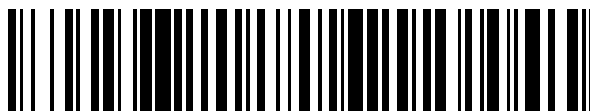


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 266**

51 Int. Cl.:

G01N 27/04 (2006.01)

G01N 33/15 (2006.01)

A61J 1/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2016 PCT/EP2016/000162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124326**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2016 E 16712199 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3254093**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para la determinación del contenido de agua**

30 Prioridad:

03.02.2015 EP 15000304

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

11.03.2021

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BALTHES, EDUARD y
SALZMANN, KATHRIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 811 266 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y dispositivo para la determinación del contenido de agua

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la determinación del contenido de agua de una muestra en forma de una preparación de medicamento y/o un material de empaque, así como a una cámara de medición.

La presente invención se refiere en particular al ámbito de los medicamentos, en particular la elección y construcción de empaques para preparaciones de medicamentos.

10 Se ha mostrado que el contenido de agua de una preparación de medicamento y/o de un material de empaque repercute de manera esencial en la durabilidad de la preparación de medicamento. La invención se refiere además a la determinación exacta del contenido de agua de una muestra/preparación de medicamento y la simulación de durabilidades de la muestra/preparación de medicamento empacado en el respectivo empaque, para determinar un empaque particularmente adecuado o conveniente en costes. Para ello, es particularmente deseable determinar de manera tan rápida y exacta como sea posible el contenido de agua de una multiplicidad de muestras de una preparación de medicamento y/o un material de empaque.

15 Hasta ahora son conocidos y usuales en el ámbito de los medicamentos, procedimientos en los cuales mediante un procedimiento de secado se sacan conclusiones sobre el contenido original de agua.

20 Entre tales procedimientos se cuentan las diferencias en peso, en las cuales se pesa una muestra húmeda, en particular en forma de la preparación de medicamento y/o del material de empaque, después de ello se seca mediante elevación de la temperatura y a continuación se pesa nuevamente. De modo alternativo o adicional, para el secado de las muestras, en particular en forma de las preparaciones de medicamento y/o de los materiales de empaque, pueden usarse también agentes secos o desecantes. A partir de la diferencia en peso, se concluye entonces un contenido original de agua de la muestra, en particular en forma de la preparación de medicamento y/o del material de empaque.

25 Para la titulación de Karl-Fischer se disuelve una muestra en un solvente adecuado y con una subsiguiente titulación se captura el agua que ha llegado a la solución.

30 Para el procedimiento de carburo de calcio se añade la preparación de medicamento conjuntamente con carburo de calcio a un recipiente hermético a la presión, en el cual el agua de la muestra reacciona con el carburo de calcio formando acetileno, mediante lo cual se forma una presión elevada que puede ser medida con un manómetro, y corresponde a la cantidad de agua presente en la muestra.

35 Los procedimientos mencionados anteriormente tienen en común que son incluso suficientemente exactos para muchas aplicaciones, aunque son muy laboriosos y consumen mucho tiempo.

40 El documento EP 1 345 027 A1 se refiere a un dispositivo para la determinación de humedad de madera en pilas de madera, con electrodos para la medición de una resistencia eléctrica. La resistencia entre los electrodos es determinada desde la ruta más húmeda de la madera que está ubicada entre los electrodos. A partir de la resistencia medida puede determinarse la humedad de la madera, puesto que es conocida la correlación entre la resistencia y la madera húmeda, para la mayoría de los tipos de madera.

45 El documento JP H10 225501 A se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento sólido. En él, para un recubrimiento se asperja el medicamento con agua y se controla el contenido de humedad mediante medición de un valor de resistencia.

50 El documento DE 10 2007 034156 A1 se refiere a un dispositivo y un procedimiento para la determinación del contenido de humedad de un material de empaque, mediante la conductividad eléctrica del material de empaque.

55 Un objetivo de la presente invención es un procedimiento exacto, rápido, simple, no destructivo, ampliamente aplicable, para mediciones del contenido de humedad, para asegurar la estabilidad del producto por aplicación en el control de calidad (por ejemplo recepción de materiales, procesamiento y almacenamiento de componentes del producto, productos intermedios, material a granel, componentes del material de empaque, sistemas de empaque o el producto empacado) así como procesos de producción o empaque en línea, sobre la línea o incluso dentro de la línea.

60 A partir del ámbito de la determinación de la humedad residual en madera o construcciones, se conocen procedimientos en los cuales se determina una conductividad eléctrica y sobre esta base se estima un contenido de agua. Las tolerancias de varios por ciento usuales para ello son concretamente inaceptables para decidir si la madera está suficientemente seca para ser quemada o si una mampostería exhibe un daño por humedad, aunque no para el ámbito presente de los medicamentos. Por ello, tales procedimientos no son usados en el ámbito de los medicamentos.

65

- 5 Es objetivo de la presente invención especificar un procedimiento para la determinación del contenido de agua de una muestra en forma de una preparación de medicamento y/o de un empaque, así como una cámara de medición, mediante la cual puede ejecutarse de manera más rápida y/o más exacta una determinación del contenido de agua de la preparación de medicamento y/o del material de empaque, en particular también de modo que pueda realizarse con facilidad de manipulación y/o rapidez, la determinación de humedad de grandes series de mediciones con una multiplicidad de muestras de preparación de medicamentos y/o muestras de material de empaque.
- 10 Este objetivo es logrado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o una cámara de medición de acuerdo con la reivindicación 7. Las mejoras ventajosas son el objetivo de las reivindicaciones subordinadas.
- A continuación se aclara la invención en general respecto a "muestras". Sin embargo, el objetivo reivindicado de la invención se refiere sólo a muestras en forma de preparaciones de medicamento y/o materiales de empaque.
- 15 Se prefiere que la(s) muestra(s) sea(n) una/varias preparación(es) de medicamento. En este contexto, han probado ser particularmente ventajosos algunos aspectos de la presente invención descritos a continuación. Por ello, en el sentido de la presente invención temporalmente puede reemplazarse el concepto de "muestra" por el concepto de "preparación de medicamento" o complementar el concepto "muestra de preparación de medicamento".
- 20 De modo alternativo o adicionalmente, la muestra está formada por un material de empaque. En consecuencia, en el sentido de la presente invención puede reemplazarse el concepto de "muestra" usado en lo sucesivo, por el concepto de "material de empaque" o complementar el concepto de "muestra de material de empaque".
- 25 Por ello, en el sentido de la presente invención en suma siempre puede reemplazarse el concepto de "muestra" también por la combinación "preparación de medicamento y/o material de empaque".
- En lo sucesivo se usa esencialmente el término "muestra/preparación de medicamento", en lo cual esto significa "preparación de medicamento y/o muestra" y en consecuencia por subsiguiente eliminación de una alternativa puede limitarse a "muestra" o "preparación de medicamento". Además, el empleo de "muestra/preparación de medicamento" ocurre para la mejor comprensión. También aquí pueden reemplazarse o complementarse los términos "muestra" o "preparación de medicamento", como se describió anteriormente.
- 30 Además, la invención es aclarada en detalle mediante ejemplos concretos de realización que se refieren a una o varias preparaciones de medicamento. Sin embargo, preferiblemente la presente invención tampoco está limitada en este contexto a "preparaciones de medicamento". Por ello, el concepto de "preparaciones de medicamento" puede ser reemplazado preferiblemente por el concepto de "muestra", el concepto de "material de empaque" o la combinación "preparación de medicamento y/o material de empaque". esto es válido en cualquier caso en tanto el respectivo contexto no se oponga en la lógica a un reemplazo.
- 35 La presente invención se refiere prioritariamente a la medición del contenido de humedad de muestras, preferiblemente en forma de formulaciones farmacéuticas sólidas, sus empaques, componentes del empaque, en particular agentes de secado y láminas, así como dispositivos para aplicaciones farmacéuticas, con ayuda de su conductividad eléctrica.
- 40 Bajo el concepto de "muestra" o "preparación de medicamento" se entienden preferiblemente alternativa o adicionalmente: productos farmacéuticos (por ejemplo comprimidos, polvos, granulados, formulaciones sólidas, cápsulas, agentes auxiliares), principios activos, materias primas, mezclas previas, productos intermedios de preparaciones farmacéuticas, cápsulas, así como materiales de empaque (láminas, lacas para sellado, agentes granulares de secado, partes moldeadas que contienen agente de secado, frascos con base en polímero, dispositivos con base en polímero, en particular para inhaladores, para aplicaciones pediátricas, para aplicaciones en la salud animal, dispositivos desarrollados para propósitos de diagnóstico), empaques, dispositivos con uso potencial en el desarrollo, y/o partes individuales de los componentes mencionados.
- 45 En particular, la determinación de la conductividad eléctrica puede ser usada como un procedimiento rápido para estudios preliminares respecto a la calidad de muestras de principios activos y/o agentes auxiliares farmacéuticos. Para ello se asigna preferiblemente la conductividad - preferiblemente mediante sus correlaciones con la humedad o el contenido de agua - a una calidad de muestra. Mediante ello, a partir de la conductividad determinada puede inferirse - de manera directa o indirecta - la calidad de las muestras. De este modo puede generarse, determinarse y/o emitirse un indicador de calidad que corresponde a la calidad de las muestras. El indicador de calidad puede ser
- 50 o considerar exclusivamente la humedad o el contenido de agua de la muestra o adicionalmente también uno o varios otros parámetros que determinan la calidad o durabilidad.
- 55 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la determinación del contenido de agua de una muestra en forma de la preparación de medicamento y/o del material de empaque de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se suministra una cámara de medición con por lo menos dos electrodos y la muestra/preparación de medicamento es puesta en contacto directo con estos electrodos. Esto ocurre de manera
- 60
- 65

que los electrodos están conectados mutuamente a través de la muestra/preparación de medicamento, por consiguiente los electrodos están en contacto solamente mediante la muestra/preparación de medicamento, y no están conectados mutuamente de modo eléctrico. Los electrodos están en contacto mutuo entonces mediante la muestra/preparación de medicamento. Además mediante los electrodos se determina una resistencia, en particular eléctrica y/u óhmica, de la muestra/preparación de medicamento y con la resistencia se determina el contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento.

Se ha visto de manera sorprendente que, contra los prejuicios hasta hoy existentes, una determinación del contenido de agua de una muestra/preparación de medicamento mediante la determinación de la resistencia de ésta no sólo es muy rápida, sino que también puede ser muy exacta. Para ello, contribuye de manera esencial el uso de una cámara de medición, en la cual están dispuestos los electrodos y la muestra/preparación de medicamento. En la cámara de medición puede alcanzarse igualmente un ambiente definido incluyendo una atmósfera específica que rodea la muestra/preparación de medicamento, y transiciones reproducibles entre los electrodos y la muestra/preparación de medicamento, lo cual conduce de manera sinérgica a una determinación esencialmente más exacta del contenido de agua, en comparación con los procedimientos conocidos con base en la resistencia, comparado con lo que era de esperarse.

La invención hace posible un procedimiento exacto y/o rápido y/o de fácil ejecución y/o no destructivo (sin destrucción de la muestra o la forma, forma de administración, superficie o línea periférica de la muestra) y/o aplicable de manera amplia o versátil, para mediciones del contenido de humedad, con ayuda de la conductividad eléctrica.

Además, se ha mostrado de manera sorprendente que con la presente invención se hace posible una determinación más exacta de la humedad o del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento. Mediante la elevada exactitud es posible reducir provisiones de seguridad o cargas adicionales para la seguridad. Por ejemplo, mediante la determinación más exacta de la humedad o del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento, es posible mantener baja la cantidad del agente de secado que va a ser suministrado dentro de un empaque y en consecuencia hacer posible un empaque que ahorra recursos.

Se prefiere que para la determinación del contenido de agua se use un medio de asignación, en particular una tabla de asignación o función de asignación. Un contenido de agua de la preparación/muestra farmacéutica determinado con un método de medición de referencia consiste preferiblemente, o consiste, en un arrastre por barrido por fricción determinado partiendo del mismo contenido de agua de la preparación/muestra farmacéutica de un medio de asignación, de lo cual se pueden extraer conclusiones precisas acerca del contenido original de agua obtenido a través de un proceso de secado.

En particular se prevé que sea o que se determine para ello una tabla de asignación o función de asignación u otro medio de asignación de manera específica para muestra/preparación de medicamento totalmente determinada, preferiblemente para diferentes contenidos de agua.

Para diferentes muestras/preparaciones de medicamento, en particular por consiguiente muestras/preparaciones de medicamento con diferentes formulaciones o composiciones, pueden determinarse, suministrarse y/o usarse varios y/o diferentes medios de asignación correspondientes.

Se ha mostrado de manera sorprendente que también para formulaciones similares de muestras/preparaciones de medicamento, las resistencias dependientes del contenido de agua pueden desviarse significativamente una de otra y en consecuencia para la exactitud de la determinación del contenido de agua, son benéficos medios individuales de asignación.

Con el medio de asignación se determina preferiblemente un contenido de agua correspondiente a la resistencia, en particular en lo cual en cada caso de la tabla de asignación se toma un valor correspondiente a la resistencia determinada, con el cual se calcula la función de asignación o con el cual se determina otro medio de asignación. El contenido de agua o una durabilidad, determinada a partir de él, de la muestra/preparación de medicamento es/son emitido(s) preferiblemente como resultado. Esto hace posible una determinación rápida y exacta del contenido de agua o un empaque particularmente ventajoso, puesto que mediante el uso de un contenido más exacto de agua, dado el caso la cantidad de agentes de secado requerido en un empaque o la cantidad de material de empaque, pueden reducirse o cambiarse o puede reducirse la complejidad del empaque.

De modo particular, preferiblemente el medio de asignación es alternativa o adicionalmente específico para determinados electrodos, o a la inversa. También puede preverse que para la misma muestra/preparación de medicamento se usen o suministren diferentes medios de asignación para el uso de diferentes electrodos, en particular se elijan (automáticamente). Mediante ello puede evitarse que diferencias en las superficies de contacto entre los electrodos y la muestra/preparación de medicamento, conduzcan a desviaciones.

Los electrodos están conectados preferiblemente siempre en cada caso con la muestra/preparación de medicamento de modo que se impide un contacto directo mutuo de los electrodos, y los electrodos forman un

circuito en serie con la muestra/preparación de medicamento. Una corriente inducida a un electrodo fluye en consecuencia a través de la muestra/preparación de medicamento al(los) otro(s) electrodo(s). Pueden suministrarse más de dos electrodos. Mediante ello pueden determinarse diferentes resistencias de la misma muestra/preparación de medicamento en diferentes direcciones, a través de la muestra/preparación de medicamento. Mediante ello pueden identificarse o considerarse de manera ventajosa distribuciones no homogéneas de agua. Sin embargo, preferiblemente y a continuación se describen siempre realizaciones con dos electrodos.

Preferiblemente se montan o están montados en la cámara de medición, para una determinada formulación y/o forma de presentación, en particular contorno o forma de la superficie, electrodos correspondientes a la muestra/preparación de medicamento. Preferiblemente, los electrodos exhiben superficies de contacto para la conexión con la muestra/preparación de medicamento, que en cada caso están diseñados al menos esencialmente como cuadro negativo de un corte de la superficie de la muestra/preparación de medicamento. Mediante ello se asegura para la en cada caso forma presente de administración de la muestra/preparación de medicamento, que puede generarse una gran superficie de contacto definida y suficiente entre la muestra/preparación de medicamento y los electrodos, lo cual es benéfico para las reproducibilidad y exactitud de la determinación del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento.

