

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293277**

(13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.09

(51) Int. Cl. **F26B 5/06** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.11

(54) ОТСЛЕЖИВАНИЕ УСЛОВИЙ ВНУТРИ ФЛАКОНА В ХОДЕ ПРОЦЕССА ЛИОФИЛИЗАЦИИ

(31) **63/023,482**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.05.12**

Гарвин Кристофер Джон, Шлегель

(33) **US**

Фабрис, Скальцо Джоваль, Бэмбери

(86) **PCT/US2021/031713**

Колм, Бэк Дениз, Руитберг Кристиан

(87) **WO 2021/231382 2021.11.18**

(US)

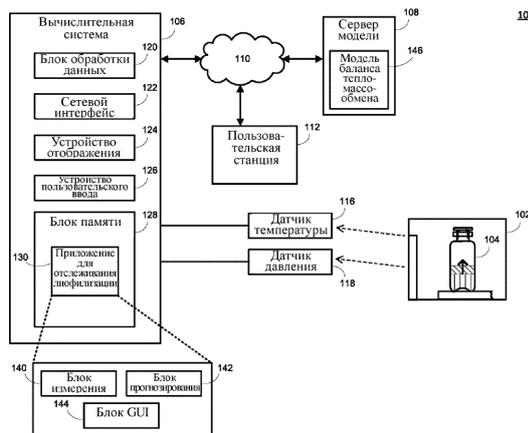
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Способ содействия отслеживанию условий в режиме реального времени внутри флакона в ходе процесса лиофилизации, происходящего внутри камеры лиофилизации, включает, для каждого из множества интервалов времени в ходе процесса лиофилизации, определение текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации и, после каждого интервала времени, определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона. Определение текущих значений условия(ий) внутри флакона включает применение этих текущих значений в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена и вычисление текущего значения температуры внутри флакона (и, возможно, количества воды, удаленной из продукта или оставшейся в продукте). Способ также включает обеспечение отображения устройством отображения текущего(их) значения(ий) условия(ий) внутри флакона пользователю и/или управление температурой и/или давлением внутри камеры лиофилизации на основании текущего(их) значения (ий) условия(ий) внутри флакона.



A1

202293277

202293277

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576432EA/019

ОТСЛЕЖИВАНИЕ УСЛОВИЙ ВНУТРИ ФЛАКОНА В ХОДЕ ПРОЦЕССА ЛИОФИЛИЗАЦИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка в общем относится к лиофилизации, и в частности к отслеживанию и/или управлению условиями во флаконе (например, внутренней температурой и количеством воды, удаленной из продукта) в ходе процесса лиофилизации, которые могут применяться при коммерческом производстве лекарственного продукта.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В производстве многих фармацевтических лекарственных продуктов важным этапом является лиофилизация или «сублимационная сушка». В процессе лиофилизации флакон, содержащий лекарственный продукт, помещают в специальную камеру лиофилизации. Сначала продукт замораживают путем уменьшения температуры внутри камеры, затем из камеры удаляют воздух и, наконец, тепло подают к продукту, чтобы вызвать сублимацию (т. е. переход непосредственно из твердого состояния в газообразное состояние) воды (льда) в продукте. Путем удаления влаги из продукта таким образом, можно увеличить устойчивость продукта (т. е. увеличить его срок годности).

[0003] Процесс лиофилизации, который обычно длится несколько дней или даже недель, может повреждать продукт, если не поддерживать надлежащий профиль температуры/давления с течением времени. Например, сухой «осадок», образующийся в ходе процесса лиофилизации, может опадать при превышении критической температуры, или продукт может снова плавиться и/или сохранять слишком много влаги (а значит имеет меньший срок годности), если падение температуры приводит к чрезмерному уменьшению длительности процесса. Однако разработка правильного процесса лиофилизации не является тривиальной задачей, поскольку успех заданного процесса обычно зависит от свойств продукта, камеры лиофилизации и флакона. Кроме этого, процесс осложняется тем фактом, что для клинического/коммерческого производства нормативные требования не разрешают использовать датчики/зонды внутри флакона, содержащего лекарственный продукт. Таким образом, хотя можно задать определенный уровень температуры и давления в камере лиофилизации (согласно рецептуре), условия внутри собственно флакона (например, температура и количество воды, удаленной из продукта) не измеряют напрямую.

[0004] Традиционный процесс 200 разработки рецептуры лиофилизации изображен на фиг. 2. Изначально, на этапе 202, инженеры разрабатывают рецептуру в лабораторных условиях (т. е. в меньшем масштабе с использованием лабораторного оборудования, а не оборудования для коммерческого изготовления). Этап 202 может включать вычисление заданных значений температуры и давления в камере, используя известные уравнения, моделирующие отношение этих заданных значений к температуре продукта и количеству

воды, удаленной из продукта, в момент перед началом процесса лиофилизации. Например, уравнения, описанные в статье *Mass and Heat Transfer in Vial Freeze-Drying of Pharmaceuticals: Role of the Vial*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 73, No. 9, сентябрь 1984, стр. 1224-37 (Pikal et al.), могут быть использованы для определения заданных значений температуры и давления в камере. Кроме этого, поскольку вышеупомянутые нормативные требования не применяются в лаборатории, этап 202 может включать получение измерений температуры и/или количества воды внутри флакона (например, относительного содержания воды, удаленной из продукта) на протяжении всего процесса лиофилизации. Таким образом, можно наметить лабораторное отношение между температурой в камере, давлением в камере и условиями внутри флакона.

[0005] На этапе 204 оценивают результаты лабораторной лиофилизации. Например, лиофилизированный продукт можно проанализировать для определения, является ли содержание влаги достаточно низким, и чтобы подтвердить отсутствие опадания осадка и т. д. Если рабочие характеристики являются неудовлетворительными, лабораторная разработка продолжается на этапе 202. Однако, если рабочие характеристики являются подходящими, коммерческую рецептуру разрабатывают на этапе 206, используя то же оборудование для коммерческой лиофилизации, которое будет использоваться на завершающих этапах производства лекарственного средства. Разработка на этапе 206 может использовать лабораторную рецептуру в качестве начальной точки, часто с добавленными коэффициентами безопасности для компенсации разниц между коммерческим и лабораторным оборудованием. На этапе 208 оценивают результаты коммерческой лиофилизации (например, подобно этапу 204). Если рабочие характеристики являются неудовлетворительными, коммерческая разработка продолжается на этапе 206. Если рабочие характеристики являются подходящими (например, на основании процесса строгой аттестации), рецептура лиофилизации может быть реализована во время коммерческого производства лекарственного продукта.

[0006] В целом, процесс 200 может требовать очень много времени, причем один только этап 206 потенциально требует нескольких недель работы. Длительные усилия, направленные на разработку, на этапе 206 являются особенно нежелательными, так как использование оборудования для коммерческой лиофилизации с целью разработки рецептуры обычно препятствует использованию этого оборудования для коммерческого производства лекарственного препарата. Еще один существенный недостаток процесса 200 разработки рецептуры заключается в том, что он предполагает возможность точного управления температурой и давлением внутри камеры лиофилизации. В действительности нередко случаются отклонения температуры и давления внутри камеры (относительно контрольных настроек). Таким образом, даже если рецептура, разработанная с помощью процесса 200, в общем обеспечивает хорошие результаты, эти отклонения могут приводить к значительному количеству отбраковок, которые необходимо утилизировать и, соответственно, к увеличению производственных затрат.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] Системы и способы, описанные в настоящем документе, в общем используют масштабируемую инфраструктуру для развертывания с виртуальными датчиками для систем отслеживания в режиме реального времени, чтобы обеспечить более гибкое принятие решений и/или чтобы управлять отслеживаемыми процессами/оптимизировать отслеживаемые процессы. В частности, варианты осуществления, описанные в настоящем документе, обеспечивают отслеживание условий в режиме реального времени внутри флакона в ходе процесса лиофилизации, который происходит в камере лиофилизации. В контексте настоящего документа термин «флакон» относится к любой емкости, которая может удерживать материал и которая позволяет выполнять лиофилизацию этого материала при воздействии подходящих условий температуры и давления. Хотя методики описаны ниже применительно к лекарственным продуктам, следует понимать, что вместо этого указанные методики могут быть применены в других контекстах, не связанных с фармацевтикой (например, для сублимационной сушки других типов продуктов с целью увеличения срока хранения).

