Se pueden usar más o menos sensores dependiendo de la resolución deseada del perfil medido, y del tamaño físico de los sensores. En realizaciones, los sensores 228 pueden comprender condensadores basados en dispositivos de montaje en superficie cerámicos. Los sensores pueden requerir menos de 2 mm de espacio cuando se montan en una placa de circuito. Por lo tanto, se pueden colocar seis o más de dichos sensores en una línea de medición de 12 mm, lo que permite la medición de un perfil con una resolución relativamente alta. Como alternativa, los sensores pueden ser componentes integrales del circuito impreso.

Los sensores capacitivos 228 pueden disponerse para realizar múltiples mediciones en una agrupación lineal que tiene una alta resolución espacial. Esa capacidad de detección multipunto permite la medición de un gradiente en un espacio pequeño, tal como el llenado de un pequeño producto en un vial. Los sensores 228, junto con circuitos y receptores de señales 266, 236, pueden montarse en la placa de circuito impreso única 224 que también forma los componentes de conexión estructural y eléctrica de la sonda alargada 226.

Un módulo de medición 227 (figura 3) está incluido en la placa de circuito impreso 224 y recibe mediciones desde los sensores 228 y convierte las mediciones en datos utilizables por otros componentes del sistema de liofilización. El módulo de medición 227 puede incluir circuitos especializados para medir la capacitancia u otra característica de los sensores 228. El módulo de medición 227 puede incluir un módulo de software de un procesador montado en la placa de circuito impreso para almacenar valores tales como valores de calibración y para convertir mediciones de capacitancia en mediciones de estado del producto tales como mediciones de temperatura y mediciones de humedad.

Dichas mediciones de temperatura pueden usarse para supervisar y controlar un proceso de liofilización como se describe a continuación. Además, dichas mediciones de la humedad local del aire entre partículas del producto son indicadores fiables de la humedad residual en el producto y, por tanto, pueden usarse para medir la eficacia del proceso de liofilización.

También se incluye un módulo de comunicaciones 225 en la placa de circuito impreso 224 y gestiona la transmisión de datos desde la unidad de medición 201 a un módulo de procesamiento de mediciones 230 ubicado fuera de la cámara 210. El módulo de comunicaciones 225 realiza tareas de comunicaciones usando un protocolo de muestreo de sensores tal como el protocolo de red de sensores inalámbricos multidifusión de acceso abierto ANT™. Las mediciones recibidas desde el módulo de medición 227 son transmitidas de forma inalámbrica por el módulo de

comunicaciones 225 usando una antena de transmisión de datos 266 a través de una señal 234 que utiliza la banda industrial, científica y médica (ISM) (2,4 GHz) del espectro de radio, y se reciben fuera de la cámara de liofilización 210 por el módulo de procesamiento de mediciones 230 a través de una antena de comunicaciones 232.

5 Los sensores 228 pueden calibrarse individualmente en puntos de calibración de estado de un producto conocidos. Los coeficientes de calibración y las compensaciones resultantes pueden almacenarse a bordo de la unidad de medición 201 en el módulo de medición 227. Como alternativa, la información de calibración para las unidades de medición individuales 201 en el sistema sensor puede almacenarse con los códigos de identificación de unidad correspondientes en una base de datos accesible al módulo de procesamiento de mediciones 230 ubicado fuera de la cámara de liofilización.

10 La detección común de temperatura/humedad desde el mismo dispositivo sensor es posible mediante curvas simples de calibración de capacitancia-temperatura/humedad. Por tanto, midiendo la capacitancia, la temperatura correspondiente durante un proceso de liofilización y la humedad al final del proceso se pueden medir usando los dispositivos inalámbricos alimentados por RF que se comunican con la adquisición de datos.

15 De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la temperatura y la humedad pueden calcularse a partir de una única medición de capacitancia realizada en un único punto en el espacio donde un sensor 228 está situado. Los sensores 228 se calibran para valores de temperatura y se almacena una curva de temperatura frente a capacitancia. Los sensores 228 se calibran por separado para valores de humedad a una o más temperaturas constantes, y esos valores se almacenan como curvas de humedad frente a capacitancia.

20 A continuación, una medición de capacitancia realizada por el sensor 228 se convierte directamente en una medición de temperatura usando la curva de temperatura frente a capacitancia. La misma medición de capacitancia se convierte en una lectura de humedad usando las curvas de humedad frente a capacitancia.

25 La unidad de medición del estado de un producto 201 utiliza un código de identificación único para identificarse ante el módulo de procesamiento de mediciones 230. La carga inicial de los viales 220, 250 en los estantes 212 de la cámara de liofilización 210 se realiza de tal manera que las ubicaciones de los módulos individuales de medición del estado de un producto 227 son conocidas y tabuladas. En un sistema de carga automática que usa una pista de carga, las posiciones a lo largo de la pista se pueden rastrear hasta ubicaciones en los estantes dentro de la cámara de liofilización 210. Tras la recepción de una medición por parte del módulo de procesamiento de mediciones 230, el código único se correlaciona a continuación con la ubicación de la unidad de medición del estado de un producto 201 identificada dentro de la cámara 210, lo que permite que las mediciones del estado del producto recibidas se mapeen en esa ubicación para su análisis y control de procesos.

30 Los datos de medición procesados del módulo de procesamiento de mediciones 230 se transmiten a otros módulos para su uso. Por ejemplo, los datos pueden transmitirse a un módulo de control de proceso 235 para el control en tiempo real del proceso de liofilización basándose en datos de temperatura. Los datos medidos por los mismos sensores 228, una vez que se completa el proceso y la cámara vuelve a la presión atmosférica, pueden usarse para mapear la humedad como un indicador de humedad residual en el producto sin el uso de pruebas destructivas. Los datos de temperatura y humedad se pueden transferir, como alternativa, a un módulo de análisis de datos para el desarrollo de procesos, aumento de escala y análisis de calidad.