De acuerdo con una forma preferida de realización, se prevé que se intercambien los electrodos, cuando para otra medición cambia la forma de presentación de la muestra/preparación de medicamento. Por consiguiente, los electrodos son preferiblemente intercambiables, en particular automáticamente, mediante un sistema de cambio, un sistema de revólver o similar.

Los electrodos son o están conectados preferiblemente con un dispositivo de medición para la medición de la resistencia de la muestra/preparación de medicamento. El dispositivo de medición puede ser en particular un electrómetro. El principio de medición de un electrómetro ha mostrado ser particularmente ventajoso para una determinación exacta y reproducible así como rápida del contenido de agua de muestras/preparaciones de medicamento. Para ello, se prevé que en la muestra/preparación de medicamento se aplique un cambio definido de voltaje y se mida una corriente diferencial a través de la muestra/preparación de medicamento, que surge como resultado del voltaje o cambio del voltaje. Sin embargo, básicamente son aplicables también otros procedimientos, por ejemplo aquellos en los cuales se induce corriente (diferencial) y se mide el voltaje (diferencial) surgido por ello.

Para la determinación de la resistencia de la muestra/preparación de medicamento se determina preferiblemente una corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento y un voltaje que cae a través de la muestra/preparación de medicamento. Mediante la división del respectivo voltaje por la respectiva corriente, puede calcularse la respectiva resistencia.

Preferiblemente un cálculo tal o correspondiente, no se basa en valores absolutos de corriente y voltaje. En lugar de ello, se prefiere particularmente que la determinación de la resistencia se base en voltaje diferenciales y corrientes diferenciales. Para ello puede cambiarse el voltaje que está en contacto con los electrodos o la muestra/preparación de medicamento. Este cambio de voltaje corresponde a un voltaje diferencial o diferencia de voltaje. Debido al cambio de voltaje ocurre, en particular de acuerdo con el principio de Ohm, un cambio de la corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento, por consiguiente una corriente diferencial o una diferencia de corriente. El cociente del voltaje diferencial sobre la corriente diferencial, por consiguiente el voltaje diferencial dividido por la correspondiente corriente diferencial, corresponde en cada caso a la resistencia de la muestra/preparación de medicamento.

La ventaja de este procedimiento frente a una determinación clásica de la resistencia con magnitudes absolutas de corriente y voltaje radica en que el presente principio de determinación conduce, independientemente de la magnitud de perturbación, a un error o compensación constante. Por ejemplo se evita que un voltaje igual acoplado al dispositivo de medición o un componente directo generado por transición de contacto o similar, influya o falsee la medición. Esto ha probado ser particularmente ventajoso para una determinación exacta de la resistencia y, por extensión, del contenido de agua.

Para la medición, preferiblemente se cambia el voltaje que se aplica sobre o a través de la muestra/preparación de medicamento y se determina, en particular se mide el cambio resultante de este cambio de voltaje, de la corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento. De modo alternativo o adicionalmente, puede cambiarse la corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento y determinarse o medirse un cambio de voltaje que se ajusta para ello. Sin embargo, básicamente también es posible modificar, simultáneamente o en cambio, la corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento y el voltaje aplicado a la muestra/preparación de medicamento, en lo cual preferiblemente las relaciones entre la corriente y el voltaje, o el cambio de corriente y el cambio de voltaje, siempre es/son determinadas o influidas por la resistencia de la muestra/preparación de medicamento y en consecuencia pueden ser determinadas, en particular calculadas, por las respectivas relaciones corriente-voltaje de la resistencia.

Se prefiere particularmente una determinación de la resistencia, en la cual se invierten varias veces la polaridad, la dirección o el signo de un voltaje aplicado allí o una corriente inducida allí. Esto ocurre sin embargo preferiblemente

sólo para la detección y eliminación de valores de perturbación, y no para la influencia de los resultados por un comportamiento capacitivo o inductivo. Con este antecedente se ejecuta preferiblemente un cambio de polarización solamente con separación de uno o varios segundos y/o en el cual o para la medición se aguarda un tiempo de ajuste de uno o varios segundos.

5 De acuerdo con la invención se pone en contacto directo la muestra/preparación de medicamento dentro de la cámara de medición, con una presión específica de los electrodos sobre la muestra/preparación de medicamento, con la muestra/preparación de medicamento. Para ello puede proveerse una herramienta de sujeción la cual puede presionar los electrodos con una fuerza específica sobre la muestra/preparación de medicamento. De modo
10 alternativo o adicionalmente puede suministrarse un sensor de presión con el cual puede controlarse, modularse y/o regularse la fuerza de presión de los contactos sobre la muestra/preparación de medicamento. Mediante ello se evita de manera ventajosa que las propiedades de la muestra/preparación de medicamento y el contacto eléctrico de los electrodos con la muestra/preparación de medicamento, en particular después de un cambio de muestra o de intercambio de muestra/preparación de medicamento, varíen y dado el caso conduzcan a incertidumbres y
15 tolerancias.

El contenido de agua o la humedad relativa de una atmósfera que rodea la muestra/preparación de medicamento dentro de la cámara de medición es ajustada o especificada de acuerdo con la invención.

20 Mediante ello se evita que una absorción de agua en la muestra/preparación de medicamento o una emisión de agua de la muestra/preparación de medicamento, antes o durante la medición, conduzcan a inexactitudes. Esto es válido en particular para mediciones de calibración.

En particular se prevé que en la cámara de medición se suministre o disponga un agente de acondicionamiento, en particular un agente de secado, humectante y/o una solución saturada de sal o similar.

Preferiblemente se especifica y/o ajusta en la cámara de medición una humedad relativa de la atmósfera dentro de la cámara de medición, en particular una humedad (relativa) en la cámara de medición, en particular con el agente de acondicionamiento. Esto puede ocurrir en una forma preferida de realización de modo que se reduce o evita una absorción o emisión de agua a través de la muestra/preparación de medicamento. Mediante ello puede evitarse de
30 manera ventajosa una influencia en la resistencia, por el ambiente de medición.

Además, se prefiere que en la cámara se use la misma composición de la atmósfera que la que se usa para un empaque intencional de la muestra/preparación de medicamento. Puede alcanzarse una exactitud mejorada en la determinación del contenido de agua, excluyendo que la fase gaseosa o atmósfera que rodea la muestra/preparación de medicamento influya en el procedimiento de medición, por ejemplo por cambio físico y/o químico de la muestra/preparación de medicamento. Para ello la cámara de medición puede llenarse o ser llenable con un gas, en particular un gas protector, como atmósfera.

40 De acuerdo con un aspecto, se prefiere particularmente que para la determinación del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento, después de concluir un estudio de almacenamiento abierto en el cual la muestra/preparación de medicamento fue dejada por un periodo de tiempo determinado bajo condiciones ambientales definidas, se mantengan, ajusten o especifiquen estas condiciones ambientales dentro de la cámara, para no distorsionar la influencia de las condiciones ambientales en el estudio abierto de durante la medición. Por ejemplo, en un estudio de almacenamiento abierto se ajusta una temperatura completamente determinada y una humedad (relativa) del aire completamente determinada y se deja abierta la muestra/preparación de medicamento por un intervalo específico de tiempo, bajo estas condiciones ambientales. Para la medición se prefiere entonces que en la cámara de medición se ajuste(n) la(s) misma(s) condición(es) ambiental(es), en particular por consiguiente la misma temperatura y/o humedad (relativa) del aire. Es particularmente ventajoso el uso de este aspecto en, para
50 o en relación con mediciones de calibración o etapas de calibración o en general la calibración. Para ello puede determinarse una correlación entre la resistencia y el contenido de agua.

Con los resultados, por consiguiente con el contenido de agua o un valor correspondiente a él, el cual había sido determinado con el procedimiento propuesto, puede a continuación calcularse y/o pronosticarse la durabilidad de la muestra/preparación de medicamento, en particular por almacenamiento en una forma determinada de empaque. Para ello, se prefiere determinar, adicionalmente al contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento, el contenido de agua del material de empaque y la atmósfera incluida en el proceso de empaque, y a continuación con un modelo de sorción o similar, simular la absorción de humedad a través del empaque y el intercambio de humedad entre los diferentes materiales, en particular por consiguiente el empaque, la atmósfera y la muestra/preparación de medicamento, dentro del empaque. Mediante ello pueden sacarse conclusiones sobre la absorción de agua por la muestra/preparación de medicamento y/o la durabilidad o deterioro de la muestra/preparación de medicamento.

En otro aspecto, se determina o calcula la resistencia de una muestra/preparación de medicamento, para la determinación del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento y/o para el pronóstico de la durabilidad de la muestra/preparación de medicamento, preferiblemente en una forma determinada de empaque.

Otro aspecto, también realizable independientemente, de la presente invención se refiere a una cámara de medición para la determinación de una resistencia para determinar un contenido de agua de una preparación de medicamento y/o de un material empaque, de acuerdo con la reivindicación 7. La cámara de medición exhibe por lo menos dos electrodos y está diseñada para recibir la muestra/preparación de medicamento y poner en contacto directo con los electrodos, de modo que los electrodos están unidos mutuamente eléctricamente por la muestra/preparación de medicamento. Además, se prevé que la cámara de medición puede ser sellada herméticamente frente al aire, de modo que la cámara de medición incluye una atmósfera que rodea la muestra/preparación de medicamento, en la que la cámara de medición está dispuesta para ajustar un contenido de agua de la atmósfera incluida en la cámara de medición.

Para la determinación del contenido de agua en una muestra/preparación de medicamento no compacta, por consiguiente un polvo, granulado o similar, por lo menos uno de los electrodos puede exhibir un alveolo o cavidad, la cual puede recibir la muestra/preparación de medicamento, en lo cual el alveolo está diseñado para hacer posible un contacto de la muestra/preparación de medicamento con los electrodos, sin que los electrodos estén unidos mutuamente eléctricamente de modo directo. En particular uno de los electrodos forma una placa de piso del alveolo y el segundo electrodo puede ocurrir como sello en el alveolo y comprimir la muestra/preparación de medicamento en el alveolo. en este caso sin embargo son posibles también otras soluciones.

Preferiblemente la cámara de medición exhibe un agente de acondicionamiento para la influencia o ajuste de la humedad (relativa) de la atmósfera. Preferiblemente, dentro de la cámara de medición se suministran, aparte de los electrodos, agentes adecuados, en particular un recipiente, un agente de sujeción o similar, mediante lo cual el agente de acondicionamiento es ubicado de modo tal dentro de la cámara, de modo que el contenido de agua, la humedad o la humedad relativa de la atmósfera, pueden ser influidos o ajustados por el agente de acondicionamiento, sin embargo el agente de acondicionamiento no tiene contacto directo con los electrodos o hacia la muestra/preparación de medicamento, para excluir una alteración de la medición.

Los electrodos están preferiblemente dispuestos o pueden estarlo, al menos en la zona de las superficies de contacto para la muestra/preparación de medicamento, dentro de la cámara de medición. La cámara puede estar limitada por una pared de cámara, en particular sellada frente al aire. Preferiblemente la cámara puede ser abierta, en particular parcialmente, de modo que pueda incorporarse la muestra/preparación de medicamento en la cámara y pueda conectarse con los electrodos.

Los electrodos, que se suministran en la cámara de medición, están diseñados de manera correspondiente preferiblemente para una forma y/o naturaleza de la muestra/preparación de medicamento. En particular se prevé que los electrodos exhiban superficies de contacto, que están diseñadas de manera complementaria a la forma exterior o cortes de la forma exterior de la respectiva muestra/preparación de medicamento. Mediante ello se logra que pueda alcanzarse una superficie de contacto reproducible y suficientemente grande entre los electrodos y la muestra/preparación de medicamento.

Los electrodos son mantenidos en la cámara de medición preferiblemente de modo intercambiable. Mediante ello se logra de manera ventajosa que sean elegibles y/o instalables en la cámara de medición electrodos correspondientes a la forma y/o naturaleza de la muestra/preparación de medicamento.

Además, se prefiere que los electrodos exhiban una herramienta de sujeción y/o un dispositivo de medición de fuerza, mediante el cual los electrodos puedan ser presionados con una fuerza ajustable y/o reproducible sobre la muestra/preparación de medicamento. Esto es benéfico para la reproducibilidad de la determinación del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento y también ventajoso porque puede evitarse una interferencia mecánica de la muestra/preparación de medicamento por fuerzas muy grandes que actúen sobre ésta.

Preferiblemente los electrodos son mantenidos mutuamente móviles uno respecto a otro en la cámara de medición, de modo que los electrodos pueden ser presionados sobre la muestra/preparación de medicamento dispuesta entre los electrodos. En particular, por consiguiente por lo menos uno de los electrodos es móvil, desplazable o puede moverse de otra manera. Mediante ello, los electrodos pueden moverse alejándose para la colocación o uso de la muestra/preparación de medicamento, y después de la ubicación de la muestra/preparación de medicamento entre los electrodos, pueden ser puestos en contacto directo en cada caso con la muestra/preparación de medicamento. Para ello, los electrodos son presionados preferiblemente sobre la muestra/preparación de medicamento con una fuerza de presión.

La cámara de medición exhibe preferiblemente un dispositivo de medición, que está diseñado para la medición de la resistencia de la muestra/preparación de medicamento. El dispositivo de medición puede ser o exhibir un electrómetro y/o estar diseñado para la determinación de la resistencia con base en una medición de voltajes diferenciales y corrientes diferenciales.

Preferiblemente, los electrodos están conectados de modo eléctrico con el dispositivo de medición. Para ello, los electrodos pueden estar conectados con cables conductores de la electricidad, que en particular salen de la cámara

de medición y los electrodos están conectados eléctricamente con el dispositivo de medición. Preferiblemente los cables están protegidos y/o son antiestáticos, para impedir la distorsión de la respectiva medición. El dispositivo de medición está dispuesto preferiblemente fuera de la cámara o atmósfera.

5 La cámara de medición exhibe preferiblemente un sensor de humedad para la determinación de la humedad (relativa) de la atmósfera. Mediante ello puede controlarse si la humedad (relativa) de la atmósfera está ajustada correctamente por el agente de acondicionamiento o de otro modo. De modo alternativo o adicionalmente, mediante el sensor de humedad puede ocurrir un control o regulación de la humedad (relativa) de la atmósfera. Por ejemplo, en función de un valor de medida del sensor de humedad, puede influirse en la cantidad o efecto del agente de acondicionamiento, en particular mediante cambio de la cantidad de agente de acondicionamiento, por cobertura (parcial) y/o por intercambio o movimiento de la atmósfera.

15 Se prefiere que el dispositivo para la determinación de la humedad o el medio de asignación considere o elimine efectos indeseados, denominados parásitos, del arreglo de medición incluyendo las conducciones y los electrodos. Para ello puede ocurrir una calibración. Preferiblemente, para la calibración se fabrica un cortocircuito entre los electrodos, mediante lo cual se determinan o miden partes de resistencia del arreglo de medición, que a continuación son considerados, en particular deducidos, para la determinación de la resistencia de la muestra/preparación de medicamento.