[0008] Отслеживание в режиме реального времени условий внутри флакона (например, температура и количество воды, удаленной из продукта) достигают с помощью «виртуальных датчиков» без обязательного введения каких-либо аппаратных датчиков/зондов внутрь флакона во время производства продукта. Таким образом, можно соблюдать нормативные запреты на внедрение такого аппаратного обеспечения. Вместо этого, условия внутри флакона виртуально определяют на основании температуры и давления, измеренных с использованием датчика/зондов внутри камеры лиофилизации, но снаружи флакона. Температуру и давление в камере измеряют на протяжении нескольких интервалов времени (например, через равные интервалы времени, например каждую минуту и т. д.), при этом измеренные значения в каждом интервале времени отправляют в механистическую (основанную на первопричинах) комбинированную модель баланса тепломассообмена для того, чтобы вывести/вычислить условия внутри флакона в этих интервалах времени. Модель баланса тепломассообмена также может учитывать другие параметры, такие как свойства продукта/состава (например, стойкость осадка) и/или свойства флакона (например, коэффициент теплообмена и/или геометрические свойства). В некоторых вариантах осуществления модель также используют для прогнозирования будущих значений условий внутри флакона в подходящем временном промежутке (например, в следующий час, следующие два часа и т. д.). Модель может включать уравнения (или может быть выведена из уравнений), которые представлены в статье *Mass and Heat Transfer in Vial Freeze-Drying of Pharmaceuticals: Role of the Vial*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 73, No. 9, сентябрь 1984, стр. 1224-37 (Pikal et al.), например, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В других вариантах осуществления применяется другая модель. Например, модель может включать уравнения (или может быть выведена из уравнений), представленные в статье *Numerical Solutions of Moving Boundary Transport Problems in Finite Media by Orthogonal Collocation*, *Computers & Chemical Engineering*, Vol. 3, 1979, стр. 615-21 (Liapis et al.),

содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В еще одних вариантах осуществления модель может включать трехмерную модель анализа методом конечных элементов (FEA) полного флакона и/или может соединять модель флакона с моделью вычислительной гидрогазодинамики (CFD) камеры лиофилизации.

[0009] Текущие и прогнозируемые условия внутри флакона могут быть отображены пользователю и/или могут быть использованы для создания сигналов обратной связи для автоматического управления/регулирования температуры и/или давления в камере. Независимо от того, управляют ли температурой и давлением в камере вручную или автоматически, эти методики могут улучшить традиционные методики, учитывая неожиданные отклонения температуры и давления в камере. Например, пользователь, наблюдающий резкий рост измеренной температуры в камере, наряду с тем, что прогнозируемая температура внутри флакона (продукта) около критической температуры или выше нее, может принять решение вручную уменьшить настройку температуры в камере для того, чтобы предотвратить опадание осадка, или управляющий алгоритм может автоматически реагировать на такое повышение. Это ручное или автоматическое управление в режиме реального времени невозможно реализовать с традиционными методиками, в которых математические модели применяются (если применяются) лишь для формирования приблизительных, начальных оценок надлежащих настроек температуры в камере и давления в камере (например, в качестве начального шага на этапе 202, изображенном на фиг. 2), перед началом процесса лиофилизации. Таким образом, системы и способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить отходы/затраты, вызванные отклонениями температуры/давления в ходе процесса лиофилизации. Более того, гибкость/адаптивность, обеспечиваемые отслеживанием в режиме реального времени, с ручной или автоматической обратной связью/управлением, могут уменьшить необходимость в идентификации оптимальной рецептуры «с наименьшей частотой отказов» для заданного продукта и флакона, тем самым уменьшая время, необходимое для разработки коммерческой рецептуры. Например, этап 206, изображенный на фиг. 2, можно сократить или полностью пропустить.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] Специалисту в данной области техники будет понятно, что фигуры, описанные в данном документе, включены для целей иллюстрации, а не ограничения настоящего изобретения. Графические материалы не обязательно изображены в масштабе, акцент делается на иллюстрацию принципов настоящего изобретения. Следует понимать, что в некоторых случаях различные аспекты описанных вариантов реализации могут быть укрупнены или увеличены для улучшения понимания описанных вариантов реализации. В графических материалах подобные ссылочные позиции на разных фигурах в целом выполняют одинаковые функции и/или являются структурно одинаковыми компонентами.

[0011] На фиг. 1 представлена упрощенная блок-схема примера системы, которая может применяться для ручного отслеживания и управления процессом лиофилизации.

[0012] На фиг. 2 представлена блок-схема традиционного процесса разработки

коммерческой рецептуры лиофилизации.

[0013] На фиг. 3 изображен пример камеры лиофилизации, которая может применяться в системе по фиг. 1.

[0014] На фиг. 4 представлена упрощенная блок-схема примера системы, которая может быть использована для обеспечения автоматизированного управления в замкнутом контуре применительно к процессу лиофилизации.

[0015] На фиг. 5 изображен пример пользовательского интерфейса, который может быть представлен пользователю системы по фиг. 1 или пользователю системы по фиг. 4.

[0016] На фиг. 6 представлена блок-схема примера способа содействия отслеживанию условий в режиме реального времени внутри флакона в ходе процесса лиофилизации, который происходит внутри камеры лиофилизации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0017] Различные концепции, представленные выше и более подробно описанные далее, могут быть реализованы многими способами, при этом описанные концепции не ограничены каким-либо определенным способом реализации. Примеры вариантов реализации представлены для иллюстративных целей.

[0018] На фиг. 1 представлена упрощенная блок-схема примера системы 100, которая может применяться для ручного отслеживания и управления процессом лиофилизации в режиме реального времени. В контексте настоящего документа отслеживание «в режиме реального времени» относится к отслеживанию в ходе процесса лиофилизации. Таким образом, отслеживание в режиме реального времени может выполняться почти незамедлительно (например, для отражения условий в течение миллисекунд существования этих условий внутри флакона), или может выполняться с заметной задержкой (например, на несколько секунд или даже минут), в зависимости от варианта осуществления. Тогда как на фиг. 1 изображена система 100, выполняющая лиофилизацию лекарственных продуктов внутри флаконов, следует понимать, что в других вариантах осуществления система 100 может быть использована для лиофилизации других типов продуктов в других контекстах.

[0019] Система 100 содержит камеру 102 лиофилизации, выполненную с возможностью размещения в ней флакона 104 и, в закрытом состоянии, обеспечения жидкостного уплотнения между внутренним пространством камеры 102 и средой снаружи камеры 102. Камера 102 содержит устройство управления температурой (например, нагревательный элемент и возможно также охлаждающий элемент) или соединена с таким устройством для изменения температуры внутри герметичной камеры 102, а также устройство управления давлением (например, вакуумный насос) для изменения давления в герметичной камере 102. Камера 102 подробнее описана ниже со ссылкой на фиг. 3, согласно одному варианту осуществления.

[0020] Иллюстративная система 100 также содержит вычислительную систему 106 и сервер 108 модели, соединенные друг с другом посредством сети 110. Система 100 дополнительно содержит пользовательскую станцию 112, которая может быть соединена с

вычислительной системой 106 (и/или с сервером 108 модели) посредством сети 110 или другой подходящей сети. Сеть 110 может представлять собой одну сеть связи или может содержать несколько сетей связи одного или нескольких типов (например, одну или несколько проводных и/или беспроводных локальных сетей (LAN) и/или одну или несколько проводных и/или беспроводных глобальных сетей (WAN), таких как, например, интернет или корпоративная сеть).

[0021] Вычислительная система 106 соединена с возможностью передачи данных с датчиком 116 температуры и датчиком 118 давления. Датчик 116 температуры и датчик 118 давления выполнены с возможностью измерения температуры и давления соответственно внутри камеры 102, но снаружи флакона 104, как подробнее описано ниже со ссылкой на фиг. 3. В общем и как подробнее описано ниже, вычислительная система 106 получает доступ к серверу 108 модели для обработки измерений от датчиков 116, 118 и создания данных реального времени, отражающих текущие условия (например, температуру и количество воды, удаленной из продукта), а также прогнозируемые будущие условия, внутри флакона 104, в то время как пользовательская станция 112 позволяет присутствующему на месте или удаленному пользователю (например, ученому или инженеру) просматривать эти данные реального времени для того, чтобы принимать решения относительно управления в ходе процесса (например, увеличивать или уменьшать температуру и/или давление внутри камеры 102 с помощью вышеупомянутых устройств управления температурой и/или давлением).

[0022] Вычислительная система 106 может представлять собой сервер, настольный компьютер, портативный компьютер, электронный планшет или любой другой подходящий тип вычислительного устройства или устройств. В иллюстративном варианте осуществления, изображенном на фиг. 1, вычислительная система 102 содержит блок 120 обработки данных, сетевой интерфейс 122, устройство 124 отображения, устройство 126 пользовательского ввода и блок 128 памяти. Однако в некоторых вариантах осуществления вычислительная система 106 содержит два или более компьютеров, которые либо расположены вместе, либо удалены друг от друга. В этих распределенных вариантах осуществления описанные в данном документе операции, относящиеся к блоку 120 обработки данных, сетевому интерфейсу 122 и/или блоку 128 памяти, могут быть разделены между несколькими блоками обработки, сетевыми интерфейсами и/или блоками памяти соответственно.

[0023] Блок 120 обработки данных может содержать один или несколько процессоров, каждый из которых может представлять собой программируемый микропроцессор, который исполняет программные команды, хранящиеся в блоке 128 памяти, с целью исполнения некоторых или всех программно-управляемых функций вычислительной системы 106, описанных в данном документе. В качестве альтернативы, некоторые из процессоров в блоке 120 обработки данных могут представлять собой другие типы процессоров (например, специализированные интегральные схемы (ASIC), программируемые пользователем вентильные матрицы (FPGA) и т. д.) и некоторые

функции вычислительной системы 106, описанной в настоящем документе, вместо этого могут быть частично или полностью реализованы в аппаратном обеспечении. Блок 128 памяти может содержать одно или несколько физических запоминающих устройств, содержащих энергозависимую и/или энергонезависимую память. Могут использоваться запоминающие устройства любого подходящего типа или типов, такие как постоянное запоминающее устройство (ROM), твердотельные накопители (SSD), накопители на жестких дисках (HDD) и т. д.