35 Las técnicas descritas en el presente documento pueden ser realizadas en parte por un procesador discreto, un controlador industrial o un ordenador usado junto con el equipo de procesamiento descrito. Por ejemplo, el módulo de control de proceso 235 puede residir en un controlador lógico programable (PLC) que tiene lógica operativa para válvulas, motores, etc. El módulo de procesamiento de mediciones 230 puede residir en un ordenador personal (PC) o un PLC o ambos. Las comunicaciones con las unidades de medición del estado de un producto 201 pueden manejarse mediante un módulo enchufable USB ANT™ que incluye una antena de comunicaciones integral y firmware para muestrear los módulos de procesamiento de mediciones y reenviar la información recibida al PC principal. Dichos módulos pueden utilizar circuitos integrados de conectividad ANT™ de un solo chip, tales como los que se encuentran disponibles en Nordic Semiconductor® de Oslo, Noruega. La adquisición de datos puede ser realizada como alternativa por otros dispositivos especializados o usando capacidades de comunicación de corto alcance de dispositivos estándar tales como una tableta o un teléfono inteligente.

40 Las unidades de medición 201, así como el PLC y el PC, incluyen unidades centrales de procesamiento (CPU) y memoria. El PLC y el PC también comprenden interfaces de entrada/salida conectadas a la CPU a través de un bus. Normalmente, un PLC se conecta al equipo de procesamiento a través de las interfaces de entrada/salida para recibir datos de sensores que supervisan diversas condiciones del equipo, tales como temperatura, posición, velocidad, flujo, etc. El PLC también está conectado para hacer funcionar dispositivos que son parte del equipo, tales como la bomba de vacío 150 (figura 1) y la circulación de fluido térmico en los estantes 212.

55 La memoria puede incluir memoria de acceso aleatorio (RAM) y memoria de solo lectura (ROM). La memoria también puede incluir medios extraíbles tales como una unidad de disco, una unidad de cinta, una unidad de memoria USB, etc., o una combinación de las mismas. La RAM puede funcionar como una memoria de datos que almacena los datos usados durante la ejecución de programas en la CPU y se usa como área de trabajo. La ROM

puede funcionar como una memoria de programa para almacenar un programa que incluye las etapas ejecutadas en la CPU. El programa puede residir en la ROM y puede almacenarse en el medio extraíble o en cualquier otro medio legible por ordenador tangible, no transitorio en el PLC o el PC, como instrucciones legibles por ordenador almacenadas en el mismo para su ejecución por la CPU u otro procesador para realizar los métodos divulgados en el presente documento.

El término "medio legible por ordenador" como se emplea en el presente documento se refiere a un medio codificado por máquina, no transitorio, tangible, que proporciona o participa en el suministro de instrucciones a uno o más procesadores. Por ejemplo, un medio legible por ordenador puede ser uno o más discos de memoria ópticos o magnéticos, unidades Flash y tarjetas, una memoria de solo lectura o una memoria de acceso aleatorio tal como una DRAM, que normalmente constituye la memoria principal. Los términos "medios tangibles" y "medios no transitorios" excluyen, cada uno, las señales propagadas, que no son tangibles ni transitorias. La información en caché se considera almacenada en un medio legible por ordenador. Los recursos comunes de los medios legibles por ordenador son bien conocidos en la técnica y no es necesario describirlos aquí con más detalle.

La unidad de medición del estado de un producto 201 se alimenta de forma inalámbrica a través de una placa de recogida de energía de radiofrecuencia 266. Una señal de alimentación de radiofrecuencia 264 es generada por una fuente de señales de alimentación de radiofrecuencia 260 y se transmite dentro de la cámara 210 usando una antena de alimentación 262 en la cámara. Se pueden usar múltiples antenas de alimentación 262 dentro de la cámara para alimentar un gran número de unidades de medición y para establecer comunicación de línea de visión con todas las unidades de medición 201. El uso de alimentación de radiofrecuencia inalámbrica de las unidades de medición 201 elimina la necesidad de cables de alimentación y baterías, los cuales son problemáticos en un proceso de liofilización. Debido a que tanto las comunicaciones como las fuentes de alimentación de las unidades de medición 201 son inalámbricas, las unidades de medición se pueden usar en un sistema cargado automáticamente en el que se rastrea la ubicación de los viales medidos en la cámara de liofilización y se asocia con códigos de identificación únicos de las unidades de medición.

Una disposición de control de proceso 400, mostrada en la figura 4, demuestra el uso de las unidades de medición del estado de un producto para medir las condiciones del producto, tales como temperaturas en un subconjunto de viales y para controlar el proceso de liofilización. Del lote de viales 450 mostrado en la figura 4, solo cuatro viales 220 están equipados con unidades de medición del estado de un producto 201. Los viales restantes 250 del lote 450 están equipados con cierres estándar 252 tales como tapones disponibles en el mercado fabricados para ese fin.

La elección de las ubicaciones de las unidades de medición 201 dentro de la cámara de liofilización puede basarse en datos de medición históricos o en características cualitativas de la cámara. Por ejemplo, se puede saber que se espera que ciertas ubicaciones en la cámara contengan los viales más calientes o más fríos durante un ciclo de liofilización, o los viales más representativos del lote 450, basándose en datos recopilados durante el desarrollo del proceso o en datos de producción pasados. Los viales en esas ubicaciones están equipados con las unidades de medición 201. Las mediciones tomadas en los viales 220 equipados con las unidades de medición 201 se usan para controlar las condiciones de procesamiento para todo el lote 450 de viales.