20 Se prefiere que la cámara de medición exhiba un dispositivo para la determinación de la humedad, para la determinación y, preferiblemente, emisión del contenido de agua de la muestra/preparación de medicamento, el cual corresponde a determinada resistencia. El dispositivo para la determinación de la humedad puede exhibir con este propósito el medio de asignación o tener acceso al medio de asignación y, después de la medición de la resistencia, determinar un contenido de agua correspondiente a la resistencia determinada, por ejemplo mediante lectura de un valor correspondiente en una tabla de asignación o mediante uso de una función de asignación.

30 Además, la cámara de medición exhibe preferiblemente un dispositivo para la determinación de la durabilidad, que está diseñado para calcular y, preferiblemente emitir, con el contenido de agua, una durabilidad de la muestra/preparación de medicamento en un empaque determinado. También se prevé en particular que se evalúen automáticamente una o varias mediciones del dispositivo de medición con una o varias muestras de la muestra/preparación de medicamento y, en combinación con propiedades de empaques, sean usadas para pronosticar la durabilidad de la muestra/preparación de medicamento empacada en uno o varios determinados empaque y, preferiblemente, mediante comparación de los pronósticos elegir un empaque adecuado ventajoso o poner a disposición una elección correspondiente de empaques adecuados.

35 En el sentido de la presente invención, un contenido de agua es preferiblemente la fracción de agua que puede ser retirada mediante secado de una sustancia o de la muestra/preparación de medicamento. En particular el concepto "contenido de agua" es entendido de modo que corresponde al contenido de agua que es determinado con los procedimientos conocidos de referencia, como el pesaje de Sorción de Vapor Dinámico (pesaje DVS), la titulación Karl-Fischer o el procedimiento gravimétrico en cámara de secado.

45 Es posible que en la determinación de la resistencia eléctrica, se considere tanto el agua libre, como también el agua ligada, puesto que ambas contribuyen a la conductividad: el agua libre, por ejemplo, mediante el transporte iónico directo y liberación de otros iones; el agua ligada mediante transporte iónico directo activado por vía térmica así como mediante liberación de iones, por ejemplo por un cambio de la estructura cristalina o un cambio del campo de cristal base, y con ello de la energía de Fermi.

50 En el sentido de la presente invención, son electrodos preferiblemente elementos con superficies conductoras de la electricidad, que están diseñadas para establecer un contacto directo o galvánico con una sustancia, en particular la muestra/preparación de medicamento. Los electrodos pueden consistir en metales o exhibir metales, preferiblemente metales nobles como oro o platino. Sin embargo, básicamente entran en consideración también otros materiales conductores de la electricidad.

55 Preferiblemente, en el sentido de la presente invención, se entiende siempre por el concepto "resistencia", en particular la resistencia eléctrica y/u óhmica de la muestra/preparación de medicamento, en particular entre los electrodos, a menos que del contexto o de la aclaración surja como resultado algo diferente. En el sentido de la presente invención una resistencia es preferiblemente una denominada resistencia de corriente directa o parte real de una impedancia. De modo alternativo o adicionalmente, sin embargo puede considerarse también un comportamiento reactivo, por ejemplo un comportamiento capacitivo de la muestra/preparación de medicamento.

60 En el sentido de la presente invención, una muestra/preparación de medicamento es preferiblemente una sustancia que exhibe uno o varios principios activos y/o una o varias sustancias auxiliares.

65 Son principios activos preferiblemente sustancias fisiológicamente activas, que son adecuadas para influir en un cuerpo de un ser vivo o sus funciones, de modo benéfico, terapéutico, curativo o de otro modo.

5 Son sustancias auxiliares en particular también vehículos de medicamento o vehículos de principio activo. Las sustancias auxiliares son preferiblemente farmacológica y/o toxicológicamente inertes. Las sustancias auxiliares pueden estar diseñadas para portar el principio activo, influir o fortalecer el efecto del principio activo, dar su forma a la muestra/preparación de medicamento, mejorar las etapas de acabado, controlar la duración y velocidad de liberación del principio activo y/o estabilizar mecánica o químicamente la muestra/preparación de medicamento, para alcanzar una durabilidad suficiente.

10 En el sentido de la presente invención, la muestra/preparación de medicamento es preferiblemente un sólido, en particular a temperatura ambiente o 300 K. Este sólido está presente preferiblemente en forma compacta, en particular en forma de cápsula o forma de comprimidos, aunque también puede estar presente en forma granular, como granulado, polvo, en forma de glóbulos o en otras formas. La muestra/preparación de medicamento puede ser en particular también una pomada, un gel, una crema, una pasta, pero también un líquido o un gas, aunque se prefiere una muestra/preparación de medicamento sólida.

15 En el sentido de la presente invención, el concepto de "atmósfera" es entendido preferiblemente de modo que para ello se trata de una sustancia gaseosa, en particular gaseosa a presión normal o presión ambiente, que dentro de la cámara de medición rodea la muestra/preparación de medicamento y/o el(los) electrodo(s). En particular, se trata al respecto de aire, nitrógeno y/o gas protector. La atmósfera puede exhibir agua gaseosa, mediante lo cual surge como resultado, dependiendo de la saturación de la atmósfera con agua, una humedad (relativa) de la atmósfera.

20 Preferiblemente en la presente invención, el concepto de "corriente", preferiblemente también para conceptos agregados como "corriente diferencial" o "diferencia de corriente", se refiere siempre a la corriente que fluye a través de la muestra/preparación de medicamento, a menos que se mencione explícitamente lo contrario o surja como resultado del contexto.

25 Por uso del concepto "voltaje", también por conceptos agregados como "voltaje diferencial" o "diferencia de voltaje", se indica en la presente invención preferiblemente siempre un voltaje decreciente o en contacto con la muestra/preparación de medicamento, en caso que a partir del contexto no surja como resultado o se aclare algo contrario.

30 Otro aspecto que sin embargo no es objetivo de la invención, se refiere a un empaque, preferiblemente para agentes granulares de secado, en el que preferiblemente el empaque es al menos progresivamente permeable al vapor de agua y exhibe un dispositivo de resistencia sensible a la humedad, para el cual una resistencia eléctrica varía con cambio de una humedad o un contenido de agua del dispositivo de resistencia, y en el que el dispositivo de resistencia puede tener contacto eléctrico en diferentes secciones, preferiblemente por fuera del empaque, de modo que los contactos o secciones están conectados mutuamente eléctricamente por el dispositivo de resistencia, de modo que la resistencia eléctrica del dispositivo de resistencia es medible. El empaque exhibe preferiblemente agente de secado.

35 Se ha resaltado que empaques correspondientes pueden ser usados para poder concluir, mediante la medición de la resistencia de un modo simple, rápido y conveniente en costes, sobre el estado del agente de secado u otra sustancia empacada o que va a empacarse con el empaque.

40 Preferiblemente, el dispositivo de resistencia es de tipo láminas y/o de tipo tiras. Además, se prefiere que el empaque esté formado total o parcialmente por el dispositivo de resistencia.

45 Se prefiere que el dispositivo de resistencia esté formado por una cinta de filtro, preferiblemente en el que a lo largo del empaque las cintas de filtro están incorporadas en éste y/o aplicadas sobre éste.

50 El dispositivo de resistencia exhibe preferiblemente poliamida orientada y/u otro material o está formado de estos, el cual exhibe una fuerte dependencia frente a la humedad de su resistencia eléctrica, preferiblemente de modo que la resistencia eléctrica entre un estado seco y uno húmedo (del aire) del dispositivo de resistencia, medida de acuerdo con IEC 60093, se diferencia en más de un factor de 10 o 100, en particular más de un factor de 500.

55 Preferiblemente el dispositivo de resistencia está dispuesto o el empaque está diseñado, de modo que el contenido que va a ser empacado con el empaque, está en conexión o contacto con el dispositivo de resistencia o puede intercambiar agua o vapor de agua con el dispositivo de resistencia.

60 Otro aspecto, que sin embargo no es objetivo de la invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un empaque preferiblemente al menos progresivamente permeable al vapor del agua, en el que con y/o en el empaque se suministra un dispositivo de resistencia, que exhibe una resistencia eléctrica dependiente de la humedad.

Además, son ventajosos en particular los siguientes aspectos:

65 El contenido de humedad de medios de empaque, empaques y dispositivos es determinado con ayuda de la conductividad eléctrica.

- La medición o determinación del contenido de humedad de productos farmacéuticos, en particular de formas sólidas, en medida particular de núcleos de comprimidos, comprimidos en película, granulados, polvos y cápsulas, ocurre con ayuda de la conductividad eléctrica.
- 5 La exactitud de la medición o determinación es mejorada preferiblemente mediante aseguramiento del acondicionamiento de la muestra en una cámara sellada.
- 10 La exactitud de la medición o determinación o calibración es alcanzada preferiblemente mediante equipamiento de la cámara con un agente de secado acondicionado previamente.
- La exactitud de la medición o determinación o calibración puede ser mejorada mediante el uso de una combinación de solución saturada de sal y agente de secado, por ejemplo gel de sílice.
- 15 La exactitud de la medición o determinación o calibración puede ser mejorada mediante electrodos o materiales de contacto adecuados, en particular en la que: los electrodos o los materiales de contacto son intercambiables, son capaces de adaptarse o están adaptados a la forma de la muestra, y simultáneamente son conductores.
- 20 La exactitud de la medición o determinación o calibración puede ser mejorada mediante uso de sellos de presión (en particular herramienta de idéntica forma para formación de comprimidos), como electrodos.
- La exactitud de la medición puede ser mejorada mediante combinación entre DVS y por ejemplo CRDS o vestigios de humedad.
- 25 Preferiblemente ocurre una medición del contenido de humedad de recubrimientos o la medición es extendida a ellos.
- Preferiblemente una medición de contenido de humedad ocurre mediante mediciones de superficie, por ejemplo en comprimidos en película y recubrimientos.
- 30 Preferiblemente se suministran "soluciones de plataforma" simplificadas para productos con el mismo recubrimiento.
- La exactitud de la medición o determinación o calibración es mejorada preferiblemente mediante uso de recubrimientos con dependencia particularmente más alta de la resistencia frente a la humedad, comparada con "sensores aplicados". El recubrimiento está en contacto con la preparación de medicamento, por lo cual puede usarse una medición de resistencia del recubrimiento, para sacar conclusiones sobre el contenido de agua de la preparación de medicamento.
- 35 El procedimiento o la medición de resistencia propuestos son usados preferiblemente para determinar una estabilidad de las muestras, en particular en lo cual se determina una correlación entre resistencia y fragilidad, en particular de una cápsula de gelatina o similar.
- 40 El procedimiento o la medición de resistencia propuestos son usados preferiblemente para determinar una correlación entre resistencia y dureza de un comprimido o cápsula u otra preparación de medicamento.
- 45 El procedimiento o la medición de resistencia propuestos son usados preferiblemente con ayuda de una cinta de filtro, por ejemplo de OPA, aplicada sobre agentes de secado sueltos.
- 50 El procedimiento o la medición de resistencia propuestos son usados preferiblemente sobre formulaciones sueltas, por ejemplo polvos, granulados, así como formulaciones comprimidas, por ejemplo productos compactos, pellas, comprimidos, minicomprimidos, por ejemplo en paquetes en bolsa así como sobre principios activos y/o sustancias auxiliares.
- 55 Mediante compresión por presión de muestras sueltas, se mejora la exactitud.
- Como contactos eléctricos se usan preferiblemente sellos de muestra.
- Una dependencia de la resistencia eléctrica frente a la presión, como fuente de error, es eliminada al menos esencialmente preferiblemente mediante trabajo a una presión constante sobre la muestra, en particular en una denominada "meseta de presión".
- 60 El procedimiento propuesto es usado preferiblemente para mediciones de contenido de humedad en sustancias auxiliares, materias primas y principios activos.
- 65 El procedimiento propuesto es usado preferiblemente para controlar la dureza, fragilidad y/o adherencia en cápsulas.

La medición del contenido de humedad de medios de empaque ocurre preferiblemente de manera indirecta, por ejemplo para empaques en lámina, preferiblemente con ayuda de una "medición por transferencia" sobre un material que está en contacto, por ejemplo oPA.

5 El procedimiento propuesto es usado preferiblemente para la medición de muestras no relajadas (por ejemplo en paradas de máquina).

La exactitud de la medición o determinación o calibración es mejorada preferiblemente mediante acondicionamiento del comprimido en la cámara de medición y volumen modificable de aire para la calibración y medición.

10 La exactitud de la medición o determinación o calibración es mejorada preferiblemente mediante comprobación de la humedad relativa con sonda de corte.

15 La exactitud de la medición o determinación o calibración es mejorada preferiblemente mediante minimización de la fuga de corriente mediante manipulación especial (por ejemplo limpieza, guantes, cables cortos).

Se alcanza un ahorro de tiempo en la medición de calibración, preferiblemente mediante aplicación de un aparato DVS de varias muestras para el acondicionamiento paralelo de muestras.

20 Para el mejoramiento de la exactitud de la medición o determinación o calibración, preferiblemente se aumenta la superficie de contacto entre las muestras y los electrodos, mediante compresión de las muestras en la cámara de medición.

25 Preferiblemente se alcanza la exactitud mediante medición en la zona de meseta de presión (compresión óptima del polvo) con una cámara de medición para polvo.

A partir de las reivindicaciones y de la descripción siguiente de formas preferidas de realización, mediante el dibujo surgen como resultado otras ventajas, aspectos, rasgos y propiedades de la presente invención. Se muestra:

30 Fig. 1 una cámara propuesta de medición;
 Fig. 2 un dispositivo propuesto de medición;
 Fig. 3 un dispositivo propuesto para la determinación de la humedad;
 Fig. 4 un dispositivo alternativo para la determinación de la humedad;
 Fig. 5A a 5E electrodos propuestos;
 35 Fig. 6 un dispositivo propuesto de electrodos para la medición de la resistencia de una muestra/preparación de medicamento en polvo o granular;
 Fig. 7 un sistema propuesto de empaque; y
 Fig. 8 un corte del sistema propuesto de empaque de acuerdo con las líneas VIII-VIII de corte de la Fig. 7.

40 En las figuras se usan, para partes iguales o similares, los mismos signos de referencia, en los que pueden alcanzarse propiedades y ventajas iguales o similares, aunque se desiste de una descripción repetida.

45 A continuación se aclara en detalle la invención mediante ejemplos concretos de realización que se refieren a una o varias preparaciones de medicamento. Sin embargo, preferiblemente la presente invención tampoco está limitada en este contexto a "preparaciones de medicamentos". Por ello el concepto de "preparaciones de medicamento" puede ser reemplazado preferiblemente por el concepto de "muestra", el concepto de "material de empaque" o la combinación "preparación de medicamento y/o material de empaque". esto es válido en todo caso con la condición de que el respectivo contexto no se oponga por lógica a un reemplazo. Por ello, a continuación se usa el término "muestra/preparación de medicamento". Como complemento, se remite a las definiciones y aclaraciones de la parte
 50 general de la Descripción.

La Fig. 1 muestra una cámara 1 de medición para la determinación de una resistencia de una muestra/preparación 2 de medicamento. La cámara 1 de medición exhibe para ello preferiblemente por lo menos dos electrodos 3. Además, la cámara 1 de medición está diseñada para recibir la muestra/preparación 2 de medicamento y ponerla en contacto
 55 directo con los electrodos 3, de modo que los electrodos 3 están separados uno de otro de modo galvánico por la muestra/preparación 2 de medicamento.