[0024] Сетевой интерфейс 122 может содержать любое подходящее аппаратное обеспечение (например, периферийное передающее и принимающее оборудование), программно-аппаратное обеспечение и/или программное обеспечение, выполненные с возможностью обеспечения связи по сети 110 с использованием одного или нескольких протоколов связи. Например, сетевой интерфейс 122 может представлять собой или содержать интерфейс Ethernet.

[0025] Устройство 124 отображения может использовать любую подходящую технологию отображения (например, LED, OLED, LCD и т. д.) для представления информации пользователю, и устройство 126 пользовательского ввода может представлять собой клавиатуру или другое подходящее устройство ввода. В некоторых вариантах осуществления устройство 124 отображения и устройство 126 пользовательского ввода интегрированы в одно устройство (например, сенсорный дисплей). В общем, устройство 124 отображения и устройство 126 пользовательского ввода совместно могут позволить пользователю взаимодействовать с графическими пользовательскими интерфейсами (GUI), предоставленными вычислительной системой 106, например, для таких целей как ручное отслеживание процесса лиофилизации, происходящего внутри камеры 102. Однако в некоторых вариантах осуществления вычислительная система 106 не содержит устройство 124 отображения и/или устройство 126 пользовательского ввода (например, в некоторых вариантах осуществления, где логически выведенные/прогнозируемые значения или GUI, генерируемые на основании этих значений, отправляют только в удаленные устройства, такие как пользовательская станция 112).

[0026] Блок 128 памяти хранит команды одного или нескольких программных приложений, включая приложение 130 для отслеживания лиофилизации. Приложение 130 для отслеживания лиофилизации, при выполнении блоком 120 обработки данных, в общем выполнено с возможностью осуществления связи с датчиками 116, 118 и сервером 108 модели для того, чтобы логически выводить и прогнозировать условия (например, температуру и количество воды, удаленной из продукта) внутри флакона (например, флакона 104) на основании текущих значений температуры и давления внутри камеры 102. С этой целью приложение 130 содержит блок 140 измерения, блок 142 прогнозирования и блок 144 GUI. Следует понимать, что различные блоки приложения 130 могут быть распределены по разным программным приложениям и/или что функции любого такого блока могут быть разделены между разными программными

приложениями.

[0027] Блок 140 измерения, при выполнении блоком 120 обработки данных, получает измерения температуры и давления от датчиков 116, 118, предпочтительно через равные интервалы времени (например, каждую минуту или каждые пять минут и т. д.). Блок 142 прогнозирования предоставляет измерения/значения для каждого интервала времени серверу 108 модели в режиме реального времени, заставляя вычислительную систему 106 передавать данные на сервер 108 модели через сетевой интерфейс 122 и сеть 110. Сервер 108 модели затем применяет эти измерения/значения в качестве входных данных для модели 146 баланса тепломассообмена, сохраненной в блоке памяти сервера модели (не изображен на фиг. 1). Модель 146 баланса тепломассообмена является механистической/основанной на первопричинах моделью, которая соотносит условия внутри флакона (например, флакона 104) с условиями снаружи флакона (например, внутри камеры 102, но снаружи флакона 104). Иллюстративная группа уравнений, которая может составлять некоторую часть или всю модель 146 баланса тепломассообмена, описана ниже.

[0028] Сервер 108 модели может выполнять (или иным образом делать доступной) модель 146 баланса тепломассообмена и обмениваться данными с вычислительной системой 106, например как часть модели, использующей веб-сервисы. Однако в других вариантах осуществления система 100 не содержит сервер 108, и вычислительная система 106 локально хранит модель 128 баланса тепломассообмена (например, в блоке 128 памяти) и локально выполняет модель 146 баланса тепломассообмена (например, блоком 120 обработки данных при выполнении команд блока 142 прогнозирования).

[0029] Для каждого интервала времени сервер 108 модели использует модель 146, чтобы вычислить значения для условий (например, температуру и количество воды, удаленной из продукта) внутри флакона 104, и возвращает вычисленные значения в блок 142 прогнозирования по сети 110. Приложение 130 хранит значения в блоке 128 памяти (или другом подходящем запоминающем устройстве), и блок 144 GUI обеспечивает представление сохраненных значений пользователю в подходящем формате. Например, блок 144 GUI может строить график, демонстрирующий прошлые, текущие и прогнозируемые/будущие значения для условий внутри флакона 104, такой как график, описанный ниже со ссылкой на фиг. 5, и обеспечивает отображение графика устройством 124 отображения. В качестве альтернативы или дополнения, блок 144 GUI может обеспечивать отображение устройством 124 отображения прошлых, текущих и будущих значений в формате таблицы или в любом другом подходящем формате.

[0030] В некоторых вариантах осуществления блок 144 GUI вместо этого или в дополнение обменивается данными с пользовательской станцией 112 (и возможно с одной или несколькими другими подобными станциями) для того, чтобы обеспечить отображение GUI пользовательской станцией 112 (и любыми другими подобными станциями). Пользовательская станция 112 может представлять собой настольный компьютер, портативный компьютер, электронный планшет, смартфон или любой другой

подходящий тип вычислительного устройства и может содержать или быть присоединено к устройству отображения (например, такому как устройство 124) и устройству пользовательского ввода (например, такому как устройство 126). Таким образом, отслеживание в режиме реального времени может быть обеспечено одному или нескольким присутствующим на месте и/или удаленным пользователям.

[0031] Следует понимать, что другие конфигурации и/или компоненты могут использоваться вместо показанных на фиг. 1. Например, другое вычислительное устройство или система (не изображенные на фиг. 1) могут передавать измерения, предоставленные датчиками 116, 118 на сервер 108 модели, одно или несколько дополнительных вычислительных устройств или систем могут выполнять роль посредников между вычислительной системой 106 и сервером 108 модели, некоторые функции вычислительной системы 106, описанной в настоящем документе, вместо этого могут выполняться удаленно сервером 108 модели и/или другим удаленным сервером и так далее.

[0032] На фиг. 3 изображен иллюстративный вариант осуществления камеры 102 лиофилизации, применяемой в системе 100 по фиг. 1. Как видно на фиг. 3, флакон 104 содержит, по меньшей мере в какой-то момент во время лиофилизации, слой 300 замороженного продукта, слой 302 осадка и слой 304 газа. Направленная вверх стрелка на фиг. 3 обозначает поток пара от слоя 300 замороженного продукта через слой 302 осадка по мере того, как происходит лиофилизация. Иллюстративная камера 102 содержит площадку 306 лиофилизатора, на которую опирается флакон 104, и стенку (или дверцу) 308 лиофилизатора, которая может быть по существу перпендикулярной площадке 306 и находится на некотором расстоянии от флакона 104. Площадка 306 содержит или находится в тепловой связи с одним или несколькими нагревательными элементами (не изображены на фиг. 3) и нагревает флакон 104 путем теплопроводности (когда флакон 104 непосредственно соприкасается с площадкой 306), а также тепловой конвекции (когда воздушный зазор отделяет дно флакона 104 от площадки 306). Стенка 308 предоставляет флакону 104 тепловое излучение. Стенка 308 может находиться в тепловой связи (например, может быть соединена) с площадкой 306 и/или может образовывать цилиндр, проходящий вдоль некоторой части окружности или по всей окружности флакона 104. Например, площадка 306 и стенка 308 могут являться частями одной цилиндрической емкости (например, со съемной крышкой, не изображенной на фиг. 3). Следует понимать, что в других вариантах осуществления камера 102, применяемая в системе 100, может отличаться от изображенной на фиг. 3.

[0033] Модель 146 баланса тепломассообмена моделирует подачу тепловой энергии к флакону 104 (например, путем теплопроводности, тепловой конвекции и теплового излучения, показанных на фиг. 3), а также тепловую энергию, потребляемую сублимацией внутри флакона 104. Точнее, модель 146 может задавать входящую тепловую энергию, равную потребляемой тепловой энергии. Для более точного моделирования процесса лиофилизации модель 146 может учитывать одно или несколько

свойств камеры 102 и/или флакона 104 и/или одно или несколько свойств продукта/состава внутри флакона 104.

[0034] Далее будет описана иллюстративная группа уравнений, которые могут составлять по меньшей мере часть модели 146, но следует понимать, что в других вариантах осуществления модель 146 может отличаться в одном или нескольких аспектах, представленных далее (например, путем внедрения подходящих постоянных величин/коэффициентов, использования большего или меньшего количества терминов для обозначения большего или меньшего количества физических явлений и так далее). В некоторых альтернативных вариантах осуществления, например, модель 146 может включать уравнения, представленные в статье Numerical Solutions of Moving Boundary Transport Problems in Finite Media by Orthogonal Collocation, Computers & Chemical Engineering, Vol. 3, 1979, стр. 615-21 (Liapis et al.), (или может быть выведена из этих уравнений) или может содержать трехмерную модель анализа методом конечных элементов полного флакона (и/или соединять модель флакона с моделью вычислительной гидрогазодинамики камеры 102 лиофилизации) и т. д.