Los datos de medición de los sensores 228 se transmiten de forma inalámbrica desde las unidades de medición 201 al módulo de procesamiento de mediciones 230. Para cada unidad de medición 201, los datos transmitidos incluyen un código de identificación único que es usado por la unidad de procesamiento de mediciones 230 para buscar una ubicación en la cámara (fila, columna y estante) donde se tomó la medición.

Los datos procesados se transmiten a continuación al controlador de proceso 235. Usando los datos de medición recibidos desde los viales 220, el controlador de proceso 235 puede controlar el proceso de liofilización en tiempo real para optimizar los perfiles de estado del producto en todos los viales del lote 450. En la disposición 400, el controlador de proceso 235 controla el flujo de fluido de transferencia de calor a los estantes 212 en la cámara de liofilización, controlando de este modo la transferencia de calor a los viales soportados. Por ejemplo, el flujo total de fluido de transferencia de calor a los estantes puede controlarse basándose en la temperatura dentro de uno o más viales 220 en la cámara. La temperatura general del estante en la cámara puede reducirse basándose en el vial más caliente en la cámara.

En otro ejemplo, el flujo de fluido de transferencia de calor a estantes individuales o regiones individuales de estantes se controla individualmente. Si se descubre que la sublimación está teniendo lugar en viales en un estante en particular a una velocidad que está por detrás de la del proceso general, el caudal o la temperatura del fluido de transferencia de calor a ese estante o región en particular se puede ajustar para aumentar la velocidad de transferencia de calor desde ese estante a los viales admitidos y para que la velocidad de sublimación en esos viales vuelva a estar en línea con el proceso general.

Los sensores capacitivos 228 dispuestos de manera ajustada se distribuyen a lo largo de la sonda 226 (figura 3) para permitir la medición precisa de gradientes a lo largo del llenado de producto en los viales 220. Cada sonda contiene hasta siete o más sensores capacitivos, y se puede implementar un gran número de unidades de medición 201 (límite teórico máximo ²³²) a lo largo de la agrupación de carga de decenas de miles de viales en la cámara de liofilización.

A medida que el producto se seca, un frente de sublimación 510 se propaga a través del vial a lo largo de un vector de secado 483 (figura 4). En cada vial, el frente de sublimación 510 separa el producto congelado 481, que contiene agua congelada, del producto seco 482 en el que se ha completado el proceso de liofilización. A medida que avanza el proceso de liofilización, la temperatura del frente aumenta debido a la creciente resistencia que ofrece a la transferencia de masa del vapor de disolvente. El seguimiento del frente de sublimación puede ser una técnica analítica de proceso útil para cuantificar el final del secado o la caracterización de la uniformidad del producto, que son fundamentales para la caracterización del proceso. Aunque las ubicaciones de los frentes de sublimación se miden solo dentro de los viales 220 equipados con unidades de medición 201, las condiciones de procesamiento para todo el lote 450 pueden controlarse basándose en esas mediciones.

La tecnología actual permite la medición de un solo punto de temperatura en una sonda, lo que, a su vez, conduce a un control de proceso conservador porque la medición no se realiza en la interfaz del hielo hasta cerca del final del proceso. Por el contrario, la técnica descrita en la presente es capaz de proporcionar un perfil de temperatura de alta resolución espacial a lo largo del llenado del producto. Esa característica se puede usar con ventaja para ubicar con precisión el frente de sublimación durante el procesamiento.

En el proceso de ejemplo 501 mostrado en la figura 5, un frente de sublimación 510 se está propagando a lo largo de un vector de secado 483. El frente de sublimación 510 separa el producto congelado 481 del producto seco 482 durante un proceso de liofilización. En un gráfico 550 se muestra una exploración única teórica de las mediciones de estado del producto, en un tiempo t dado, desde los sensores 228. En el ejemplo mostrado, un perfil de temperatura 551 en el producto congelado 481 muestra una temperatura más alta medida por los sensores más cerca del estante 212 y temperaturas decrecientes hacia la línea 553 que representa el frente de sublimación 510. El perfil de temperatura 552 del producto seco 482, por otro lado, aumenta con la distancia desde el producto congelado de abajo. El perfil de temperatura que se muestra en el gráfico 550 es meramente ejemplar, y el perfil exacto para un proceso dado variará para diferentes velocidades de proceso, diferentes tipos de productos y diferentes geometrías de vial.

Puede verse que un análisis del perfil de temperatura a lo largo del vector de secado dentro de un vial generará una ubicación del frente de sublimación. El análisis puede comprender, por ejemplo, la determinación de un máximo, un mínimo, un punto de inflexión, una discontinuidad u otro parámetro.

Usando la tecnología de comunicaciones actual, los sensores pueden muestrearse a velocidades de hasta una muestra por microsegundo. Pueden emplearse múltiples muestras de una sonda dada a lo largo del tiempo para determinar una velocidad máxima o mínima de cambio de temperatura a lo largo del perfil, u otro parámetro en el dominio del tiempo que pueda usarse para ubicar el frente de sublimación. Por lo tanto, el frente de sublimación en un proceso particular puede ubicarse usando un parámetro basado en el perfil, un parámetro basado en la velocidad u otro derivado de las mediciones de temperatura. El mejor parámetro para usar en un proceso particular puede determinarse experimentalmente.

Una velocidad de propagación del frente de sublimación a lo largo del vector de secado también se puede determinar y usar para controlar el proceso.

Además, el mismo dispositivo de detección es capaz de medir la humedad como una herramienta de supervisión de fin de proceso (presión atmosférica), usando los mismos sensores capacitivos en cada sonda. Por ejemplo, una vez que se completa el proceso de liofilización (y se vuelve a la presión atmosférica), cada sensor de la sonda mide la humedad del producto, lo que genera un perfil de humedad residual del producto en el vial. Esa es una mejora significativa con respecto a las técnicas actualmente en uso para medir la humedad residual. En una de dichas técnicas conocidas, se mide la humedad residual promedio general para todo el producto en un vial después del proceso de fabricación como una prueba destructiva usando técnicas analíticas tales como la pérdida por secado o las técnicas de valoración de Karl Fischer. Debido a la variación en la transferencia de calor a través de los estantes en los que se coloca el producto, la humedad residual depende de la posición. Como resultado, se deben tomar varias muestras en un ciclo de desarrollo típico para entender esa variación. Dicha instrumentación y su uso son costosos y requieren mucho tiempo. El uso de las técnicas descritas en la presente ayudará a reducir tanto el coste como el tiempo asociados con dichas pruebas de humedad residual.