En el ejemplo de realización de acuerdo con la Fig. 1, como electrodos 3 se suministran un electrodo 3A superior móvil y, un electrodo 3B inferior, preferiblemente inmóvil. sin embargo, en lo sucesivo estos serán denominados siempre en general como electrodos 3, en tanto la aclaración no se refiera a su configuración concreta.

60 En el ejemplo de realización de acuerdo con la Fig. 1 al menos uno, preferiblemente el electrodo 3A superior en el estándar, es móvil o desplazable. En particular se prevé que el electrodo 3A exhiba una parte 5 conductora de tipo asta o perno. La parte 5 conductora es conducida preferiblemente en una conducción 6 preferiblemente de tipo cartucho. Sin embargo, en este caso son imaginables también otras soluciones.

5 El electrodo 3A está tensionado preferiblemente con una herramienta 7 de sujeción contra la muestra/preparación 2 de medicamento. En el ejemplo de representación, la herramienta 7 de sujeción exhibe un muelle en espiral o está diseñada para ello. De modo alternativo o adicionalmente, la herramienta 7 de sujeción puede sin embargo ser realizada también de modo hidráulico, neumático o mediante otro elemento de muelle o elástico. La herramienta 7 de sujeción es suministrada preferiblemente para causar una sujeción o inmovilización de la muestra/preparación 2 de medicamento entre los electrodos 3.

10 En el ejemplo de representación, la conducción 6 forma un contraapoyo 8 para la herramienta 7 de sujeción. Sin embargo, de modo alternativo o adicionalmente, el contraapoyo 8 puede ser realizado también independientemente de la conducción 6.

15 Preferiblemente el electrodo 3A es desplazable o móvil en la cámara 1 de medición, en particular axialmente, de modo que entre los electrodos 3 puede fabricarse una separación para la colocación de la muestra/preparación 2 de medicamento. Preferiblemente para ello a la conducción 6 se suministra una rosca 9, la cual preferiblemente encaja con una contrarrosca 10. La contrarrosca 10 está conectada preferiblemente con la cámara 1 de medición o diseñada en una sola pieza con ella. Por torsión de la conducción 6 puede enroscarse adicionalmente en la cámara 1 de medición o fuera de la cámara 1 de medición, mediante lo cual se deja ajustar la separación entre los electrodos 3. Sin embargo en este caso también son posibles otras soluciones, para mover el contraapoyo 8 y con ello el electrodo 3A.

20 El electrodo 3A puede exhibir un tope 11, un obstáculo o un hombro o similar, que limita la movilidad del electrodo 3A respecto a la cámara 1 de medición o la conducción 6 y/o el contraapoyo 8.

25 Uno o varios de los electrodos 3 exhibe(n) preferiblemente un medidor 12 de fuerza, que está diseñado y dispuesto para medir una fuerza que actúa sobre la muestra/preparación 2 de medicamento. Preferiblemente se suministra el medidor 12 de fuerza entre uno de los electrodos 3 y la cámara 1 de medición. Sin embargo en este caso son posibles también otras soluciones. El medidor 12 de fuerza puede ser usado con un circuito regulador y un actuador no representado, para regular una fuerza específica o ajustable sobre la muestra/preparación 2 de medicamento, en particular en lo cual puede influirse en la fuerza de tensión de la herramienta 7 de sujeción y/o la posición del contraapoyo 8 o la fuerza que actúa por los electrodos 3 sobre la muestra/preparación 2 de medicamento.

30 En el ejemplo de realización, en particular puede rotarse la conducción 6, de modo que mediante la rosca 9 y la herramienta 7 de sujeción se cambia la fuerza del electrodo 3A sobre la muestra/preparación 2 de medicamento.

35 La cámara 1 de medición exhibe preferiblemente un agente 13 de acondicionamiento, el cual está diseñado preferiblemente para, mediante absorción y/o liberación de agua, influir, ajustar o regular el contenido de agua o la humedad (relativa) de la atmósfera 4.

40 El agente 13 de acondicionamiento está dispuesto preferiblemente en un soporte 14, el cual es suministrado preferiblemente en un lado apartado de los electrodos 3 de la cámara 1 de medición. Sin embargo en este caso son posibles también otras soluciones. La cámara 1 de medición está diseñada preferiblemente en varias partes.

45 La cámara 1 de medición puede estar separada en particular en una parte que exhibe los electrodos 3 y una parte que exhibe el agente 13 de acondicionamiento o el dispositivo 14 de soporte. Para ello, en el ejemplo de presentación se prevé que las partes de la cámara 1 de medición estén selladas mediante un sello 15, una contra otra en el estado cerrado, en lo cual las partes de la cámara 1 de medición pueden ser separadas una de otra a lo largo del sello 15.

50 De modo opcional puede suministrarse una pared 16 de separación o puede usarse en la cámara 1 de medición, para poder operar la cámara 1 de medición sin agente 13 de acondicionamiento, con volumen disminuido excluido en la zona de los electrodos 3. En una variante, el lado de la cámara 1 de medición con el agente 13 de acondicionamiento puede ser excluible. en este caso se prefiere que la pared 16 de separación sea o forme una cobertura, un cierre o tapa de la cámara 1 de medición.

55 Los electrodos 3 están conectados eléctricamente preferiblemente con o por medio de uno o varios cables 17 con un dispositivo 18 de medición. Los cables 17 están preferiblemente protegidos y/o equipados de modo antiestático, para evitar perturbaciones en el procedimiento de medición.

60 La Fig. 2 muestra una vista esquemática del dispositivo 18 de medición en una variante preferida. Sin embargo de modo alternativo, son imaginables también otras soluciones.

El dispositivo 18 de medición exhibe en el ejemplo de acuerdo con la Fig. 2 un amplificador 19 de operación con retroalimentación negativa, así como una resistencia 20 de retroalimentación.

Entre los nodos A y B, que están conectados con las entradas del amplificador 19 de operación y/o en cada caso con un electrodo 3, preferiblemente se suministra a la muestra/preparación 2 de medicamento, contacto a través de los electrodos 3.

5 El amplificador 19 de operación causa en su conexión de acuerdo con la Fig. 2, que el voltaje diferencial entre las entradas caracterizadas con el símbolo más y el símbolo menos, sea cero. Como consecuencia de ello, desciende un voltaje generado por la fuente 21 de voltaje sobre la muestra/preparación 2 de medicamento, por la fuente 21 de voltaje en conexión en serie con la muestra/preparación 2 de medicamento. Debido a que las entradas del amplificador 19 de operación son altamente óhmicas, la corriente generada por la caída de voltaje sobre la muestra/preparación 2 de medicamento causa un descenso de voltaje en la resistencia 20 de retroalimentación, que corresponde a la señal de salida del amplificador 19 de operación en los nodos C. La señal de salida es suministrada preferiblemente convertida en digital con un convertidor 22 análogo en la salida D del dispositivo de medición. Para los fundamentos respecto a ello, se remite en este pasaje al libro de texto Halbleiter-Schaltungstechnik, U. Tietze, Ch. Schenk, editorial Springer, 11ª edición, 1999.

15 El voltaje en los nodos C o la señal digital resultante de ello o correspondiente en los nodos D corresponde preferiblemente a la resistencia de la muestra/preparación 2 de medicamento. Con ello, se asume que debido a la elevada resistencia R de la muestra/preparación 2 de medicamento, los efectos parásitos por transiciones, conducciones y similares, son despreciables. De modo alternativo o adicional, los efectos parásitos indeseados pueden ser compensados mediante el dispositivo 18 de medición.

La señal de salida análoga en los nodos C o la señal de salida digital en los nodos D del dispositivo 18 de medición tiene correlación con la resistencia R o corresponde a la resistencia R, y es llamada en el sentido de la presente invención, en lo sucesivo por simplicidad y claridad también "resistencia R" o valor de la muestra/preparación 2 de medicamento, correspondiente a ella.

La Fig. 3 muestra en una primera variante, un dispositivo 23 propuesto para la determinación de la humedad. El dispositivo 23 para la determinación de la humedad exhibe preferiblemente un medio 24 de asignación, en el ejemplo de representación una tabla 25 de asignación. De modo alternativo o adicional puede tratarse también de una función 26 de asignación, como se representa en más detalle en la Fig. 4.

El dispositivo 23 para la determinación de la humedad está diseñado preferiblemente para determinar, con el medio 24 de asignación de la resistencia R (óhmica) o el valor correspondiente a ella, un contenido correspondiente de agua W de la muestra/preparación 2 de medicamento. Para ello, puede usarse un primer valor 27 que se ajusta o corresponde a la resistencia R (óhmica), para leer o seleccionar o calcular un segundo valor 28 correspondiente a la resistencia R o al primer valor 27, que corresponde al contenido W de agua de la muestra/preparación 2 de medicamento, y por simplicidad y claridad es denominado también solamente "contenido W de agua". El contenido W de agua de la muestra/preparación 2 de medicamento puede ser entregado en la salida E del dispositivo 23 para la determinación de la humedad. En particular éste puede ser presentado en un monitor 29.

En una alternativa preferida, el contenido W de agua es entregado por un dispositivo 30 para determinación de la durabilidad, que junto con informaciones detalladas sobre uno o varios sistemas de empaque, calcula, pronostica y/o simula una durabilidad de la muestra/preparación 2 de medicamento. Para ello se consideran o combinan preferiblemente entradas adicionales y/o propiedades de sorción o difusión de agua del material de empaque y/o la muestra/preparación 2 de medicamento.

Como resultado en los nodos o salida F del dispositivo 30 para determinación de la durabilidad, puede emitirse un sistema adecuado de empaque, varios sistemas adecuados de empaque, una durabilidad de la muestra/preparación 2 de medicamento en el estado empacado en uno o diferentes sistemas de empaque, una necesidad de un aditivo, una necesidad de un agente de secado y/o uno o varios valores o indicadores o similares correspondientes y/o desplegarse con el monitor 29.

El medio 24 de asignación es determinado preferiblemente mediante una medición de calibración o puede ser determinado mediante ella. Para ello se mide por lo menos una muestra/preparación 2 de medicamento, por consiguiente se determina la resistencia R de ésta. De modo particular, preferiblemente con el dispositivo 18 de medición se miden varias muestras/preparaciones 2 de medicamento, que exhiben la misma composición aunque diferentes contenidos W de agua. Así, mediante el dispositivo de medición se determinan diferentes resistencias óhmicas dependientes del respectivo contenido W de agua.

En consecuencia, para la respectiva muestra/preparación 2 de medicamento, con un procedimiento de referencia de medición se determina el verdadero contenido W de agua. Este verdadero contenido W de agua es entonces asignado a la resistencia R correspondiente, mediante lo cual puede formarse el medio 24 de asignación.

Mediante la asignación del respectivo verdadero contenido W de agua a la resistencia R de la muestra/preparación 2 de medicamento o valores correspondientes a ella, pueden formarse pares de valores. Estos pares de valores, que corresponden a una asignación de una respectiva resistencia R al contenido W de agua, son consignados

preferiblemente en una tabla 25 de asignación y/o, en particular mediante interpolación, transformados en una función 26 de asignación.

5 En la generación del medio 24 de asignación, para las mediciones de referencia y/o en la operación posterior, se especifican o ajustan preferiblemente las (respectivas) condiciones ambientales iguales, en particular respecto a la temperatura y humedad (relativa) de la atmósfera 4. Mediante ello puede mejorarse esencialmente la exactitud del procedimiento de medición.

10 Preferiblemente por lo menos uno, en particular varios o todos, electrodos 3 en la cámara 1 de medición, es/son intercambiables. Mediante ello pueden ajustarse o ser ajustadas las respectivas superficies de contacto de los electrodos 3 a la forma de la presente muestra/preparación 2 de medicamento. En las Fig. 5A a 5E se representan diferentes cortes transversales esquemáticos de electrodos 3 potencialmente utilizables.

15 Los electrodos 3 tienen preferiblemente en sección transversal forma al menos esencialmente de T y/o de sello, sin embargo pueden estar diseñados de otra manera.

20 El electrodo 3 de la Fig. 5A exhibe una superficie 31 de contacto al menos esencialmente planar o plana. El electrodo de la Fig. 5A es particularmente bien adecuado para comprimidos planos o comprimidos con superficies laterales planas, puesto que puede fabricarse un contacto plano, lo cual mejora la exactitud de la medición y reduce la probabilidad de errores de contacto.

25 El electrodo 3 de la Fig. 5B exhibe una superficie 31 de contacto, preferiblemente simétrica para la rotación, ligeramente curvada hacia adentro o cóncava, en la cual el radio aumenta hacia el eje de simetría o eje medio. Preferiblemente la superficie 31 de contacto tiene diseño complementario para comprimidos redondeados en el borde y en consecuencia hace contacto con estos de manera extensiva.

30 El electrodo 3 de la Fig. 5C tiene una superficie 31 de contacto curva cóncava, en particular curva establemente cóncava, con un radio al menos esencialmente constante, que es ventajosa en particular para el contacto de comprimidos tipo lenteja o en forma de lenteja o también redondos, puesto que también en este caso puede alcanzarse un plano 31 de contacto comparativamente grande entre los electrodos 3 y la muestra/preparación 2 de medicamento. El plano 31 de contacto puede ser simétrico respecto a la rotación o tener sección transversal oval.

35 El electrodo 3 de la Fig. 5D exhibe una superficie 31 de contacto y/o plano 31 de contacto de tipo sello con una extensión superficial que es inferior a 0,5 veces, preferiblemente inferior a 0,25 veces el diámetro de la muestra/preparación 2 de medicamento que va a ser medida. La superficie de contacto está diseñada preferiblemente al menos esencialmente en forma plana y/o planar. El electrodo 3 ofrece como ventaja una superficie de contacto definida también para curvaturas inusuales de borde de la muestra/preparación 2 de medicamento. Para alcanzar esto, la superficie de contacto puede ajustarse o ser ajustada a la forma básica de T.

40 El electrodo 3 de la Fig. 5E exhibe un alveolo, arco o incisión preferiblemente continuo y/o elongado, que pueden tener diseño de sección de cilindro hueco, preferiblemente con un radio mayor a 2 mm y/o inferior a 5 mm. Mediante ello pueden hacer contacto óptimo las cápsulas.

45 En general los electrodos 3A, 3B tienen (en cada caso) el mismo diseño y/o exhiben iguales o similares superficies de contacto 31. Algo diferente es válido en caso que debieran medirse muestras/preparaciones 2 de medicamento con diseño asimétrico. En suma, se prefiere particularmente que las superficies de contacto 31 de los electrodos 3 tengan diseño complementario a la forma de presentación o el aspecto exterior de la respectiva muestra/preparación 2 de medicamento.

50 En la Fig. 6 se presenta un arreglo 32 de electrodos en el cual, adicionalmente a los electrodos 3A, 3B se suministra una cavidad 34 delimitada por un aislante 33, para la recepción de la muestra/preparación 2 de medicamento en forma granular o en polvo.

55 Preferiblemente uno de los electrodos 3A es móvil en la cavidad 34 y/o tiene diseño complementario a ella. En particular el uno de los electrodos 3A con la cavidad 34 forma al menos por secciones una disposición de cilindro-pistón. Mediante ello puede lograrse que el uno de los electrodos 3A cubra y/o haga contacto en la totalidad de la superficie y/o comprima al menos esencialmente la muestra/preparación 2 de medicamento, en particular mediante el voltaje de la herramienta 7 de sujeción.

