



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0914202-9 B1



(22) Data do Depósito: 16/06/2009

(45) Data de Concessão: 03/12/2019

(54) Título: DISPOSITIVO PARA LIOFILIZAÇÃO EM SÉRIE

(51) Int.Cl.: F26B 5/06.

(30) Prioridade Unionista: 19/06/2008 DE 10 2008 030 269.4.

(73) Titular(es): ARZNEIMITTEL GMBH APOTHEKER VETTER & CO. RAVENSBURG.

(72) Inventor(es): FRANK BÖTTGER; MARTIN HÄUPTLE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009004312 de 16/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/153017 de 23/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/12/2010

(57) Resumo: DISPOSITIVO PARA LIOFILIZAÇÃO EM SÉRIE A presente invenção apresenta um equipamento para a , liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos medicinais ocos, com um dispositivo de liofilização e pelo menos uma câmara (9), sendo que a pelo menos uma câmara (9) pode registrar imagens de pelo menos uma solução farmacêutica destinada para a liofilização, e sendo que o dispositivo se destaca pelo fato de que as imagens podem ser usadas para dirigir e/ou controlar o processo de liofilização.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"EQUIPAMENTO PARA LIOFILIZAÇÃO EM SÉRIE"

A presente invenção refere-se a um equipamento para a
liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos
5 ocos medicinais, de acordo com o preâmbulo da reivindicação
1. A presente invenção também se refere a um processo para
o monitoramento e/ou controle da liofilização em série de
soluções farmacêuticas em corpos ocos medicinais com as
características do preâmbulo da reivindicação 18.

10 Equipamentos para a liofilização em série de soluções
farmacêuticas em corpos ocos medicinais são conhecidos. O
processo de liofilização, por motivos da viabilidade
econômica, ocorre em uma faixa de temperatura máxima
possível, onde, porém, não pode haver um início de
15 descongelamento ou perda de estrutura da matriz do produto
congelado. Para garantir que a temperatura do produto
permaneça abaixo de um valor limite, definido em função da
substância destinada à liofilização, usualmente inserem-se
no produto sensores de temperatura que servem para uma
20 caracterização e um controle do ciclo de liofilização. A
desvantagem disso é que os sensores, em virtude da sua
capacidade de calor finita, podem influenciar o decurso de
temperatura ou distorcer a taxa de secagem. Por esta razão,
processos de liofilização frequentemente são dimensionados

de tal modo que seja mantida uma margem de segurança suficiente quanto à temperatura. Isto significa que o processo é executado a uma temperatura desnecessariamente baixa, fato este que produz uma taxa de secagem reduzida.

5 Em virtude disso, em muitos casos, o processo leva um tempo consideravelmente maior do que seria necessário se pudesse trabalhar em uma faixa de temperatura máxima possível. O risco da ultrapassagem de um certo valor limite da temperatura está no fato de que o bolo formado pela

10 substância destinada à liofilização pode implodir quando alternadamente a atmosfera da câmara de liofilização se torna úmida demais ou a temperatura do material a ser liofilizado se torna quente demais. Com isso, ambos os parâmetros do processo (precisamente umidade da atmosfera

15 na câmara de liofilização e a temperatura do produto) são relacionados através da pressão do vapor de saturação da substância destinada à liofilização. A fim de evitar um colapso do bolo, é importante, portanto, antes do início de uma liofilização em série, definir parâmetros de processo

20 que garantam um sucesso duradouro do processo. Estes parâmetros de processo são, por exemplo, a temperatura do produto ou a temperatura dos pisos da estante da câmara de liofilização, a pressão reinante na câmara de liofilização, a umidade da atmosfera dentro da câmara de liofilização, e

o decurso cronológico desses parâmetros durante todo o processo, e não por último, também a duração total do processo. É lógico que os valores a serem ajustados, no caso dependem respectivamente da substância concreta, destinada à liofilização. Se for preciso desenvolver um ciclo de liofilização para uma substância para a qual ainda não existem experiências com a liofilização, os parâmetros relevantes precisam ser obtidos na base de experimentos. Para este fim podem ser previstos dispositivos de liofilização em miniatura que podem ser dispostos na bancada de amostras do microscópio. Com isso, o decurso da liofilização pode ser observado ou a olho nu ou com a ajuda de uma câmera através da óptica do microscópio e uma parede translúcida do dispositivo de liofilização em miniatura. Desse modo, na base do ensaio e erro pode ser verificado, de preferência em várias séries de testes, com quais parâmetros de processo um bolo do material liofilizado implode e sob quais se desenrola um processo bem sucedido. Os parâmetros de processo assim obtidos podem então ser transmitidos para a liofilização em série, especialmente na forma de parâmetros limite, preferencialmente levando em consideração uma margem de segurança, sendo que, com isso, por sua vez, para a caracterização e o controle do processo, são usados os sensores de temperatura acima