Las realizaciones de la presente divulgación incluyen un método 600 para liofilizar un producto que contiene un disolvente congelado, que se describe con referencia a la figura 6. El producto está en una pluralidad de viales que tienen aberturas de vial y están dispuestos en una cámara de liofilización.

El producto se somete (operación 610) a condiciones de proceso que provocan la sublimación del disolvente congelado. Además de la presión de vacío, esas condiciones incluyen normalmente condiciones de baja temperatura y la transferencia de calor a los viales para proporcionar la energía para la sublimación.

Puede seleccionarse un subconjunto de la pluralidad de viales para proporcionar un muestreo espacial de las mediciones en la cámara de liofilización. El subconjunto puede elegirse, por ejemplo, para incluir los viales más calientes y fríos esperados en la cámara. Durante el proceso de liofilización, a medida que el producto se somete a las condiciones del proceso, se mide una ubicación de un frente de sublimación (operación 620) usando una

agrupación lineal de sensores de estado del producto dispuestos a lo largo de una única sonda de medición alargada que se extiende hacia el producto, teniendo la agrupación un paso de menos de 2 mm. La ubicación del frente de sublimación puede medirse basándose en un perfil de temperatura de alta resolución espacial creado usando la agrupación de sensores de estado del producto.

5 A continuación, se controlan las condiciones del proceso en la cámara (operación 630) basándose en la ubicación medida del frente de sublimación. Por ejemplo, la pluralidad de viales de producto puede disponerse en una pluralidad de estantes que tienen un sistema de transferencia de calor ajustable para transferir calor a los viales soportados por los estantes. Las condiciones de temperatura y presión pueden controlarse a continuación basándose en las ubicaciones medidas de los frentes de sublimación ajustando un flujo total de fluido de transferencia de calor a los estantes, o ajustando individualmente una transferencia de calor desde un estante particular a los viales soportados basándose en una ubicación medida de un frente de sublimación en un vial ubicado en el estante particular.

10 En una realización, el producto se devuelve luego a las condiciones ambientales (operación 640) y, mientras el producto se somete a las condiciones ambientales, se mide un perfil de humedad del producto (operación 650) usando la agrupación lineal de sensores de estado del producto. Esa medición puede usarse, por ejemplo, para determinar la humedad residual retenida por el producto y evaluar, de este modo, la eficacia del proceso.

15 La solución propuesta puede supervisar una gran cantidad de sondas instaladas simultáneamente usando una funcionalidad de múltiples redes y ajustar las condiciones del proceso, tales como la velocidad de transferencia de calor a los viales, basándose en la sonda más caliente o basándose en un análisis espacial de lecturas de toda la cámara, con el fin de mantener las condiciones óptimas. El sistema también detectará para cada sensor un cambio rápido de temperatura asociado con el paso del frente de sublimación y ajustará el control del proceso basándose en la salida.

20 Otra aplicación identificada del sistema de detección del estado de un producto descrito en la presente es en aplicaciones farmacéuticas tales como aisladores ambientales donde la supervisión de la temperatura y la humedad dentro del sistema de barrera es fundamental. Los aisladores proporcionan un entorno completamente cerrado con circuitos de aire dedicados, donde las máquinas se pueden segregar, minimizando la intervención humana directa en el área de procesamiento. Actualmente no existen medios eficaces para medir la temperatura y la humedad con bajas resoluciones espaciales como se propone en la presente divulgación. El dispositivo de detección de temperatura/humedad inalámbrico descrito en la presente es útil en dichas aplicaciones, que operan a la presión atmosférica o cerca de ella (atmósfera +/- 25 Pa).

25 En particular, utilizando valores de calibración separados de un solo sensor capacitivo para temperatura y humedad, la temperatura y la humedad se pueden medir simultáneamente en un solo punto en el espacio. Se pueden promediar múltiples sensores en una agrupación para aumentar la precisión de la medición.