60 Un segundo u otro de los electrodos 3B está dispuesto en la zona inferior en el arreglo 32 de electrodos de la Fig. 6, y forma preferiblemente al menos parcialmente el piso de la cavidad 34. Mediante ello puede lograrse un contacto extensivo y determinación exacta de la resistencia R y en consecuencia del contenido W de agua.

65 El arreglo 32 de electrodos puede exhibir opcionalmente además una envoltura 35 aislante, en particular una tapa de rosca, para fijar el aislante 33. Sin embargo, puede ocurrir una fijación también de otro modo.

Además, el arreglo 32 de electrodos exhibe preferiblemente un lápiz 36 de contacto, mediante el cual puede conectarse eléctricamente el cable 17 con el electrodo 3B. El electrodo 3A puede ser polarizado de manera correspondiente con la solución de la Fig. 1 o de otra forma, o exhibir la herramienta 7 de sujeción (no representada en la Fig. 6). De modo alternativo o adicional a la herramienta 7 de sujeción, el arreglo 32 de electrodos puede exhibir también el medidor 12 de fuerza. Sin embargo, en este caso son posibles así mismo otras soluciones.

Los electrodos 3 del arreglo 32 de electrodos son utilizables preferiblemente mediante reemplazo o uso en la o en la cámara 1 de medición, en lo cual puede ocurrir una medición o evaluación de manera correspondiente como se describió en relación con las Fig. 1 y 2.

La cámara 1 de medición exhibe preferiblemente una pared 37 de cámara, que incluye preferiblemente de modo hermético los electrodos 3 y/o el arreglo 32 de electrodos y/o la atmósfera 4 y/o el agente 13 de acondicionamiento y/o el dispositivo 14 de fijación. La pared 37 de cámara puede estar hecha de metal u otros materiales rígidos. La pared 37 de cámara forma preferiblemente un espacio interior que puede ser cerrado herméticamente, que está lleno preferiblemente con la atmósfera 4. La pared 37 de cámara es preferiblemente conductora del calor, conductora del frío y/o y está diseñada para introducir y retirar energía en la atmósfera 4. La cámara 1 de medición puede estar dispuesta en una cámara climática para el ajuste de la temperatura, o una cámara climática puede rodear la pared 37 de cámara, para atemperar la atmósfera 4. La temperatura de la atmósfera 4 es regulada. esto puede ocurrir desde afuera a través de la pared 37 de cámara, pero también mediante un atemperado directo de la pared 37 de cámara o la atmósfera 4.

Para asegurar la calidad del producto de productos sensibles a la humedad, son posibles sistemas herméticos de empaque por adición de agentes de secado granulares más conocidos.

Una medición de la carga previa de humedad con procedimientos estándar evaluados alcanza, en el mejor de los casos, una exactitud de $\pm 0,2\%$ m/m, además consume tiempo, es susceptible a interferencias y destructiva.

Un aspecto que no es objetivo de la invención, se refiere a un empaque 40 tipo bolsa preferido (véase la fig. 7) para sustancias granulares preferidas como agente 39 de secado, en lo cual el material que forma el empaque o un material incorporado en el empaque exhibe una resistencia dependiente de la humedad y forma un dispositivo 41 de resistencia.

El agente de secado (típicamente gel de sílice, tamiz molecular, bentonita o mezclas de los menos) es utilizado usualmente en empaques 40 para agente de secado, en particular bolsas de fibras de HDPE o fibras de PE. Estos empaques 40 son preferiblemente al menos parcialmente permeables al vapor de agua, para fabricar una separación entre el agente 39 de secado y la atmósfera 4, sin embargo haciendo posible simultáneamente la sorción de agua por el agente 39 de secado.

Puede hacerse contacto con el dispositivo 41 de resistencia preferiblemente en diferentes posiciones de contacto, de modo que la resistencia R del dispositivo 41 de resistencia puede ser medida entre estas posiciones 42 de contacto. En adelante, con la resistencia R puede concluirse sobre la humedad/el contenido W de agua del dispositivo 41 de resistencia y, preferiblemente, indirectamente mediante esta resistencia R sobre la humedad/ el contenido W de agua del contenido del empaque 40, preferiblemente del agente 39 de secado.

El dispositivo 41 de resistencia es llevado para ello preferiblemente al equilibrio termodinámico con el agente de secado /el contenido del empaque 40. De esta manera pueden determinarse, mediante la resistencia R del dispositivo 41 de resistencia, la humedad del dispositivo 41 de resistencia e indirectamente la humedad o carga del agente de secado /contenido del empaque 40. Para ello puedan generarse o usarse medios 24 de asignación, como se describió anteriormente.

Se prefiere que el dispositivo 41 de resistencia haga contacto con la resistencia R que depende de la humedad, en diferentes sitios del empaque 40, y en ellos medir la conductividad eléctrica o la resistencia R.

Otras etapas, en particular calibración y medición, pueden ocurrir como se describió anteriormente, en lo cual preferiblemente la calibración ocurre con el dispositivo 41 de resistencia.

De modo particularmente preferido, como material con resistencia R o como dispositivo 41 de resistencia dependientes de la humedad, en el empaque 40 se incorpora, en particular se suelda, una tira de resistencia con resistencia R dependiente de la humedad, o una lámina con una resistencia R dependiente de la humedad, preferiblemente como cinta de filtro. Preferiblemente el dispositivo 41 de resistencia se extiende longitudinalmente a lo largo de y/o dentro del empaque 40 entre diferentes sitios preferiblemente opuestos del empaque 40.

Preferiblemente, como dispositivo 41 de resistencia se usa un material que en función de la saturación con agua, exhibe una diferencia de resistencia R en la configuración usada, de por lo menos un factor de 10, 100 o 1000.

Preferiblemente, como dispositivo 41 de resistencia se usa lámina de oPA (oPA = poliamida orientada), en particular en forma de una cinta de filtro.

5 Esto hace posible el uso de la muy fuerte dependencia frente a la humedad de la resistencia eléctrica de láminas de oPA, con un cambio de un factor de hasta 10000 en intervalos usualmente estudiados de humedad. Con ello, frente a la medición de conductividad en bolsas convencionales de agentes de secado (por ejemplo de GDT) puede alcanzarse un mejoramiento en un factor de aproximadamente 50. Estos procedimientos pueden ser usados también para la medición del contenido de humedad o contenido W de agua de otros componentes o muestras 2 sueltos.

10 El uso de una cinta de filtro ocurre de modo particularmente preferido en la fabricación de empaques 40 de material sin fin tipo manguera, en el que la cinta de filtro puede ser ya suministrada en el material sin fin o puede ser incorporada mediante soldadura y separación de segmentos tipo bolsa, en particular unión por soldadura y/o soldadura directa.

15 Además, se prefiere manufacturar empaques 40 en forma de envolturas en bolsa para agente de secado a partir de un material con fuerte dependencia frente a la humedad de la resistencia eléctrica (por ejemplo oPA). De modo alternativo o adicional puede entretorse en partes un material así en el tejido de envolturas en bolsa. Esto abre como ventaja poder medir directamente en el material de envoltura del empaque 40, lo cual reduce la labor/los costes al procesar con una cinta de filtro.

20 Se prefiere suministrar a los empaques 40 de material a granel (por ejemplo fundas, bolsas de fondo cruzado) un dispositivo 41 de resistencia, en particular en forma de una cinta de filtro o similar, preferiblemente en un lado interior. Esto abre la posibilidad de medir muy exactamente la humedad relativa y con ello el contenido de humedad o contenido W de agua del contenido, sin abrir o deteriorar el empaque. Esto ofrece como ventaja una elevada exactitud en la medición del contenido de humedad y disminución del riesgo de deteriorar finalmente el contenido del empaque por el proceso de medición (abrir o perforar).

25 Se propone suministrar empaques 40 en general, en particular contenedores para agente de secado, (por ejemplo sellos para frascos, agente de secado o cápsulas que contienen sorbentes) con un dispositivo 41 de resistencia, en particular en forma de cinta de filtro, y mediante ello hacer posibles también mediciones del contenido de humedad o mediciones del contenido de agua.

30 Por ejemplo se usan cartas de material fibroso para agente de secado a base de Ca. Para una medición mejorada de su contenido de humedad o contenido W de agua, se propone pegarlas o soldarlas con un dispositivo 41 de resistencia como con la cinta de filtro o con una lámina, que pueden usarse como se describió para la medición del contenido de humedad de la carta.

35 Se prefieren además aplicaciones para empaques de varias capas, por ejemplo para las denominadas ampollas de cubeta estándar. En una variante puede medirse la humedad/el contenido W de agua en el empaque 40, mediante la conductividad o la resistencia R láminas de cubeta. Con ello, la lámina de cubeta está diseñada como dispositivo 41 de resistencia, o funge como tal.

40 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el procedimiento propuesto es usado también para adsorbente para otras sustancias volátiles (por ejemplo para oxígeno, volátiles que forman olor, solventes). Su capacidad de sorción para sustancias volátiles es usualmente también dependiente de la carga previa con agua. Estos adsorbentes (por ejemplo adsorbentes con base en óxido de hierro, carbón activado o zeolita) pueden así mismo ser usados empaçados en forma granular en bolsas. Además, el procedimiento para la medición del contenido de humedad o medición del contenido de agua es utilizable también en este caso para la medición de la carga previa de agua y con ello es controlable su capacidad de sorción para otros volátiles.

45 De acuerdo con otro aspecto, que sin embargo no es objetivo de la presente invención, se usa la conductividad eléctrica o la resistencia R para estudios previos respecto a la calidad de muestras de principios activos y/o sustancias auxiliares farmacéuticos.

50 Una idea central de la presente invención es un procedimiento mejorado en su exactitud, rápido, conveniente en costes, utilizable de modo móvil y no destructivo, para la medición del contenido de humedad, en formulaciones sólidas de productos farmacéuticos cuyos empaques, agentes de empaque, componentes de agentes de empaque, en particular agentes de secado y láminas, empaques y dispositivos, en particular nuestras de ellos, con ayuda de la conductividad eléctrica o su resistencia R eléctrica.

55 La resistencia R eléctrica está definida como valor inverso del valor de conductividad eléctrica, por lo cual los conceptos son intercambiables o pueden ser usados de modo parcialmente correspondiente o sinónimo.

60 El principio de medición preferido se basa en que la conductividad eléctrica de una muestra 2 depende de la humedad. De acuerdo con un aspecto, se diferencia entre una resistencia R o una conductividad o se consideran

una o varias resistencias R o conductividades, que se basan en sí mismas en iones de agua y una contribución, de los iones del sólido movilizados por los iones de agua.

5 Preferiblemente se asume que hay una relación uno a uno, es decir matemáticamente biyectiva, entre una conductividad eléctrica y el contenido de humedad. Esta relación es usada preferiblemente como medio 24 de asignación, o para su determinación.

10 El procedimiento propuesto se basa preferiblemente en una o varias medición(es) de corriente directa (DC) de la resistencia R eléctrica de la muestra 2. Preferiblemente, a partir de un voltaje medido y corriente medida o especificada, se calcula la resistencia R óhmica de la muestra 2.

15 La unidad de medición o la cámara 1 de medición en sí misma exhiben preferiblemente un electrómetro muy preciso. Se prefiere que sean usadas por medio del electrómetro mediante la emisión de un voltaje elevado constante y/o como fuente de corriente constante.

20 Preferiblemente la muestra 2 es altamente óhmica, por ejemplo con más de 1 megaohm, y/o es un semiconductor. La muestra 2 puede tener también una resistencia R en el intervalo de varios megaohm, por ejemplo exhibir más de 10^8 , 10^9 o 10^{10} , partes hasta 10^{13} o 10^{14} ohm hasta 10^{15} o incluso 10^{16} ohm. Estas resistencias R son medidas para poder sacar conclusiones sobre la humedad o el contenido W de agua.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la cámara 1 de medición exhibe entre electrodos 3 aislados o separados espacialmente uno de otro por al menos 5 mm, una resistencia de más de 10^{16} ohm, preferiblemente por lo menos 10^{17} ohm. La medición puede ocurrir en una cámara 1 de medición llena con aire, a 25°C, presión normal de 1013 hPa y/o una humedad relativa del aire de máximo 40%, preferiblemente menor a 30%, en particular menor a 20% o 10 %. De modo alternativo, la medición ocurre en cámara 1 de medición técnicamente seca, llena con nitrógeno y/o sometida a vacío. Las medidas adoptadas para alcanzar esta resistencia, en particular conducciones eléctricas altamente aisladas y conducciones hasta los electrodos 3 hacen posible de manera ventajosa una medición suficientemente exacta también para resistencias de muestra muy elevadas, como se indicó anteriormente.

30 Los elevados valores de resistencia condicionan corrientes de medición muy bajas (preferiblemente menos de 1000 pA, en particular menos de 500 pA o 200 pA). Por ello se prefiere evitar o reducir fugas de corriente y efectos capacitivos en el aparato, estos últimos sobre todo también en las muestras 2. Son ventajosos también una protección contra la vibración y/o una protección eléctrica o electromagnética en la configuración de la medición y/o soportes específicos para muestras para mediciones en diferentes formas de muestras 2 sólidas.

35 Preferiblemente la muestra 2 es usada en una forma en la cual está o debería estar empacada. En particular se trata de una preparación de medicamento en la respectiva forma de presentación, como un comprimido.

40 La muestra 2 es caracterizada preferiblemente de modo no destructivo. En particular se prevé que se determine la conductividad o la resistencia R eléctrica de la muestra sin perjudicar la integridad de la muestra 2. la caracterización de la resistencia R o del valor de conductividad ocurre por consiguiente preferiblemente de modo no destructivo.

45 Preferiblemente ocurre una calibración. Preferiblemente, para la calibración ocurre un acondicionamiento previo de las muestras 2. Para ello se prefiere acondicionar previamente las muestras 2 respecto a su contenido de humedad o contenido W de agua. Para ello se especifican preferiblemente tanto humedad (contenido W de agua) como también temperatura de las muestras 2, por ejemplo con ayuda de una cámara climática. De modo alternativo o adicional, la muestra 2 puede ser almacenada en un recipiente herméticamente cerrado, por ejemplo un desecador, a una humedad relativa determinada mediante una solución saturada de sal, a temperatura constante y definida.

50 Para la calibración se acondiciona la muestra 2 preferiblemente hasta la relajación termodinámica (completa convergencia de la temperatura y en particular de la humedad de equilibrio). los tiempos de relajación pueden ser determinados a partir de mediciones de DVS, de modo alternativo gravimétricamente mediante balanzas analíticas suficientemente sensibles y/o mediante una medición altamente sensible de la humedad relativa, por ejemplo con ayuda de la μ -GC.

55 En la verdadera operación de la determinación, es decir en la medición de muestras de humedad desconocida, preferiblemente se asegura que éstas muestras se encuentren el estado de relajación térmica, es decir en el equilibrio termodinámico con su ambiente, tanto respecto a la temperatura, como también respecto a la humedad de equilibrio, sin que al respecto las muestras están acondicionadas.

60 Preferiblemente se asume que o se procura que en la toma de las muestras se dé el equilibrio termodinámico, es decir que las muestras se encuentren ya por suficiente tiempo al clima y justo antes del retiro dentro del tiempo de relajación específico para el material, no cambien la temperatura ni la humedad relativa. Para el transporte para la medición o el almacenamiento intermedio, la temperatura debería cambiar tan poco, que se excluyan con seguridad la transición de fases y todos los otros efectos relevantes para la sorción.

