



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação*: PT 812411 E

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 6)
F26B005/06 A

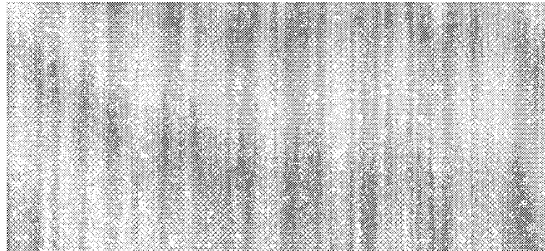
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito</i>: 1996.03.14</p> <p>(30) <i>Prioridade</i>: 1995.03.18 GB 9505523</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido</i>: 1997.12.17</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão</i>: 2001.05.16</p>	<p>(73) <i>Titular(es)</i>: WELLCOME FOUNDATION LIMITED, THE GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN GB</p> <p>(72) <i>Inventor(es)</i>: DOMINIC MICHAEL ANTHONY OUGHTON GB PHILIP RUSSELL JAMES SMITH GB DONALD BRUCE ATHERTON MACMICHAEL GB</p> <p>(74) <i>Mandatário(s)</i>: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe*: PROCESSO E APARELHO PARA LIOFILIZAÇÃO

(57) *Resumo*:

PROCESSO E APARELHO PARA LIOFILIZAÇÃO



DESCRIÇÃO

"PROCESSO E APARELHO PARA LIOFILIZAÇÃO"

A presente invenção relaciona-se com um processo em contínuo ou semi-contínuo para efectuar a liofilização de material líquido em recipientes, e com um aparelho para realizar o processo. Este processo é particularmente vantajoso para secagem por congelação de produtos farmacêuticos.

A secagem por congelação ou liofilização é geralmente utilizada para aumentar a estabilidade e portanto o tempo de armazenagem de materiais. Como tal é particularmente útil quando um material é conhecido por ser instável ou menos estável em solução aquosa, tal como é frequentemente o caso de materiais farmacêuticos.

Na sua forma mais simples a liofilização consiste em congelar o material aquoso num frasco e depois submeter o material a vácuo e secagem.

O método convencional de liofilização consiste em carregar suportes com frascos em prateleiras refrigeradas numa câmara de liofilização selada. A temperatura da prateleira é então reduzida para congelar o produto. No final do período de congelação, o material aquoso fica congelado na forma de um depósito no fundo do frasco. A pressão na câmara é então reduzida e simultaneamente as prateleiras são aquecidas fazendo com que a água congelada sublime deixando um depósito liofilizado no fundo do frasco (Figura 4A). O ciclo total de liofilização normalmente pode levar desde 20 até 60 horas, dependendo do produto e do tamanho do frasco.

f l a

As desvantagens deste método convencional são as seguintes:

- a) o tempo que leva a liofilizar um produto;
- b) o processo de liofilização é descontínuo, em vez de contínuo;
- c) excepto em instalações automatizadas muito sofisticadas, tem de haver necessariamente operadores humanos para carregar os tabuleiros com frascos na câmara de liofilização, o que deixa o produto aberto à contaminação;
- d) o processo tem um consumo intensivo de energia quando se toma em consideração o consumo de energia da sala limpa;
- e) o aparelho de liofilização é muito caro e ocupa uma área grande de espaço, que é necessariamente muito caro porque tem que ser mantido limpo ou estéril a um padrão elevado;
- f) os frascos são submetidos a diversas operações de manuseamento descontínuo tais como enchimento em linha a alta velocidade, transferência para mesas de apoio, e transferência de e para os tabuleiros.

Estas operações põem os frascos em risco de dano ou de contaminação, criam partículas na área limpa, e necessitam da supervisão de um operador.

A Patente Europeia EP-A-0048194 descreve um método de "congelamento em película" ("shell-freezing") de material tal que o produto liofilizado resultante forma um revestimento ou "película" relativamente fina dentro do frasco. Neste método, o material aquoso é colocado num frasco que então se faz rodar lentamente sobre o seu lado num banho de congelamento. O produto

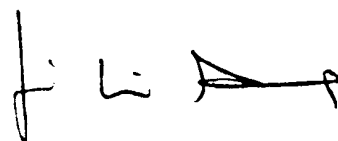
f l A

congelado em forma de película é então colocado numa câmara de liofilização convencional e seco durante um ciclo de seis horas (página 7).

Contudo, embora este método alegadamente resulte num material "congelado em película", a distribuição pode ser não-uniforme. Também podem ser ainda necessários tempos de liofilização relativamente longos. O método rotativo acima referido também sofre de outras desvantagens, incluindo:

1. limita a quantidade de líquido que pode ser colocada no frasco uma vez que acima de um certo limite algum líquido derramaria;
2. em qualquer caso existe o risco de derrame durante o processo de rotação;
3. a rotação num refrigerante líquido pode resultar em contaminação pelo refrigerante;
4. esse processo de rotação pode resultar num revestimento menos uniforme (originando um tempo de secagem mais longo); e
5. um processo de rotação pode resultar num tempo de congelação mais longo (em comparação com a presente invenção).

A Patente U.S. N° 3952541 descreve um aparelho para congelação de uma suspensão ou solução aquosa que compreende um tanque refrigerado que tem pelo menos uma placa, que suporta os materiais a serem congelados, montada num eixo para rodar a cerca de 10 até 20 revoluções por minuto em torno da base do tanque. O tanque é ajustável para se inclinar a (por exemplo) um ângulo de 45°, e uma ventoinha montada no interior do tecto do tanque sopra ar frio em torno do tanque refrigerado. Uma vez



congelado o produto, aparentemente os frascos teriam de ser transferidos para uma câmara de secagem separada, durante aproximadamente 11 1/2 horas. O ciclo completo de liofilização leva 12 horas e o produto obtido tem internamente uma forma parabolóide côncava.

As desvantagens deste processo são que o tempo ainda é longo (12 horas), o processo tem de ser realizado em descontínuo e não é capaz de processar uma grande quantidade de frascos. Além disso, quando se transfere o produto aberto congelado do tanque refrigerado para a câmara de secagem, aparentemente tem de haver o contacto de um operador humano e o produto tem de ser mantido numa fase de congelação até ser transferido.

A Patente Britânica N^o 784784 descreve um processo de liofilização em que recipientes contendo material líquido são submetidos a uma força centrífuga a um vácuo baixo. O vácuo baixo provoca a libertação da água e o efeito de centrifugação ajuda a suprimir a formação de bolhas e de espuma à medida que o líquido entra em ebulição a pressão reduzida. Tanto este passo como o passo de secagem envolvem submeter o recipiente a operações traumáticas que podem causar partículas na área limpa do processo, e perturbar o produto final.

O DE-C-967120 relaciona-se com um processo liofilização em contínuo. Cada frasco é transportado numa cápsula guia onde é feito rodar rapidamente em condições de vácuo para congelar a substância no frasco. Em seguida a cápsula guia liberta o frasco para o interior de uma câmara de secagem e volta para ir buscar outro frasco. A câmara de secagem é composta por uma conduta sinuosa longa aquecida na qual os frascos rodam por acção da gravidade de forma confinante. As desvantagens deste processo, no entanto, são em primeiro lugar que os frascos são submetidos a um trajecto muito traumático na câmara de secagem e vão de encontro uns aos outros gerando partículas contaminantes e perturbando o produto congelado. Em segundo lugar, a

f. l. A

produtividade do processo é limitada na medida em que na câmara de secagem só pode entrar um frasco de cada vez quando sai um outro frasco. Em terceiro lugar, uma vez que as cápsulas guia são continuamente recicladas, podem constituir uma fonte de contaminação.

No US-A-3203108, um líquido num frasco é congelado na forma de uma película pela rotação do frasco a alta velocidade. No entanto, o sistema de aquecimento para secagem do produto está ligado à centrifugadora. Deste modo tanto a operação de congelação como a de secagem têm lugar na mesma câmara o que limita a produtividade do processo.

No FR-A-1259207 um frasco contendo um líquido é rapidamente rodado sob vácuo, e o líquido é congelado na forma de uma película. Não é referido como ou onde é que o produto é seco subsequentemente.

No US-A-3195547 faz-se rodar rapidamente um frasco contido num banho de líquido de congelação congelando assim o líquido no frasco como uma película. Não é referido como ou onde o produto é seco subsequentemente.

No US-A-244512 uma série de recipientes com material congelado na forma de película são introduzidos em câmaras de secagem que emitem radiação infravermelha para secar a película de material congelado. As câmaras de secagem estão contidas num secador e o processo é um processo em descontínuo uma vez que o todo o secador tem de ser carregado e descarregado após a secagem. Isto limita a produtividade do secador.

Processos de liofilização adicionais estão descritos nas Patentes Britânicas N^os 1199285 e 1370683, e na Patente U.S. N^o 3769717.

f. l. A

É um objecto da presente invenção evitar ou mitigar pelo menos algumas das desvantagens anteriormente referidas.

É outro objecto da presente invenção proporcionar um processo e um aparelho de liofilização com tempos de ciclo mais curtos do que os processos e aparelhos do estado da técnica anteriormente referidos.

É ainda objecto adicional da invenção proporcionar um aparelho de liofilização que pode ser alojado num espaço menor do que o aparelho de liofilização convencional e preferencialmente também abolir a necessidade do contacto de um operador humano em partes críticas do processo de modo a minimizar a contaminação humana do produto.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é proporcionado um processo em contínuo ou semi-contínuo para realizar a liofilização de material líquido num recipiente em que os recipientes são carregados num extremo do processo e transportados automaticamente através das várias fases até serem submetidos a condições de secagem sob vácuo, sendo o referido processo caracterizado por compreender os passos de:

- a) carregar armações ou suportes com recipientes a serem cheios, de tal modo que os referidos recipientes sejam mantidos separados em locais individuais nas armações ou suportes;
- b) lavar os recipientes e armações ou suportes com os referidos recipientes em posição invertida de modo que a água da lavagem escorra destes;
- c) esterilizar os recipientes e armações ou suportes;
- d) encher os recipientes com o material líquido a ser congelado;

- e) fazer rodar os recipientes contendo o material líquido a ser congelado a uma velocidade não inferior à necessária para manter o líquido numa película de espessura substancialmente uniforme de encontro às paredes internas do recipiente por acção da força centrífuga enquanto se submete o líquido a condições de congelação suficientes para congelar o material na forma da referida película, em que os recipientes são removidos das armações ou suportes e são feitos rodar fora das armações ou suportes e após um tempo pré-determinado para completar a congelação a rotação é parada e os recipientes são devolvidos às armações ou suportes; e
- f) transportar as armações ou suportes com os recipientes contendo o material congelado mantidos em locais individuais para o interior e através de uma câmara de secagem sob vácuo para secar o material congelado.

Preferencialmente faz-se rodar os frascos em torno dos seus eixos enquanto são mantidos na posição substancialmente horizontal. Isto ajuda a conseguir uma distribuição uniforme de líquido em torno do interior do recipiente.

O aparelho para realizar o processo do primeiro aspecto da invenção, constitui o segundo aspecto da invenção. Em conformidade é proporcionado um aparelho para liofilização em contínuo ou semi-contínuo de um material líquido contido num recipiente esterilizado de tal modo que o referido material líquido forma uma película de espessura substancialmente uniforme nas paredes internas do referido recipiente e em que os recipientes carregados num extremo do processo são transportados automaticamente através das várias fases até e incluindo serem submetidos a condições de secagem sob vácuo; caracterizado por o referido aparelho compreender: armações ou suportes que incluem locais individuais para colocação dos recipientes de tal modo que são mantidos separados; um depurador para lavar e um

f. l. A

esterilizador para esterilizar os recipientes, e armações ou suportes; um meio rotativo para segurar, remover os recipientes das armações ou suportes e recolocar os recipientes nas armações ou suportes, e para segurar um recipiente e fazer rodar o referido recipiente em torno do seu eixo longitudinal a alta velocidade de modo a manter o material líquido contra as paredes internas do recipiente pela força centrífuga; um meio de enchimento para introduzir o material líquido dentro do recipiente; um meio de congelação para congelar o líquido na forma de uma película de espessura substancialmente uniforme contra as paredes internas do recipiente; uma câmara de secagem sob vácuo contendo um meio de aquecimento; e um meio de transporte para transportar as armações ou suportes que seguram os recipientes contendo o material congelado para o interior e através da câmara de secagem sob vácuo, e para transportar as armações ou suportes subsequentes carregados com recipientes em posição para enchimento e congelação.

Por meio de segurar, significa-se um meio para segurar firmemente o recipiente enquanto é rodado em torno do seu eixo longitudinal.

Preferencialmente o material líquido é aquoso. Por material aquoso significa-se soluções aquosas, suspensões ou outras semelhantes preferencialmente de produtos farmacêuticos tais como antibióticos, vacinas, fármacos químicos orgânicos, enzimas ou plasma. Contudo, a invenção pode ser utilizada para liofilizar material dissolvido ou suspenso num solvente diferente de água.

Por espessura substancialmente uniforme de película significa-se que a espessura varia menos do que cerca de 5% da espessura média desde a extremidade superior até à extremidade inferior do recipiente. Com isto pretende-se incluir a espessura média da película medida num ponto médio entre quaisquer saliências ou depressões locais à superfície da película

causados por exemplo por interações dinâmicas de fluidos entre o líquido e gás de congelação durante o processo de congelação.

A invenção (quanto ao primeiro e segundo aspectos) pode ser aplicada a recipientes grandes de material líquido, mas preferencialmente os recipientes são frascos ou outros recipientes pequenos, tais como com cerca de 10 até 40 mm de diâmetro e uma pluralidade destes frascos é cheia e congelada simultaneamente. Este é o tipo de recipiente utilizado na indústria farmacêutica para conter pelo menos uma dose unitária de fármaco. O fármaco é então reconstituído com água antes da administração ao doente.

A uniformidade da espessura da película é uma função do ângulo do recipiente e da velocidade da rotação. É preferido fazer rodar o recipiente até cerca de 45° em relação à horizontal, mais preferencialmente numa posição substancialmente horizontal.

Quando o material líquido é introduzido no recipiente enquanto este está a rodar simultaneamente substancialmente próximo da horizontal (ou até a cerca de 45° da horizontal), obtem-se uma película de produto congelado substancialmente sem produto na base do recipiente. Parece ser esta a primeira vez que foi conseguido este tipo de película.

A velocidade de rotação do recipiente deve ser controlada para manter o material líquido numa película sobre as paredes internas do recipiente pela acção da força centrífuga. Se a velocidade da rotação for muito baixa o material líquido não se manterá como uma película nas paredes do recipiente. A velocidade da rotação é um considerando de concepção dependendo da densidade do material líquido a ser congelado e do tamanho do recipiente e preferencialmente é de cerca de 2500 até 3500 revoluções por minuto. Tipicamente será de cerca de 3000

f. l. A

revoluções por minuto para um frasco com cerca de 10 até 40 mm de diâmetro.

Também se verificou que se o material líquido é com vantagem introduzido no recipiente ao mesmo tempo que este está simultaneamente a girar num ângulo na ou próximo da horizontal, então pode ser introduzida uma quantidade maior de material. Isto é, se for introduzida uma quantidade de "enchimento" superior à normal quando o recipiente está estacionário e na horizontal, derramar-se-á algum material. Isto tem menos probabilidade de acontecer se o recipiente estiver a rodar ao mesmo tempo que é cheio.