[0035] В этом конкретном варианте осуществления модель 146 учитывает коэффициент теплообмена флакона 104 (в зависимости от давления внутри камеры 102), геометрию флакона 104 (т. е. значения удельной площади поверхности) и стойкость осадка высушенного продукта (в зависимости от высоты осадка). Модель 146 задает входящую тепловую энергию, которая равна тепловой энергии, расходуемой на сублимацию:

$$heat_{in} = heat_{out} \text{ Уравнение (1).}$$

Модель 146 также применяет обыкновенное дифференциальное уравнение для вычисления изменения массы воды, которая была сублимирована ($mass_{ice}$):

$$\frac{d(mass_{ice})}{dt} = \frac{heat_{in}}{\Delta H_s} \text{ Уравнение (2).}$$

В уравнении (2) ΔH_s обозначает тепло или энтальпию сублимации. Модель 146 может непосредственно вычислять изменение высоты слоя 302 замороженного осадка, исходя из изменения массы сублимированной воды, как определено в уравнении (2), представленном выше.

[0036] Модель 146 определяет количество $heat_{in}$ в уравнениях (1) и (2) как:

$$heat_{in} = area_{vial_{outer}} * K_{vial} * \max[(T_{shelf} - T_{product}), eps] \text{ Уравнение (3),}$$

где $area_{vial_{outer}}$ обозначает площадь поверхности горизонтального внешнего поперечного сечения флакона 104 (т. е. площадь круга, имеющего диаметр, равный наружному диаметру флакона 104), $K_{vial}(P_{chamber})$ обозначает коэффициент теплообмена флакона 104 (в зависимости от давления $P_{chamber}$ внутри камеры 102, например, измеренного датчиком 118 давления), T_{shelf} обозначает температуру площадки 306 (например, измеренную датчиком 116 температуры), $T_{product}$ обозначает продукт внутри

флакона 104 (т. е. одно из условий, которое вычисляет модель 146) и eps обозначает постоянную величину, выбранную для обеспечения устойчивого решения. Для решения уравнения (3) модель 146 вычисляет коэффициент теплообмена флакона 104 следующим образом:

$$K_{vial} = ht_a + \frac{ht_b * P_{chamber}}{1 + ht_c * P_{chamber}} \text{ Уравнение (4).}$$

В уравнении (4) ht_a , ht_b и ht_c являются произвольными коэффициентами, выведенными из (например, с использованием подбора эмпирической кривой) экспериментальных измерений для конкретного сочетания флакона 104 и камеры 102 лиофилизации. Эти коэффициенты имеют постоянное значение и характеризуют количество тепла, передаваемое от камеры 102 к флакону 104. Коэффициенты теплообмена могут быть определены (т. е. могут быть выполнены новые измерения), например, при появлении нового сочетания флакона и лиофилизатора.

[0037] Модель 146 определяет количество $heat_{out}$ в уравнении (1) как:

$$heat_{out} = \frac{area_{vial_{inner}} * \Delta H_s * (P_{subl\ surf} - P_{chamber})}{R(height_{dry\ layer})} \text{ Уравнение (5),}$$

где $area_{vial_{inner}}$ обозначает площадь поверхности горизонтального внутреннего поперечного сечения флакона 104, где слой 302 осадка встречается со слоем 304 газа (т. е. площадь круга, диаметр которого равен внутреннему диаметру флакона 104), $P_{subl\ surf}$ обозначает давление на поверхности сублимации, и $R(height_{dry\ layer})$ обозначает устойчивость осадка в зависимости от $height_{dry\ layer}$ (т. е. высоты слоя 302 осадка). Модель 146 вычисляет устойчивость осадка в уравнении (5) следующим образом:

$$R = \max[R_{R0} + \frac{R_{A1} * height_{dry\ layer}}{1 + R_{A2} * height_{dry\ layer}}, eps] \text{ Уравнение (6),}$$

где R_{R0} , R_{A1} , и R_{A2} являются постоянными величинами, выведенными из (например, с использованием подбора эмпирической кривой) экспериментальных измерений для конкретного продукта во флаконе 104 и/или для конкретной программы, связанной с этим продуктом. Постоянные величины могут быть определены (т. е. могут быть выполнены новые измерения), например, при появлении нового продукта/программы.

[0038] Модель 146 вычисляет давление на поверхности сублимации в уравнении (5) следующим образом:

$$P_{subl\ surf} = e^{C_1 - (C_2 / T_{subl\ surf})} \text{ Уравнение (7),}$$

где C_1 и C_2 являются постоянными величинами и $T_{subl\ surf}$ обозначает температуру на поверхности сублимации. Модель 146 определяет $T_{subl\ surf}$ как:

$$T_{subl\ surf} = T_{product} - \frac{heat_{in}}{area_{vial_{outer}}} * \frac{(h_{frozen} - height_{dry\ layer})}{\lambda} \text{ Уравнение (8),}$$

где h_{frozen} является высотой замороженного продукта в начале первичного высушивания (т. е. заполненный объем, умноженный на плотность продукта, разделенный на $(rho_{ice} * area_{vial_{inner}})$, где rho_{ice} обозначает плотность льда), и λ обозначает теплопроводность слоя 302 замороженного осадка. Модель 146 определяет высоту слоя 302 осадка в уравнениях (6) и (7) как:

$$height_{dry\ layer} = \frac{mass_{ice}}{water_content * rho_{ice} * area_{vial_{inner}}} \text{ Уравнение (9),}$$

где модель 146 вычисляет $mass_{ice}$ на основании массы из предыдущего интервала времени и изменения массы, определенного с использованием уравнения (2), и $water_content$ обозначает массовую долю воды в лекарственном продукте. Лекарственный продукт обычно состоит из воды, активного ингредиента/белка и вспомогательных веществ, и $water_content$ указывает, сколько воды необходимо сублимировать из флакона 104.

[0039] Используя эти или другие подходящие уравнения, сервер 108 (или вычислительная система 106) могут использовать текущую температуру в камере, измеренную датчиком 116 температуры (T_{shelf}), и текущее давление в камере, измеренное датчиком 118 давления ($P_{chamber}$), для решения уравнений (1) и (2) с целью вычисления температуры продукта внутри флакона 104 ($T_{product}$) и количества (например, доли) воды, удаленной посредством сублимации из флакона 104 (например, количества воды, удаленной из продукта, определенного по изменению $mass_{ice}$ с последнего интервала времени). Как указано выше, в некоторых вариантах осуществления сервер 108 (или вычислительная система 106) использует модель 146 не только для вычисления/логического вывода текущих значений температуры и количества удаленной воды, но также для прогнозирования этих значений на одном или нескольких будущих интервалах времени. Модель 146 может прогнозировать будущие значения путем предположения, что T_{shelf} и $P_{chamber}$ будут оставаться неизменными на протяжении временного промежутка прогнозирования. Однако в каждом интервале времени сервер 108 или вычислительная система 106 могут обновлять эти прогнозы на основании нового предположения (т. е. предполагая, что T_{shelf} и $P_{chamber}$ будут оставаться неизменными с их новыми измеренными значениями).

[0040] В некоторых вариантах осуществления сервер 108 (или вычислительная система 106) применяет «координирующий» алгоритм, который сохраняет промежуточные данные в запоминающем устройстве (например, блоке 128 памяти или подобном блоке памяти сервера 108) и запускает модель 146. Координирующий алгоритм

может фиксировать (i) окончательные значения температуры флакона и доли удаленной воды для предыдущего интервала времени (например, предыдущего пятиминутного интервала времени), или (ii) полную хронологию измеренных значений, связанных с площадкой и температурой, с начала первичного высушивания.

[0041] В некоторых вариантах осуществления вычислительная система 106 может использовать выведенные логическим путем или прогнозируемые условия во флаконе 104 (например, температуру и количество воды, удаленной из продукта) для управления температурой и/или давлением в камере 102, используя обратную связь в системе управления в замкнутом контуре. На фиг. 4 изображена одна такая система 400. На фиг. 4 одинаковые ссылочные позиции используются для указания соответствующих компонентов, изображенных на фиг. 1. Как видно на фиг. 4, в системе 400 приложение 130 используется не только для отслеживания в режиме реального времени, но также для управления в режиме реального времени и, следовательно, содержит блок 402 управления.

[0042] Блок 402 управления выполнен с возможностью отправки сигналов обратной связи в один или несколько контроллеров 404 на основании условий, логически выведенных и/или спрогнозированных моделью 146 баланса тепломассообмена. Контроллер (контроллеры) 404 может (могут) включать, например, контроллер температуры, соединенный с одним или несколькими нагревательными элементами площадки 306, и контроллер давления, соединенный с вакуумным насосом камеры 102. Контроллер (контроллеры) 404 может (могут) содержать программные команды, выполняемые одним или несколькими процессорами, например, и/или соответствующее программно-аппаратное обеспечение и/или аппаратное обеспечение. Блок 402 управления может применять любой подходящий алгоритм для управления температурой и давлением в камере 102 таким образом, чтобы уменьшать вероятность отказа/брака (например, опадание осадка). В качестве всего лишь одного примера, блок 402 управления может применять методику управления по модели предсказания (MPC), используя прогнозируемую температуру внутри флакона и прогнозируемое количество воды, удаленной из продукта, на протяжении фиксированного промежутка времени (например, следующие полчаса или следующие два часа и т. д.) в качестве входящих данных в архитектуре замкнутого контура, и контроллер (контроллеры) могут применять пропорционально-интегрально-дифференциальные (PID) архитектуры.