65

Se impide un cambio en el contenido de humedad de la muestra 2 antes de su caracterización o antes de la medición de su resistencia R, por ejemplo mediante un empaque al menos esencialmente hermético al vapor de agua (fundas de Al, paquetes en bolsa, frascos de vidrio con cierres especiales - por ejemplo con sellos a base de teflón -) y/o una cantidad de muestra suficientemente elevada y una atmósfera/espacio 4 de gas circundante particularmente pequeños, de modo que permanezca extremadamente ligero un acondicionamiento por intercambio de humedad. El volumen (atmósfera 4) que rodea la muestra 2 dentro de un empaque así es por ejemplo menor a 20 %, 10 %, preferiblemente 5 %, en particular 3 %, del volumen de la muestra 2.

Para el caso en que no sea claro si la muestra 2 se encuentra en equilibrio termodinámico o cuando una muestra 2 determinada, independientemente de su estado de equilibrio termodinámico, debiera ser estudiada tan rápidamente como sea posible con ayuda de la conductividad eléctrica, se prefieren las siguientes posibilidades:

En una variante se empaqueta de manera muy hermética la muestra 2 y con pequeño espacio de aire (bajo volumen de atmósfera) de modo hermético a la difusión de vapor y/o se espera el tiempo de relajación a una temperatura controlada para la convergencia de la temperatura y la humedad a esta temperatura.

De modo alternativo o adicional se acelera este proceso mediante calentamiento en el empaque hermético y suficientemente pequeño, preferiblemente en lo cual se espera el tiempo de relajación específico para el material a la temperatura de trabajo y a continuación se enfría la muestra 2 nuevamente a la temperatura de medición.

En una variante particularmente preferida, se mide (de manera similar a las pruebas de azúcar en la sangre o de alcohol) la resistencia R o valor de conductividad de la muestra 2 que está en relajación, en varios momentos diferentes o en intervalos determinados de tiempo, por ejemplo cada hora, y se extrapola al valor de conductividad o resistencia R en el estado relajado.

También se asegura el acondicionamiento durante la medición, si la cámara 1 de medición está climatizada, por ejemplo a 25°C. Esto es crucial para la exactitud de la medición, puesto que con la temperatura podría cambiar el contenido de humedad o contenido W de agua de la muestra 2 (base: dependencia frente a la temperatura de la capacidad de sorción), y/o cambia la resistencia R eléctrica (base: activación térmica del mecanismo de conductividad).

El acondicionamiento puede ser realizado por ejemplo en una cámara climática. Con ello se asume, como también para la calibración, la exactitud de la cámara climática en la de la medición. Mediante ensayos se ha establecido que la exactitud de la medición con la cámara 1 de medición propuesta es tan alta, que la exactitud de la cámara climática y la del método de referencia para medición de humedad (DVS) y dado el caso del electrómetro, son los factores limitantes actualmente para la exactitud del procedimiento descrito en esta memoria para la medición de humedad.

Para la exactitud así como para el tiempo de inactividad del aparato durante la calibración y en la operación de medición, es decisivo un contenido estable de humedad o contenido W estable de agua en la muestra 2 y con ello una humedad relativa controlada y estable en la cámara de muestras/la atmósfera 4.

Preferiblemente, todas las mediciones ocurren en una cámara 1 sellada de medición. La cámara 1 de medición exhibe preferiblemente un dispositivo regulador de la temperatura, como un dispositivo de enfriamiento, como un compresor, un calentamiento como un calentamiento por resistencia y/o un elemento de Peltier, y, preferiblemente, un sensor de temperatura con regulación para el control del dispositivo de enfriamiento y del calentamiento. Adicionalmente, la cámara 1 de medición está diseñada para el ajuste de una determinada humedad (relativa) de la atmósfera 4 que se encuentra en la cámara 1 de medición.

Preferiblemente se asegura, en cualquier caso para la calibración, un clima constante con una solución saturada de sal y/o agente de secado (por ejemplo gel de sílice) acondicionado previamente. La solución saturada de sal y el agente previamente acondicionado de secado están dispuestos para ello preferiblemente conjuntamente dentro de la cámara 1 de medición, de modo que estos están en contacto directo con la atmósfera 4 dentro de la cámara 1 de medición. Esta combinación está asociada con varias ventajas: asegura el acondicionamiento de la muestra 2 también durante un intervalo de tiempo de medición más largo, la sal asegura al respecto una elevada capacidad de sorción (pero es inerte), en contraste, el agente de secado/gel de sílice es muy rápido en la regulación de la humedad de la cámara al valor objetivo. Acelera el tiempo de medición mediante disminución del tiempo de relajación después de carga de la cámara 1 de medición. El tiempo de relajación puede ser verificado con una sonda de corte.

La solución de sal y el agente acondicionado previamente de secado pueden sin embargo ser usados también individualmente o estar dispuestos en la cámara 1 de medición.

En la operación de medición puede estudiarse una muestra 2 con humedad en equilibrio desconocida, sin que ocurra la estabilización de la medición descrita previamente para la calibración. Para ello, para la estabilización adicional de la medición (es decir para el aseguramiento de la humedad original de la muestra y minimización del

error de medición) mediante el sellamiento de la cámara 1 de medición, puede reducirse el espacio de aire de la atmósfera 4 que está en contacto directo con la muestra, mediante un suplemento metálico u otra separación. Esta reducción de la cantidad de aire o del volumen de la atmósfera 4 (que junto con la muestra 2 está incluida en el interior de la cámara 1 de medición) que rodea la muestra 2, minimiza la carga de humedad entre la muestra 2 y el espacio de aire/atmósfera. De modo alternativo puede usarse una cámara más pequeña 1 de medición. Además, puede minimizarse un acondicionamiento de la muestra 2 mediante la construcción de la cámara 1 de medición y/o sus partes, con materiales con muy bajas capacidades de sorción.

Otro desafío particular es la minimización de fugas de corriente fuera de la cámara 1 de medición, por ejemplo en las conducciones, y fuera de la cámara 1 de medición. Preferiblemente se usan líneas de medición o cables 17, que mediante materiales altamente aislantes (en particular las envolturas de los cables) minimizan fugas de corriente. Además preferiblemente se desengrasan partes que entran en contacto con la muestra en la medición. Además se previenen en particular vibraciones en las conducciones o cables 17, preferiblemente se aseguran mediante una fijación contra el movimiento. preferiblemente las conducciones o cables 17 son prevenidas contra el acoplamiento de perturbaciones eléctricas, magnéticas y/o electromagnéticas. Además, el electrómetro está diseñado preferiblemente para descartar o filtrar fracciones de señal de cambio.

Las señales de cambio son preferiblemente señales que exhiben la fracción de frecuencia de varios, preferiblemente varios cientos de Hertz, o consisten en ella. La corriente directa o voltaje de corriente directa están presentes preferiblemente también entonces cuando corrientes o voltajes cambian lentamente en modo de rampa, o de otra manera, por ejemplo con un período de más de 100 ms, preferiblemente 200 ms o 500 ms, en particular un período de uno o varios segundos, preferiblemente más de 2 o 5 segundos, en particular 8 a 15 segundos. Puede ser suficiente también cuando la corriente directa o el voltaje de corriente directa están presentes durante una duración de un período tal.

Los contactos de muestras/ electrodos 3 pueden estar formados de un material conductor capaz de ajustarse en la forma o exhibir tal, por ejemplo caucho, goma elástica, cepillos metálicos, lana metálica conductores y/o fibras recubiertas con un material conductor. Para ello puede usarse un sello, en particular recubierto con plata, blando, flexible y/o de tipo caucho, capaz de ajustarse a la forma, que suministra una capa conductora. En otra forma de realización, pueden fabricarse contactos de los electrodos 3 moldeados, de las herramientas de sello usadas para la producción de comprimidos, o similares.

Otro desafío para las mediciones así como evaluaciones son los efectos capacitivos en el aparato de medición. Las muestras en sí mismas son por regla general semiconductores con conductividad muy baja. Una de las consecuencias de ello es que la carga capacitiva de las muestras es inevitable. En términos simples, esto significa que de la corriente total, que fluye hacia el interior de una muestra, se acumula una parte en la muestra (fracción capacitiva) y otra parte fluye al exterior sobre el otro lado de la muestra. Solamente esta parte de la corriente caracteriza realmente la conductividad de la muestra. Para medir tan exactamente como sea posible la conductividad en sí misma, se remite preferiblemente al procedimiento de van-der-Pauw. Se basa, entre otros, en un control especial del potencial y una conmutación sucesiva del potencial DC, para eliminar la fracción capacitiva.

Para la optimización de las mediciones puede:

- determinarse el número de las conmutaciones que van a ser ejecutadas antes de la verdadera medición, en particular para eliminar la influencia de cargas estáticas sobre la siguiente medición;
- determinar los tiempos de relajación; y/o
- determinar el número de las conmutaciones consultadas para la evaluación.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se acondicionan varias muestras 2 a un nivel determinado de humedad, a un determinado contenido igual de humedad o contenido igual W de agua. Esto ocurre en particular para la calibración, antes de la calibración o cuando ha ocurrido la calibración, con muestras 2 acondicionadas previamente de modo correspondiente, de lo cual en consecuencia se determina o puede determinarse muy exactamente el nivel de humedad, el contenido de humedad o contenido W de agua determinados.

El acondicionamiento previo y/o determinación del nivel de humedad, contenido de humedad o contenido W de agua ocurre preferiblemente con una denominada balanza DVS o un aparato DVS de varias muestras. Para ello, "DVS" representa preferiblemente el Principio de Trabajo de la Sorción Dinámica de Vapor de Agua.

A continuación se conduce una de estas muestras a una medición de sorción o determinación del contenido de humedad o de agua y se conduce otra de las muestras la medición propuesta de conductividad.

De acuerdo con uno de los aspectos también realizable independientemente de la presente invención, la cámara 1 de medición exhibe una balanza DVS, en la o como cámara de medición se suministra una balanza DVS, la cámara 1 de medición forma una balanza DVS o una parte de esta y/o la cámara 1 de medición trabaja, en particular para el acondicionamiento previo, de acuerdo con el principio de una balanza DVS.

Más preferida es una combinación del uso de una balanza DVS como método muy exacto para la medición de la sorción de agua, con una medición de la HR (humedad relativa) de la atmósfera 4 que rodea la muestra 2, con el principio de la denominada Espectroscopía de Anillo de Cavidad (CRDS). Al respecto, puede conducirse a través del aparato CRDS la verdadera corriente de humedad (humedad relativa), que baña la muestra, o la humedad relativa de la atmósfera 4 que lava la muestra. El aparato CRDS puede medir las concentraciones de humedad en una corriente de gas. Mediante ello puede elevarse la exactitud en la humedad relativa. De modo alternativo o adicional a CRDS, puede combinarse el procedimiento de oscilador de cristal para la determinación de la humedad relativa, con el procedimiento DVS. La determinación más exacta de la humedad relativa hace posible mejorar más el límite de la exactitud del procedimiento de conductividad propuesto.

Como complemento se remite a Richard A. Storey, Ingvar Ymen: "Solid State Characterization of Pharmaceuticals", John Wiley & Sons Ltd, 2011 así como G. Berden, R. Engelen: "Cavity Ring-Down Spectroscopy Techniques and Applications", John Wiley and Sons, Inc. 2009.

Preferiblemente ocurre una asignación de parámetros relevantes de estabilidad (por ejemplo descomposición, disolución, fuerza de ruptura (incluyendo fragilidad o adherencia), apariencia, estabilidades fisicoquímicas de fases) al contenido de humedad o la conductividad correspondiente a él, o la resistencia W correspondiente a él de la muestra 2. Esta asignación es ventajosa en particular:

a) En la colocación de especificaciones: pueden asignarse datos de estabilidad medidos muy exactamente (por ejemplo de descomposición, disolución, degradación, etc.) a muchos valores de contenido de humedad / contenidos W de agua medidos de manera exacta. La exactitud elevada en la medición de contenido de humedad eleva con ello el espacio de maniobra para el concepto de empaque y con ello para el mercadeo del producto (muestra 2). Esto es válido para todos los productos con especificación de humedad, aunque en particular para productos sensibles a la humedad.

b) En la verificación del contenido de humedad, por ejemplo en el aseguramiento de la calidad, admisión, estabilidad en curso, desarrollo, etc. Esto eleva a su vez el espacio de maniobra para el concepto de empaque y mercadeo.

c) En la verificación/liberación del material a granel (muestra 2) para el empaque. Esto aumenta la seguridad del producto (muestra 2 empacada), conduce a una reducción del material a granel (muestra 2) que va a ser rechazado y ahorra con ellos recursos y costes.

d) En casos particularmente complejos puede ocurrir que se establezca un espacio de maniobra para determinados conceptos de empaque justo mediante una elevación de la exactitud de los métodos de medición de contenido de humedad. Esto es válido en particular para productos particularmente sensibles a la humedad y/o para el mercadeo en zonas de clima con elevada humedad y temperatura y/o, dependiendo del esquema de medicación, para condiciones de uso muy desafiantes. Para configuraciones de este modo complejas puede ocurrir que, de acuerdo con el estado actual de la técnica, botellas con una cantidad máxima de por ejemplo 7,8 g de agente de secado no pudiesen impedir la transgresión del contenido máximo permitido de humedad.

El procedimiento propuesto para la medición del contenido de humedad hace posible la optimización de los requerimientos de la hermeticidad de agentes de empaque, de conceptos de empaque, así como una optimización de las cantidades de agente de secado, hace posible un conocimiento más preciso sobre reservas de seguridad en el concepto de empaque y con ello el presupuesto en el Aseguramiento de Calidad (por ejemplo definición de la carga previa máxima de humedad o capacidad mínima de sorción residual de los agentes de secado) así como en la cadena de proceso (por ejemplo tiempos máximos de detención de máquina, en particular en los cuales la muestra 2 es abandonada de modo no programado por un tiempo más prolongado de lo usual, en un ambiente del cual la muestra 2 puede absorber agua). Con ello podría reducirse el sobredimensionamiento de conceptos de empaque y reservas de seguridad en proceso practicado hasta ahora, entre otros para compensar inexactitudes de medición. Esto conduce a productos más seguros y simultáneamente conceptos de empaque así como procesos más eficientes en costes.

El tiempo de medición para la conductividad es preferiblemente de pocos minutos por muestra 2. Junto con la exactitud, surge como una ventaja frente a los procedimientos estándar e incluso frente a los procedimientos de referencia de laboratorio válidos hasta ahora en su exactitud como "estándar de oro", la medición de sorción por DVS. Allí, una medición de contenido de humedad dura entre 30 minutos y varios meses, dependiendo del producto/muestra 2.

De manera ventajosa, la medición no es destructiva. La misma muestra 2 puede ser conducida a otros procedimientos de estudio (por ejemplo descomposición, disolución, fuerza de ruptura, estudios estructurales, IR, Raman, microscopía, RMN, CT y/o estudios de transiciones de fases). Mediante la combinación de los resultados surge en muchos casos una validez mejorada, en particular mediante una asignación mucho más exacta de parámetros relevantes de estabilidad y contenido de humedad. Para productos particularmente costosos puede conducirse nuevamente la muestra 2 incluso al uso original.

En contraste con el procedimiento (DVS) de referencia comparable únicamente respecto a su exactitud, el procedimiento de conductividad puede ser utilizado de manera móvil. Esto introduce su uso en el Aseguramiento de Calidad durante la cadena de proceso.