descritos. Porém, uma vez que estes (conforme mencionado) influenciam o próprio processo de modo indesejável, seria desejável ter uma possibilidade para a caracterização e o controle do processo que, por um lado, não necessite nenhum contato direto com o material a ser liofilizado, e por outro lado, também não exerça nenhuma influência indesejada sobre o próprio processo. Além disso, seria desejável que a nova possibilidade da caracterização do processo e o controle possibilitem um controle *online*, no sentido de que durante o processo de liofilização possam ser aproveitados critérios avaliáveis para o controle ou a regulação dos parâmetros de processo, de modo que os parâmetros do processo possam sempre ser mantidos na melhor faixa possível, sem a necessidade de consultar os parâmetros limite anteriormente obtidos em experimentos separados de maneira dispendiosa e complicada.

Por essa razão, a presente invenção tem o objetivo de fornecer um equipamento que seja capaz de observar, caracterizar, controlar e/ou dirigir o ciclo de liofilização, sem poder entrar em contato direto com o material a ser liofilizado ou de influenciar o processo de modo não desejado. Além disso, deverá ser possível controlar e/ou dirigir e/ou regular *online* os parâmetros do processo com a ajuda de critérios que podem ser avaliados

durante o ciclo de liofilização, de modo que não será necessário consultar parâmetros limite anteriormente obtidos em experimentos separados independentes, podendo manter os parâmetros do processo sempre em uma faixa
5 otimizada.

O objetivo colocado para a presente invenção é solucionada por meio de um equipamento com as características da reivindicação 1. O equipamento compreende um dispositivo de liofilização e pelo menos uma
10 câmera, sendo que pelo menos uma câmera registra imagens de pelo menos uma solução farmacêutica destinada à liofilização. Ela se destaca pelo fato de que as imagens podem ser usadas para controlar e/ou dirigir o processo de liofilização. As imagens registradas pela câmera não são
15 usadas em primeiro lugar para posteriormente poder atribuir o sucesso ou insucesso do processo a uma seleção de determinados parâmetros do processo, pelo contrario, elas são consultadas, para poder controlar e/ou dirigir ativamente o decurso do processo. Isto significa que
20 durante todo o processo podem ser registradas imagens da substância a ser liofilizada, as quais podem ser avaliadas no sentido da possibilidade de haver um colapso do material liofilizado, ou como o material se desenvolverá durante o processo. Por exemplo, uma pessoa examinadora pode

monitorar as imagens em um monitor e eventualmente interferir no processo a fim de regular ou controlar. Para este fim, a pessoa examinadora pode variar os parâmetros do processo, tais como pressão, temperatura, umidade na atmosfera da câmara de liofilização, os momentos e as durações das diversas fases do processo, diretamente durante a liofilização, e adaptá-los às observações obtidas das imagens. Portanto, é possível realizar uma observação *online* da liofilização. Dessa forma, os parâmetros do processo podem ser aproximados ao limite físico definido pelas propriedades do produto. Por exemplo, pode se selecionar uma temperatura do produto máxima possível, onde o tempo de secagem seja claramente mais curto do que o selecionado em equipamentos convencionais, que é determinado por uma margem de segurança. Em particular, deixa de ser necessário obter os parâmetros limite em experimentos anteriores independentes, que então seriam observados levando em consideração uma margem de segurança. Em vez disso, o estado do material de liofilização, verificado com a ajuda das imagens registradas da substância destinada à liofilização, é consultado como critério para o controle do processo, de modo que será possível sem o conhecimento anterior de parâmetros limite experimentais, conduzir o processo durante toda sua duração

na proximidade do limite das possibilidades físicas. Dessa forma, o processo de secagem torna-se claramente mais econômico, pois por unidade de tempo pode ser liofilizada uma quantidade de substância maior e porque ensaios anteriores dispendiosos para a determinação de parâmetros limite podem ser dispensados. Ao mesmo tempo minimiza-se o risco de prejudicar o produto.

Também é preferido um equipamento que se caracteriza pelo fato de que é previsto um dispositivo de avaliação que avalia as imagens. Nesse exemplo de execução não é necessário que uma pessoa examinadora observe o processo de liofilização. Em vez disso, pode ser previsto um dispositivo de avaliação que monitora e avalia as imagens fornecidas através da pelo menos uma câmera, por exemplo, por meio de um programa de avaliação de imagens.