O material líquido é congelado na forma de uma película submetendo-o a condições de congelação. Numa forma de realização preferida da invenção isto é realizado injectando um caudal controlado de um gás inerte de congelação tal como azoto dentro do recipiente ao mesmo tempo que se faz rodar o recipiente. O caudal do gás de congelação é controlado no sentido de que se for injectado a uma pressão excessivamente elevada pode perturbar a película de material aquoso ou pode fazer com que transborde.

A injeção de gás de congelação no interior do recipiente em rotação tem a vantagem de acelerar o passo de congelação. Contudo, também se poderia fazer circular o gás de congelação em torno do exterior do recipiente, mas com esse processo é importante minimizar os pontos de contacto entre o meio de fixação e as paredes externas do recipiente de modo a minimizar o isolamento do material líquido por esse contacto.

O método da presente invenção é prontamente adequado para incorporação num processo de liofilização em contínuo ou semi-contínuo. Nesse processo os recipientes são mantidos em armações ou suportes e são movimentados automaticamente através das

várias fases até e incluindo serem submetidos a condições de liofilização.

Um processo para a realização da liofilização de acordo com o primeiro aspecto da invenção inclui preferencialmente os passos adicionais seguintes:

- h) rolar os recipientes; e
- i) descarregar os recipientes das armações ou suportes e opcionalmente capsular e etiquetar os recipientes.

Nos passos a) a c) e opcionalmente nos passos f) a h), os recipientes podem ser opcionalmente mantidos numa posição invertida, e.g. nas armações ou suportes. Os recipientes têm de estar invertidos no passo b) de forma a que a água da lavagem escorra. Além disso, numa forma de realização preferida da invenção em que os recipientes são seguros pela base e é injectado gás através dos seus colos abertos, então ter os recipientes já invertidos no passo c) elimina um passo adicional de manuseamento.

Será prontamente entendido que os recipientes podem ser descarregados antes de serem rolhados.

A vantagem de aquecer o recipiente radialmente para dentro a partir do meio de aquecimento é que o tempo do ciclo de secagem é grandemente reduzido em comparação com métodos de secagem convencionais. Aqui a base do recipiente é aquecida, tal como numa prateleira aquecida, e a transferência de calor é feita axialmente para cima através das paredes de vidro do recipiente. Isto provoca um diferencial de temperatura ao longo do comprimento das paredes do recipiente, causando assim uma "frente de secagem" no material congelado como uma película. Como resultado o tempo do ciclo de secagem é de aproximadamente

f. l. A

30 horas para material congelado tapado em comparação com um tempo de ciclo de secagem de 3 horas de acordo com a invenção.

Preferencialmente o meio de aquecimento está muito próximo da parede do recipiente, tal como 5 mm ou menos, com vantagem 3 mm ou menos. Numa forma de realização preferida da invenção (blocos de aquecimento) a distância entre a parede do recipiente e o meio de aquecimento é de cerca de 1 mm.

Também preferencialmente o meio de aquecimento estende-se em torno de substancialmente toda a circunferência do recipiente, e com vantagem estende-se substancialmente até a mesma altura que a película. Numa forma de realização particularmente preferida o meio de aquecimento inclui uma câmara de aquecimento dentro da qual é acolhido o recipiente.

Uma vez que o tempo de secagem é grandemente reduzido, a produtividade do liofilizador é aumentada. Portanto pode ser conseguida uma capacidade de produção semelhante com um liofilizador muito mais pequeno do que o utilizado convencionalmente.

Assim como consequência do tempo de congelação reduzido conseguido pela invenção juntamente com o tempo de secagem reduzido da invenção, a capacidade de produção do aparelho de liofilização convencional pode ser conseguida com aparelho muito mais pequeno de acordo com a invenção. De facto o aparelho da invenção pode ser móvel, ao passo que aparelhos de liofilização convencionais são excessivamente grandes e volumosos para serem móveis. Com todos os aspectos da invenção utilizados em conjunto, também pode ser concebido um processo automatizado em contínuo ou semi-contínuo com contacto mínimo ou nulo por um operador humano. Neste aspecto o meio de transporte é preferencialmente a disposição de rolos aqui descrita adiante. O suporte também é preferencialmente com a concepção definida no aspecto seguinte da invenção.

f l a

De acordo com outra forma de realização da invenção é proporcionado um suporte compreendendo um tabuleiro com uma superfície superior e inferior e com aberturas de localização equidistantes que se estendem por todo o tabuleiro para alojar os colos dos frascos, definindo cada conjunto de pelo menos três aberturas de localização uma área entre elas em que foi talhada uma abertura para um caudal de ar, e uma ou mais saliências adjacentes a cada abertura que traçam a circunferência da base de um recipiente em torno do eixo vertical da abertura de localização para formar uma flange na qual o recipiente pode ser colocado em posição vertical.

Preferencialmente as aberturas de localização estão dispostas em filas e colunas e cada conjunto de quatro aberturas de localização define substancialmente os cantos de um quadrado, em que é proporcionada uma abertura para um caudal de ar.

A invenção será agora descrita por meio de exemplos com referência aos desenhos seguintes, em que:

a Figura 1 é uma vista lateral esquemática transversal que ilustra a série de passos realizados no processo de liofilização em contínuo da invenção, incluindo o enchimento e a congelação de material aquoso num frasco transportado num suporte e a secagem do material;

a Figura 2 é uma vista lateral esquemática transversal que ilustra outra forma de realização do processo da invenção;

a Figura 3 é uma vista perspectiva em planta e lateral do aparelho ilustrado esquematicamente na Figura 1;

a Figura 4A é uma vista em corte transversal através de um frasco tendo um suporte convencional de material liofilizado na sua base;

a Figura 4B é uma vista em corte transversal através de um frasco com uma película de material liofilizado nas paredes internas do frasco de acordo com a invenção;

a Figura 5 é uma vista de perspectiva em planta de um suporte utilizado no processo das Figuras 1 e 2;

a Figura 6 é uma vista em planta fragmentada que ilustra uma porção do canto de um suporte ilustrado na Figura 5;

a Figura 7 é uma vista em corte transversal através de uma porção do suporte das Figuras 5 e 6 mostrando porém um frasco em posição e uma secção de um transportador de rolos por baixo do suporte;

a Figura 8 é uma vista de perspectiva em planta e lateral de um aparelho automatizado incluindo um braço automatizado com pinças para realizar os passos D e E de enchimento e de congelação ilustrados nas Figuras 1 e 2 (i.e. na câmara de Enchimento-Rotação-Congelação (FSF));

a Figura 9 é uma vista lateral do meio transportador de rolos para transportar os suportes e os frascos através do processo;

a Figura 10 é uma vista em planta de parte do aparelho de enchimento e congelação ilustrado na Figura 8;

a Figura 11 é uma vista em corte transversal das pinças do braço (não ilustrado) da Figura 8;

a Figura 12 é uma vista lateral esquemática do braço e das pinças, mas mostrando adicionalmente um meio de transmissão para rotação das pinças;

a Figura 13 é uma vista em corte transversal esquemática de uma porção do braço e das pinças;

a Figura 14 é uma vista em corte transversal através de um frasco mostrando um injetor inserido no frasco;

a Figura 15 é uma vista em corte transversal longitudinal esquemática da câmara FSF ilustrada na Figura 8;

a Figura 16 é outra vista em planta esquemática de uma parte do aparelho de enchimento e congelação da Figura 8, mas mostrando adicionalmente um posto de verificação de peso;

a Figura 17 é uma vista em perspectiva em planta e lateral do aparelho de secagem automatizado para o passo de secagem (H e I) ilustrado na Figura 1;

a Figura 18 é uma vista em planta de um corte transversal através de uma porção de um bloco de aquecimento utilizado para secagem do material congelado nos frascos;

a Figura 19 é uma vista em planta de um corte transversal através de paredes de aquecimento que são uma forma de realização alternativa dos blocos da Figura 15 para secagem do material congelado nos frascos; e

a Figura 20 é uma vista em planta de um túnel de secagem sob vácuo que abriga o aparelho de secagem.

Com referência ao processo das Figuras 1 e 2, os passos de uma forma de realização do processo e aparelho da invenção são como se segue adiante:

Passo de Carregamento (A): Carrega-se frascos (1) invertidos num suporte (2), de tal forma que o colo de cada frasco fique localizado numa abertura (3) do suporte (2). Este passo de carregamento (A) tem lugar num ambiente não-estéril e os frascos (1) podem ser carregados manualmente ou automaticamente. Os frascos (1) são transportados através de

todo o processo no suporte (2), o qual por sua vez é transportado através de todo o processo num meio de transporte na forma de um transportador de rolos (não ilustrado nas Figuras 1 e 2, mas ilustrado na Figura 7). Isto é diferente de processos de liofilização anteriores em que os frascos são colocados soltos em tabuleiros de metal. Os suportes (2) concenidos especificadamente estão ilustrados mais particularmente nas Figuras 5 a 7.

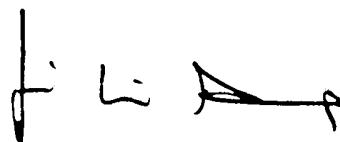
Passo de Lavagem (B) e Passo de Esterilização (C): Os frascos (1) são então lavados tanto interna como externamente pela injeção de solução de lavagem dentro dos frascos invertidos (1) através dos seus colos e por pulverização de solução de lavagem sobre a parte exterior dos frascos (1). Os frascos (1) são então esterilizados com ar quente (Passo C) por passagem numa câmara de esterilização (4 - ver Figura 3)) onde ar quente é soprado sobre os frascos (1). Os suportes esterilizados (2) cheios de frascos (1) são então levados pelo meio de transporte a uma secção de Enchimento-Rotação-Congelação (FSP) (5) onde têm lugar os passos de enchimento (D) e congelação (E). O aparelho para realizar estes passos está ilustrado mais particularmente nas Figuras 8 a 16.

Passo de Enchimento (D) e Passo de Congelação (E): Numa operação de enchimento e congelação, os frascos (1) e os suportes (2) entram na secção FSF (5) e deixa-se que arrefeçam até à temperatura interna da FSF (tipicamente cerca de -50°C). Os frascos (1) são retirados dos suportes (2) uma fila de cada vez (ou possivelmente duas filas de cada vez) sendo estes seguros por um braço robótico (não ilustrado nas Figuras 1 e 2) com uma pluralidade de meios de fixação rotativos na forma de pinça com garras múltiplas (6). Faz-se rodar frascos (1) até à horizontal e o braço robótico roda de 90° para o lado da câmara de FSF. Os frascos (1) são rapidamente rodados e cheios com a dose requerida de material aquoso, particularmente um material fármaco tal como uma vacina. Opcionalmente os frascos podem ser

primeiramente cheios e depois rodados, mas preferencialmente o enchimento ocorre simultaneamente com a rotação do frasco (1). A velocidade de rotação ou centrifugação não deve ser inferior à necessária para manter o material aquoso numa película (7) de espessura substancialmente uniforme contra as paredes internas do frasco (1). Os frascos (1) são então deslocados para injectores dos quais é soprado gás frio (tipicamente - azoto a cerca de -150°C) para expor o material aquoso em rotação a condições de congelação suficientes para congelar o material aquoso numa película (7). A película congelada (e mais tarde a película seca) terá uma espessura substancialmente uniforme - i.e. a espessura da película medida em qualquer posição ao longo do eixo do frasco não variará mais do que 5% desde que a espessura seja medida como a média entre quaisquer saliências ou depressões à superfície que possam resultar de dinâmica de fluidos durante o processo de congelação. Após um tempo pré-fixado para completar a congelação, a rotação é parada e os frascos (1) são recolocados no suporte (2). A temperatura do interior da área fechada é mantida suficientemente fria para que as películas não fundam.

Passo de Pesagem (F); Enquanto uma fila de frascos (1) está a ser cheia e congelada, outros frascos (1) são pesados por indexação do suporte (2) para frente e para trás sobre as pilhas de carga de pesagem (8 - Figura 1). Isto permite que todos os frascos (1) sejam pesados antes e depois do enchimento a fim de verificar que foi distribuída a dosagem correcta. As pilhas de carga de pesagem (8) estão ilustradas mais particularmente na Figura 16.

Inversão dos frascos (Passo G): Depois do enchimento e congelação, os frascos (1) são (opcionalmente) invertidos para a posição correcta (ver Figura 1). Isto é conseguido pegando nos frascos (1) (uma fila de cada vez) de um suporte (2) e transferindo-os para o suporte em frente. Um braço de transferência (9) com garras suficientes para uma fila de



frascos, segura os frascos (1) em torno do seu centro e roda de 180° em torno de um eixo horizontal através da direcção de movimento do suporte (2). Os frascos (1) são então libertados na posição correcta no suporte em frente (2). Este passo opcional exige que haja sempre o equivalente a um suporte vazio no processo, que é carregado no início da produção. No processo da Figura 2, este passo de inversão não ocorre e os frascos são carregados invertidos de volta ao suporte (2) antes de serem transportados para a secção de secagem do processo.

Túnel de Vácuo - Câmara de Ar de Entrada (Passo H): Uma vez congelado o material no frasco (1), está pronto para secagem. O suporte (2) entra numa câmara de ar (10a) entre a câmara de FSF (4) e uma câmara de liofilização (11). A porta exterior (12a) da câmara de ar (10a) fecha-se então e a pressão do ar é reduzida para a mesma que a da câmara de vácuo (11). A porta interior (13a) abre-se então e o suporte (2) entra na câmara de vácuo (11). A porta externa (12a) é então aberta pronta para o suporte seguinte (2).

Os suportes (2) no túnel de vácuo (11) são movimentados por um meio de transporte num movimento de indexação de um comprimento completo de um suporte de cada vez, tipicamente cada 10 minutos. Quando os suportes (2) tiverem sido indexados às novas estações descem blocos de aquecimento (14) sobre os frascos (1). Estes dirigem calor substancialmente radialmente para dentro para o frasco ao longo de substancialmente a totalidade da área superficial do material congelado como uma película (7) e deste modo fornece a energia para remover a água por sublimação e liofilizar o material (7). Imediatamente antes da indexação dos suportes (2) os blocos de aquecimento são elevados à sua primeira posição para permitir que o suporte (2) e os frascos (1) passem por baixo e movam o comprimento de um suporte (2) até ao bloco de aquecimento (14) seguinte. Os blocos de aquecimento (14) estão cada um deles regulados para uma temperatura diferente, dando assim o perfil de temperatura

necessário para conseguir as condições de secagem correctas para o material fármaco específico a ser manuseado. O material liofilizado em película (7) produzido de acordo com a invenção está ilustrado mais claramente na Figura 4B. O produto seco como um suporte convencional está ilustrado na Figura 4A.

No final do túnel de vácuo há uma segunda câmara de ar. Esta funciona de modo semelhante à câmara de ar de entrada, permitindo a saída dos frascos ao mesmo tempo que se mantém o vácuo no túnel principal.

Tamponamento (Passo J): Há duas opções para o tamponamento. Uma é realizar o tamponamento na câmara de ar de saída (10b). Neste caso as tampas (15) entrariam na câmara de ar (10a) à medida que sai um suporte (2). As tampas (15) seriam inseridas nos frascos (1) antes da abertura da porta exterior (12b); isto permite o tamponamento a qualquer pressão desejada e em qualquer gás seleccionado. A segunda opção é fazer o tamponamento depois da câmara de ar (10b) numa área de tamponamento estéril (16) (ver Figura 3). Aqui poderia ser utilizado equipamento convencional mas como resultado aumentaria o tamanho da área estéril (16).