5 La combinación particular de rapidez, carácter no destructivo y movilidad de la medición de conductividad introduce su uso en numerosas etapas de proceso, por ejemplo en la producción de material a granel, estudio de muestras de control en su almacenamiento, liberación para la producción, pero en particular en detenciones de máquina y/o en almacenamiento intermedio de producto, por ejemplo antes de la entrega, o también de ampollas antes del empaque en funda. Surgen como resultado otras posibilidades de aplicación como procedimientos de medición para desviaciones, por ejemplo para la caracterización más segura de material a granel en contenedores grandes deteriorados. Su exactitud, rapidez, carácter no destructivo y movilidad hacen que el procedimiento pueda ser utilizado en línea, sobre la línea e incluso dentro de la línea. Esto establece una elevación significativa de la calidad, de la eficiencia y reducción de costes.

15 El procedimiento propuesto no requiere en absoluto preparación o intervención en la muestra 2 en sí misma. Esto introduce el desarrollo de un aparato de medición muy amigable con el usuario de acuerdo con el concepto de "Abrir compuerta - Introducir muestra 2 - Cerrar compuerta - Medir". El tiempo drásticamente reducido de almacenamiento abierto de la muestra 2 asociado con ello es una ventaja decisiva frente a los procedimientos establecidos, respecto a la susceptibilidad claramente menor a los defectos y una aún mayor exactitud que en los procedimientos de medición anteriores.

El procedimiento propuesto no requiere carga de calor de la muestra; mediante ello se hace posible una reducción de potenciales fuentes de error así como capacidad de reutilización de la muestra para mediciones comparativas.

25 El procedimiento propuesto no requiere materiales consumibles lo cual, en comparación con otros procedimientos, conduce a una minimización de costes, incluyendo costes asignados para disposición de residuos peligrosos para el medio ambiente.

30 En otro ejemplo de realización, se aplica el procedimiento también sobre sistemas de varios componentes, por ejemplo comprimidos de varias capas. Para ello puede medirse por ejemplo la resistencia superficial opcionalmente sobre el componente que presenta sorción más rápida y/o sobre el que es más sensible a la humedad y/o sobre el que tiene señal más fuerte. A partir del conocimiento de las capacidades y cinética de sorción de los componentes individuales, puede concluirse sobre el contenido de humedad o contenido W de agua de los componentes no medidos.

35 De modo alternativo o adicional, sobre uno o varios componentes/muestras 2 se mide tanto la resistencia superficial, como también la resistencia del volumen. A partir de la comparación de las dos mediciones se concluye sobre el contenido de humedad / contenido W de agua de la totalidad del sistema.

40 En otro aspecto ocurren mediciones de contenido de humedad en recubrimientos de comprimidos. Con las mediciones en especial sobre recubrimientos puede reducirse el esfuerzo para el procedimiento propuesto. Las circunstancias según la cual las mediciones de contenido de humedad son ejecutables también sobre recubrimientos en sí mismos, introduce la posibilidad de medir la humedad de la muestra, ya mediante una medición de la resistencia superficial en la capa de recubrimiento, separadamente del resto de la muestra. Para una muestra 2 en el equilibrio térmico, la medición superficial refleja simultáneamente la propiedad es decir, el contenido de humedad de la totalidad de la muestra 2.

50 La presente invención hace posible preferiblemente "soluciones de plataforma" mediante el suministro de un aparato simplificado para todos los productos (muestras 2) con un determinado recubrimiento. Las consecuencias son por ejemplo menor intervalo de medición, menor esfuerzo de ajuste, un procedimiento simplificado de medición, optimización de la corriente y voltajes de salida al intervalo de medición más adecuado, desarrollo más simple de procedimientos, reducción de las fuentes de errores en el servicio, más seguridad y con ello una reducción en los costes.

55 La presente invención hace posible preferiblemente el uso de recubrimientos como "sensores aplicados": Podrían elegirse de manera focalizada recubrimientos con una particularmente elevada dependencia de la resistencia R eléctrica con la humedad, y usarse para la medición como "sensores aplicados" o dispositivos 41 de resistencia. De ello puede asumirse que mediante la resistencia R pueden sacarse conclusiones sobre la humedad o el contenido W de agua de la totalidad de la muestra, en particular cuando se parte de un equilibrio termodinámico o humedad en equilibrio entre el recubrimiento y el resto de la muestra 2.

Esto es ventajoso sobre todo para los comprimidos, que exhiben en sí mismos una dependencia más bien baja de la conductividad o la resistencia R hacia la humedad. Esto expande la aplicación del procedimiento con todas las ventajas que surgen de ello.

65

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, con el procedimiento propuesto se determina la humedad / contenido de agua de una cápsula y un contenido de cápsula separadamente uno de otro, preferiblemente en cada caso con el procedimiento propuesto o la cámara propuesta 1 de medición. Puesto que los materiales de las cápsulas pueden absorber parcialmente cantidades de agua considerables, en comparación con las formulaciones, el contenido de agua de los materiales de las cápsulas desempeña un papel particular. Una medición tan exacta como sea posible de esta magnitud es especialmente útil en particular antes del momento del empaque. El procedimiento propuesto es aplicable en particular en cápsulas de HPMC, duras y blandas de gelatina, materiales a base de polímeros para cápsulas.

La conductividad eléctrica en un material a granel está dada entre otros por el número de rutas de corriente así como por las resistencias individuales de contacto entre las partículas atravesadas sucesiva o paralelamente por la corriente. Por ello, en especial para materiales a granel, para mediciones pertinentes y reproducibles es útil un control de las superficies de contacto - al menos estadístico -, por ejemplo mediante la densidad del material. Para ello se alcanzan ventajas cuando las muestras 2 reciben impacto con presión definida. Para ello, para la medición de conductividad las muestras sueltas (por ejemplo pellas, granulados, polvo, productos compactos) son incorporadas en una montura de plástico altamente aislante y compactadas con un sello a una presión definida. Para no cambiar el material, se elige una presión por debajo de la presión de formación de comprimidos (o una típica). Surge una muestra compacta, que exhibe una densidad mucho mejor definida que el material suelto relacionado. Mediante ello pueden ejecutarse mediciones de conductividad con una muy buena relación de señal-ruido o bajo factor de incertidumbre y buena reproducibilidad. Preferiblemente, para la simplificación así como para la optimización de la medición, como contactos eléctricos se usan los sellos de presión (superficies óptimas de contacto).

En otra forma preferida de realización se determina primero la dependencia de la muestra 2 con la presión de la resistencia R eléctrica para contenido de humedad / contenido W de agua constantes. Esto sigue la idea básica según la cual puede encontrarse frecuentemente una denominada "meseta de presión", en la cual la resistencia R eléctrica permanece (casi) constante sobre un cierto intervalo de presión o cambia menos que en otras secciones, por consiguiente esencialmente no se cambian las rutas de corriente y superficies de contacto. La posterior medición de la dependencia con la humedad de la resistencia R eléctrica ocurre entonces a un valor constante de presión en la meseta de presión, preferiblemente a un valor de presión en la mitad de la meseta. Esto disminuye las influencias perturbadoras y con ello fuentes de error por la dependencia de la conductividad eléctrica frente a la presión. A partir de la eliminación de la dependencia de la conductividad eléctrica frente a la presión como fuente de errores, surgen como resultado ventajas respecto al mejoramiento de la significancia de la medición, es decir la asignación biyectiva de la resistencia R al contenido de humedad / contenido W de agua y el mejoramiento de la exactitud de la medición.

También un aspecto realizable, independientemente, de la presente invención se refiere a la determinación de la humedad o el contenido de agua de materiales de empaque, en particular agentes de empaque como láminas y/o agentes de secado, estos últimos en particular para determinar la carga previa de humedad en el agente de secado.

En especial para agentes de empaque, en particular a base de polímero, en las mediciones pueden influir el curso de líneas de campo eléctrico en la muestra 2 así como campos de dispersión electrostática. Por ello, preferiblemente en particular en agentes de empaque, se mide con ayuda de una geometría de Corbino de puntos simétricos. Mediante ello se realiza un muy homogéneo campo eléctrico en la muestra y simultáneamente se minimiza la influencia de campos de dispersión. Sin embargo, la geometría de Corbino puede ser usada también en otras muestras.

La geometría de Corbino es preferiblemente una muestra de tipo disco, preferiblemente al menos esencialmente redonda, plana o de tipo placa o de tipo lámina. La corriente eléctrica transcurre desde un electrodo central en el centro del disco o en el centro de masa, hasta un electrodo exterior preferiblemente de forma anular o circunferencial o dispuesto en un borde externo.

Preferiblemente una bobina o un imán están dispuestos de manera concéntrica al disco. Perpendicularmente a él corre un campo magnético, en particular al menos esencialmente homogéneo. En particular si éste o la corriente es llevado a cabo o suprimido o cambiado por el disco, entonces como consecuencia del efecto de Hall en cada caso se induce una corriente en la bobina. Sin embargo, en una variante preferida se usa sólo el arreglo de disco, sin campo magnético y bobina. También en este caso se han mostrado resultados bien reproducibles para las formas de operar descritas anteriormente de la medición de la resistencia.

En otra forma de realización, puede medirse la resistencia superficial en lugar de la resistencia de volumen. Esto puede ser de gran ventaja para muestras que están abiertas (láminas, dispositivos, componentes, en particular cartas de agente de secado). En particular a partir de la comparación de resistencias superficial y de volumen, puede determinarse tanto una contaminación superficial, como también una carga total de la muestra con humedad. Esto es ventajoso para almacenamiento abierto de agentes de empaque por ejemplo en un proceso de producción, en particular en detenciones de máquina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se ejecutan mediciones superficiales y mediciones de volumen de la conductividad eléctrica y preferiblemente se comparan mutuamente. A partir de la comparación de las

mediciones puede crearse un perfil de carga de humedad-profundidad de la muestra 2 durante la exposición a la humedad. La medición del contenido de humedad en el desequilibrio termodinámico facilita el mejoramiento del aseguramiento de la calidad y eficiencia de costes, mediante la disminución del rechazo.

5 Preferiblemente se usa el procedimiento para láminas de cobertura en particular para mediciones de contenido de humedad en barniz sellable con calor (HSL) que absorbe fuertemente agua. Esto puede ocurrir como medición superficial o de volumen o en combinación de las dos. Los controles de la entrada de humedad a través del HSL son importantes en particular para inhaladores. Esto es ventajoso para el almacenamiento abierto de agentes de empaque por ejemplo en un proceso de producción, en particular en detenciones de máquina.

10 En otra variación, en particular para láminas compuestas que están abiertas, se mide la capa que muestra la más alta relación señal/ruido. Con las curvas de sorción y las respectivas cinéticas de absorción de agua, pueden sacarse conclusiones sobre cada otro componente que se encuentra bajo las mismas condiciones de clima (por ejemplo agentes de empaque, dispositivos). Esto es ventajoso en el almacenamiento abierto de agentes de empaque por ejemplo en un proceso de producción, en particular en detenciones de máquina.

15 Para el aseguramiento de la calidad de producto, de productos sensibles a la humedad pueden añadirse sorbentes (por ejemplo agentes de secado) también en forma de cartas o partes moldeadas del empaque a base de polímero, dotadas con agente de secado molido.

20 Los agentes de secado o cartas de agentes de secado pueden ser suministrados a base de PP o PE, dotados con tamiz molecular (MS), gel de sílice (SG) o bentonita, preferiblemente en cada caso en las fracciones porcentuales entre 35% y 60% m/m. Los componentes de un empaque secundario o primario (por ejemplo tapa de una prueba de embarazo que se encuentra en el mercado) pueden estar dotados con un sorbente, de modo alternativo o adicional componentes de dispositivo (por ejemplo carcasa de un inhalador o parte moldeada para la protección de una ampolla).

25 Se prefiere determinar el contenido de agua de cartas (TMK) de agente de secado así mismo con ayuda de conductividad eléctrica, por ejemplo de TMK de PP dotado con MS. En el ensayo, con el propósito del aseguramiento de la calidad, la determinación de modo convencional de la carga previa de humedad o la capacidad de sorción residual real de tales partes moldeadas, en particular TMK, choca con límites básicamente físicos. El calentamiento no es pertinente, puesto que existe el peligro de retirar más que sólo agua o destruir el material. Las determinaciones gravimétricas fallan en la práctica en que los experimentos de sorción en tales TMK tardarían varias semanas. Además, harían posible solamente una información muy inexacta sobre la carga previa con humedad.

30 Para los componentes discutidos previamente, aquellos con máxima dotación tienen el papel más importante, puesto que con ello se minimiza el tamaño y coste de los empaques. Sin embargo, puede ser necesario, por ejemplo debido a las propiedades mecánicas, el tamaño de un dispositivo o parte moldeada funcional, dotar un componente tal con pequeñas cantidades como sorbente. La eventual baja sensibilidad del procedimiento de medición en los componentes, puede ser compensada en sí misma mediante el procesamiento por ejemplo de una lámina con muy elevada sensibilidad de la resistencia eléctrica (por ejemplo oPA) frente a la humedad (por ejemplo como cinta de filtro, lámina de cobertura como parte procesada sólida de los componentes del dispositivo o empaques). De modo alternativo o adicional el material de soporte del componente puede ser fabricado de un material tal (por ejemplo oPA).

35 Se prefiere incorporar en la bolsa una cinta de filtro de un plástico dotado con tamiz molecular. El contenido de agua del tamiz molecular allí presente refleja muy exactamente el contenido de agua del tamiz molecular granular.

40 En casos muy especiales se usan mezclas multifuncionales de agentes de secado (por ejemplo de MS y SG). Esta solución es aplicable también para tales mezclas: para ello, se propone componer la unidad de sensor (cinta de filtro dotada, TMK, dispositivo de componente, etc.) de uno dotado con MS y de modo paralelo uno dotado con SG. Ello establece una medición de banda ancha sobre la totalidad del intervalo de humedad.

45 El principio de medición propuesto puede usar cartas de agente de secado a base de Ca. Así mismo, es posible una aplicación para láminas que contienen agente de secado o depósitos de láminas flexibles de agente de secado, que se acomodan en el espacio interior de un empaque (por ejemplo una botella).

50 En algunos casos, el componente que va a ser medido puede ser relativamente grueso, de modo que por exposición a la humedad en el material (muestra 2) puede surgir un gradiente de humedad dentro del material. En tales casos, puede medirse tanto la resistencia superficial como también la de volumen de la muestra 2. Esto abre la posibilidad de determinar la contaminación superficial y de volumen y también en estos casos medir exactamente el contenido de humedad o el curso de la humedad/la distribución de la humedad dentro de la muestra 2.

55 Aparte de productos y dispositivos farmacéuticos, puede usarse la invención por ejemplo para su aplicación en sistemas de diagnóstico o cartas plásticas con componentes que contienen reactivos, las denominadas cartas de diagnóstico. Tales y otros dispositivos deberían ser almacenados o usados en un corredor determinado de

humedad, es decir no deberían estar por debajo de determinados valores inferiores de humedad relativa, ni superar determinados valores superiores de humedad relativa.

5 Para el aseguramiento de la estabilidad o funcionalidad de una carta (muestra 2) tal, puede medirse la humedad en las unidades de empaque, preferiblemente en la carta en sí misma o en su empaque, con el procedimiento de conductividad, inmediatamente antes de la liberación para distribución o inmediatamente antes del uso.