Nesse contexto, é também preferido um equipamento onde o dispositivo de avaliação serve para alterar parâmetros do processo de liofilização. O dispositivo de avaliação procede a uma avaliação das imagens fornecidas pela pelo menos uma câmera com a ajuda de um programa de avaliação de imagens e dessa forma julga, se possivelmente parâmetros do processo de secagem precisam ser alterados a fim de garantir a qualidade de produto desejada. Se isto for o caso, o dispositivo de avaliação pode providenciar uma

alteração apropriada dos parâmetros do processo, de modo que estes novamente estejam dentro de uma faixa de valores que garante a qualidade de produto desejada.

Também é preferido um equipamento onde, com a ajuda da
5 avaliação das imagens, o dispositivo de avaliação pode enviar sinais a uma unidade de controle do dispositivo de liofilização e onde na base desses sinais os parâmetros do processo de liofilização podem ser alterados. Nesse exemplo de execução, adicionalmente ao dispositivo de avaliação é
10 previsto também uma unidade de controle que controla o dispositivo de liofilização ou o processo de liofilização. O dispositivo de avaliação avalia as imagens da substância destinada à liofilização, enviadas pela pelo menos uma câmara e, com isso, faz uma avaliação das imagens. Na base
15 dessa avaliação, sinais podem ser enviados pelo dispositivo de avaliação para a unidade de controle, estes disparam uma alteração dos parâmetros do processo de liofilização. Desse modo, pretende-se garantir que os parâmetros do processo sempre estejam em uma faixa de valores que garanta uma
20 qualidade de produto desejada.

Outras concretizações vantajosas são evidenciadas nas reivindicações dependentes.

A presente invenção também tem o objetivo de criar um processo que permite um controle e/ou comando da

liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos
occos medicinais, sem que com isso precise ser estabelecido
um contato direto com as substâncias destinadas à
liofilização ou que o processo seja influenciado de modo
5 indesejado no contexto do equipamento usado no escopo do
processo. Além disso, o processo também deve possibilitar
um controle e/ou regulação *online* do processo de
liofilização, fazendo com que o processo seja sempre
conduzido perto do limite do fisicamente possível. Com a
10 ajuda de critérios que podem ser avaliados durante o
processo de liofilização deve ser possível um controle ou
regulação dos parâmetros do processo sem que seja
necessário recorrer a parâmetros limite obtidos
anteriormente em séries de testes dispendiosos, levando em
15 consideração uma margem de segurança.

Esso objetivo da presente invenção é alcançado com a
ajuda de um processo com as características da
reivindicação 18. No caso, em especial é usado um
equipamento como definido na reivindicação 1 e mais
20 detalhadamente descrito pelas reivindicações dependentes
relacionadas. São previstos um dispositivo de liofilização
e pelo menos uma câmera, a pelo menos uma câmera registra
imagens de pelo menos uma solução farmacêutica destinada à
liofilização. O processo destaca-se pelo fato de que essas

imagens são aproveitadas para o controle e/ou comando do processo de liofilização. Isto pode ocorrer, por exemplo, pelo fato de que uma pessoa examinadora monitora as imagens em um monitor durante o processo, e eventualmente providencia uma alteração dos parâmetros do processo. A avaliação ou o julgamento das imagens registradas pela pelo menos uma câmera fornece critérios, com cuja ajuda é possível um controle *online* do processo de liofilização. O estado do material a ser liofilizado pode ser observado a qualquer momento do processo, fazendo com que os parâmetros do processo possam ser mantidos perto do limite do fisicamente possível. Com isso, já não é mais necessário recorrer a parâmetros limite obtidos anteriormente em séries de testes complexos, levando em consideração uma margem de segurança, mas o controle *online* óptico permite um controle ou regulação dinâmica do processo de liofilização, exclusivamente na base do estado momentâneo do material liofilizado, averiguado opticamente.

Também é preferido um processo no qual as imagens são avaliadas por meio de um dispositivo de avaliação. Com isso, as imagens não precisam ser avaliadas por uma pessoa examinadora, mas elas são avaliadas preferencialmente com o auxílio de um software, por um programa de processamento de imagens, e avaliadas visando à qualidade de produto a ser

garantida.

Com isso também é preferido um processo no qual, por meio do dispositivo de avaliação, os parâmetros do processo de liofilização podem ser alterados. Portanto, na base da
5 avaliação das imagens fornecidas pela pelo menos uma câmera, os parâmetros do processo de liofilização podem ser adaptados de tal modo que uma qualidade desejada do produto é garantida.