Capsulação (Passo K): A capsulação com cápsulas (17) sobre as tampas (15) poderia utilizar equipamento corrente e ser realizada numa área limpa (mas não necessariamente estéril).

O processo de liofilização global é operado a partir de um posto de controlo central mais particularmente ilustrado na Figura 3.

As Figuras 5 a 7 mostram um suporte (2) utilizado para transportar os frascos (1) através de todo o processo de liofilização. O suporte (2) da Figura 5 compreende um tabuleiro (18) com uma superfície superior e inferior e com oito filas de oito aberturas de localização equidistantes (19) estendendo-se

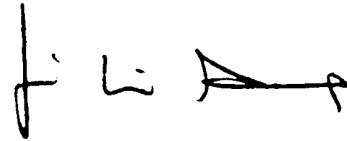
através de todo o tabuleiro (18) para alojar os colos dos frascos. Cada conjunto de quatro aberturas de localização (19) define os quatro cantos de um quadrado no qual foi cortada uma abertura (20) para um caudal de ar. Uma borda côncava (21) adjacente a cada abertura traça a circunferência da base de um frasco (1) em torno do eixo vertical da abertura de localização (19) para formar uma flange de localização (22) em que o frasco (1) pode ser colocado em posição vertical.

Os frascos (1) são preferencialmente mantidos numa posição invertida tal como ilustrado na Figura 7. Esta Figura também mostra que a superfície superior do colo do frasco preferencialmente não entra em contacto com o suporte (2) de modo que quaisquer partículas que possam ser produzidas por fricção entre o frasco (1) e o suporte (2) no ponto A não tenham probabilidade de contaminar o interior do frasco (1).

O frasco é apoiado sobre o seu colo no ponto B. Este desenho depende de o diâmetro do frasco (1) ser maior do que o diâmetro do colo do frasco.

A abertura de localização (19) no suporte (2) é preferencialmente acastelada tal como ilustrado na Figura 6. As acastelações (23) permitem que água seja injectada entre o frasco (1) e o suporte (2) durante o processo de lavagem para remover quaisquer partículas que possam ter ficado retidas neste espaço. A área aberta da abertura do caudal de ar (20) permite a passagem livre de ar através do suporte durante a esterilização com ar quente e para o fluxo laminar de ar frio na secção de FSF (5) (ver Figura 15).

Preferencialmente são proporcionados orifícios de localização (24) na direcção da borda externa do suporte para posicionamento exacto. Os orifícios são circulares num lado e alongados no outro lado para permitir uma localização de posição sem excesso de coerção.



Tal como ilustrado mais particularmente nas Figuras 8 e 9, o meio para transportar os suportes através do processo de liofilização compreende preferencialmente uma pluralidade de rolos paralelos (25) montados axialmente próximo de ambas as extremidades de eixos giratórios correspondentes (26) por sua vez estão suspensos entre dois suportes laterais paralelos longos (27). Com referência à Figura 7, cada rolo tem uma flange (28) que se estende para fora e circunferencialmente sobre a qual repousa e se movimenta o suporte. Também montado sobre o eixo giratório (26) adjacente ao rolo está uma roda dentada de engrenagem de transmissão (29). A parte inferior do suporte (2) tem um suporte com dentes (30) para engrenar nos dentes da engrenagem de transmissão (29) e indexar o suporte (2).

Ao longo de todo o processo o suporte (2) é apoiado numa série destes rolos (25), dos quais nem todos têm dentes de engrenagem. Além disso nem todos os dentes de accionamento se movimentarão ao mesmo tempo, dando deste modo uma indexação controlada do suporte através de todo o processo. Por exemplo dentro da câmara de FSF (5), o suporte (2) é preferencialmente indexado por uma fila de cada vez, tipicamente uma fila por minuto. Também se movimentará para trás e para frente de uma ou duas filas (tal como aqui descrito adiante) acima das células de verificação de pesagem (8). Na câmara de secagem (11), contudo o suporte (2) é preferencialmente indexado por um comprimento total do suporte de cada vez, um índice a cada 8 minutos por exemplo. Portanto os rolos na câmara de FSF (5) não estariam ligados directamente aos da câmara de secagem (11). Os rolos de transporte estão no entanto sincronizados quando necessário para proporcionar uma transferência suave entre secções de rolos diferentes.

A Figura 9 mostra uma vista lateral da montagem dos rolos de accionamento transportando suportes (2) através do processo. Mais particularmente, a figura representa o movimento da região de FSF (5) para a câmara de ar (10a) e a câmara de vácuo (11)

através das portas da câmara de ar (12a e 13). Para movimentar um suporte de região para região, cada conjunto de rolos precisa de ser conduzido independentemente. Os rolos (25) estão ligados entre si em grupos por eixos de accionamento (31,32,33) e são conduzidos por motores de accionamento independentes (34,25 e 36). Cada motor (34 a 36) tem a sua posição controlada por um computador central para proporcionar os movimentos necessários e para sincronizar o movimento entre grupos adjacentes durante a transferência do suporte de grupo para grupo.

A transferência de suporte (2) e frascos (1) através do processo na disposição preferida do transportador de rolos (25 a 36) da invenção tem várias vantagens para utilização particularmente num processo de liofilização em contínuo. Isto é especialmente assim em comparação com transmissões convencionais que podem ser por exemplo transportadores de leito plano, transportadores por correntes, outros tipos de transportadores ou tabuleiros tal como os utilizados em liofilização convencional. Estes são como se segue:

1. Não há contacto frasco-com-frasco. Isto reduz a quantidade de produção de partículas provocadas por fricção e reduz as possibilidades de fractura dos frascos.
2. O desenho do suporte é muito aberto para o processo de lavagem e esterilização. A lavagem é melhor porque é conhecida a exacta localização do frasco pelo que os jactos de lavagem podem ser direccionados a partes chave do frasco. Os espaços abertos do suporte permitem que o ar quente da esterilização passe livremente através do suporte.
3. A estrutura aberta também permite um bom caudal de ar na região de FSF onde é necessário um fluxo laminar de ar descendente a fim de manter níveis de partículas muito baixos na região dos frascos. A disposição dos rolos de

f l A

apoio é também limpa e simples e portanto ajuda o fluxo de ar.

4. Os próprios suportes e rolos constituem uma fonte fortemente reduzida de partículas em comparação com transportadores convencionais que tendem a ter uma grande quantidade de superfícies de fricção.
5. Uma vez que os suportes preferencialmente passam através de todo o processo (em vez de distâncias curtas de transportadores em cada secção) há apenas um mínimo de manipulação mecânica dos frascos. Não há necessidade de uma fase de manipulação de frascos entre o esterilizador e a câmara de FSF por exemplo, nem entre a câmara de FSF e a câmara de secagem.
6. Uma vez que os suportes preferencialmente passam através de todo o processo (em vez de distâncias curtas de transportadores em cada secção) são limpos repetidamente i.e. são limpos e esterilizados em cada passagem, ao passo que um transportador contido num qualquer elemento da máquina não seria limpo e conseqüentemente haveria a possibilidade de provocar contaminação frasco-para-frasco.
7. A natureza separada dos suportes permite que passem através das porta da câmara de ar à entrada e à saída do túnel. Isto é possível porque as portas (de correr) da câmara de ar podem estar localizadas entre dois rolos paralelos.
8. Uma vez que cada frasco está localizado no seu local individual no suporte, os frascos podem ser prontamente localizados quando necessário e.g. para segurar para o processo de FSF, para aquecer na câmara de secagem e para tamponar. O transporte convencional de frascos geralmente requer um mecanismo separado para alinhamento dos frascos antes das fases de manipulação.

9. Uma vez que cada frasco está localizado no seu local individual no suporte, pode ser individualmente acompanhado através do processo para fins de desenvolvimento ou para identificar um frasco em particular no caso de uma falha no processo tal como enchimento deficiente. Um frasco que é identificado pelo sistema de verificação de peso como sendo defeituoso, pode portanto ser subsequentemente recolhido em qualquer fase conveniente do processo.

Com referência à Figura 8, os suportes (2) e os frascos (1) são transportados através da câmara de FSF (5) na direcção da seta desde a sua extremidade posterior até à anterior e depois para dentro do túnel de secagem contínua sob vácuo (consistindo nas câmaras de ar (10a,10b) e câmara de secagem (11)).

Um manipulador robótico (37) está localizado de forma fixa na direcção da extremidade anterior do câmara de FSF (5) e ao longo do transportador de rolos (25 a 26).

Um braço (38) com uma pluralidade de meios de agarrar rotativos equidistantes (39) estende-se perpendicularmente desde a extremidade superior do manipulador robótico (37) e é por ele controlado.

Um posto de enchimento (40) e de congelação (41) estão ambos localizados na câmara (5) ao longo do transportador de rolos (25 a 36) e para trás do manipulador robótico (37). O posto de enchimento (40) consiste numa fila de injectores de agulha (42) contendo cada um conector (43) para ligar o exterior da câmara de FSF a um reservatório do material aquoso a ser liofilizado (44 - ver Figura 10). O posto de congelação (41) também contém uma fila de injectores de agulha (45) que também têm cada um um adaptador (46) para ligar a um suprimento de azoto gasoso para congelação (44) também do lado exterior da

câmara de FSF. Os injectores (45) do posto de congelação (41) estão localizados directamente abaixo dos injectores (42) do posto de enchimento (41) e ambos os conjuntos de injectores (42,45) estão montados numa caixa (47) aproximadamente à mesma altura do braço (38). Os reservatórios de enchimento e de gás (44) estão convenientemente localizados no exterior da câmara de FSF (5) de modo a que a câmara de FSF (5) possa ser mantida tão limpa quanto possível (ver Figura 9). As agulhas de enchimento (42) estão equipadas ou com um meio de aquecimento ou isolamento térmico para evitar que o material líquido congele no interior da agulha (42) durante o enchimento.

A Figura 11 mostra o meio rotativo para agarrar frascos (6) na transversal. O frasco (1) é seguro por garras que se movem concentricamente (48) que são concebidas para segurar o frasco (1) com o seu eixo rigorosamente concêntrico com o eixo de rotação do meio de agarrar (6). As pinças (48) estão abrigadas e são móveis axialmente dentro de um invólucro externo (49) e têm projecções que se estendem para fora (50) que podem deslizar para recessos complementares (51) no invólucro externo (49) ou vice versa. O frasco (1) é rodado para produzir uma película (7) do fármaco líquido no interior do frasco (1). O frasco (1) é então transferido para uma posição que encerra o injector de gás de congelação para congelar o revestimento (7). Isto assegura que a película congelada (7) tem uma espessura de parede substancialmente uniforme, e é um melhoramento em relação à congelação com rotação simultânea. As pinças (48) são controladas por uma barra impulsora (52) que se estende axialmente ao longo do eixo da garra (53) ligadas entre a base das garras e uma flange (55). As garras são abertas pelo movimento de uma moldura accionadora (54) (que está montada dentro do braço robótico (37)) na direcção das setas contra a flange (55) comprimindo assim uma mola (56) contra a flange (55) e uma segunda flange (não ilustrada). Na posição aberta as garras (48) são empurradas axialmente para fora do invólucro externo (49) pela barra impulsora (52) de tal modo que as

projeções (50) deslizam para dentro dos recessos complementares (51) permitindo assim que as garras se abram. Na posição fechada a força da mola (56) puxa as garras (42) axialmente para dentro do invólucro (49) e as projeções (50) deslizam para fora dos recessos (51) forçando assim as garras (48) a fechar, tal como com uma pinça. Esta montagem tem a vantagem de que no caso de falta de energia no accionador da flange (54), as garras (48) permanecerão fechadas. Na posição aberta, a moldura accionadora (54) limita a flange (55), mas na posição fechada estão separadas permitindo rotação livre de toda a montagem de agarrar (6).

Cada meio de agarrar rotativo (6) está concebido com um ponto de entrada suficientemente chanfrado (57) que até um frasco (1) de formato deficiente mal colocado num suporte entrará de forma suave no meio de agarrar (6) quando este é descido sobre o suporte.

A Figura 12 ilustra a montagem de accionamento (58,59) através da qual o meio de agarrar (6) é todo rodado. Há um motor de accionamento simples (58) ligado a cada eixo da garra (5) através de uma correia de temporização dentada (59).

Tal como ilustrado mais particularmente na Figura 13, uma vez que a atmosfera de FSF é a cerca de -50°C , o braço robótico (37) está coberto por uma manga externa (60) que tem um isolamento interno (61). O braço (37) é mantido à temperatura ambiente por um elemento de aquecimento controlado termostaticamente (62). A manga externa (60) contém uma vedação deslizante (63) para permitir a rotação e o manipulador robótico (37) possui foles flexíveis (64) para permitir o movimento vertical em relação ao suporte (2). Esta montagem significa que a manga externa isolada (60,61) proporciona isolamento térmico entre a atmosfera fria e os componentes mecânicos relativamente quentes do braço (38).

A manga externa (60) e o isolamento (61) do braço (37) servem pelo menos dois objectivos.

1. Permitir aos mecanismos do braço operar à temperatura ambiente enquanto o braço é montado no interior do área delimitada da FSF.
2. Proteger o ambiente limpo da FSF de quaisquer partículas que sejam geradas por partes móveis tais como os eixos da garra em centrifugação (53) ou pela correia de transmissão (59).

O ar que está contido dentro da área delimitada será extraído da área através de uma abertura de ventilação (64) e não necessita de qualquer ventoinha para extracção uma vez que a área delimitada estará pressurizada positivamente. Esta extracção provocará uma velocidade do ar relativamente elevada na abertura estreita (65) entre o meio de agarrar em centrifugação (6) e a caixa externa do braço (60), que tenderá a levar quaisquer partículas geradas na vizinhança do meio de agarrar (6) juntamente com quaisquer partículas geradas na atmosfera interior do braço robótico (37) em direcção à abertura de ventilação (64) e portanto para longe da área limpa dos frascos (1).

Num ciclo de enchimento, centrifugação, e congelação, o braço (37) é descido verticalmente de uma primeira posição em que o meio de agarrar (6) está colocado perpendicularmente ao transportador de rolos (25 a 36) e espaçado acima dos frascos (1) aí transportados, e uma segunda posição em que cada meio de agarrar (6) agarra a base de um frasco (1). Tipicamente uma fila de frascos (1) é retirada simultaneamente do suporte (2). O braço (37) é então subido até à primeira posição e rodado de 90° até uma terceira posição em que o meio de agarrar está substancialmente paralelo ao transportador de rolos (25 a 36) e os frascos (1) são mantidos substancialmente horizontais. O

braço (37) oscila então de 90° num plano horizontal em frente do meio de enchimento de modo que um injector (42) do posto de enchimento (40) se estende para o interior do colo de um frasco (1) correspondente. Os frascos são centrifugados a uma velocidade elevada de cerca de 3000 rpm e uma dose medida de material aquoso é simultaneamente injectada no frasco (1), fazendo com que o material se mantenha numa película (7) contra as paredes internas do frasco (1) por acção da força centrífuga. Os frascos (1) são então retirados dos injectores (42) do posto de enchimento (40) e o braço (38) é descido à altura do posto de congelação (41) e movimentado em direcção a este de modo a que os injectores (45) desta sejam inseridos nos frascos (1) e um jacto controlado de azoto gasoso frio (tipicamente a uma temperatura de cerca de -50°C) é injectado no frasco (1) enquanto este é simultaneamente rodado a fim de congelar o material aquoso numa película (7) contra as paredes internas do frasco (1). Após um tempo pré-determinado para permitir a congelação (tipicamente entre 30 e 60 segundos) a rotação é parada e os frascos (1) retornam ao suporte (2).