[0043] На фиг. 5 изображен пример пользовательского интерфейса 500, который может быть представлен пользователю системы 100 по фиг. 1 или системы 400 по фиг. 4. Пользовательский интерфейс 500 может заполняться и/или генерироваться блоком 144 GUI, например, и может отображаться устройством 124 отображения и/или подобным устройством отображения пользовательской станции 112.

[0044] Пользовательский интерфейс 500 содержит график температуры в зависимости от времени, причем точки данных кривой 502 представляют измеренные температуры внутри камеры 102 (например, значения T_{shelf} , измеренные каждые пять минут или с каким-либо другим подходящим интервалом времени). Как видно на фиг. 5,

температура в камере (например, на площадке), отображаемая кривой 502, не является фиксированной и может изменяться в пределах нескольких градусов Цельсия даже если применена настройка фиксированной температуры (например, к контроллеру (контроллерам) 404). Как также видно на фиг. 5, диапазон логически выведенных/спрогнозированных значений температуры продукта (например, $T_{product}$) указан минимальными значениями (соответствующими кривой 504a) и максимальными значениями (соответствующими кривой 504b). Модель 146 может вычислять эти минимальные и максимальные значения на основании неточностей или диапазонов любых используемых параметров (например, в уравнениях (1)-(9)), например таких, как диапазон точности для измеренной температуры в камере 102. В других вариантах осуществления пользовательский интерфейс 500 содержит только одну кривую для логически выведенных/спрогнозированных температур, вместо кривых 504a, 504b минимальных и максимальных значений.

[0045] На фиг. 5 показан пользовательский интерфейс 500 после завершения процесса лиофилизации (т. е. где все изображенные данные являются данными за прошедший период). Однако следует понимать, что изображенный график мог динамически генерироваться/обновляться с каждым интервалом времени (например, каждые пять минут), от начала процесса лиофилизации и продолжаясь до завершения процесса лиофилизации. Более того, в то время как блок 144 GUI генерирует/обновляет пользовательский интерфейс 500, кривые 504a и 504b могут проходить дальше вдоль оси времени, чем кривая 502, причем дополнительные точки данных на кривых 504a и 504b (относительно точек данных на кривой 502) отражают прогнозируемые будущие значения температура в камере, вычисленные с использованием модели 146.

[0046] В некоторых вариантах осуществления блок 144 GUI подобным образом генерирует/обновляет кривую логически выведенных и спрогнозированных количеств (например, долей) воды, удаленной из продукта внутри флакона 104 (например, используя другой масштаб на правой стороне графика на фиг. 5 или на отдельном графике), и/или обновляет кривую измеренного давления внутри камеры 102.

[0047] На фиг. 6 представлена блок-схема примера способа 600 содействия отслеживанию условий в режиме реального времени внутри флакона (например, флакона 104) в ходе процесса лиофилизации внутри камеры лиофилизации (например, камеры 102). Способ 600 может быть реализован с помощью системы, такой как система 100 по фиг. 1 или системы 400 по фиг. 4 (например, с помощью блока 120 обработки данных, выполняющего команды приложения 130 для отслеживания лиофилизации). В некоторых вариантах осуществления этапы 602 и 604 выполняет блок 140 измерения, этап 606 выполняет блок 142 прогнозирования, и этап 608 и/или этап 610 выполняет блок 144 GUI и/или блок 402 управления соответственно.

[0048] На этапе 602 текущее значение температуры внутри камеры лиофилизации,

но снаружи флакона, измеряют с использованием датчика температуры (например, датчика 116). Температура может быть измеренной температурой площадки для лиофилизации (например, площадки 306), например такой как T_{shelf} из уравнения (3). В некоторых вариантах осуществления этап 602 включает прием в электронной форме текущего значения от датчика температуры (например, путем отбора значения температуры или путем получения ответа на запрос измерения и т. д.).

[0049] На этапе 604 текущее значение давления внутри камеры лиофилизации, но снаружи флакона, измеряют с использованием датчика давления (например, датчика 118). Давление может представлять собой, например, $P_{chamber}$ из уравнений (4) и (5). В некоторых вариантах осуществления этап 604 включает прием в электронной форме текущего значения от датчика давления (например, путем отбора значения давления или путем получения ответа на запрос измерения и т. д.).

[0050] Каждый из этапов 602 и 604 можно повторять один раз для каждого из множества интервалов времени. Интервалы времени могут быть равными/периодическими интервалами времени, такими как каждую минуту, каждые две минуты, каждые пять минут, каждые 10 минут или какой-либо другой подходящий период времени.

[0051] Для каждого заданного интервала времени, после определения текущих значений температуры и давления на этапах 602 и 604, текущие значения одного или нескольких условий внутри флакона определяют на этапе 606. Условия внутри флакона могут включать температуру продукта (например, $T_{product}$ из уравнений (3) и (8)), количество (например, долю) воды, удаленной из продукта (или, в качестве альтернативы, оставшейся в продукте) (например, определенное на основании $\frac{d(mass_{ice})}{dt}$ или $mass_{ice}$ из уравнения (2) или (9)), и/или одно или несколько других условий внутри флакона (например, давление на поверхности сублимации и т. д.).

[0052] Этап 606 включает применение текущих значений температуры и давления, определенных на этапах 602 и 604 в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена (например, модели 146), и вычисление условия (условий) внутри флакона, включая по меньшей мере температуру внутри флакона (например, $T_{product}$). В настоящем документе ссылки на «определение», «вычисление» или «нахождение» значений с использованием модели, или «применение» входящих данных к модели и т. д. могут относиться к непосредственному выполнению модели (например, сервером 108 модели в варианте осуществления, использующем веб-сервисы), но также охватывает удаленное применение модели (например, вычислительной системой 106 при обмене данными с сервером 108 модели в варианте осуществления, использующем веб-сервисы).

Таким образом, например, вычислительная система 106 может выполнять этап 606 путем отправки измеренных значений температуры/давления на сервер 108 модели и запроса применения сервером 108 этих значений к модели 146 и возврата соответствующих выходящих данных модели.

[0053] Способ 600 также включает, для каждого заданного интервала времени, этап 608 и/или этап 610, в зависимости от варианта осуществления. На этапе 608 обеспечивают отображение устройством отображения (например, устройством 124 отображения или подобным устройством пользовательской станции 112) текущего значения (текущих значений) условия (условий) внутри флакона, которые были определены на этапе 606. Например, блок 144 GUI может выполнять этап 608 путем заполнения или генерирования пользовательского интерфейса (например, пользовательского интерфейса 500 и, возможно, также текущих и спрогнозированных количеств (например, долей) воды, удаленной из продукта посредством сублимации и т. д.), отображаемых пользователю. В более общем смысле этап 608 может включать предоставление эффективных инструментов для отслеживания и/или устранения неисправностей для платформы, работающей в режиме реального времени, чтобы помочь пользователю принимать критические решения, связанные с процессом лиофилизации. На этапе 610 температуру и/или давление внутри камеры лиофилизации регулируют на основании текущего значения (текущих значений) условия (условий) внутри флакона, которое было определено/которые были определены на этапе 606. Например, блок 402 управления может выполнять этап 610 путем генерирования одного или нескольких сигналов обратной связи на основании текущего значения (текущих значений) условия (условий) внутри флакона и путем обеспечения отправки сигнала (сигналов) обратной связи вычислительной системой 106 в контроллер (контроллеры) 404.

[0054] В некоторых вариантах осуществления способ 600 включает один или несколько дополнительных этапов, не показанных на фиг. 6. Например, способ 600 может включать дополнительный этап, на котором, после каждого интервала времени из множества интервалов времени, прогнозируют одно или несколько будущих значений условия (условий) внутри флакона (соответствующих одному или нескольким будущим интервалам времени). В таком варианте осуществления этап 608 может дополнительно включать обеспечение отображения устройством отображения будущего значения (будущих значений), и/или этап 610 может дополнительно включать использование будущего значения (будущих значений) для управления температурой и/или давлением внутри камеры.

[0055] Ниже будут рассмотрены дополнительные соображения в отношении настоящего изобретения.

[0056] Некоторые из фигур, описанных в настоящем документе, иллюстрируют примерные блок-схемы, на которых представлены один или несколько функциональных компонентов. Следует понимать, что такие структурные схемы представлены для

иллюстративных целей, и описанные и показанные устройства могут иметь дополнительные или альтернативные компоненты, или меньшее количество компонентов, чем проиллюстрировано. Дополнительно в различных вариантах осуществления компоненты (а также функциональные возможности, предоставленные соответствующими компонентами) могут быть связаны с любым подходящим компонентом или иным образом интегрированы в виде его части.

[0057] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к энергозависимому машиночитаемому носителю данных, который содержит программный код для выполнения различных действий, осуществляемых компьютером. Термин «машиночитаемый носитель данных» используют в данном документе для описания любого носителя, способного хранить или кодировать последовательность команд или компьютерных кодов для выполнения действий, способов и методов, описанных в данном документе. Носители и компьютерный код могут быть специально созданы и выполнены для достижения целей вариантов осуществления настоящего изобретения, или они могут быть широко известны и доступны для специалистов в области программного обеспечения. Примеры машиночитаемых носителей данных включают, но без ограничения: магнитные носители, такие как жесткие диски, гибкие диски и магнитные пленки; оптические носители, такие как CD-ROM и голографические устройства; магнитно-оптические носители, такие как оптические диски; и аппаратные устройства, которые специально выполнены с возможностью хранения и исполнения программного кода, такие как ASIC, программируемые логические устройства («PLD») и устройства ROM и RAM.