Por fim, também é preferido um processo onde, com a
10 ajuda da avaliação das imagens, o dispositivo de avaliação envia sinais para uma unidade de controle do dispositivo de liofilização, em cuja base os parâmetros do processo de liofilização são alterados. As imagens fornecidas pela pelo menos uma câmera são avaliadas pelo dispositivo de
15 avaliação e são avaliadas especialmente no que se refere à qualidade deseje do produto, e na base dessa avaliação são enviados sinais do dispositivo de avaliação para uma unidade de controle do dispositivo de liofilização, que servem para alterar os parâmetros do processo de
20 liofilização de modo que possa ser mantida uma qualidade desejada do produto.

A seguir, a presente invenção é explicada detalhadamente com a ajuda do desenho.

A figura 1 mostra de maneira esquematizada o interior

1 de um equipamento para a liofilização em série de
soluções farmacêuticas em corpos ociosos medicinais. A título
de exemplo, são indicados três pisos de estante 3, 3' e 3''
que, de preferência, podem ser temperados para, por um
5 lado, no início do processo de liofilização poder se
congelar as substâncias destinadas para a liofilização no
interior 1 e, por outro lado, para durante o processo de
liofilização poder introduzir nos corpos ociosos medicinais e,
por conseguinte, nas substâncias, a quantidade de calor
10 necessária para a sublimação do solvente. Nos pisos de
estante 3, 3' e 3'' estão dispostos corpos ociosos medicinais,
no presente caso executados como frascos 5. Estas contêm
uma substância 7 destinada à liofilização. Aqui é prevista
uma câmara 9 que, a título de exemplo, está disposta no
15 piso de estante 3' do meio e que pode registrar imagens de
pelo menos uma das soluções farmacêuticas ou substâncias 7
destinadas à liofilização.

No exemplo de execução mostrado, somente uma câmara 9
é prevista no piso de estante do meio 3'. Se os parâmetros
20 do processo apresentam os mesmos valores em qualquer lugar
do interior 1, a princípio, é suficiente observar um frasco
5 com uma substância 7 com a ajuda da câmara 9. Mas também
podem ser previstas várias câmaras 9 que registram imagens
do frasco 5 observado e da substância 7 observada a partir

de várias direções. Desse modo, pode ser garantido que a substância 7 congelada não comece a descongelar localmente em um lado que não é observado pela câmera 9.

Uma vez que tipicamente os parâmetros do processo
5 variam pelo menos um pouco nos diversos pisos de estante 3,
3' e 3'', pode ser apropriado colocar em cada um dos pisos
de estante 3, 3' e 3'' pelo menos uma câmera 9 que registra
imagens de pelo menos um frasco 5 com uma substância 7.
Dessa forma é garantido que o processo de liofilização em
10 todos os pisos de estante 3, 3' e 3'' seja controlado
uniformemente e eventualmente possa ser dirigido. Nesse
caso, não é possível que os parâmetros do processo em um
dos pisos de estante 3, 3' e 3'', que é observado por meio
de uma câmera 9, ainda se encontrem em uma faixa de valor
15 otimizada, ao passo que em um piso de estante 3, 3' e 3''
já se desviaram da faixa de valores otimizadas, de modo que
a qualidade desejada do produto já não pode mais ser
garantida. É lógico que também é possível, que várias
câmeras 9 registrem imagens de vários frascos 5 com
20 substâncias 7. Com isso, as câmeras 9 podem estar dispostas
de tal modo que imagens de um ou vários frascos 5 e
substâncias 7 sejam registradas de várias direções.

A câmera 9 pode ser uma câmera analógica, uma câmera digital, uma macro-câmera, de preferência, câmera com

macro-objetiva, ou uma webcam. De preferência, as imagens fornecidas pela pelo menos uma câmera 9 são registradas e avaliadas eletronicamente. Isto é possível de um modo especialmente simples se a câmera 9 for uma câmera digital.

5 Preferencialmente, a câmera 9 é uma câmera em miniatura, de modo que tem uma demanda de espaço pequena, ocupando pouco espaço no interior 1, deixando o mesmo à disposição para os corpos ociosos medicinais.

De preferência, a câmera 9 é disparada em intervalos, 10 mas também poderá registrar em operação permanente sequências de imagens, isto é, filmes. Porém, é vantajoso não operar a câmera 9 em operação permanente, e sim, mandar registrar as imagens em intervalos. Nesse caso, o aquecimento causado pela operação da câmera 9 é claramente 15 menor, de modo que o calor liberado pela mesma para dentro do interior 1 é minimizada. Os momentos para o registro das imagens podem ser sincronizados com parâmetros relevantes do processo. Assim sendo, pode ser previsto que, por exemplo, um aumento da pressão no interior 1 causa o 20 disparar de pelo menos uma câmera 9. Naturalmente, também podem ser consultados outros parâmetros do processo para determinar o momento para o registro de imagens da câmera. Por outro lado, também é possível registrar as imagens em intervalos fixos ou também variáveis, sendo que o comando

do registro da imagem pode ser integrado em uma unidade de controle do equipamento de liofilização. Mas também é possível que uma pessoa examinadora dispare o registro de imagens em intervalos regulares ou de acordo com a demanda,
5 a fim de poder avaliar as mesmas.