Uma vantagem principal que decorre do tempo muito curto do ciclo de congelação é que a capacidade de produção de um aparelho de liofilização convencional pode ser acomodada numa escala de aparelho muito menor. Como resultado o processo pode ser mais facilmente automatizado e contínuo excluindo assim do processo operadores humanos e maximizando deste modo a esterilidade do processo. Para conseguir isto, o interior da linha do processo tem de ser isolado do exterior por "tecnologia de isolamento". Isto requer uma barreira à penetração de sujidade ou bactérias e também meios internamente para que a câmara (4) possa ser limpa e esterilizada automaticamente - i.e., tem de ser limpa enquanto estiver selada e tem de permanecer selada durante toda a produção de um lote. Assim preferencialmente o processo total de liofilização da invenção é concebido para manuseamento mecânico seguro. Isto é se um frasco (1) cair ou se partir durante o processo então é muito difícil

continuar sem que um operador entre no isolador para fazer a limpeza. Se isto for necessário então a esterilidade está perdida, o produto na área tem de ser eliminado e o procedimento para limpeza e esterilização tem ser repetido antes que a produção possa continuar. Isto constituiria uma perda de tempo e um atraso dispendioso, e portanto são importantes mecanismos fiáveis.

A Figura 15 ilustra como uma barreira estéril é disposta na área de FSF (5). A figura é um corte da linha de produção, olhando na direcção do fluxo do produto. A barreira (66) propriamente dita está ilustrada como uma parede espessa por causa da necessidade de isolamento térmico (a temperatura interna pode ser de -50°C). O gás interno é circulado por uma ventoinha (67) na direcção das várias setas. À medida que o ar passa pelo filtro (filtro "HEPA") (68) são removidas partículas finas e microrganismos e o caudal também é uniformizado de modo que o caudal na região sob o filtro (68) seja laminar e descendente. O caudal descendente de ar limpo assegura que o processo de enchimento e os frascos (1) em espera estejam em ar limpo e que quaisquer partículas soltas nestas ou outras regiões sejam conduzidas para baixo e distantes dos frascos.

A injeção do gás de congelação para formar a películas está ilustrada mais particularmente na Figura 14. Preferencialmente o injector de congelação (45) tem uma pluralidade de orifícios (69) ao longo do seu comprimento através dos quais é injectado o gás de congelação.

A orientação substancialmente horizontal do frasco (1) atenua o problema da produção de uma superfície parabólica na película e ajuda a formar uma película com espessura substancialmente uniforme. A taxa de transferência de calor do gás para o produto é aumentada por aumento da diferença de temperatura (tendo gás mais frio) e por aumento da velocidade relativa entre o gás e o líquido. Uma velocidade muito elevada

do gás irá perturbar a película de líquido e produzir um formato congelado irregular. O desenho dos orifícios (69) no lado do injector (45) (Figura 14) atenua este problema reduzindo quaisquer picos locais na velocidade do gás.

Uma vez que o frasco (1) pode ser simultaneamente rodado e cheio é possível encher o frasco para além do limite em que o material aquoso derramaria pelo colo se os frascos não estivessem a rodar. Para fármacos sensíveis, pode ser vantajoso proceder ao enchimento a uma velocidade de rotação mais baixa do que a congelação, para minimizar o efeito de cisalhamento.

É vantajoso poder pesar cada frasco (1) de modo a que o peso do produto em cada frasco possa ser verificado e quaisquer desvios no processo possam ser anotados e corrigidos. Isto quer dizer por exemplo que se uma das bombas de enchimento estivesse a tender para encher ligeiramente menos do que o peso de enchimento alvo então a bomba poderia ser ajustada para manter o peso de enchimento sob controlo. Qualquer falha no enchimento total por exemplo provocada por uma obstrução seria instantaneamente identificada.

As células de pesagem (8) estão localizadas na área de FSF (5) sob uma fila de frascos adjacentes ao braço robótico (37) (Figura 16). As células de pesagem estão montados numa moldura (8A) de tal modo que quando a moldura (8A) é subida então todos os frascos (1) naquela fila são levantados pelas células de pesagem (8) para fora do suporte (2) e os seus pesos individuais podem ser determinados. A direcção da indexação do suporte é ilustrada pela seta.

A sequência de enchimento e pesagem é como se segue:

A fila 1 é indexada sobre as células de pesagem e é pesada, vazia.

O braço robótico (38) apanha então a fila 1, enche-a com centrifugação e congela-a.

Durante este tempo o suporte (2) movimenta-se de modo que a fila 2 é indexada sobre as células de pesagem (8) e é pesada, vazia.

A fila 1 é então recolocada no suporte (2).

O braço robótico (38) apanha então a fila 2, enche-a com centrifugação e congela-a.

Durante este tempo o suporte (2) movimenta-se de modo que a fila 3 é indexada sobre as células de pesagem (8) e é pesada, vazia e então a fila 1 é indexada sobre as pilhas de pesagem (8) e é pesada, cheia.

A fila 2 é então recolocada no suporte (2).

O braço robótico (38) agarra então a fila 3, enche-a com centrifugação e congela-a.

Durante este tempo o suporte (2) movimenta-se de modo que a fila 4 é indexada sobre as pilhas de pesagem (8) e é pesada, vazia e então a fila 2 é indexada sobre as células de pesagem (8) e é pesada, cheia.

A fila 3 é então recolocada no suporte (2). Este processo é repetido até que todos os frascos (1) no suporte (2) tenham sido pesados e cheios. O próximo suporte (2) é então indexado para diante.

É preferível que cada frasco (1) seja pesado antes e depois do enchimento tal como foi descrito porque a diferença entre pesos de enchimento que tem de ser detectada é menor do que a provável diferença dos pesos dos frascos (1).

Preferencialmente também cada frasco é pesado de cada vez na mesma célula de pesagem (8) de modo que as variações entre as células de pesagem (8) não terão efeito sobre a exactidão da medição.

Secagem (Passo I): O aparelho para secagem do material congelado em película (7) está mais particularmente ilustrado nas Figuras 17 a 20.

Os frascos (1) passam através do túnel de vácuo (10a,10b,11) de trás para a frente. O túnel de vácuo (10a,10b,11) compreende uma câmara de secagem sob vácuo selada (11) e câmaras de ar (10a,10b) na extremidade posterior e anterior da câmara de secagem (11). Cada câmara de ar (10a,10b) tem uma porta interior (13a,13b) e exterior (12a,12b). O suporte (2) entra na câmara de ar anterior (10a) entre a câmara de FSF (5) e uma câmara de secagem sob vácuo (11). A porta exterior (12a) da primeira câmara de ar (10a) é então fechada e a pressão do ar é reduzida até à mesma que a das câmaras de secagem sob vácuo (11). A porta interior (13a) da câmara de ar anterior abre-se então e o suporte (2) entra na câmara de secagem sob vácuo (11). A porta interior (13a) é então fechada, a porta exterior (12a) da câmara de ar anterior (10a) abre-se então pronta para o suporte seguinte (2).

É proporcionado um meio de transporte (não ilustrado) preferencialmente com a mesma disposição de transportador de rolos (25 a 36) na câmara de FSF (5) para movimentar os suportes (2) de frascos (1) através do túnel de vácuo (10a,10b,11). Uma série de blocos de aquecimento (70) estão colocados ao longo do comprimento da câmara de vácuo (11) acima do meio de transporte (25 a 36) e dos suportes (2). Tal como ilustrado mais particularmente na Figura 18 (que mostra uma vista em planta de uma porção de um bloco de aquecimento (70) e frascos), os blocos de aquecimento (70) compreendem uma pluralidade de câmaras de aquecimento tubulares (71) correspondendo ao número de frascos

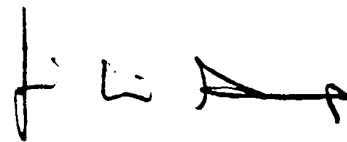
(1) em cada suporte (2). Cada câmara (71) está limitada por uma parede tubular (72) que se estende até uma altura imediatamente acima do topo do frasco (1), e a câmara de aquecimento (71) está opcionalmente dotada de uma tampa (72) que pode opcionalmente ter uma abertura (73) em comunicação com a câmara de secagem (11), para libertar vapor de água da câmara (71) (Figura 1). Na forma de realização da Figura 2, não há abertura na parte superior da cada câmara de aquecimento (71) mas o frasco (1) está invertido e vapor de água escapa através da abertura de localização (3) do suporte (2). A extremidade inferior de cada câmara de aquecimento é aberta para receber o frasco (1). Os blocos de aquecimento (70) podem movimentar-se verticalmente de uma primeira posição acima dos suportes (2) para uma segunda posição em que são descidos de modo que a base do bloco de aquecimento (70) repouse sobre ou próximo da superfície superior do suporte (2) de tal modo que cada frasco (1) se adapta bem dentro de uma câmara de aquecimento (71). Na forma de realização da Figura 18, é deixado um pequeno espaço entre o corpo de cada frasco (1) e as paredes internas (72) da câmara de aquecimento (71) correspondente. Nesta posição o calor pode passar radialmente para dentro do bloco de aquecimento para o material congelado em película (7) sobre uma área substancial da película (7) na direcção das setas (Figura 18). O calor é transferido por radiação e por condução e convecção através do gás residual que existe na câmara de aquecimento (71) (sob vácuo). O espaço sob vácuo entre a parede da câmara de aquecimento (72) e o corpo do frasco é importante já que tem um efeito sobre a eficácia do calor transferido para a película (7) de material. Preferencialmente a proximidade da parede de aquecimento e do frasco (1) é cerca de 5 mm ou menos, mais preferencialmente cerca de 3 mm ou menos. Na forma de realização ilustrada a distância de proximidade é de cerca de 1 mm.

O bloco de aquecimento (70) é construído num bom material condutor térmico. O alumínio, por exemplo, é adequado desde que seja tratado para evitar a produção de partículas causadas pela oxidação da superfície, por exemplo por anodização. A

temperatura do bloco de aquecimento (70) pode ser mantida pela passagem de fluido de aquecimento através de um elemento ou tubo (73) ligado ao bloco de aquecimento (70) ou de uma conduta (73) que passa através dele.

Embora o bloco de aquecimento (70) passe calor para os frascos (1), algumas vezes será necessário arrefecer o bloco (70) para manter a temperatura correcta (se por exemplo o ganho de calor do ambiente para o bloco (70) for superior ao calor perdido do bloco (70) para os frascos (1). (O arrefecimento também é necessário no início de um lote). Por esta razão os blocos (70) são controlados por um fluido que pode ser aquecido ou arrefecido e não por apenas um elemento de aquecimento eléctrico. Em particular durante a secagem primária os frascos (1) podem estar a -50°C e os blocos de aquecimento a -20°C .

A Figura 19 ilustra uma meio de aquecimento alternativo aos blocos de aquecimento (70) da Figura 18. Nesta forma de realização são proporcionadas paredes de aquecimento (74) longas que correm em paralelo ao longo de cada lado e pelo meio (longitudinalmente) do meio de transporte (25 a 36) sobre o qual repousam os suportes (2). Cada parede (74) tem aproximadamente a mesma altura que os frascos (1) quando estes estão em repouso no suporte (2). Tal como com os blocos de aquecimento, as paredes de aquecimento são preferencialmente controladas por circulação de um líquido térmico através de um elemento (73) que percorre ou está ligado às paredes (74). As paredes (74) consistem em secções separadas, cuja temperatura aumenta progressivamente ao longo da câmara de vácuo (11) na direcção da seta grande de tal modo que a temperatura experimentada pelo material congelado em película (7) em cada frasco (1) aumenta progressivamente à medida que este se move axialmente ao longo da câmara de secagem (11). A via térmica para a transferência de calor é de novo radialmente para dentro (tal como ilustrado pelas setas) das paredes de aquecimento para o material congelado em película (3) sobre uma área substancial da película, secando assim a película



(7) muito mais rapidamente do que os métodos do estado da técnica. De novo a transferência de calor será por uma combinação de condução ou convecção e radiação no espaço de vácuo entre as paredes de aquecimento (74) e os frascos (1). Tal como anteriormente a proximidade entre as paredes de aquecimento (74) e o corpo dos frascos é preferencialmente de 5 mm ou menos, mais preferencialmente cerca de 3 mm ou menos.

A diferença entre as formas de realização de aquecimento das Figuras 16 e 17 é que o frasco (1) é passado entre duas paredes de aquecimento (74) em vez de ser recebido numa câmara de aquecimento (70). Como consequência, já não é necessário levantar os blocos de aquecimento para permitir que os frascos (1) se movimentem e portanto a forma de realização da Figura 19 presta-se a uma concepção mais simplificada. A desvantagem, contudo, é a via térmica mais longa e a transferência de calor menos eficaz das paredes de aquecimento (74) para a película (7). Encerrando substancialmente o frasco com o meio de aquecimento, tal como com a câmara de aquecimento (71) do bloco de aquecimento (7), consegue-se um tempo de secagem mais rápido.

Tanto com o bloco de aquecimento (70) como com as paredes de aquecimento (74), porque os elementos de aquecimento têm controlo de temperatura individual, o produto que passa ao longo do túnel é exposto a um ciclo de secagem, tal como por exemplo: 1 hora a -25°C , 1/2 hora a $+5^{\circ}\text{C}$, 1/2 hora a $+5^{\circ}\text{C}$, 1/2 hora a $+40^{\circ}\text{C}$, e 1/2 hora a $+40^{\circ}\text{C}$.

A Figura 20 ilustra uma vista em planta da montagem das bombas de vácuo e condensadores ao lado da câmara de vácuo (11) e câmaras de ar (10a,10b). Há uma bomba de vácuo (75) e condensador (76) separados para cada câmara de ar (10a,10b) e bombas de vácuo múltiplas (75) estão dispostas ao longo do comprimento do túnel. O vácuo tornar-se-á progressivamente mais alto ao longo do comprimento do túnel (10a,10b,11) à medida que o produto fica progressivamente mais seco. Podem portanto ser

proporcionadas portas isolantes (77) em posições intermédias no túnel para isolar um recipiente, se se verificar que aquele produto é sensível ao grau de vácuo que é aplicado durante a secagem secundária.

Os condensadores (76) irão ficar progressivamente cobertos com gelo à medida que passa mais produto pelo túnel. Com a finalidade de descongelação, o produto em processamento pode ser interrompido mas preferencialmente deve haver um excedente da capacidade de condensação de modo que cada condensador (76) possa ser isolado por meio de uma válvula (78) para descongelar período após o qual pode ser repostado em serviço sem interrupção da produção.

Em ambas as formas de realização ilustradas (Figuras 18 e 19) do meio de aquecimento (i.e. utilizando os blocos de aquecimento (70) e as paredes de aquecimento (74)), o calor passa radialmente para dentro do meio de aquecimento para o material congelado em película em cada frasco. Como resultado o produto é seco muito mais rapidamente do que por aparelhos de secagem convencionais em que o frasco repousa sobre uma prateleira aquecida (e deste modo só a base é aquecida directamente). Neste caso o calor passa axialmente na direcção ascendente desde a base através das paredes de vidro provocando um gradiente de temperatura que aumenta o tempo necessário para secar a películas (7). Além disso, devido às condições eficientes de transferência de calor, o processo de secagem e o aparelho da invenção requerem menos energia do que o processo anterior.