30 Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito en detalle diversas realizaciones que incorporan las enseñanzas de la presente invención, los expertos en la materia pueden idear fácilmente muchas otras realizaciones variadas que aún incorporan estas enseñanzas. La invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y disposición de los componentes de la realización ejemplar que se exponen en la descripción o se ilustran en los dibujos. La invención es susceptible de otras realizaciones y de ser puesta en práctica o llevada a cabo de diversas formas. Además, debe entenderse que la fraseología y la terminología usadas en el presente documento son para fines descriptivos y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y variaciones de los mismos en el presente documento pretende abarcar los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales. A menos que se especifique o se limite de otra manera, los términos "montado", "conectado", "soportado" y "acoplado" y sus variaciones se usan ampliamente y abarcan montajes, conexiones, soportes y acoplamientos directos e indirectos. Además, "conectado" y "acoplado" no se limitan a conexiones o acoplamientos físicos o mecánicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una unidad de medición del estado de un producto (201) para medir un perfil de temperatura y/o un perfil de humedad de un producto contenido en un vial de producto (220) que se procesa en una cámara de procesamiento farmacéutico aséptico, que comprende:
- una estructura de soporte (222) para situar en una abertura del vial de producto (220);
- 10 una única sonda alargada (226) soportada por la estructura de soporte (222) y que tiene una placa de circuito impreso (224) y una pluralidad de sensores de montaje en superficie (228) espaciados longitudinalmente en una agrupación lineal a lo largo de la única sonda alargada (226) en distancias incrementales desde la estructura de soporte, estando los sensores de montaje en superficie montados en la placa de circuito impreso;
- un procesador (227) soportado por la estructura de soporte y conectado para recibir mediciones desde la pluralidad de sensores.
- 15 2. La unidad de medición del estado de un producto de la reivindicación 1, que comprende además:
- una placa de recogida de energía de radiofrecuencia (266) conectada para alimentar el procesador usando una señal de alimentación inalámbrica recibida (264).
- 20 3. La unidad de medición del estado de un producto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un módulo de procesamiento de mediciones (230) configurado para convertir cada una de las mediciones tanto en una medición de temperatura como en una medición de humedad en una única ubicación en el espacio.
- 25 4. La unidad de medición del estado de un producto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los sensores de montaje en superficie (228) comprenden sensores capacitivos de montaje en superficie cerámicos; y/o en la que el procesador (227) está montado en la placa de circuito impreso (224).
5. La unidad de medición del estado de un producto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
- un transmisor de radio (225) para transmitir datos de medición a través de una red inalámbrica local.
- 30 6. La unidad de medición del estado de un producto de la reivindicación 5, en la que el procesador está configurado para transmitir un código de identificación único de la unidad de medición del estado de un producto a través de la red inalámbrica local;
- y/o en la que la unidad de medición del estado de un producto comprende además:
- 35 una antena de comunicaciones (266) conectada al procesador para transmitir los datos de medición a través de la red inalámbrica local.
- 40 7. La unidad de medición del estado de un producto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los sensores de montaje en superficie (228) están espaciados menos de 2 mm de sensores de montaje en superficie adyacentes a lo largo de la única sonda alargada (226); y/o en la que la pluralidad de sensores de montaje en superficie comprende más de 6 sensores.
- 45 8. Un método para liofilizar un producto que contiene un disolvente congelado, estando el producto en una pluralidad de viales (220, 250) que tienen aberturas de vial y están dispuestos en una cámara de liofilización, comprendiendo el método:
- someter (610) el producto a condiciones de proceso que provocan la sublimación del disolvente congelado,

caracterizado por que el método comprende además:

5 en un vial (220) de la pluralidad de viales (220, 250), mientras el producto se somete a las condiciones del proceso, medir (620) una ubicación de un frente de sublimación usando una agrupación lineal de sensores de temperatura y/o humedad (228) dispuestos a lo largo de una única sonda de medición alargada (222) que se extiende dentro del producto y que comprende una placa de circuito impreso (224), teniendo la agrupación un paso de menos de 2 mm, comprendiendo la agrupación lineal de sensores de temperatura y/o humedad sensores de montaje en superficie (228) montados en la placa de circuito impreso (224); y

controlar (630) las condiciones del proceso basándose en la ubicación medida del frente de sublimación.

10 9. El método de la reivindicación 8, que comprende además:

devolver (640) el producto a las condiciones ambientales; y

en el vial, mientras el producto se somete a las condiciones ambientales, medir (650) un perfil de humedad del producto usando la agrupación lineal de sensores de temperatura y/o humedad.

15 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el que la pluralidad de viales de producto está dispuesta en una pluralidad de estantes, teniendo cada estante individual un sistema de transferencia de calor ajustable individual para transferir calor desde el estante a los viales soportados por el estante, y en el que controlar las condiciones del proceso basándose en las ubicaciones medidas de los frentes de sublimación comprende además:

20 regular un sistema de transferencia de calor ajustable de un estante particular en el que se encuentra el vial basándose en la ubicación medida del frente de sublimación.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 y 10, que comprende además:

25 alimentar una unidad de medición del estado de un producto en el vial usando una señal de alimentación de radiofrecuencia inalámbrica (264);

y/o que comprende además:

transmitir datos de medición mediante un transmisor de comunicaciones inalámbricas en el vial.

30 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9, 10 y 11, en el que los sensores de temperatura y/o humedad son sensores de temperatura, comprendiendo el método además:

determinar la ubicación del frente de sublimación estimando un gradiente de temperatura del producto basándose en las mediciones de temperatura del producto.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende además:

35 estimar una velocidad de propagación del frente de sublimación basándose en mediciones repetidas.

14. Un sistema de procesamiento farmacéutico aséptico, que comprende:

un recinto aséptico para aislar asépticamente un interior del recinto respecto a la atmósfera ambiental;

aparatos de control ambiental conectados para controlar las condiciones en el interior del recinto aséptico; y

40 al menos una unidad de medición situada para medir la temperatura y la humedad en el interior del recinto aséptico y conectada para proporcionar mediciones al aparato de control ambiental, comprendiendo la al menos una unidad de medición una unidad de medición del estado de un producto (201) como se define en la reivindicación 1.