Tipicamente, nenhum dispositivo de iluminação é previsto no interior 1 de uma câmara de liofilização que permite uma iluminação dos corpos ociosos medicinais durante o processo. Se para o registro das imagens por meio da pelo
10 menos uma câmara 9 deverá ser aproveitada a parte visível do espectro eletromagnético, um dispositivo de iluminação precisa ser disposto no interior 1, de modo que haja luz suficiente para poder registrar as imagens desejadas. Este dispositivo de iluminação, de preferência, é dimensionado
15 como fonte de luz fria a fim de influenciar o mínimo possível a temperatura do interior 1.

De preferência, a câmara 9 contém o dispositivo de iluminação. Isto tem a vantagem de que o dispositivo de iluminação pode ser de tal modo ligado à câmara 9 que
20 sempre ilumine precisamente a área que a câmara registra. É especialmente vantajoso que o dispositivo de iluminação seja integrado na pelo menos uma câmara 9. Desse modo, pode ser realizado um tipo de construção especialmente compacto.

No contexto do uso de uma câmara 9, pode ser

problemático, pois no caso de uma redução da pressão no interior 1, substâncias escapam em forma de gás do material da câmara 9, produzindo uma elevação da pressão no interior 1. Se a câmara 9 tiver uma taxa de escape de gás alta, pode
5 acontecer que a bomba que serve para a evacuação do interior 1 não consiga bombear para fora a carga de gás que se forma. Com isso, não somente uma remoção do gás dos materiais da câmara que possivelmente compreendem material sintético é problemática, mas sim também a formação de
10 chamadas fugas virtuais, sendo que, por exemplo, através de junções aparafusadas na parede externa da câmara 9, o gás do interior da câmara 9 pode difundir-se para fora muito lentamente, fato este que causa um aumento permanente da pressão no interior 1. Pois, tipicamente pode demorar muito
15 até que a pressão seja equilibrada através de tais fugas virtuais. Além disso, pode ser problemático quando a câmara 9 apresenta no seu interior uma pressão maior do que a atmosfera externa. Isso poderia até danificar a câmara. Por esta razão pode ser apropriado dispor a câmara 9 em uma
20 caixa 11, a qual abriga a mesma, de preferência, cercando-a à prova de vácuo. No interior da caixa 11 pode prevalecer uma pressão normal, ao passo que a pressão no interior 1 da câmara de liofilização não é influenciada. Desse modo, por um lado, a câmara é poupada, por outro lado não haverá

nenhuma influência agindo sobre a pressão no interior 1. É lógico que a caixa 11 precisa ser à prova de vácuo para este fim.

Mais acima já foi mencionado que a câmara 9 pode
5 esquentar-se durante a operação. A fim de não dissipar este calor para a atmosfera no interior 1 pode ser previsto que a pelo menos uma câmara 9 seja executada de modo termicamente isolado. De preferência, também a caixa 11 à prova de vácuo que abriga a câmara 9 pode ser termicamente
10 isolada.

Se a liofilização precisar ocorrer sob condições estéreis, é muito vantajoso que a pelo menos uma câmara 9 e/ou a pelo menos uma caixa à prova de vácuo tenha uma densidade de partículas baixa. Além disso, é preferido que
15 a pelo menos uma câmara 9 e/ou a pelo menos uma caixa 11 estanque(m) o vácuo e seja(m) esterilizável(is). Neste contexto é especialmente vantajoso que a caixa 11 e/ou a câmara 9 não sejam dispostas em um dos pisos de estante 3, 3' e 3'', e sim diretamente em um suporte que abriga os
20 corpos ociosos medicinais ou os frascos 5, por exemplo, por meio de cliques. Nesse caso, a câmara 9 ou a caixa 11 podem permanecer juntas com o suporte durante todo o processo de esterilização e envasamento ou processo de liofilização, de modo que respectivamente pelo menos uma câmara 9 ou uma

caixa 11 pode ser firmemente conjugada a um suporte e, a princípio, não precisa ser separada do mesmo. É especialmente vantajoso quando a transmissão de dados e/ou energia para a câmera 9 sejam conduzidas sem fio. Assim sendo, os suportes a princípio podem ser manuseados do mesmo modo, como se nenhuma câmera 9 fosse ligada ao suporte. A câmera 9 pode ser equipada, por exemplo, com uma antena para a transmissão de dados sem fio, e com uma bateria para o abastecimento com energia. Para isso também pode ser usado um acumulador. Por outro lado, também pode ser previsto um trecho de transmissão indutivo que transmite tanto energia quanto dados de uma fonte externa para a câmera 9 ou em direção oposta. Também um trecho de transmissão óptica é possível.