Lisboa, 16 de Agosto de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



f l A

REIVINDICAÇÕES

1. Processo em contínuo ou semi-contínuo para realizar a liofilização de material líquido num recipiente (1) em que os recipientes (1) são carregados num extremo do processo e transportados automaticamente através das várias fases até e incluindo serem submetidos a condições de secagem sob vácuo, caracterizado por o processo compreender os passos de:
 - a) carregar armações ou suportes (2) com recipientes (1) a serem cheios, de tal modo que os referidos recipientes (1) sejam mantidos separados em locais individuais nas armações ou suportes (2);
 - b) lavar os recipientes (1) e armações ou suportes (2) estando os referidos recipientes (1) na posição invertida de modo a que a água da lavagem escorra;
 - c) esterilizar os recipientes (1) e armações ou suportes (2);
 - d) encher os recipientes (1) com o material líquido a ser congelado;
 - e) fazer rodar os recipientes (1) contendo o material líquido a ser congelado a uma velocidade não inferior à necessária para manter o líquido numa película (7) de espessura substancialmente uniforme contra as paredes internas do recipiente (1) por acção da força centrífuga ao mesmo tempo que se submete o líquido a condições de congelação suficientes para congelar o material na forma da referida película (7), em que os recipientes são removidos das armações ou suportes e são rodados

f. l. A

fora das armações ou suportes e após de um tempo pré-determinado para completar a congelação a rotação é parada e os recipientes são devolvidos às armações ou suportes; e

- f) transportar a armação ou suporte (2) com os recipientes (1) contendo o material congelado mantidos em locais individuais para e através de uma câmara de secagem sob vácuo para secar o material congelado.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o material líquido é introduzido em cada recipiente (1) enquanto o recipiente (1) é simultaneamente rodado, sendo a rotação mantida durante a congelação.
 3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que cada recipiente (1) é rodado em torno do seu eixo enquanto é mantido numa posição substancialmente horizontal.
 4. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 em que o material líquido é um fármaco aquoso e cada recipiente é um frasco (1) com cerca de 10 até 40 mm de diâmetro e leva pelo menos uma dose unitária de fármaco.
 5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que a congelação é realizada por injeção de um gás de congelação dentro de cada recipiente.
 6. Processo de acordo com a reivindicação 5 em que o gás é azoto gasoso a cerca de -50°C .
 7. Processo de acordo com a reivindicação 6 em que o tempo do ciclo de congelação é de 40 até 90 segundos.

f l A

8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que a velocidade de rotação de cada recipiente é de cerca de 2500 até cerca de 3500 rotações por minuto.
9. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores incluindo adicionalmente um passo de pesagem (F) em que cada recipiente (1) enquanto está no suporte ou armação é pesado vazio e depois de novo após o material líquido ter sido congelado para se verificar que a dosagem correcta está presente dentro do recipiente (1).
10. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que dentro da câmara de vácuo é aplicado calor radialmente e para dentro a partir de um meio de aquecimento (14) sobre uma área superficial substancial da película de material congelado (7).
11. Processo de acordo com a reivindicação 10 em que a distância entre o meio de aquecimento (14) e a película (7) de material congelado é de 5 mm ou menos.
12. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que os recipientes (1) são lavados por injeção de água de lavagem através das armações ou suportes (2) e nos colos dos recipientes invertidos (1).
13. Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que os recipientes (1) são carregados invertidos na armação ou suporte (2) no passo a) e são então subsequentemente lavados e esterilizados nesta posição invertida de acordo com os passos b) e c).
14. Processo de acordo com a reivindicação 13 em que os recipientes invertidos (1) são recolocados invertidos na armação ou suporte (2) após os passos d) e e) de

f L A

enchimento e de congelação, e são então virados para a posição correcta num suporte (2) antes de serem submetidos ao passo de secagem sob vácuo.

15. Aparelho para liofilização em contínuo ou semi-contínuo de um material líquido contido num recipiente (1) esterilizado de tal modo que o referido material líquido forma uma película (7) com espessura substancialmente uniforme nas paredes internas do referido recipiente (1), e em que os recipientes (1) carregados num extremo do processo são transportados automaticamente através das várias fases até e incluindo serem submetidos a condições de secagem sob vácuo, caracterizado por o referido aparelho compreender: armações ou suportes (2) que incluem localizações individuais para localizar recipientes (1) de tal modo que sejam mantidos separados; um depurador para lavar e um esterilizador para esterilizar os recipientes (1) e armações ou suportes (2); um meio de agarrar rotativo (6) para retirar os recipientes das armações ou suportes e para recolocar os recipientes nas armações ou suportes e para segurar um recipiente (1) e rodar o referido recipiente em torno do seu eixo longitudinal a uma velocidade elevada para manter o material líquido contra as paredes internas do recipiente (1) pela força centrífuga; um meio de enchimento (42,43) para introduzir o material líquido dentro do recipiente (1); um meio de congelação (45,46) para congelar o líquido na forma de uma película (7) com espessura substancialmente uniforme contra as paredes internas do recipiente (1); uma câmara de secagem sob vácuo (11) contendo um meio de aquecimento; e um meio de transporte (25 a 36) para transportar os suportes ou armações (2) com os recipientes (1) contendo o material congelado para e através da câmara de secagem sob vácuo (11), e para transportar as armações ou suportes (2) subsequentes carregados com recipientes (2) para a posição de enchimento e congelação.

16. Aparelho de acordo com a reivindicação 15 em que o meio para congelação do líquido é um injector (45) em cooperação com um conector (46) para ligação a um suprimento de gás de congelação (44) e concebido para ser inserido através do colo de cada recipiente (1) enquanto o recipiente é rodado para introduzir o gás de congelação no recipiente (1).
17. Aparelho de acordo com a reivindicação 16 em que cada injector de congelação (45) está dotado com uma pluralidade de orifícios (69) ao longo do seu comprimento através dos quais é injectado o gás de congelação.
18. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 17 em que o meio de enchimento é um injector (42) em cooperação com um conector (43) para ligação ao suprimento de líquido (44) e concebido para ser inserido através do colo de cada recipiente (1) para introduzir o líquido dentro do recipiente (1).
19. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 18 que inclui adicionalmente um braço móvel (38) localizado ao lado de e adjacente a um meio de transporte (25 a 36) e meios de enchimento (42,43) e de congelação (45,46), tendo o referido braço uma pluralidade de meios de agarrar rotativos (6) equidistantes ao longo do seu comprimento, e estando adaptados para movimentar uma pluralidade de recipientes (1) seguros no meio de agarrar (6) entre o meio de transporte (25 a 36) e os meios de enchimento (42,43) e de congelação (45,46).
20. Aparelho de acordo com a reivindicação 19 em que o braço (38) é móvel verticalmente de uma primeira posição em que o meio de agarrar (6) está substancialmente perpendicular ao e espaçado acima em relação ao meio de transporte (25 a 36) até uma segunda posição, distando do meio de

f. l. A

transporte de aproximadamente o comprimento de um recipiente de modo a segurar o recipiente (1), e uma terceira posição adjacente aos meios de enchimento (42,43) e de congelação (45,46) pronto para enchimento e congelação do recipiente (1).

21. Aparelho de acordo com a reivindicação 20 em que um manipulador robótico (37) está ligado em cooperação com o braço (38) para o controlar e movimentar, estando o referido manipulador localizado fixamente e lateralmente em relação ao meio de transporte (25 a 36) e adjacente a este, e meios de enchimento (42,43) e de congelação (45,46) de tal forma que o braço (38) pode oscilar até substancialmente 90° num plano substancialmente horizontal entre a referida primeira posição em que o braço (38) e o meio de agarrar rotativo (6) estão substancialmente perpendiculares ao meio de transporte (25 a 36) e uma terceira posição na qual o braço (38), e o meio de agarrar (6) estão dispostos substancialmente paralelos a e lateralmente em relação ao meio de transporte (25 a 36) e adjacentes aos meios de enchimento e de congelação prontos para enchimento e congelação.
22. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 21 em que o meio de agarrar rotativo (6) compreende um eixo de accionamento (53), um invólucro externo (49), garras (48) ligadas na base, e axialmente móveis para dentro e para fora do referido invólucro (49), um meio resiliente (55), projecções (50) que se estendem para fora ou recessos proporcionados na parede externa das garras e que podem ser recebidos por deslizamento em recessos complementares (51) ou projecções na parede interna do referido invólucro (49), de tal modo que as garras (48) se movem axialmente para fora do invólucro (49) contra a força do meio resiliente (55) e as referidas projecções são recebidas nos referidos recessos permitindo assim que

- as garras se abram e liberte um recipiente (1), e se movam para dentro do referido invólucro (49) em virtude da força do referido meio resiliente (55), saindo as referidas projecções (50) e recessos (61) do engate forçando assim as garras (48) a fecharem-se em torno de um recipiente (1).
23. Aparelho de acordo com as reivindicações 21 ou 22 em que o meio de agarrar (6) está dotado de um eixo de accionamento (53), sendo adicionalmente dotado de um meio de transmissão rotativo compreendendo um motor de accionamento (58) e uma correia de transmissão (59) estendendo-se a referida correia de transmissão em torno do eixo de accionamento (53) e do motor de accionamento (58) de modo a fazer rodar o meio de agarrar (6).
24. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 23 em que o meio de transporte (25 a 36) compreende membros de suporte laterais paralelos (27);
uma pluralidade de eixos paralelos (26) suspensos entre os membros de suporte;
rolos rotativos (25) montados sobre os eixos para suportar as armações ou suportes;
e um meio de accionamento (29) para conduzir as armações ou suportes (2) ao longo dos rolos.
25. Aparelho de acordo com a reivindicação 24 em que o meio de accionamento é uma roda de engrenagem rotativa (29) montada sobre eixos específicos (26) através do meio de transporte, de forma a agarrar a base da armação ou suporte (2) em repouso sobre os rolos e movimentá-los ao longo do meio de transporte.
26. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 22 em que o suporte (2) compreende um tabuleiro (18) com uma superfície superior e inferior e com aberturas de


f. l. A

- localização equidistantes (19) que se estendem através do tabuleiro (18) para localizar os colos dos recipientes, definindo cada conjunto de pelo menos três aberturas de localização (19) uma área entre elas em que foi talhada uma abertura (20) para o caudal de ar, e uma ou mais saliências (21) adjacentes a cada abertura que traçam a circunferência da base de um recipiente em torno do eixo vertical da abertura de localização (19) para formar uma flange de localização sobre a qual o recipiente (1) pode ser colocado na posição vertical.
27. Aparelho de acordo com a reivindicação 25 em que são proporcionados dentes na parte inferior da armação ou suporte para engatar com a roda de engrenagem de acordo com a reivindicação 24.
28. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 27 em que o meio de aquecimento (14) dentro da câmara de secagem sob vácuo (11) é concebido para direccionar calor radialmente para dentro a partir do meio de aquecimento (14) para o material congelado em película (7).
29. Aparelho de acordo com a reivindicação 28 em que o meio de aquecimento (14) é um bloco de aquecimento (70) com pelo menos uma câmara de aquecimento (62) para receber e se estender substancialmente em torno da circunferência total de um recipiente, emitindo a(s) parede(s) interna(s) da referida câmara de aquecimento calor radialmente para dentro, para o material congelado em película (7).
30. Aparelho de acordo com as reivindicações 28 ou 29 em que o meio de aquecimento (14) compreende uma série de blocos de aquecimento (70) todos a temperaturas diferentes e espaçados uns dos outros ao longo do comprimento da câmara de vácuo, de tal modo que as armações ou suportes com os frascos (1) são movimentados ao longo da câmara (11) pelo

meio de transporte (25 a 36), os recipientes são aquecidos por blocos de aquecimento sucessivos (7) e uma temperatura crescente para assim secar o material congelado em película (7).

31. Aparelho de acordo com a reivindicação 30 em que o meio de aquecimento (14) são paredes aquecidas paralelas (74) estendendo-se substancialmente ao longo do comprimento do meio de transporte (25 a 36) e direccionando calor radialmente para dentro na direcção do material congelado em película (7), de tal modo que a película de material (7) é seca à medida que as armações ou suportes com os recipientes (1) se movimentam ao longo do meio de transporte (25 a 36) entre as paredes aquecidas (74).
32. Aparelho de acordo com as reivindicações 28 a 31 em que o meio de aquecimento (70,74) tem condutas que passa através dele ou elementos (73) a ele ligados para conduzir um líquido para controlar o calor do meio de aquecimento.
33. Aparelho de acordo com qualquer das reivindicações 28 a 32 em que as paredes do meio de aquecimento (14) estão a uma distância de 5 mm ou menos das paredes do frasco (1) durante o ciclo de secagem.

Lisboa, 16 de Agosto de 2001
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