[0058] Примеры компьютерного кода включают машинный код, например написанный компилятором, и файлы, содержащие код более высокого уровня, которые исполняются компьютером за счет использования интерпретатора или компилятора. Например, вариант осуществления настоящего изобретения может быть реализован за счет использования Java, C++ или других объектно-ориентированных языков программирования и средств разработки. Дополнительные примеры компьютерного кода включают зашифрованный код и сжатый код. Более того, вариант осуществления настоящего изобретения может быть загружен в виде компьютерного программного продукта, который может быть передан с удаленного компьютера (например, серверного компьютера) на запрашивающий компьютер (например, на компьютер клиента или другой серверный компьютер) посредством канала передачи данных. Другой вариант осуществления настоящего изобретения может быть реализован в виде кабельной схемы вместо программных команд, исполняемых компьютерами, или в сочетании с ними.

[0059] В контексте данного документа формы существительного единственного числа также могут обозначать формы множественного числа, если в контексте явно не обозначено иное.

[0060] В контексте данного документа термины «приблизительно», «по существу», «существенный» и «примерно» используются для описания и учета небольших

отклонений. Когда термины используются в сочетании с определенным случаем или обстоятельством, они могут относиться к ситуациям, при которых случай и обстоятельство происходят определенным образом, а также ситуациям, при которых случай и обстоятельство происходят с некоторой точностью. Например, когда термины используются в сочетании с числовым значением, они могут обозначать диапазон отклонения, которое меньше или равно $\pm 10\%$ от этого числового значения, например меньше или равно $\pm 5\%$, меньше или равно $\pm 4\%$, меньше или равно $\pm 3\%$, меньше или равно $\pm 2\%$, меньше или равно $\pm 1\%$, меньше или равно $\pm 0,5\%$, меньше или равно $\pm 0,1\%$ или меньше или равно $\pm 0,05\%$. Например, подразумевается, что два числовых значения могут быть «по существу» одинаковыми, если разница между значениями меньше или равна $\pm 10\%$ от среднего из значений, например меньше или равна $\pm 5\%$, меньше или равна $\pm 4\%$, меньше или равна $\pm 3\%$, меньше или равна $\pm 2\%$, меньше или равна $\pm 1\%$, меньше или равна $\pm 0,5\%$, меньше или равна $\pm 0,1\%$ или меньше или равна $\pm 0,05\%$.

[0061] Дополнительно количества, соотношения и иные числовые значения иногда представлены в данном документе в формате диапазона. Следует понимать, что такой формат диапазона используется для удобства и краткости, и его следует считать гибким для включения численных значений, явно указанных в качестве границ диапазона, а также для включения всех отдельных численных значений или поддиапазонов, содержащихся в рамках этого диапазона, как если каждое численное значение и поддиапазон указаны явным образом.

[0062] Хотя настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылками на свои определенные варианты осуществления, эти описания и иллюстрации не ограничивают настоящее изобретение. Специалистам в данной области техники следует понимать, что могут быть внесены различные изменения, и могут быть использованы эквиваленты без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, которые определены прилагаемой формулой изобретения. Графические материалы не обязательно изображены в масштабе. В настоящем изобретении между схематичными представлениями и фактическим устройством могут существовать различия вследствие производственных процессов, допусков и/или по другим причинам. Могут существовать другие варианты осуществления настоящего изобретения, которые не были конкретно проиллюстрированы. Описание (но не формулу изобретения) и графические материалы следует считать иллюстративными, а не ограничительными. Изменения могут быть внесены для приспособления определенной ситуации, материала, состава вещества, метода или процесса к цели, сущности и объему настоящего изобретения. Все подобные изменения находятся в пределах объема согласно приложенной формуле изобретения. Хотя методы, раскрытые в данном документе, описаны со ссылкой на определенные действия, выполняемые в определенном порядке, следует понимать, что эти действия могут быть объединены, подразделены или переупорядочены для создания подобного способа без отступления от идей настоящего изобретения. Соответственно, если конкретно не указано иное, порядок и группирование

действий не ограничивают настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ содействия отслеживанию условий в режиме реального времени внутри флакона в ходе процесса лиофилизации, который происходит внутри камеры лиофилизации, причем способ включает:

для каждого интервала времени из множества интервалов времени в ходе процесса лиофилизации, определение (i) текущего значения температуры внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона с использованием датчика температуры и (ii) текущего значения давления внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона с использованием датчика давления; и

после каждого интервала времени из множества интервалов времени,

определение одним или несколькими процессорами текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, по меньшей мере путем (i) применения текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена, и (ii) вычисления текущего значения температуры внутри флакона, и

одно или оба из

обеспечения, с помощью одного или нескольких процессоров, отображения устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю, и

управления, с помощью одного или нескольких процессоров и на основании текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, (i) температурой внутри камеры лиофилизации и/или (ii) давлением внутри камеры лиофилизации.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона дополнительно включает вычисление текущего количества воды, удаленной из продукта внутри флакона или оставшейся в нем.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что определение текущего значения температуры внутри камеры лиофилизации включает определение текущего значения температуры площадки, которая поддерживает флакон внутри камеры лиофилизации.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона включает применение текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации и одного или нескольких свойств камеры лиофилизации и/или флакона в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что одно или несколько свойств камеры лиофилизации и/или флакона включают коэффициент тепломассообмена, связанный с камерой лиофилизации и флаконом.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона включает применение текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации и одного или нескольких свойств продукта внутри флакона в качестве входящих данных для модели баланса

теплообмена.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что одно или несколько свойств продукта включают устойчивость осадка продукта.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что включает управление температурой и/или давлением внутри камеры лиофилизации путем использования текущих значений одного или нескольких текущих условий внутри флакона для отправки одного или нескольких сигналов обратной связи в один или несколько контроллеров.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что включает обеспечение отображения устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что включает:

обеспечение динамического обновления устройством отображения одного или нескольких графиков, указывающих на изменения с течением времени (i) температуры и давления внутри камеры лиофилизации и/или (ii) условий внутри флакона.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что дополнительно включает после каждого интервала времени из множества интервалов времени:

прогнозирование, выполняемое одним или несколькими процессорами, одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, соответствующих одному или нескольким будущим интервалам времени; и

обеспечение, с помощью одного или нескольких процессоров, отображения устройством отображения одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что прогнозирование одного или нескольких будущих значений включает предположение неизменной температуры и давления внутри камеры лиофилизации на протяжении одного или нескольких будущих интервалов времени.

13. Система, содержащая:

камеру лиофилизации, выполненную с возможностью удержания флакона;

датчик температуры, выполненный с возможностью измерения температуры внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона;

датчик давления, выполненный с возможностью измерения давления внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона; и

вычислительную систему, выполненную с возможностью

для каждого интервала времени из множества интервалов времени в ходе процесса лиофилизации, происходящего внутри камеры лиофилизации, получения (i) текущего значения температуры внутри камеры лиофилизации от датчика температуры и (ii) текущего значения давления внутри камеры лиофилизации от датчика давления, и

после каждого интервала времени из множества интервалов времени,

определения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, по меньшей мере путем (i) применения текущего значения температуры и давления внутри

камеры лиофилизации в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена, и (ii) вычисления текущего значения температуры внутри флакона, и одно или оба из

обеспечения отображения устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю, и

управления, на основании текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, (i) температурой внутри камеры лиофилизации и/или (ii) давлением внутри камеры лиофилизации.

14. Система по п. 13, отличающаяся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона дополнительно включает вычисление текущего количества воды, удаленной из продукта внутри флакона или оставшейся в нем.

15. Система по п. 13 или п. 14, отличающаяся тем, что температура внутри камеры лиофилизации включает температуру площадки, которая поддерживает флакон внутри камеры лиофилизации.

16. Система по любому из пп. 13-15, отличающаяся тем, что вычислительная система выполнена с возможностью определения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона по меньшей мере путем применения (i) текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации, (ii) одного или нескольких свойств камеры лиофилизации и/или флакона и (iii) одного или нескольких свойств продукта внутри флакона в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена.

17. Система по п. 16, отличающаяся тем, что одно или несколько свойств камеры лиофилизации и/или флакона включают коэффициент теплообмена, связанный с камерой лиофилизации и флаконом, и при этом одно или несколько свойств продукта включают устойчивость осадка продукта.

18. Система по любому из пп. 13-17, отличающаяся тем, что дополнительно содержит:

один или несколько контроллеров, выполненных с возможностью управления температурой внутри камеры лиофилизации,

при этом вычислительная система выполнена с возможностью управления температурой и/или давлением внутри камеры лиофилизации путем использования текущих значений одного или нескольких текущих условий внутри флакона для отправки одного или нескольких сигналов обратной связи в один или несколько контроллеров.