Uma caixa 11 pode alojar várias câmeras 9, mas também pode ser conjugada a cada câmera 9 uma caixa 11 própria.

A pelo menos uma câmera 9 também pode ser realizada como um sistema endoscópico, que pode ser inserido, por exemplo, em um frasco 5. Desse modo, a câmera 9 pode ser aproximada especialmente perto da substância 7 destinada para a liofilização, a fim de poder registrar, por exemplo, imagens especialmente ricas em detalhes da substância 7. Por outro lado, tal sistema endoscópico também pode servir para introduzir um condutor de luz através de uma passagem

para o interior 1 da câmara de liofilização, através do qual as imagens do interior 1 podem ser transmitidas para uma câmara externa. A câmara 9, nesse caso, pode estar disposta completamente fora do interior 1 e precisa atender a exigências menores no que se refere à estanqueidade do vácuo, densidade de partículas ou esterilidade. Também podem ser distribuídos vários condutores de luz no interior 1 que saem do interior 1 através de aberturas e que são seletivamente conjugados a diversas câmeras 9 ou a uma única câmara 9. Se estiver prevista uma única câmara 9, então esta pode ser ligada a um dispositivo que, em ciclos, pode alternar entre as informações de imagem fornecidas pelos diversos condutores de luz, de modo que a câmara 9 possa registrar no interior 1, em momentos diferentes, imagens de diferentes pontos ou de diversas direções. Outra vantagem de tais condutores de luz é o fato de que estes no interior 1 ocupam especialmente pouco espaço, de modo que sobre mais espaço para corpos ociosos medicinais.

Se a pelo menos uma câmara 9 estiver disposta no interior 1 da câmara de liofilização, de preferência, é realizada de tal modo que pode ser usada em uma faixa de temperatura entre -60°C até $+60^{\circ}\text{C}$. Isto garante a capacidade de funcionamento da câmara 9 durante todo o processo.

A pelo menos uma câmera 9 pode ser realizada de tal modo que ela não usa a faixa não visível do espectro eletromagnético para o registro de imagens. Para tal, ela precisa ser sensível nessa faixa. A câmera 9 pode registrar, por exemplo, imagens de calor, se for sensível para a parte infravermelha do espectro eletromagnético. Isto pode ser vantajoso, pois desse modo pode se dispensar um dispositivo de iluminação, por outro lado, a temperatura do produto da substância pode ser mostrada por meio de cores falsas. Desse modo obtém-se uma informação complementar à estrutura da substância 7, captando-se o decurso de temperatura em dependência do lugar dentro da substância 7.

As imagens tiradas pela pelo menos uma câmera 9 de pelo menos uma solução farmacêutica ou substância 7 destinada para a liofilização precisam ser aproveitáveis para o comando e/ou controle do processo de liofilização. Para tal pode ser previsto que uma pessoa examinadora avalie as imagens e eventualmente ajuste os parâmetros do processo, tais como, por exemplo, a temperatura, a pressão, a umidade ou o decurso cronológico desses parâmetros durante o processo, ou também ajusta a duração do processo inteiro aos reconhecimentos obtidos por meio das imagens. Por outro lado, pode ser previsto um dispositivo de

avaliação que avalia as imagens, por exemplo, com a ajuda de um programa de avaliação de imagens, e as julga principalmente no quesito de uma qualidade desejada do produto. Na base dessa avaliação ou julgamento, podem então ser levadas a cabo alterações dos parâmetros do processo de 5 liofilização, de preferência, de maneira automatizada. Para esta finalidade, o dispositivo de avaliação pode, na base da avaliação ou do julgamento das imagens, enviar sinais a uma unidade de controle do dispositivo de liofilização que 10 é apropriada para alterar os parâmetros do processo de liofilização de tal modo que seja alcançada uma qualidade desejada do produto. A unidade de controle também pode assumir a função de estabelecer o ritmo para o registro de imagens por meio de pelo menos uma câmera 9. Com isso, os 15 registros também podem ser disparados por alterações nos parâmetros do processo.