f. l. A

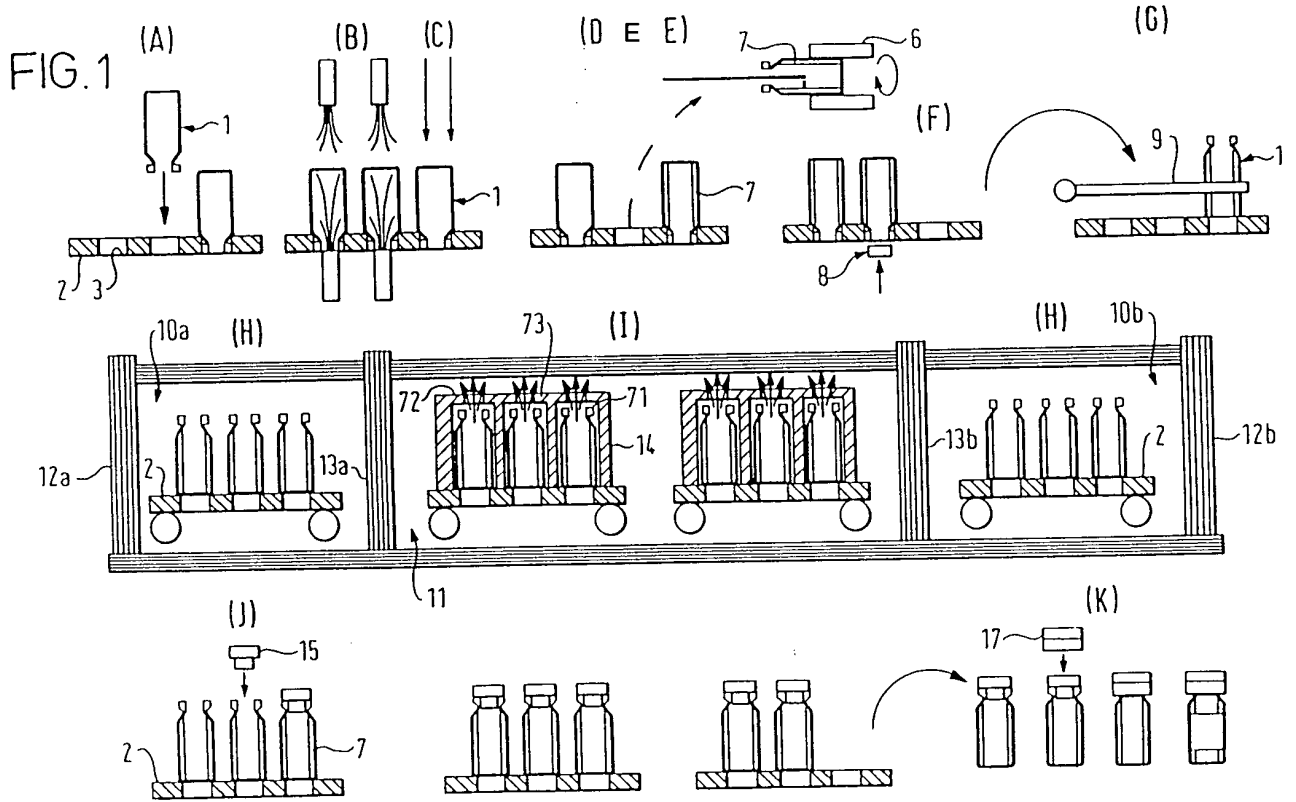
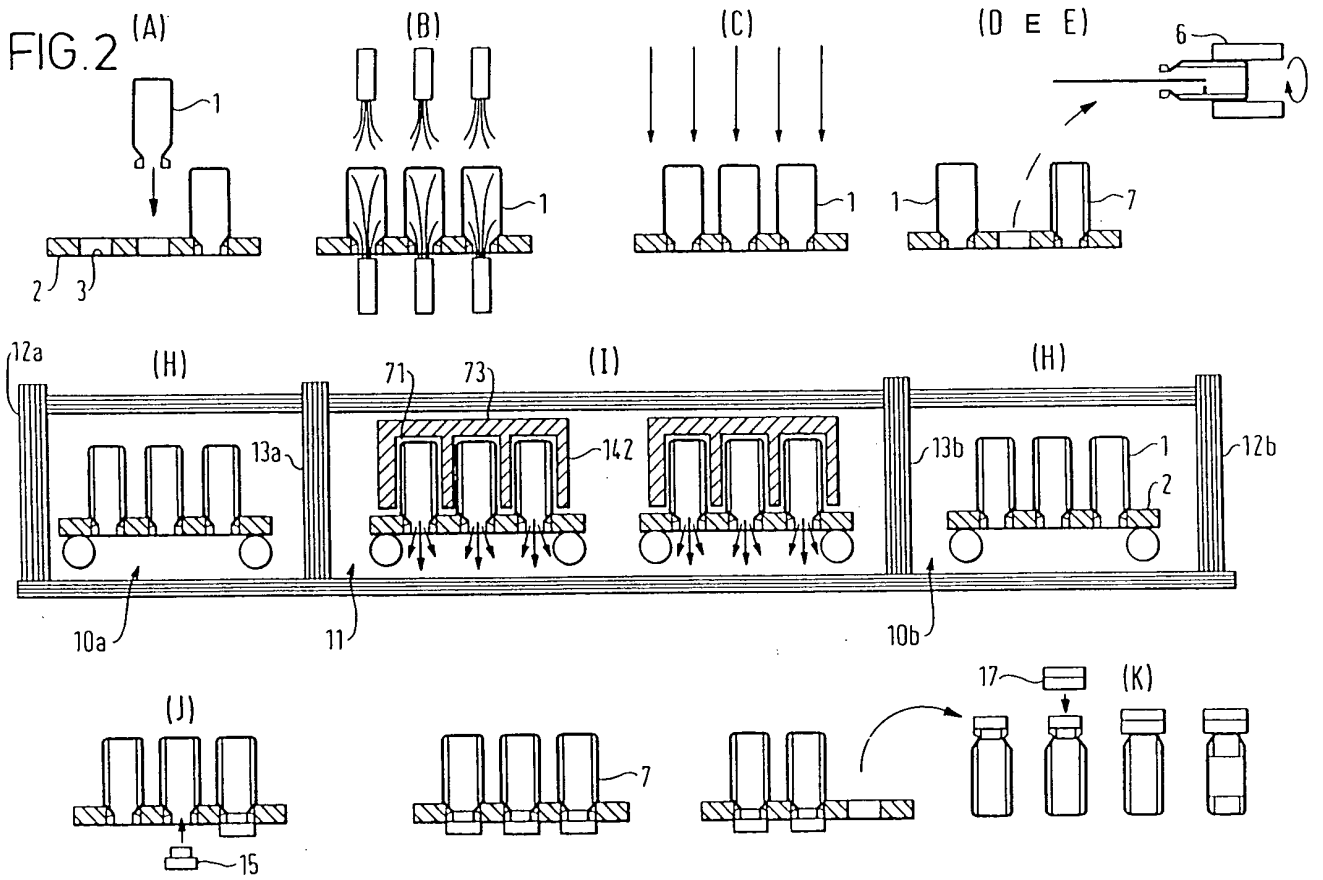
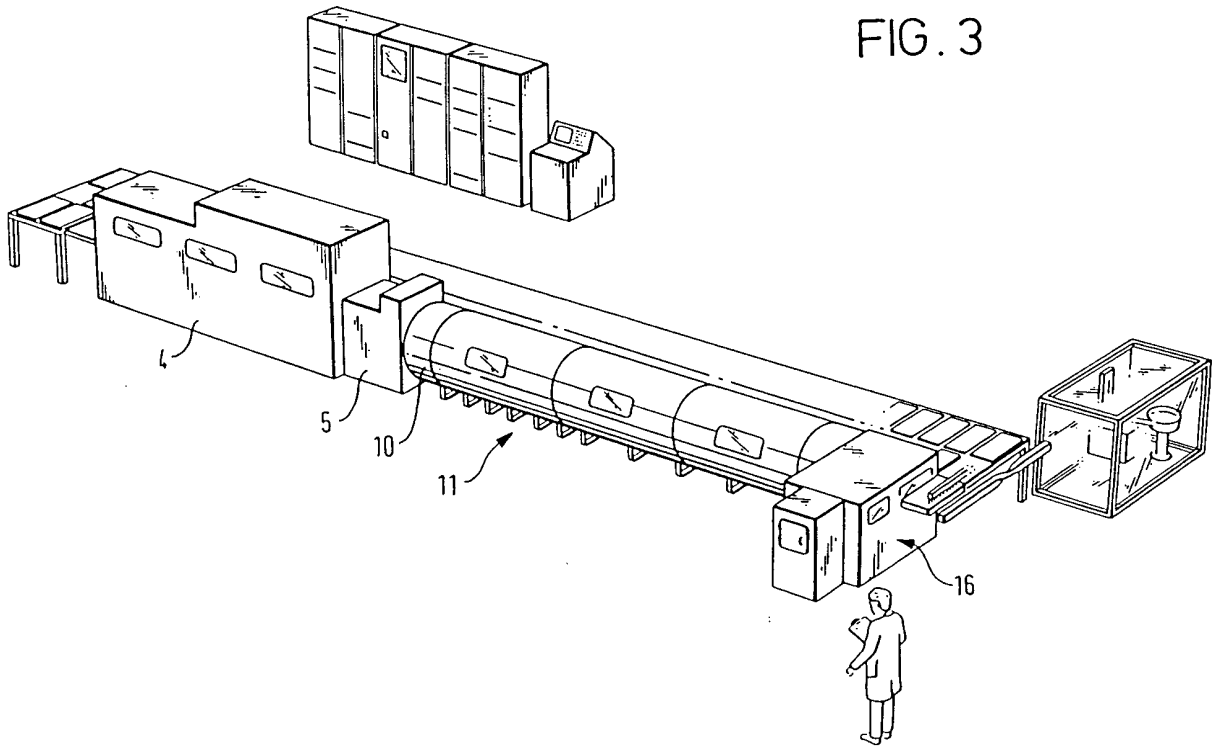


FIG. 2



f L A

FIG. 3



f l A

FIG. 4(A)

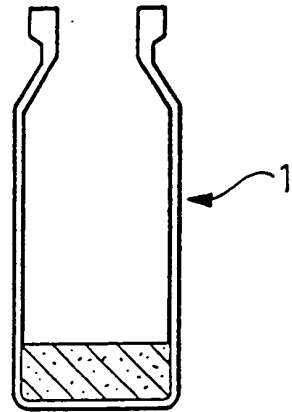


FIG. 4(B)

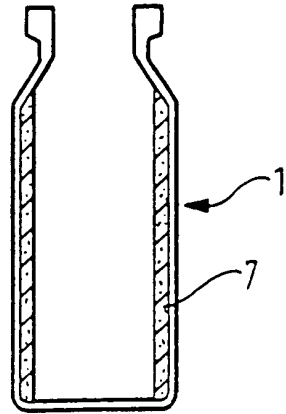
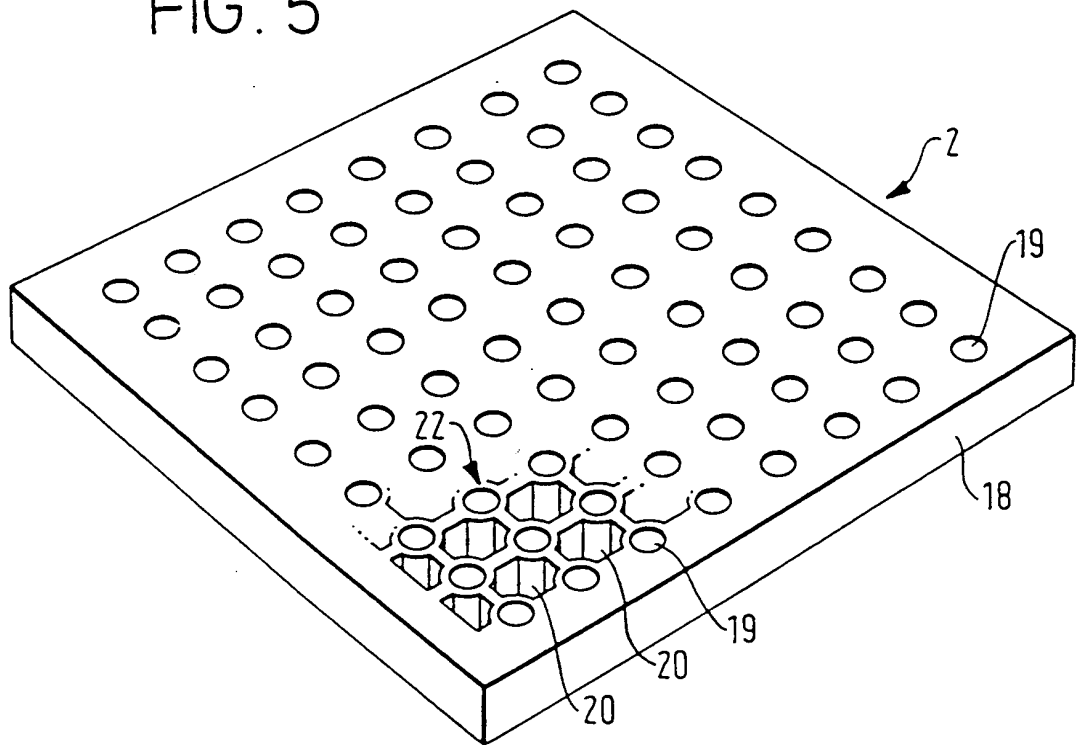