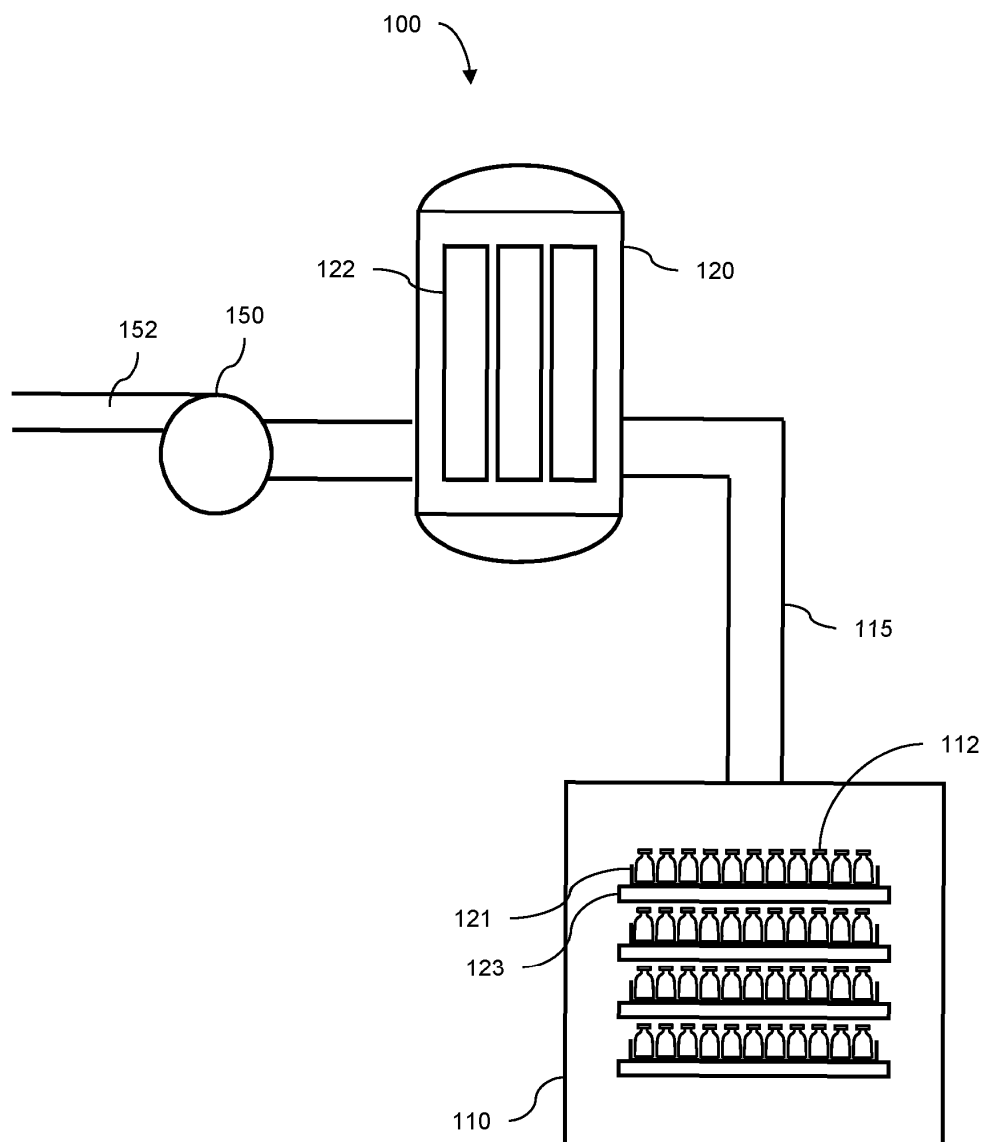


Fig. 1 (técnica anterior)