A seguir será explicado detalhadamente o processo para o controle e/ou comando da liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos ociosos medicinais. No 20 interior 1 de um dispositivo de liofilização são introduzidos corpos ociosos medicinais, por exemplo, frascos 5 contendo soluções farmacêuticas ou substâncias 7 destinadas para a liofilização. Pelo menos uma câmera registra imagens de pelo menos um dos frascos 5 ou

substâncias 7 que são consultadas para o controlar e/ou dirigir o processo de liofilização. Conforme já foi descrito acima, para tal pode ser encarregada uma pessoa examinadora ou um dispositivo de avaliação que preferencialmente compreende um programa de avaliação de 5 imagens. A pessoa examinadora ou o dispositivo de avaliação controlam com a ajuda das imagens o decurso ou o progresso do processo de liofilização, eventualmente interferindo nele com a alteração de parâmetros do processo. Para tal é 10 necessário avaliar as imagens feitas pela pelo menos uma câmara 9 quanto à qualidade desejada do produto. Em dependência dessa avaliação, os parâmetros do processo de liofilização podem eventualmente ser alterados. De maneira especialmente vantajosa, com a ajuda da avaliação das 15 imagens, sinais são enviados do dispositivo de avaliação para uma unidade de controle do dispositivo de liofilização em cuja base os parâmetros do processo de liofilização eventualmente são alterados.

Depois de tudo isso fica evidente que com a ajuda do 20 dispositivo de acordo com a presente invenção ou do processo de acordo com a presente invenção se torna possível uma operação de um dispositivo de liofilização em uma faixa mais alta possível de temperatura. Também outros parâmetros podem ser aproximados ao limite físico definido

pelas propriedades de produto. Isto traz tempos de secagem encurtados e, por conseguinte, uma viabilidade econômica maior do processo de liofilização, sendo que ao mesmo é diminuído o risco de uma qualidade de produto reduzida. O
5 dispositivo e o processo funcionam sem contato com as soluções farmacêuticas destinadas para a liofilização e não geram influência indesejada do processo. Além disso, o dispositivo e o processo possibilitam um controle *online* de todo o processo, fazendo com que todo o processo não apenas
10 seja controlável, e sim, também dirigível. Além disso, séries de testes anteriores separadas e dispendiosas para a determinação dos parâmetros limite podem ser dispensadas, pois critérios na forma de imagens de uma câmera para o controle, comando e/ou a regulação do processo
15 exclusivamente avaliáveis durante o processo de liofilização são consultados. Este controle *online* produz no final uma qualidade de produto reproduzível e constantemente alta, de modo que também uma parte de refugo pode ser reduzida claramente.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos medicinais ociosos, compreendendo

- um dispositivo de liofilização e
- pelo menos uma câmera (9),

em que imagens de pelo menos uma solução farmacêutica a ser liofilizada pode ser gravada por pelo menos uma câmera (9), em que as imagens podem ser usadas para controlar e/ou monitorar o processo de liofilização, **caracterizado pelo** fato de que a câmera (9) é colocada dentro de um interior (1) da unidade de liofilização que pode ser evacuada.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que uma unidade de avaliação é fornecida, a qual avalia as imagens.

3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que a unidade de avaliação é usada para alterar parâmetros do processo de liofilização.

4. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que baseado na avaliação das imagens, sinais podem ser enviados da unidade de avaliação para um dispositivo de controle da unidade de liofilização,

e em cuja base desses sinais os parâmetros do processo de liofilização podem ser alterados.

5. Dispositivo, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmera (9) é uma câmera analógica, uma câmera digital, uma marco-câmera ou uma webcam.

6. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que é fornecida uma unidade de iluminação, de preferência, uma fonte de luz fria.

7. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmera (9) inclui a unidade de iluminação.

8. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que a unidade de iluminação é integrada em pelo menos uma câmera (9).

9. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma caixa (11) de estanque ao vácuo é fornecida, que abriga pelo menos uma câmera (9) e preferencialmente fecha de modo estanque ao vácuo.

10. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que pelo

menos uma câmara (9) pode ser usada em uma faixa de temperatura entre - 60°C e 60°C.

11. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmara (9) e/ou pelo menos uma caixa (11) de estanque ao vácuo apresentam uma densidade de partículas baixa.

12. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmara (9) e/ou pelo menos uma caixa (11) de estanque ao vácuo é termicamente isolada.

13. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmara (9) e/ou pelo menos uma caixa (11) de estanque ao vácuo pode ser esterilizada.

14. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmara (9) e/ou pelo menos uma caixa (11) de estanque ao vácuo pode ser fixada em um suporte para abrigar os corpos ocos medicinais.

15. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** fato de que várias câmeras (9) podem registrar imagens de pelo menos uma solução farmacêutica de diversas direções.

16. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** fato de que a pelo menos uma câmera (9) é executada como um sistema endoscópico.

17. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos uma câmera (9) é sensível na faixa não visível do espectro eletromagnético.

18. Processo para monitorar e/ou controlar a liofilização em série de soluções farmacêuticas em corpos ociosos medicinais, em particular usando um dispositivo conforme descrito nas reivindicações 1 a 17, em que a unidade de liofilização e pelo menos uma câmera (9) é fornecida, em que pelo menos uma câmera (9) grava imagens de pelo menos uma solução farmacêutica destinada para a liofilização, em que essas imagens são usadas para controlar e/ou monitorar o processo de liofilização, **caracterizado pelo** fato de que a câmera (9) está disposta dentro de um interior (1) da unidade de liofilização que pode ser evacuada, e grava imagens dentro do interior (1) que pode ser evacuado.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado pelo** fato de que as imagens são avaliadas com uma unidade de avaliação.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que os parâmetros do processo de liofilização são alterados usando a unidade de avaliação.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo** fato de que, baseado na avaliação das imagens, sinais são enviados da unidade de avaliação a um dispositivo de controle da unidade de liofilização, em cuja base os parâmetros do processo de liofilização são alterados.

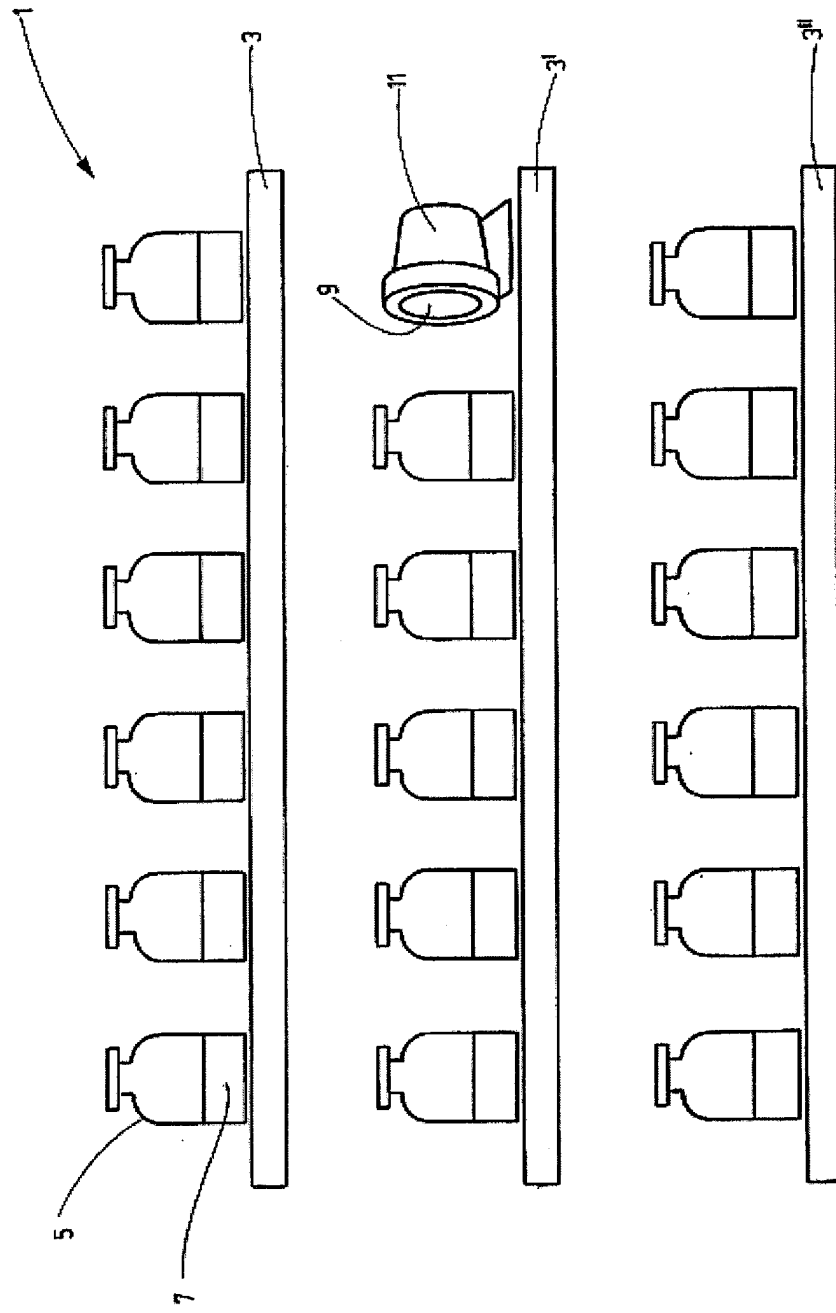


FIGURA 1