FIG. 5



f l a

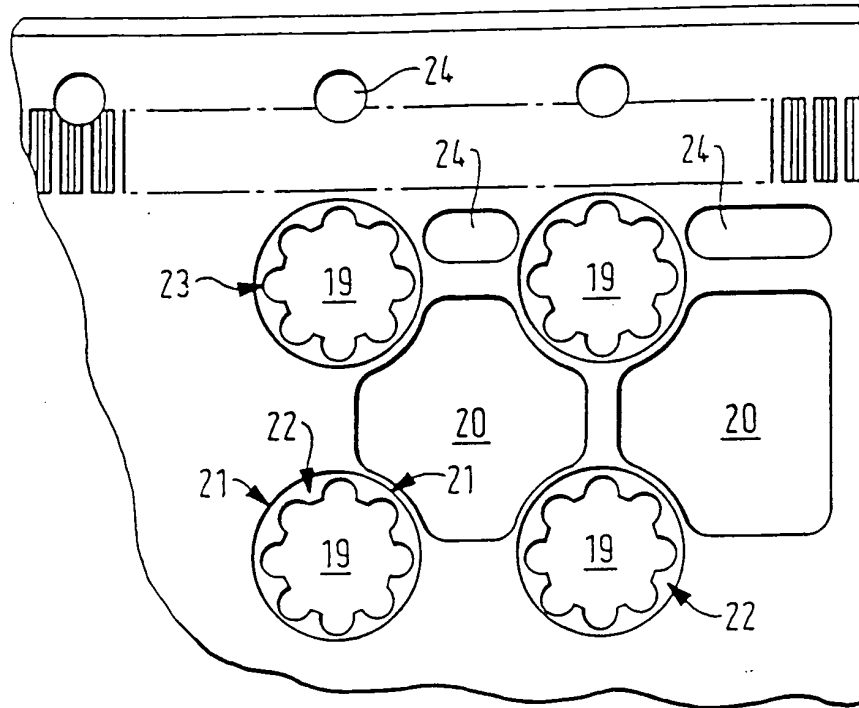


FIG. 6

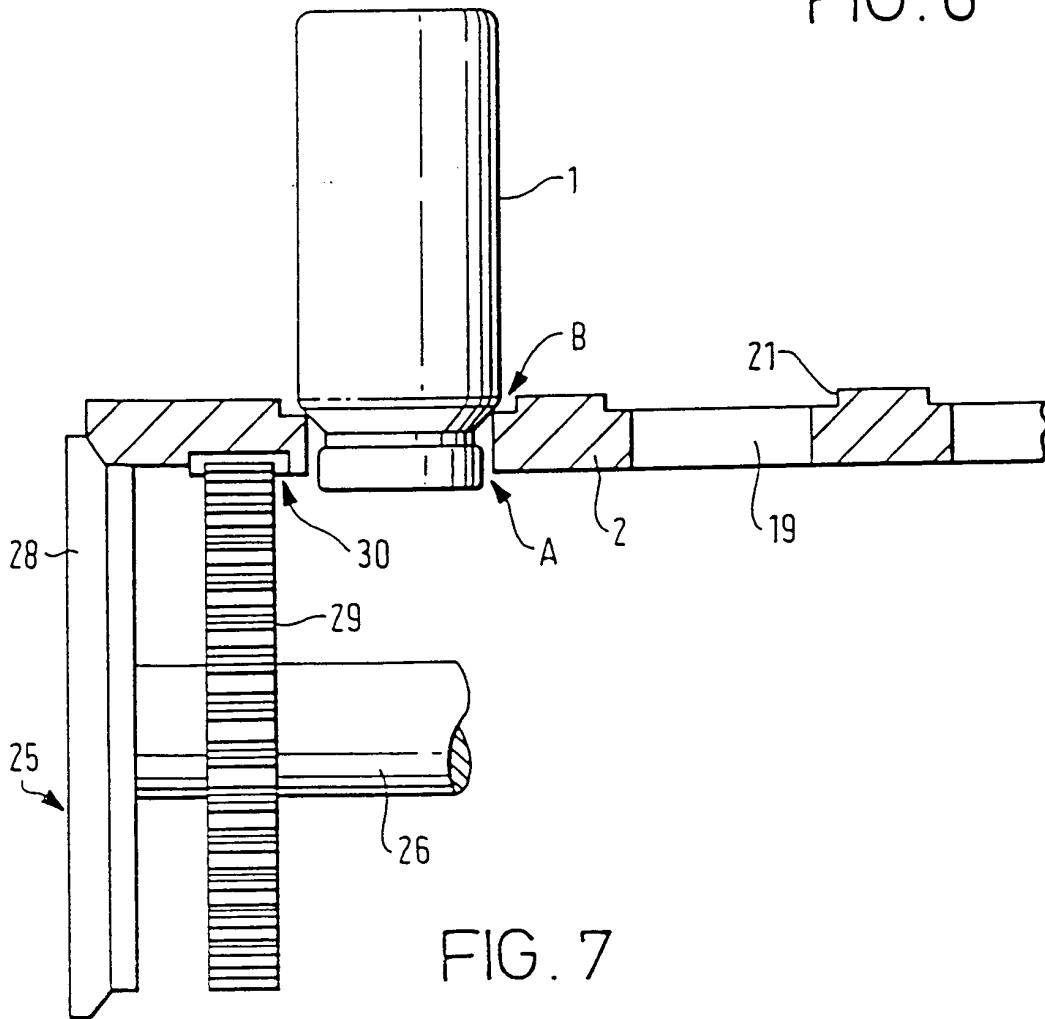


FIG. 7

f l a

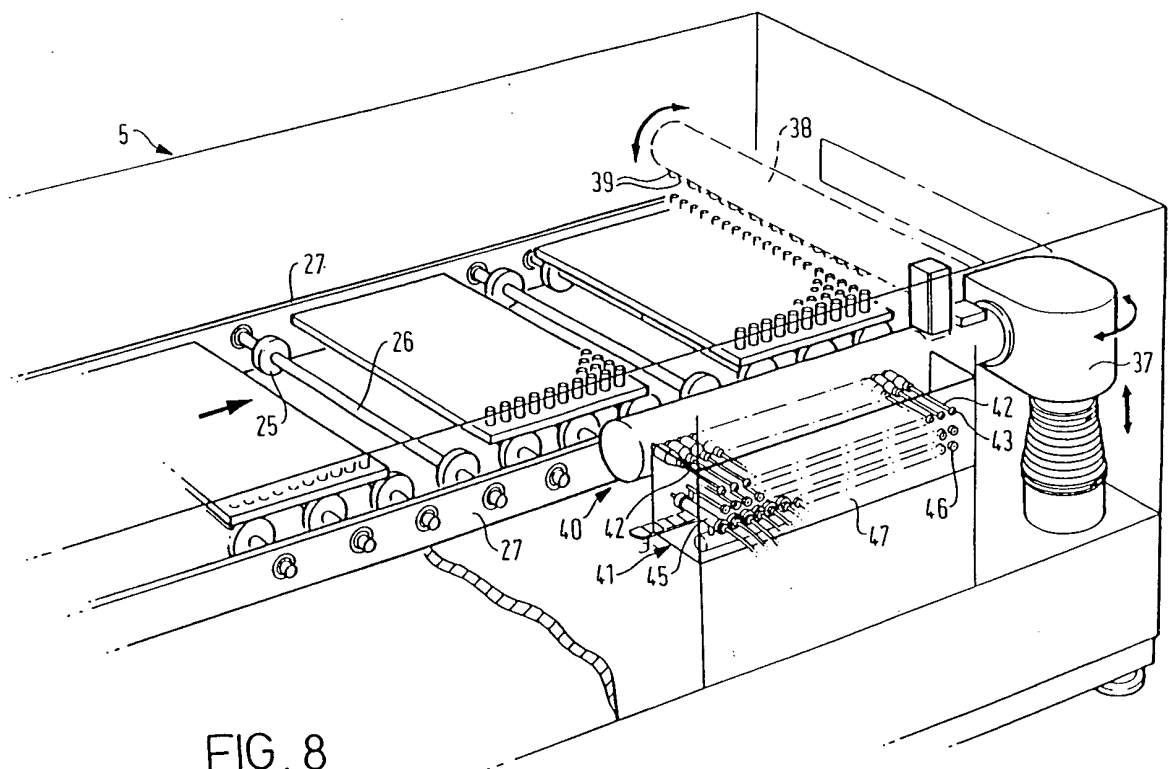


FIG. 8

f l a

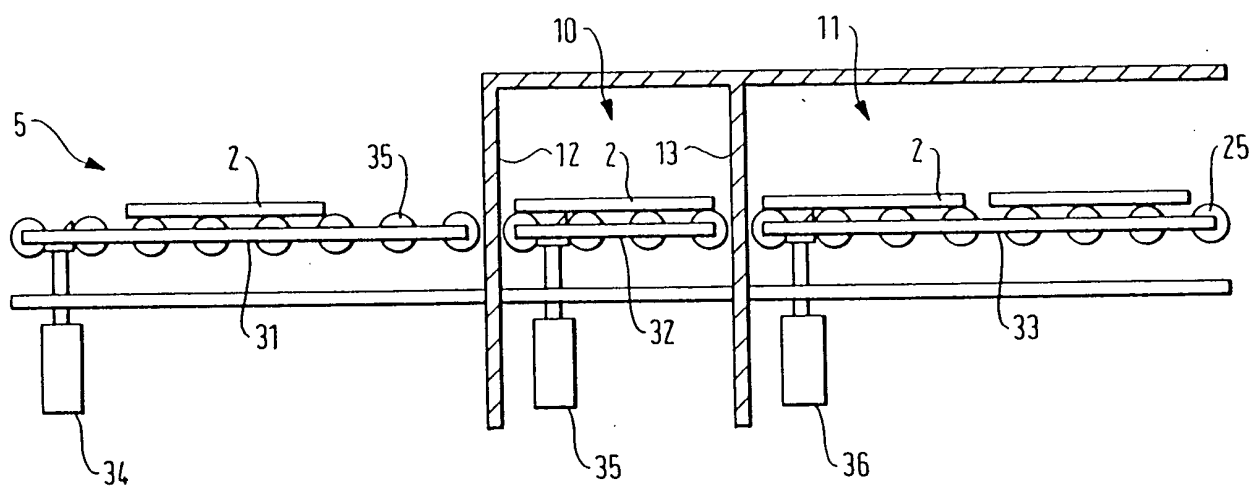


FIG. 9

f l A

FIG. 10

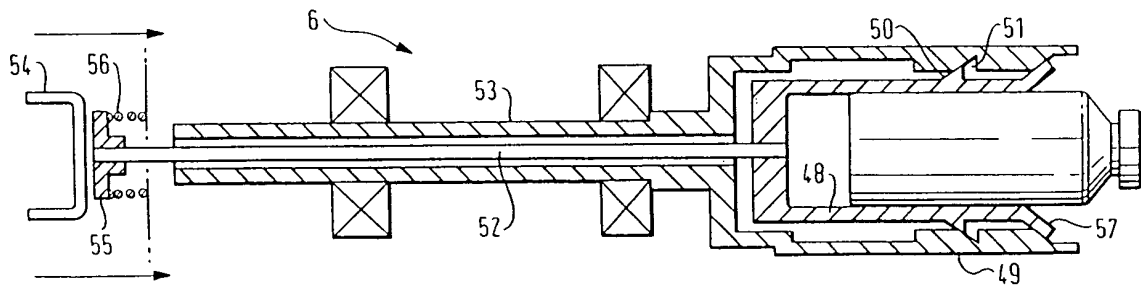
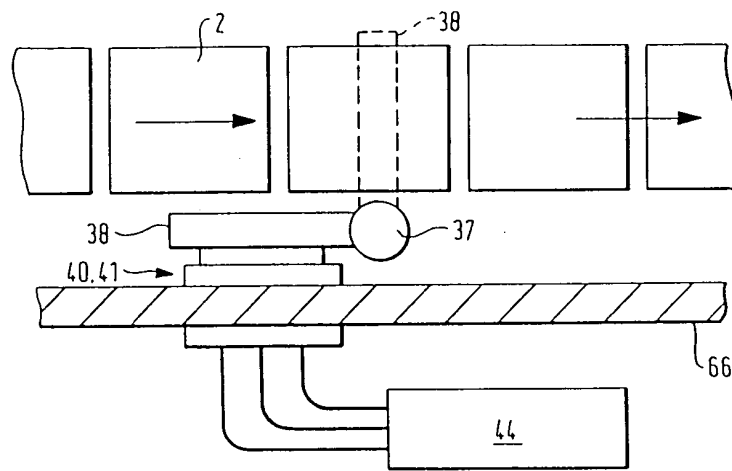


FIG. 11

FIG. 12

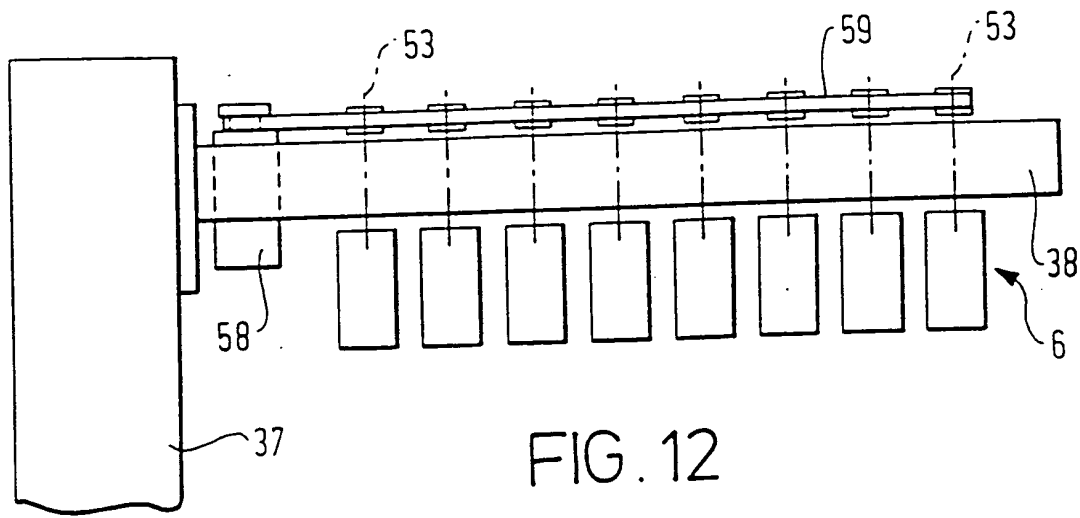


FIG. 12

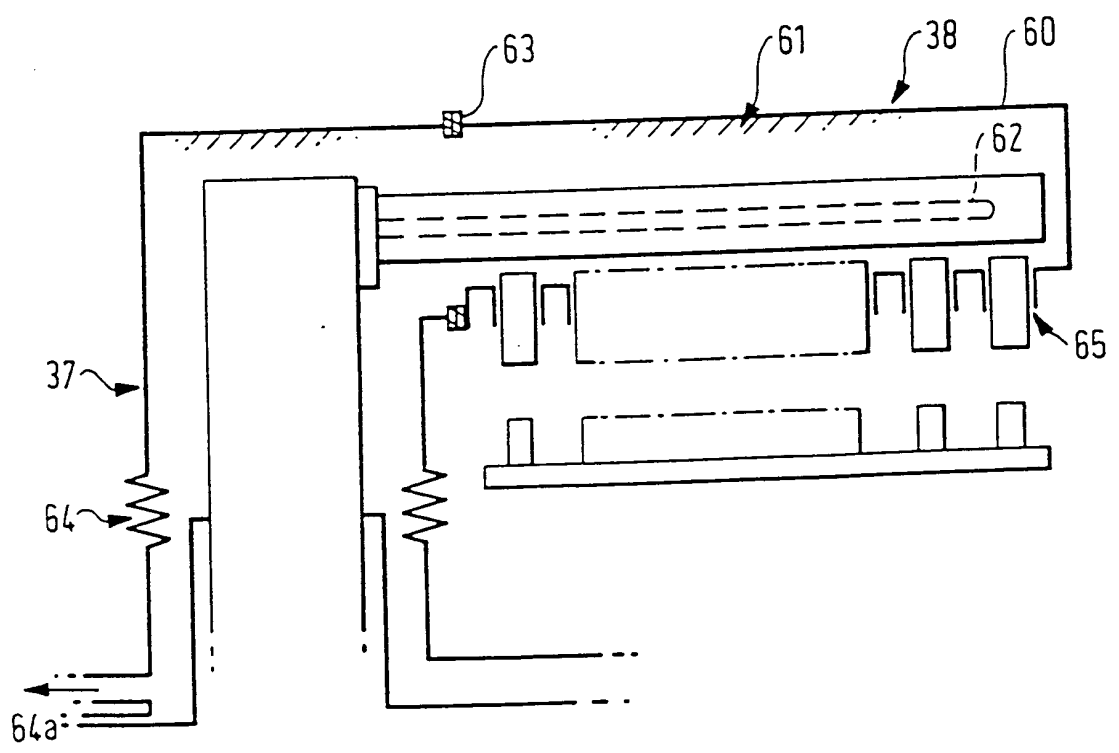


FIG. 13

f l A

FIG. 14

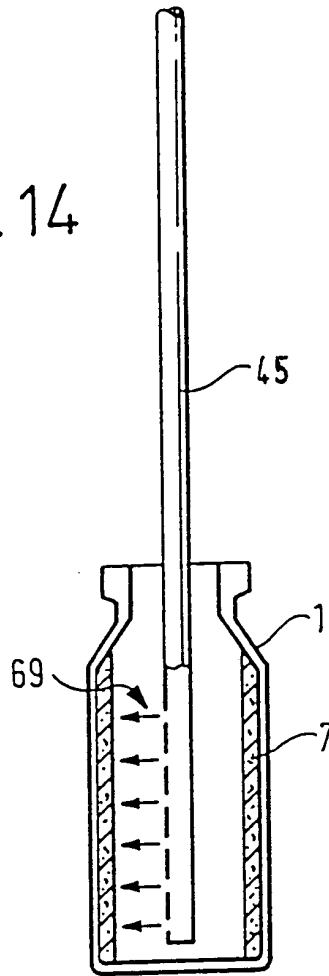
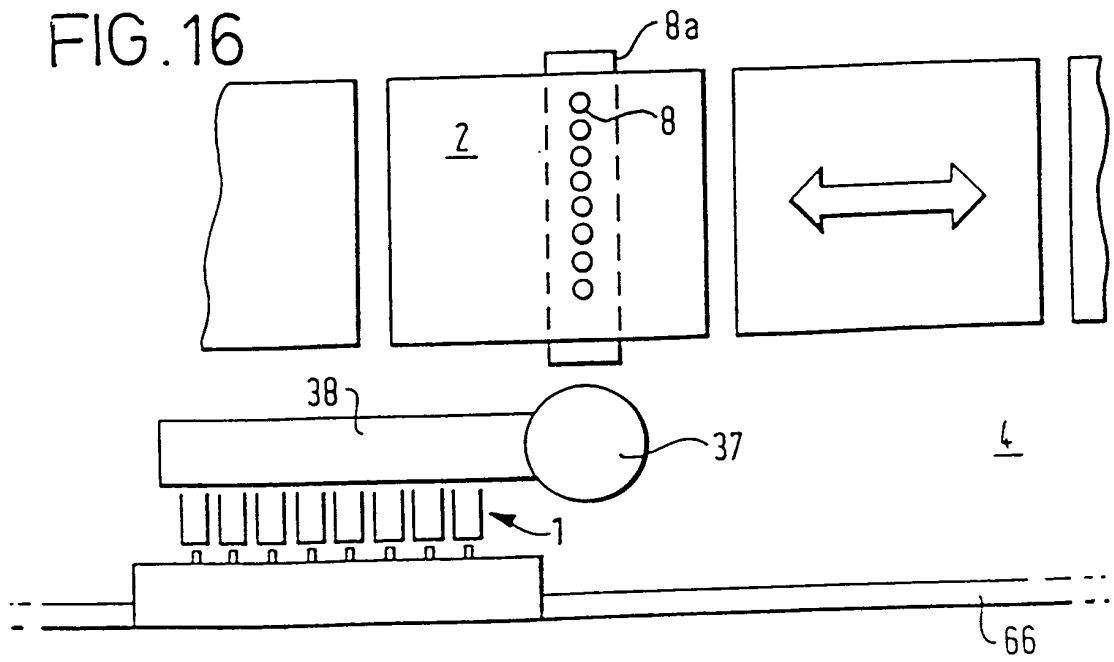