19. Система по любому из пп. 13-18, отличающаяся тем, что дополнительно содержит:

устройство отображения,

при этом вычислительная система выполнена с возможностью обеспечения отображения устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

20. Система по п. 19, отличающаяся тем, что вычислительная система выполнена с

возможностью обеспечения динамического обновления устройством отображения одного или нескольких графиков, указывающих на изменения с течением времени (i) температуры и давления внутри камеры лиофилизации и/или (ii) условий внутри флакона.

21. Система по любому из пп. 13-20, отличающаяся тем, что вычислительная система дополнительно выполнена с возможностью, после каждого интервала времени из множества интервалов времени:

прогнозирования одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, соответствующих одному или нескольким будущим интервалам времени; и

обеспечения отображения устройством отображения одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

22. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей, хранящих команды, которые при исполнении одним или несколькими процессорами обеспечивают выполнение одним или несколькими процессорами:

для каждого интервала времени из множества интервалов времени в ходе процесса лиофилизации, определения (i) текущего значения температуры внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона с использованием датчика температуры, и (ii) текущего значения давления внутри камеры лиофилизации и снаружи флакона с использованием датчика давления; и

после каждого интервала времени из множества интервалов времени,

определения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, по меньшей мере путем (i) применения текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена, и (ii) вычисления текущего значения температуры внутри флакона, и

одно или оба из

обеспечения отображения устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю, и

управления, на основании текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, (i) температурой внутри камеры лиофилизации и/или (ii) давлением внутри камеры лиофилизации.

23. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по п. 22, отличающиеся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона дополнительно включает вычисление текущего количества воды, удаленной из продукта внутри флакона или оставшейся в нем.

24. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по п. 22 или п. 23, отличающиеся тем, что определение текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона включает применение текущих значений температуры и давления внутри камеры лиофилизации, (ii) одного или нескольких свойств камеры лиофилизации и/или флакона и (iii) одного или нескольких свойств продукта внутри флакона в качестве входящих данных для модели баланса тепломассообмена.

25. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по п. 24, отличающиеся тем, что одно или несколько свойств камеры лиофилизации и/или флакона включают коэффициент теплообмена, связанный с камерой лиофилизации и флаконом, и при этом одно или несколько свойств продукта включают устойчивость осадка продукта.

26. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по любому из пп. 22-25, отличающиеся тем, что команды обеспечивают управление, выполняемое одним или несколькими процессорами, температурой и/или давлением внутри камеры лиофилизации путем использования текущих значений одного или нескольких текущих условий внутри флакона для отправки одного или нескольких сигналов обратной связи в один или несколько контроллеров.

27. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по любому из пп. 22-26, отличающиеся тем, что команды приводят к тому, что один или несколько процессоров:

обеспечивают отображение устройством отображения текущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

28. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по п. 27, отличающиеся тем, что команды приводят к тому, что один или несколько процессоров:

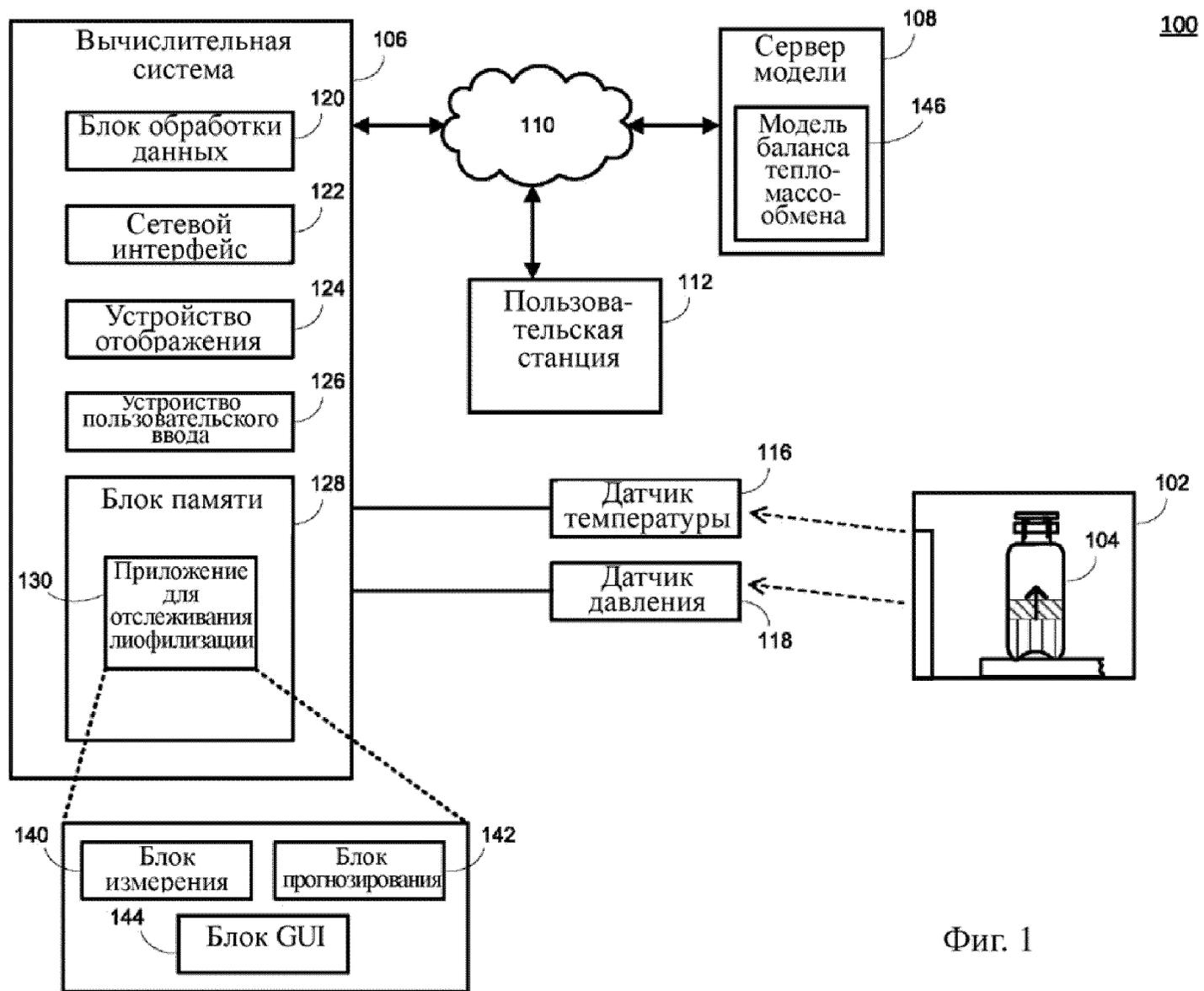
обеспечивают динамическое обновление устройством отображения одного или нескольких графиков, указывающих на изменения с течением времени (i) температуры и давления внутри камеры лиофилизации и/или (ii) условий внутри флакона.

29. Один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей по любому из пп. 22-28, отличающиеся тем, что команды дополнительно обеспечивают, после каждого интервала времени из множества интервалов времени, выполнение одним или несколькими процессорами:

прогнозирование одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона, соответствующих одному или нескольким будущим интервалам времени; и

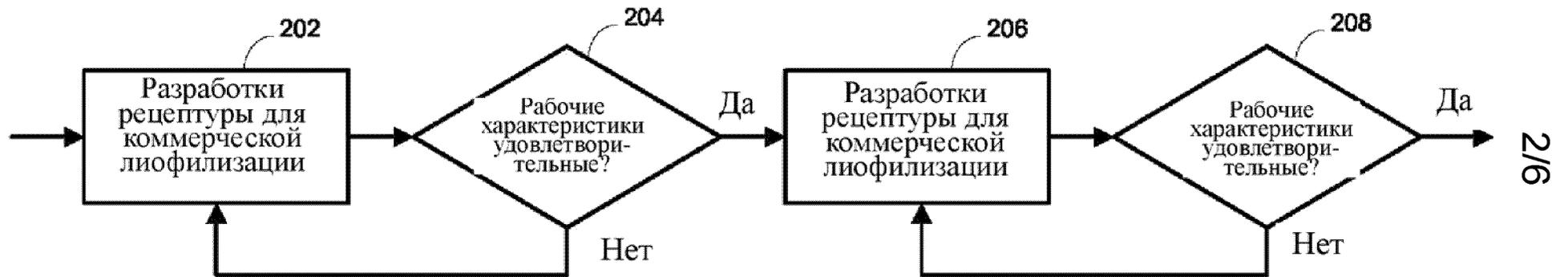
обеспечения отображения устройством отображения одного или нескольких будущих значений одного или нескольких условий внутри флакона пользователю.