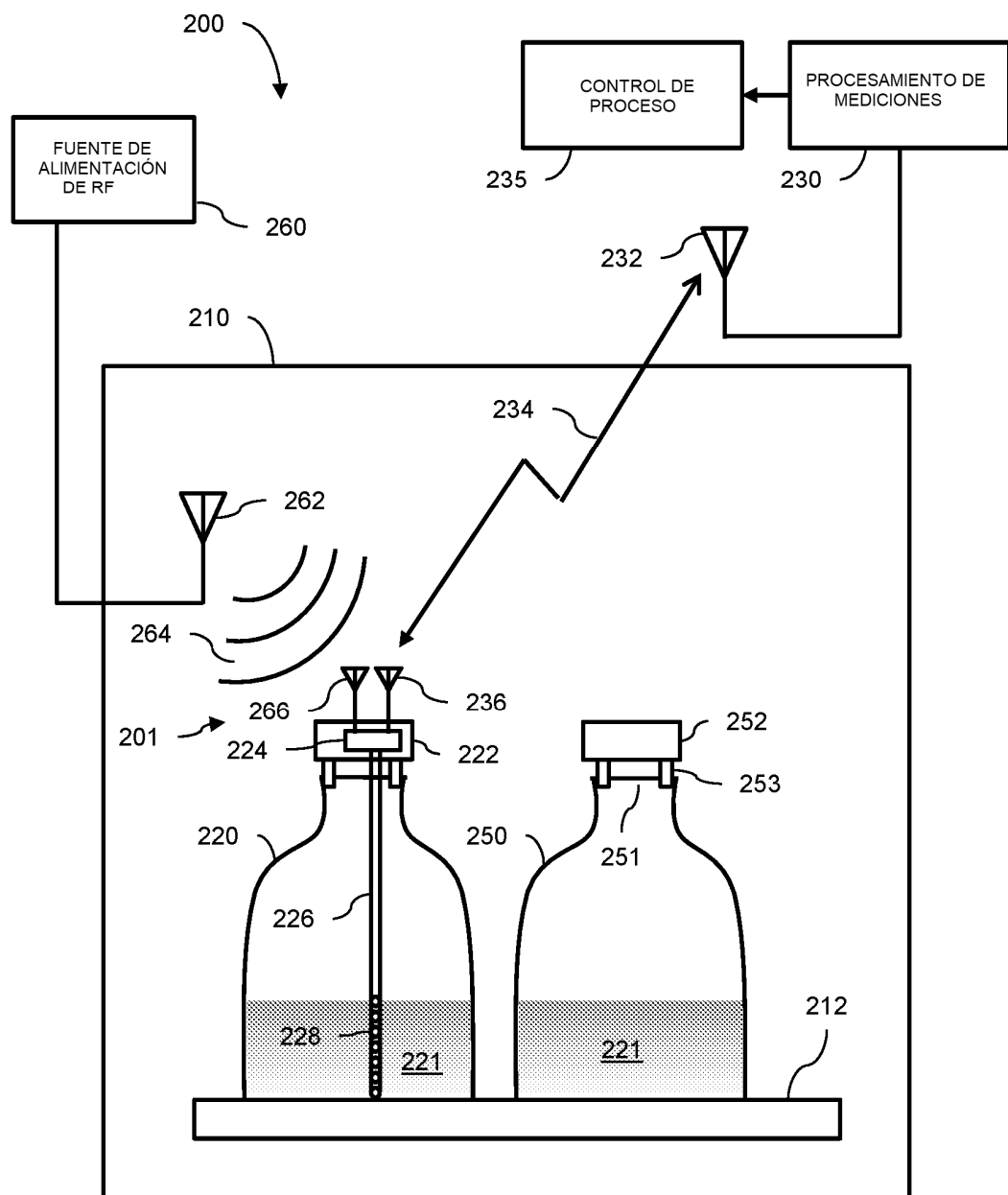


Fig. 2

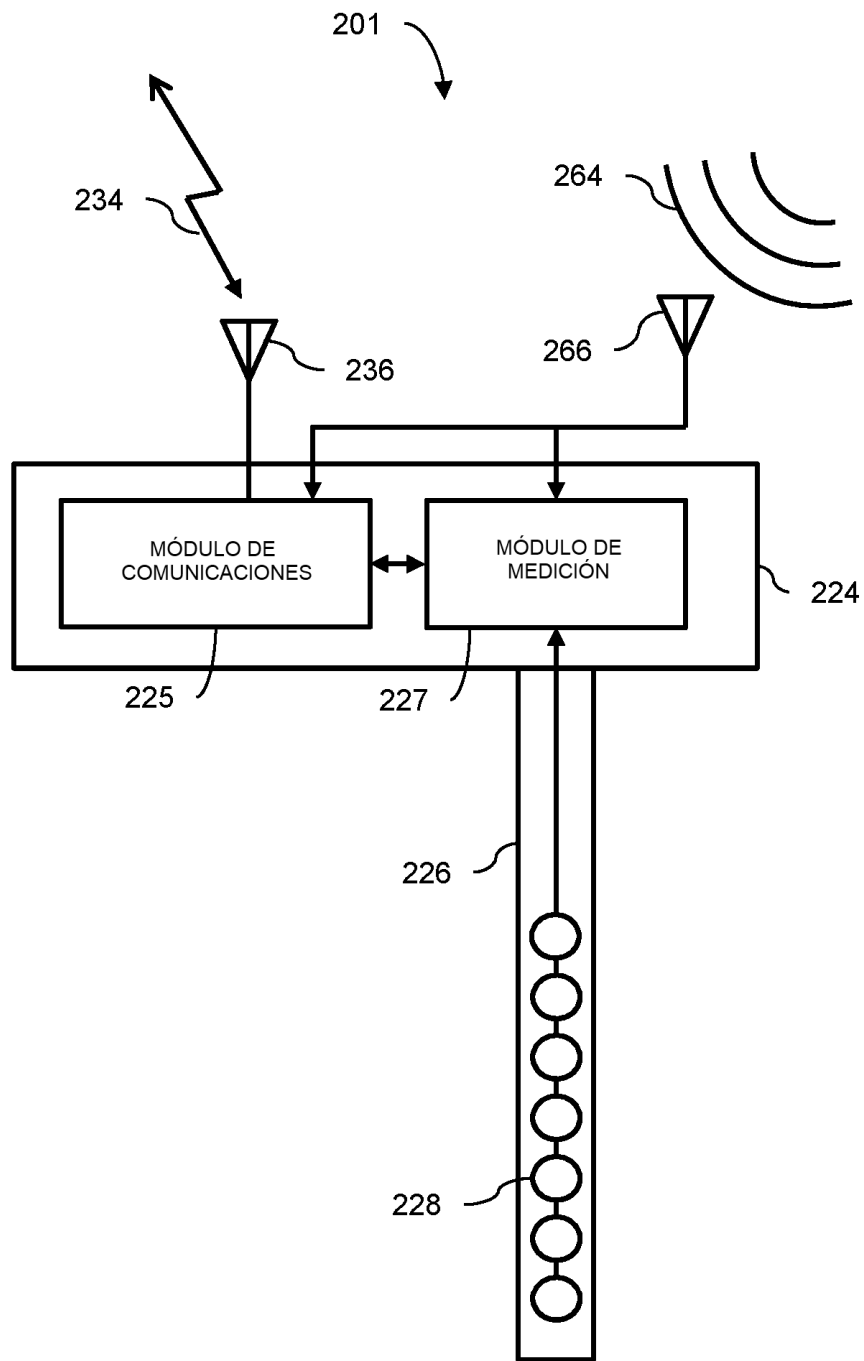


Fig. 3