FIG. 16



f l A

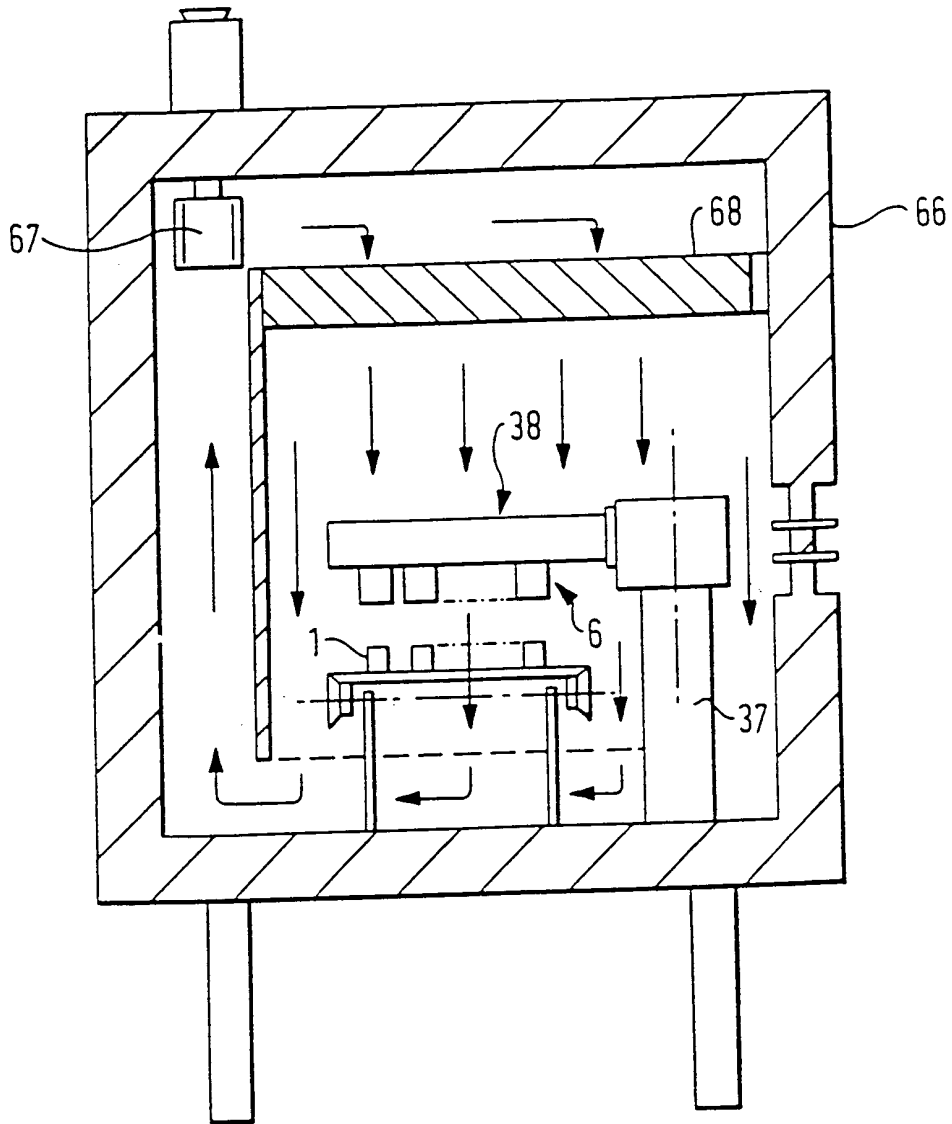


FIG. 15

FIG. 17

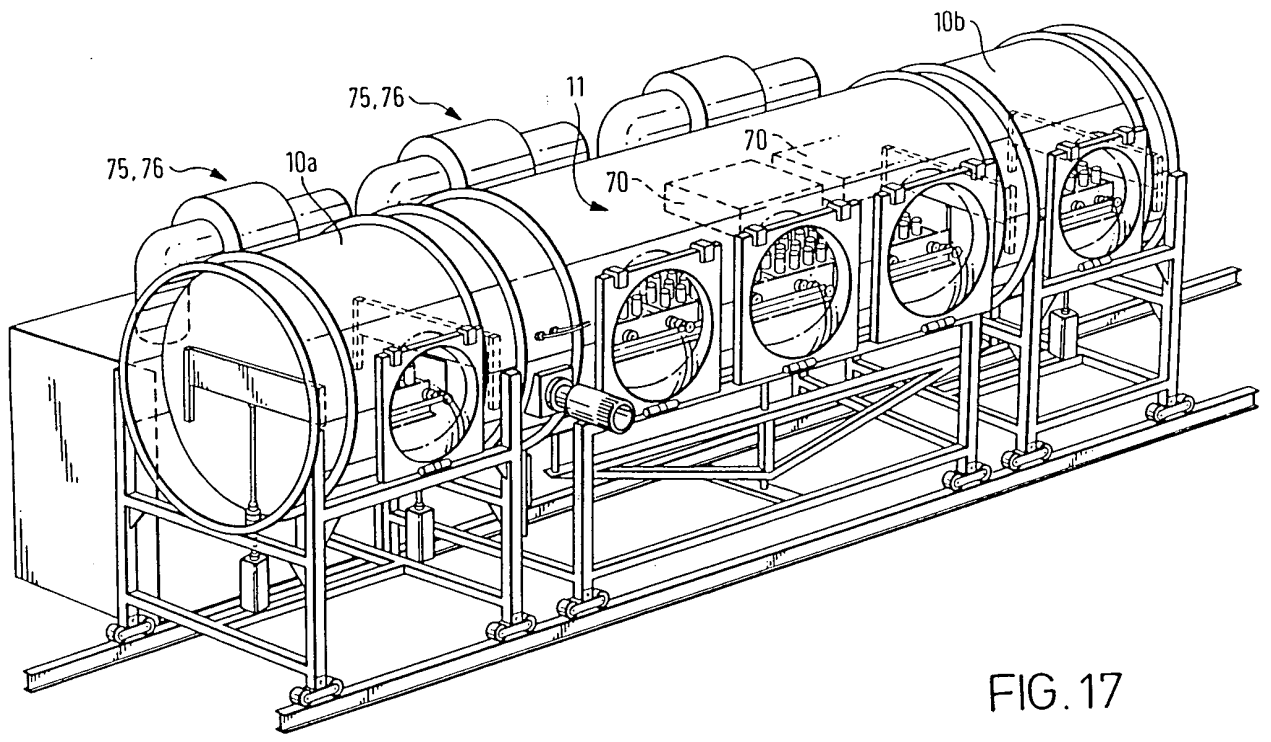


FIG. 17

f l A

FIG. 18

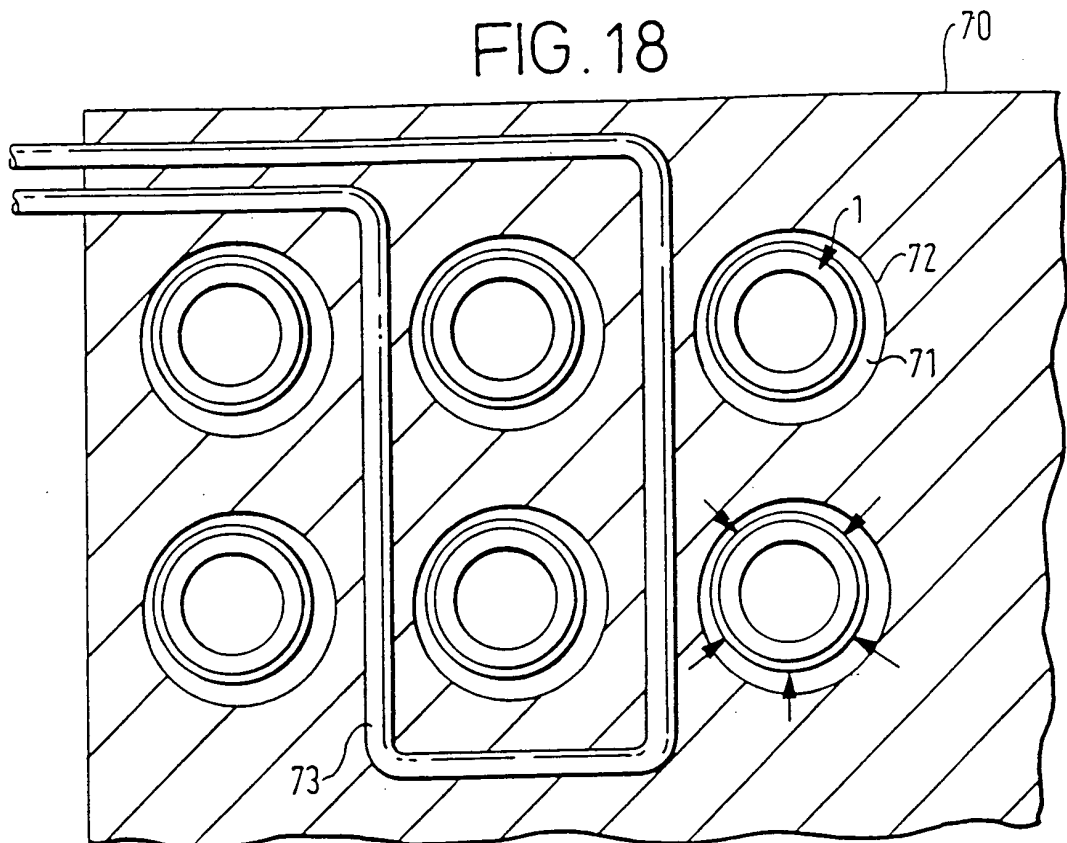
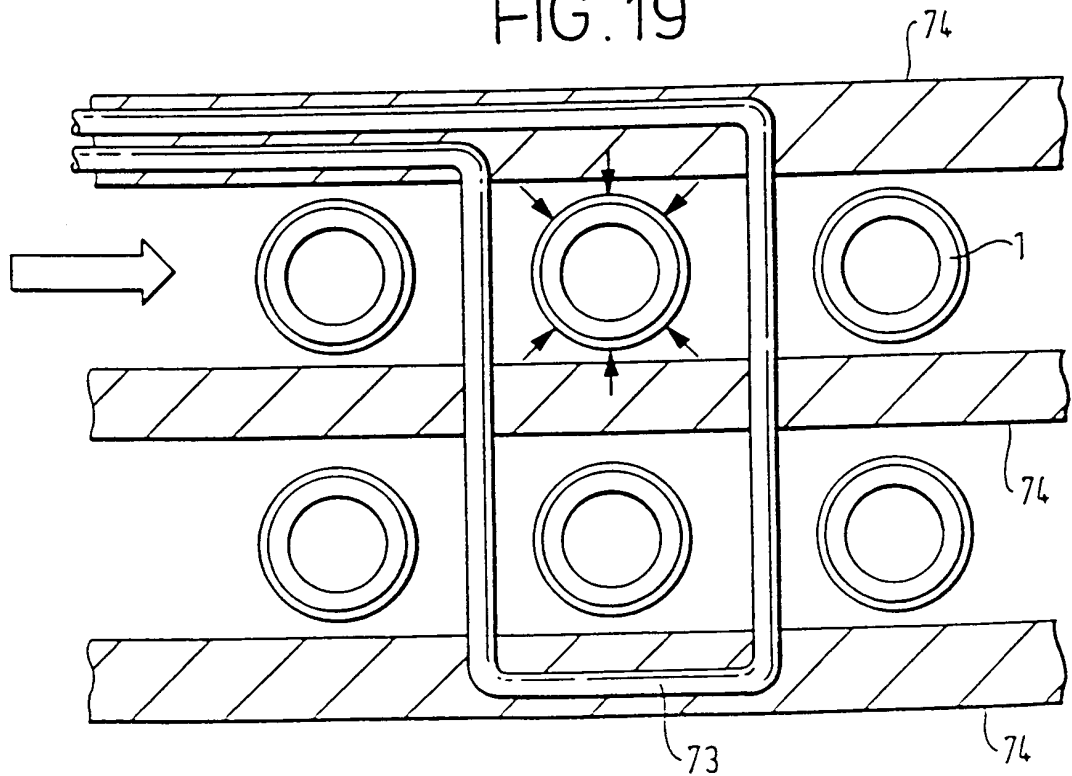


FIG. 19



f. l. d.

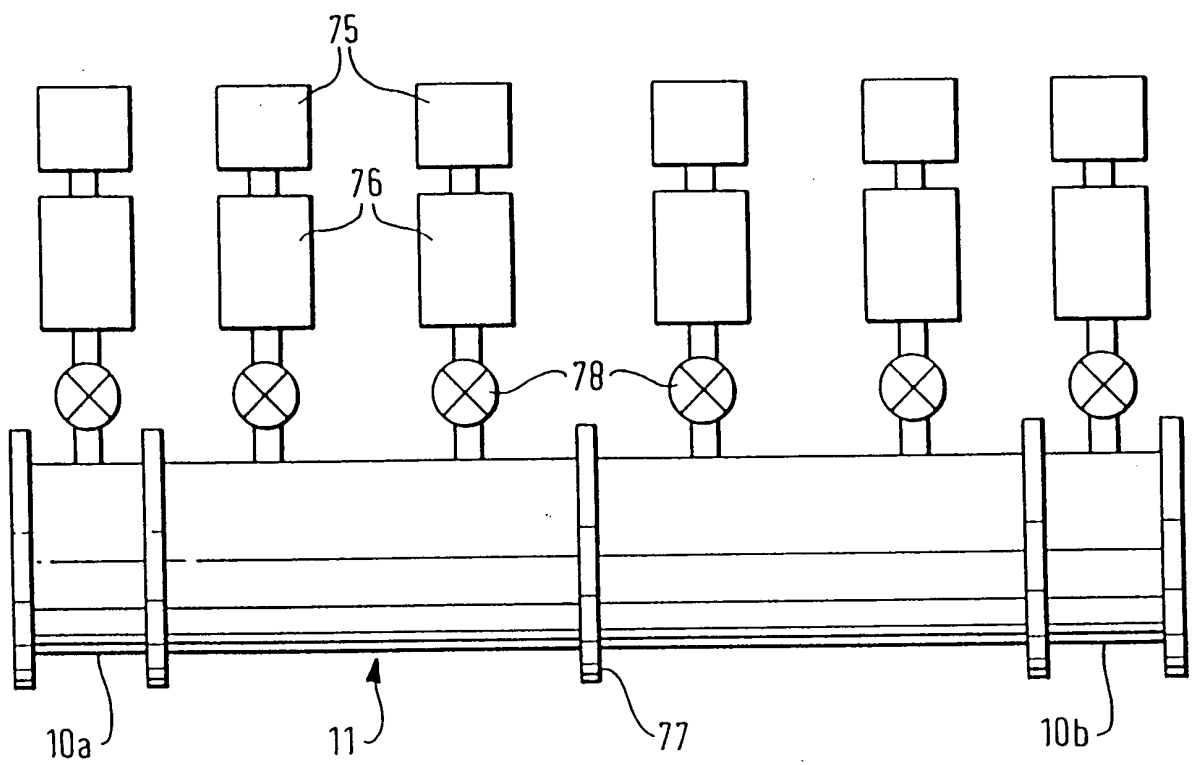


FIG. 20