По доверенности



Фиг. 1

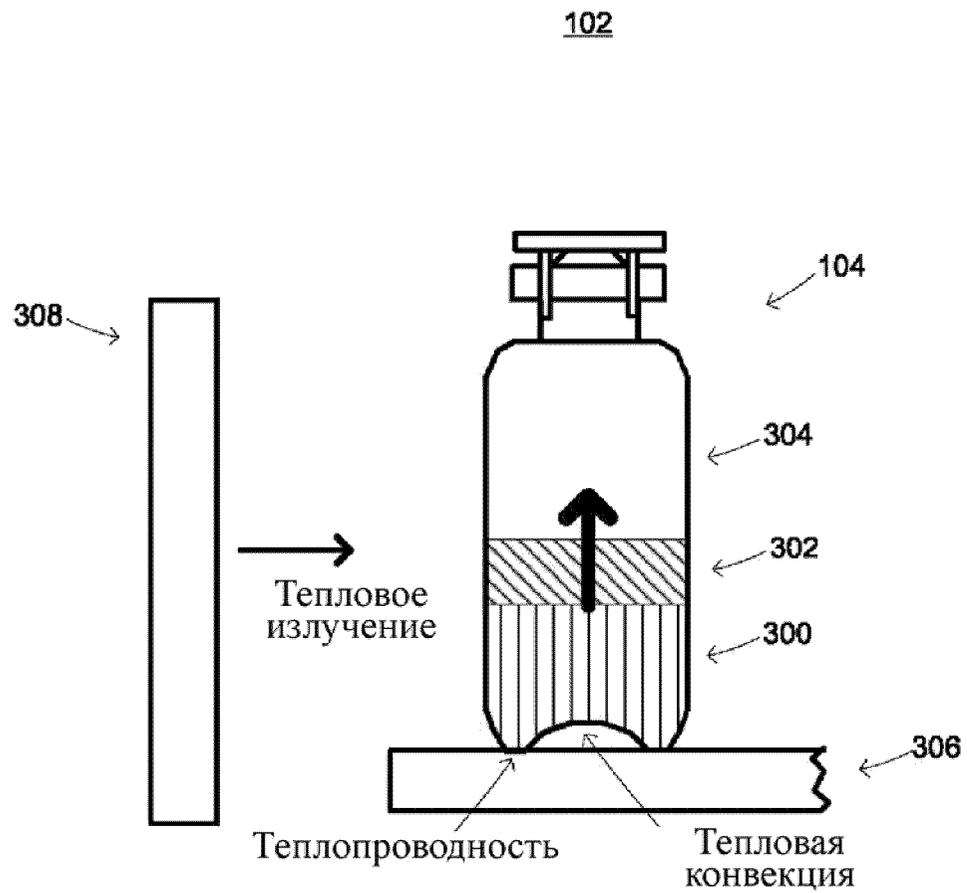
200



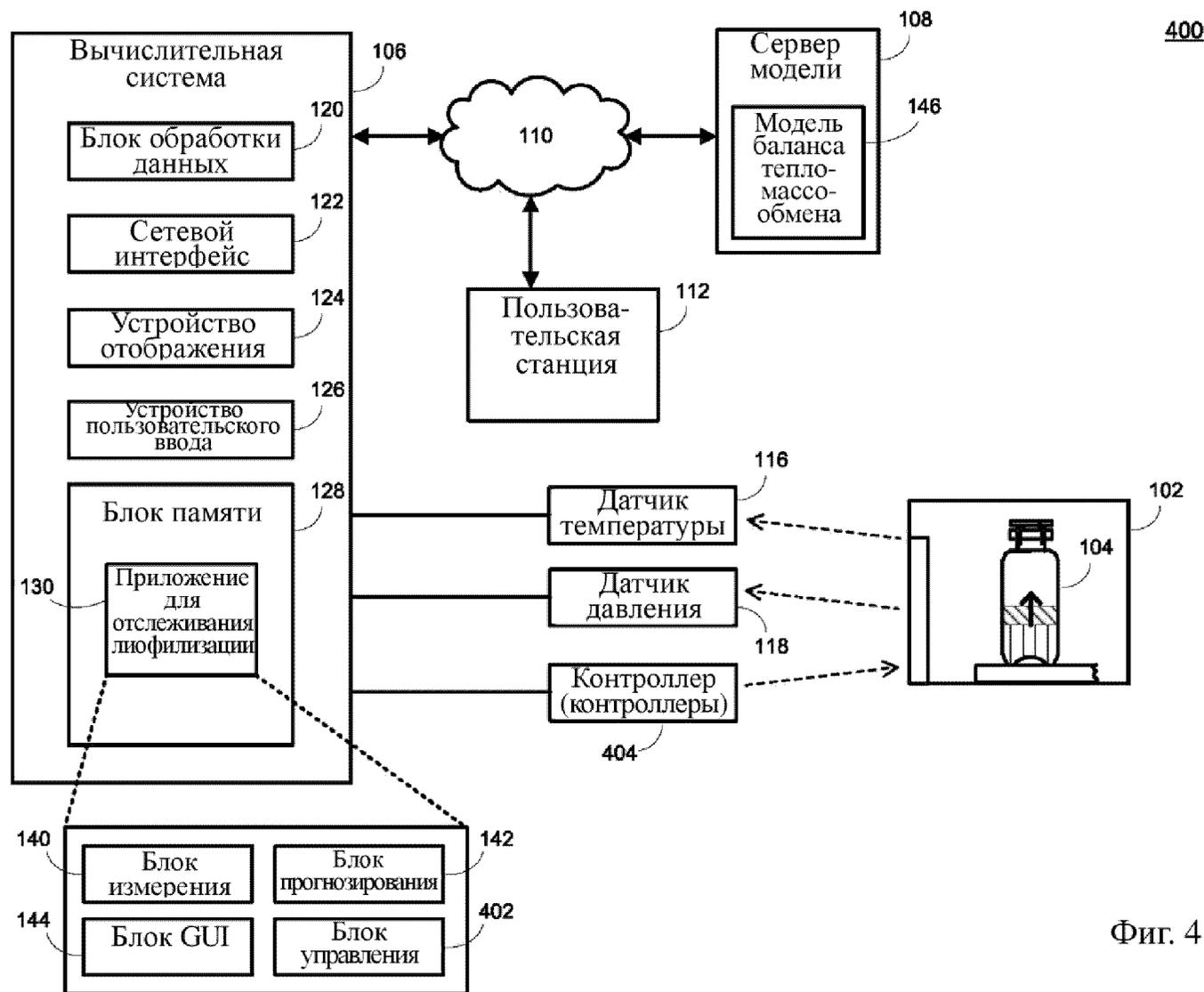
2/6

Фиг. 2

(УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ)

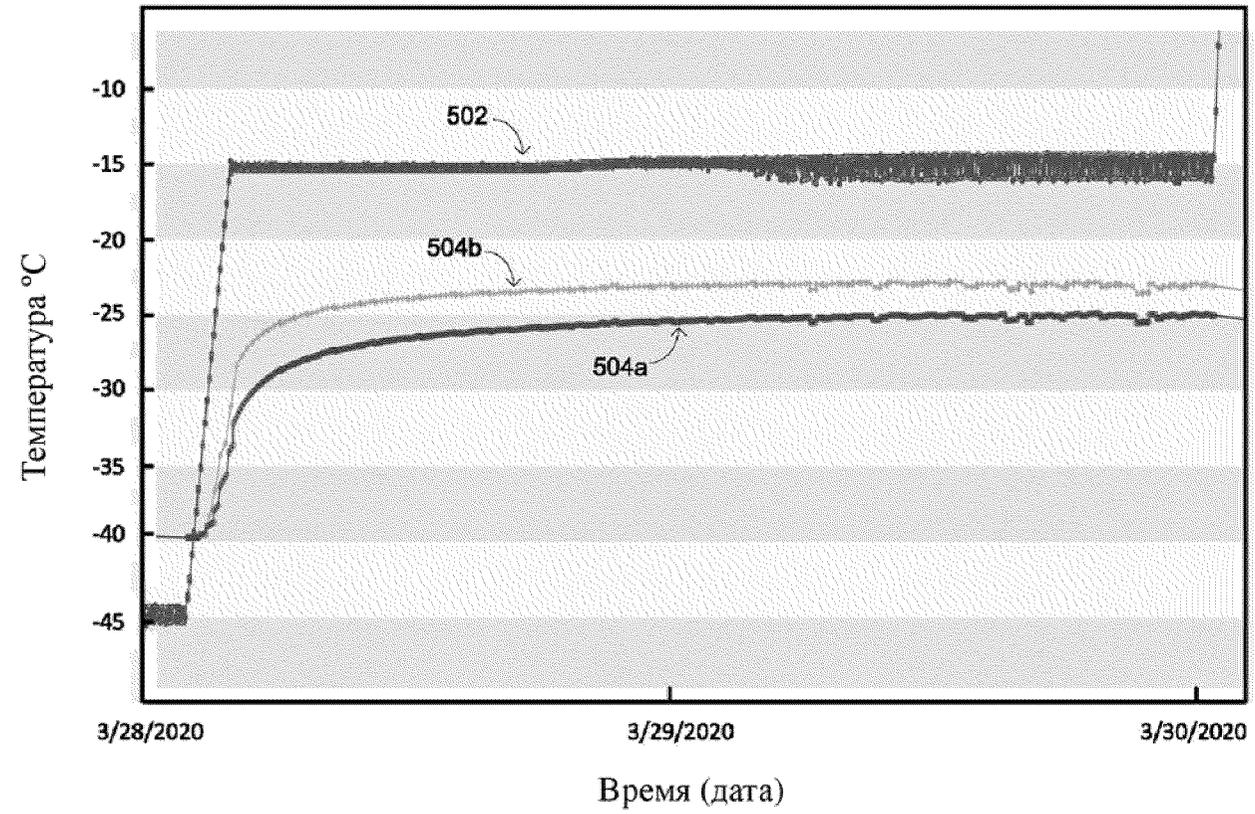


Фиг. 3



Фиг. 4

500



Фиг. 5

600



Фиг. 6