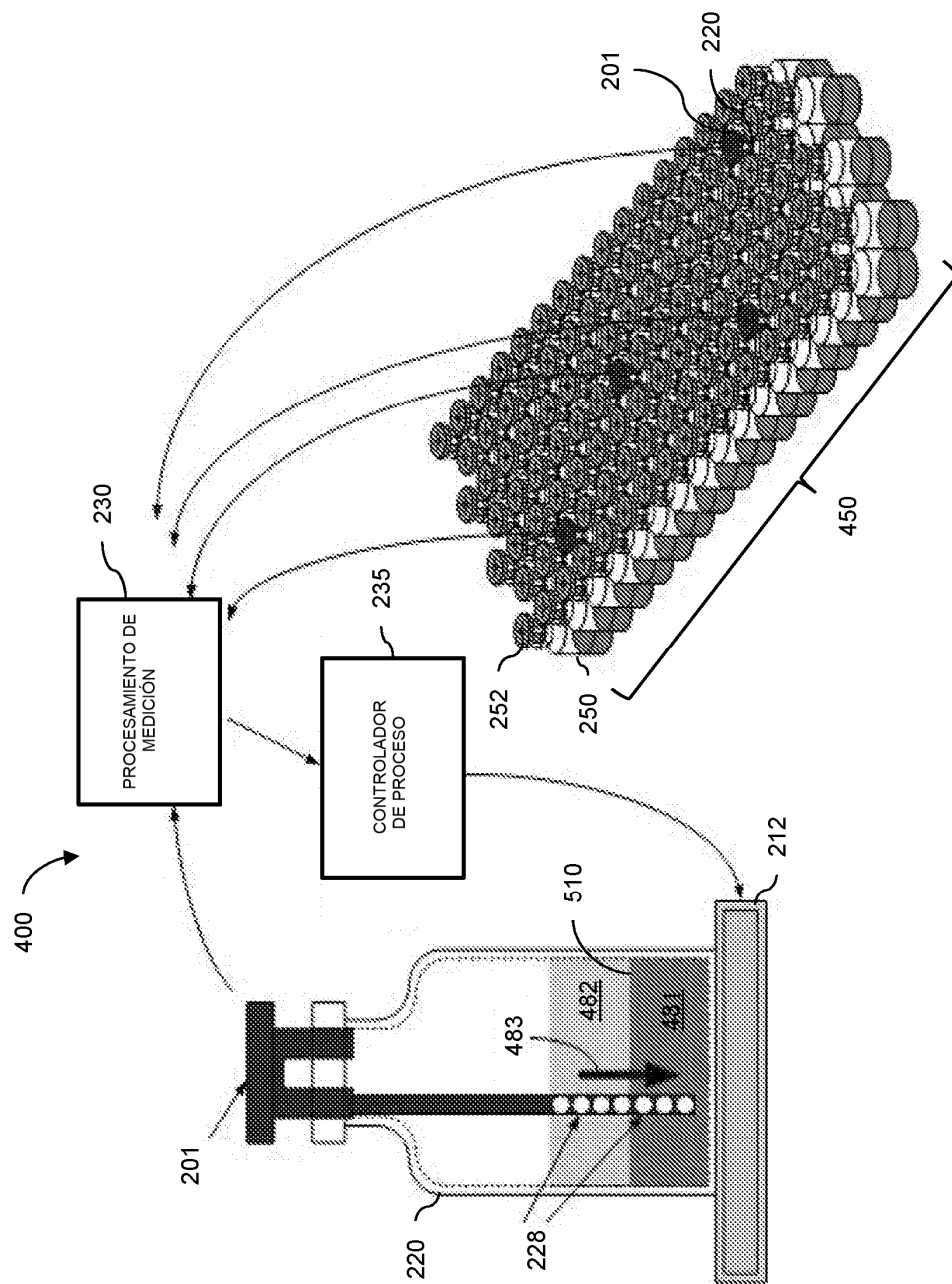


Fig. 4

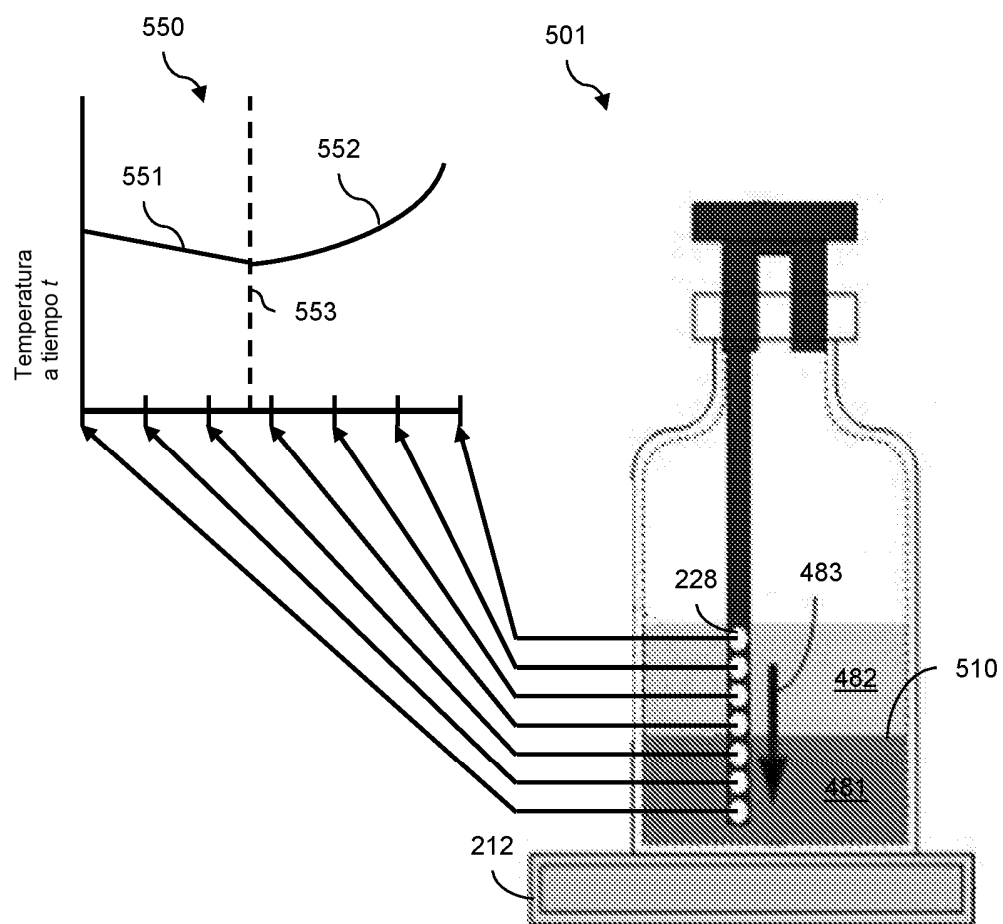


Fig. 5

Fig. 6