10 Para ello, el empaque puede exhibir una cinta de filtro (por ejemplo oPA) como sensor integrado de humedad o dispositivo 41 de resistencia. además, es posible el uso de una lámina adecuada para la medición de resistencia (por ejemplo oPA) como lámina de sellado sobre la carta o sobre partes de ella, o también como adhesivo para la realización de la dispositivo 41 de resistencia. De modo alternativo o adicional, se prefiere la fabricación de la carta de diagnóstico en sí misma con un plástico adecuado para la medición del contenido de humedad, mediante la conductividad. En una variante, el material de la carta está dotado con agente de secado y dado el caso está acondicionado previamente para la humedad. La medición del contenido de humedad del sistema ocurre preferiblemente mediante medición de la resistencia en la carta en sí misma, o en su empaque.

20 El uso del chip de un circuito integrado de diagnóstico, representa otra posibilidad para la medición del contenido de humedad, mediante su resistencia. De modo alternativo o adicional, está la integración de un sensor de humedad por conductividad, dentro del chip o en el chip (por ejemplo aplicación de una lámina, por ejemplo OPA entre dos pines). Mediante ello puede determinarse la humedad de equilibrio y con ello el contenido de agua de los componentes individuales de la totalidad del sistema.

25 En otro aspecto, se usa el procedimiento de la conductividad eléctrica para el control o determinación de la dureza, fragilidad o adherencia de comprimidos o cápsulas (por ejemplo cápsulas a base de polímeros o cápsulas de gelatina).

30 Las mediciones para el control de la dureza, fragilidad, adherencia en comprimidos o cápsulas son relativamente laboriosas y sobre todo frecuentemente son ambiguas para muestras 2 que pueden deformarse de modo elástico y plástico, o se adhieren a los artefactos. Además, consumen relativamente mucho tiempo. Hasta ahora, con frecuencia se ha buscado controlar estos parámetros críticos de estabilidad, mediante el contenido de humedad. Con la presente invención es posible, para el mejor control, medir parámetros críticos de estabilidad mediante muestras 2 acondicionadas previamente respecto a la humedad, e identificar un valor o intervalo crítico determinado de humedad relativa (de la atmósfera 4 y/o de la muestra 2). Sobre muestras comparativas acondicionadas del mismo modo se mide la conductividad eléctrica (resistencia R) en función de la humedad relativa de la atmósfera 4 que las rodea. Luego se identifica inequívocamente la conductividad o la resistencia R con el respectivo parámetro crítico de estabilidad. Con ello puede usarse la conductividad para controlar indirectamente estos parámetros.

40 Las mediciones para el control de la disolución o desintegración consumen relativamente mucho tiempo, y sobre todo pueden ser ejecutadas dentro de un proceso de producción sólo con un cierto retardo. Hasta ahora se ha buscado frecuentemente controlar estos parámetros críticos de estabilidad mediante el contenido de humedad / contenido W de agua. También en este contexto puede usarse el procedimiento propuesto, determinando la conductividad eléctrica o la resistencia R.

45 Las mediciones para el control de la fracción de partículas finas en polvos para inhalación consumen particularmente mucho tiempo y pueden ser ejecutadas, sobre todo dentro de un proceso de producción, sólo con un cierto retardo. Hasta ahora se ha buscado controlar este parámetro crítico de estabilidad mediante el contenido de humedad o contenido W de agua. También en este contexto puede usarse el procedimiento propuesto determinando la conductividad eléctrica.

50 Las mediciones para el control de la calidad de las muestras o el estado de envejecimiento de muestras 2 consume de modo particular mucho tiempo. En particular es muy laborioso conocer el momento o los parámetros exteriores bajo los cuales podría cambiar la calidad de las muestras, sin ejecutar para ello la investigación completa con los procedimientos estándar que están a disposición para ello. Esto se refiere entre las formas sólidas, a muestras 2, como por ejemplo sustancias auxiliares, principios activos, productos intermedios, comprimidos recientemente fabricados, cápsulas, así como comprimidos o cápsulas relajadas o envejecidas después de la formación del comprimido, por ejemplo por equilibrio de tensiones locales. Para mejorar a este respecto las posibilidades de control, con la presente invención pueden reconocerse de manera temprana posibles cambios muy sensibles en la calidad de las muestras y llevar las muestras 2 a estudios más exactos respecto a los parámetros críticos de estabilidad. La fortaleza del procedimiento es su muy elevada sensibilidad frente a concentraciones de iones, por ejemplo por presencia de contaminantes, fluctuaciones en las fracciones de una mezcla, así como en la movilidad de los iones, por ejemplo conformaciones diferentes o cambiantes, cristalinidad o interacciones de diferentes componentes de una mezcla.

65 Es posible asignar una elevada movilidad iónica de posible reactividad elevada, dado el caso a aspectos relevantes a la estabilidad y/o una baja movilidad iónica de elevadas interacciones, dado el caso a aspectos relevantes a la estabilidad, por ejemplo para fuerza de ruptura, desintegración, disolución.

Para muestras/formulaciones que muestran cambios en la calibración de la curva de conductividad, esta calibración es ejecutada preferiblemente inmediatamente antes de la campaña de medición, sobre muestras retenidas. Las mediciones duran en sí mismas, por punto de medición, pocos minutos.

5 Hasta ahora se describió el principio de medición como medición de corriente directa (DC) con una conmutación de la dirección de corriente en etapas, bajo una frecuencia muy baja. En función de las fracciones capacitivas específicas del material, la distribución de carga en las muestras 2 y en el aparato o cámara 1 de medición, en una variante de modo alternativo o adicional puede aplicarse una medición de corriente alterna (AC). Mediante ello
10 pueden determinarse los tipos de soporte de carga que aportan a la conductividad, o su movilidad, (por ejemplo conducción de electrones o de iones, interacciones, por ejemplo agua de cristal).

15 El principio de medición es ejecutado a una temperatura constante, preferiblemente cercana a la temperatura ambiente, por ejemplo a 25°C. Sin embargo, en otra variante, de modo alternativo o adicional, es posible pasar a mediciones a otras temperaturas, por ejemplo mayores a 30 °C, en particular mayores 40 °C y/o menores a 80°C, preferiblemente menores a 70 °C o 60 °C.

20 Para muestras o sistemas de muchos componentes, tanto los electrones, como también diferentes tipos de iones pueden aportar a la conductividad. En particular a la luz de las múltiples interacciones posibles y su compleja dependencia frente a la temperatura, difícilmente puede establecerse la dependencia de la conductividad eléctrica frente a la temperatura, ante la diferencia de señal en la cual podría causarse dependencia de la conductividad frente a la humedad. Esto sería ejecutado de modo ejemplar deliberadamente sobre una sustancia con una diferencia de señal más bien baja a 25°C.

25 En otras variantes son posibles mediciones en el desequilibrio termodinámico para investigar el acondicionamiento de una muestra. Un desequilibrio termodinámico activa de inmediato un acondicionamiento de la humedad de la muestra y durante el tiempo de relajación específico del material ocurre dentro de la muestra dado el caso un gradiente en el contenido de humedad. En un diagrama de circuito equivalente, una muestra así puede ser considerada como una resistencia conectada de modo consecutivo y paralelo a la cadena. En primer lugar, ya no se
30 da una relación biyectiva entre resistencia y contenido de humedad, puesto que en un experimento de ideas una muestra relajada (sin gradiente interno de humedad) y una muestra no relajada (con gradiente interno de humedad), teóricamente podría mostrar la misma resistencia, aunque podría exhibir diferente contenido de humedad.

35 Preferiblemente, en particular cuando es necesario medir en el desequilibrio térmico, por ejemplo para representar la influencia en un almacenamiento abierto durante determinadas etapas del proceso, se acondiciona una cantidad suficiente de muestra hasta la relajación térmica para el contenido de agua allí relevante (por ejemplo especificación del material a granel). Luego se conduce una muestra 2 a la medición de conductividad/medición propuesta de resistencia y otra parte de la cantidad de muestra a un pesaje preciso o medición de referencia.

40 A continuación se genera el clima variable o la humedad relativa variable de la atmósfera 4 que rodea la muestra, para simular por ejemplo un almacenamiento abierto. al respecto, se mide de modo gravimétrico preferiblemente simultáneamente tanto la resistencia en la una muestra, como también el contenido de humedad en la otra cantidad de muestra. Con ello se da una relación inequívoca entre el desequilibrio térmico por el clima variable sobre la resistencia y la influencia en el contenido de humedad. Con esta relación se sacan conclusiones preferiblemente
45 sobre el contenido de agua o la humedad.

50 Preferiblemente el cambio cronológico del contenido de humedad es medido en una muestra que está completamente abierta. con ello se da la relación biyectiva entre un valor de resistencia R y el valor relacionado de contenido de humedad en este clima en cada momento. en consecuencia, puede ser despreciable la influencia del arreglo de contacto o los electrodos 3.

55 La forma de operar es ventajosa en particular para acondicionamiento inminente de muestras 2, en particular para detenciones de máquina, puesto que la superficie reacciona particularmente rápido a cambios en el contenido de humedad.

La presente invención es utilizable en general para la medición del contenido de humedad de sólidos o muestras sólidas 2 de preparaciones de medicamento y/o materiales de empaque.

60 Dentro del marco especificado por las reivindicaciones pueden ser realizables y ventajosos diferentes aspectos de la presente invención, individualmente y en diferentes combinaciones.

Lista de signos de referencia:

- | | | | |
|---|------------------------------------|----|---|
| 1 | Cámara de medición | 29 | Monitor |
| 2 | Muestra/preparación de medicamento | 30 | Dispositivo para la determinación de la durabilidad |

ES 2 811 266 T3

3	Electrodos	
4	Atmósfera	31 Superficie de contacto
5	Parte de conducción	32 Arreglo de electrodos
6	Conducción	33 Aislante
7	Agentes de sujeción	34 Cavidad
8	Contraapoyo	35 Envoltura aislante
9	Rosca	36 Lápiz de contacto
10	Contrarrosca	37 Pared de cámara
11	Tope	38 Sistema de empaque
12	Medidor de fuerza	39 Agente de secado
13	Agente de acondicionamiento	40 Empaque
14	Dispositivo de soporte	41 Dispositivo de resistencia
15	Sello	
16	Pared de separación	A Nodos del primer electrodo
17	Cable	B Nodos del segundo electrodo
18	Dispositivo de medición	C Nodos de salida del amplificador de operación
19	Amplificador de operación	
20	Resistencia de retroalimentación	D Nodos de salida del dispositivo de medición
21	Fuente de voltaje	
22	Convertidor análogo-digital	E Salida del dispositivo para la determinación de la humedad
23	Dispositivo para la determinación de la humedad	
24	Medio de asignación	F Salida del dispositivo para la determinación de durabilidad
25	Tabla de asignación	
26	Función de asignación	R Resistencia
27	Primer valor	W Contenido de agua
28	Segundo valor	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la determinación de un contenido (W) de agua de una muestra en forma de una preparación de medicamento (2) preferiblemente sólido y/o un material de empaque, en el que en una cámara (1) de medición se ponen en contacto directo con la muestra por lo menos dos electrodos (3), de manera que los electrodos (3) están unidos mutuamente de modo eléctrico mediante la muestra, en el que se determina una resistencia (R) de la muestra mediante los electrodos (3) y con la resistencia (R) se determina un contenido (W) de agua de la muestra, en el que dentro de la cámara (1) de medición se pone en contacto directo la muestra con los electrodos (3), con fuerza de presión especificada de los electrodos (3) sobre la muestra, y en el que se ajusta o especifica un contenido (W) de agua o una humedad (HR) relativa de una atmósfera (4) que rodea la muestra en la cámara (1) de medición y se regula la temperatura de la atmósfera (4).
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque para la determinación del contenido (W) de agua se usa un medio (24) de asignación, en particular una tabla (25) de asignación o función (26) de asignación, preferiblemente en el que el medio (24) de asignación asigna en cada caso un contenido (W) de agua de la muestra, determinado con un método de referencia, a una resistencia (R) determinada para el mismo contenido (W) de agua de la muestra.
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para una combinación de una forma de presentación determinada de la muestra y electrodos (3) determinados, se determina y/o se usa en cada caso un medio (24) individual de asignación.
- 25 4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque mediante el medio (24) de asignación se determina un contenido (W) de agua correspondiente a la resistencia (R) y, preferiblemente, se emite el contenido (W) de agua o una calidad de la muestra como resultado determinado a partir de él, en particular de manera instantánea.
- 30 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para una forma determinada de presentación de la muestra, se montan en la cámara (1) correspondientes electrodos (3) de medición, se intercambian y/o se unen con un dispositivo (18) de medición para la medición de la resistencia (R) de la muestra.
- 35 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se especifica el contenido (W) de agua o la humedad (HR) relativa de la atmósfera (4) con un agente (13) de acondicionamiento, en particular agente (39) de secado, suministrado en la cámara (1) de medición, y/o porque dentro de la cámara (1) de medición se usa en la misma composición y/o temperatura de la atmósfera (4), que la que se usa en empaque intencional de la muestra, en particular en una caja o una ampolla.
- 40 7. Cámara (1) de medición para la determinación de una resistencia (R) para determinar un contenido (W) de agua de una muestra en forma de una preparación (2) de medicamento y/o un material de empaque, en la que la cámara (1) de medición exhibe por lo menos dos electrodos (3) y está diseñada para recibir la muestra y ponerla en contacto directo con los electrodos (3), de modo que los electrodos (3) están conectados mutuamente de manera eléctrica mediante la muestra, de manera que mediante los electrodos (3) pueden determinarse la resistencia (R) de la muestra, en la que la cámara (1) de medición puede ser sellada herméticamente frente al aire, de manera que la cámara (1) de medición incluye una atmósfera (4) que rodea la muestra y en la que la cámara (1) de medición está instalada para ajustar un contenido de agua (W) o una humedad, en particular relativa, de la atmósfera (4) incluida en la cámara (1) de medición, y regular la temperatura de la atmósfera (4) y en el que los electrodos (3) exhiben un herramienta (7) de sujeción, con la cual los electrodos (3) pueden ser presionados a la muestra con una fuerza ajustable y/o reproducible.
- 45 50 8. Cámara de medición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque los electrodos (3) corresponden a una forma y/o naturaleza de la muestra, en particular en la que las superficies (31) de contacto de los electrodos (3) están formadas al menos esencialmente de manera complementaria a una superficie de la muestra.
- 55 9. Cámara de medición de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 8, caracterizada porque los electrodos (3) son intercambiables de manera que para una forma y/o naturaleza de la muestra, son elegibles electrodos (3) correspondientes y/o pueden ser hechos de un material ajustable a la forma en la superficie de la muestra y simultáneamente conductor y/o pueden ser instalados en la cámara (1).
- 60 10. Cámara de medición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque los electrodos (3) son mantenidos mutuamente móviles uno respecto a otro en la cámara (1) de medición, de modo que los electrodos (3) pueden ser presionados sobre la muestra dispuesta entre los electrodos (3).
- 65 11. Cámara de medición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizada porque la cámara (1) de medición un dispositivo (18) de medición, que está diseñada para la medición de la resistencia (R) y está unido eléctricamente con los electrodos (3).

12. Cámara de medición de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizada porque la cámara (1) de medición exhibe un dispositivo (23) para la determinación de la humedad, para la determinación y preferiblemente entrega del contenido (W) de agua, que corresponde a la resistencia (R).

5

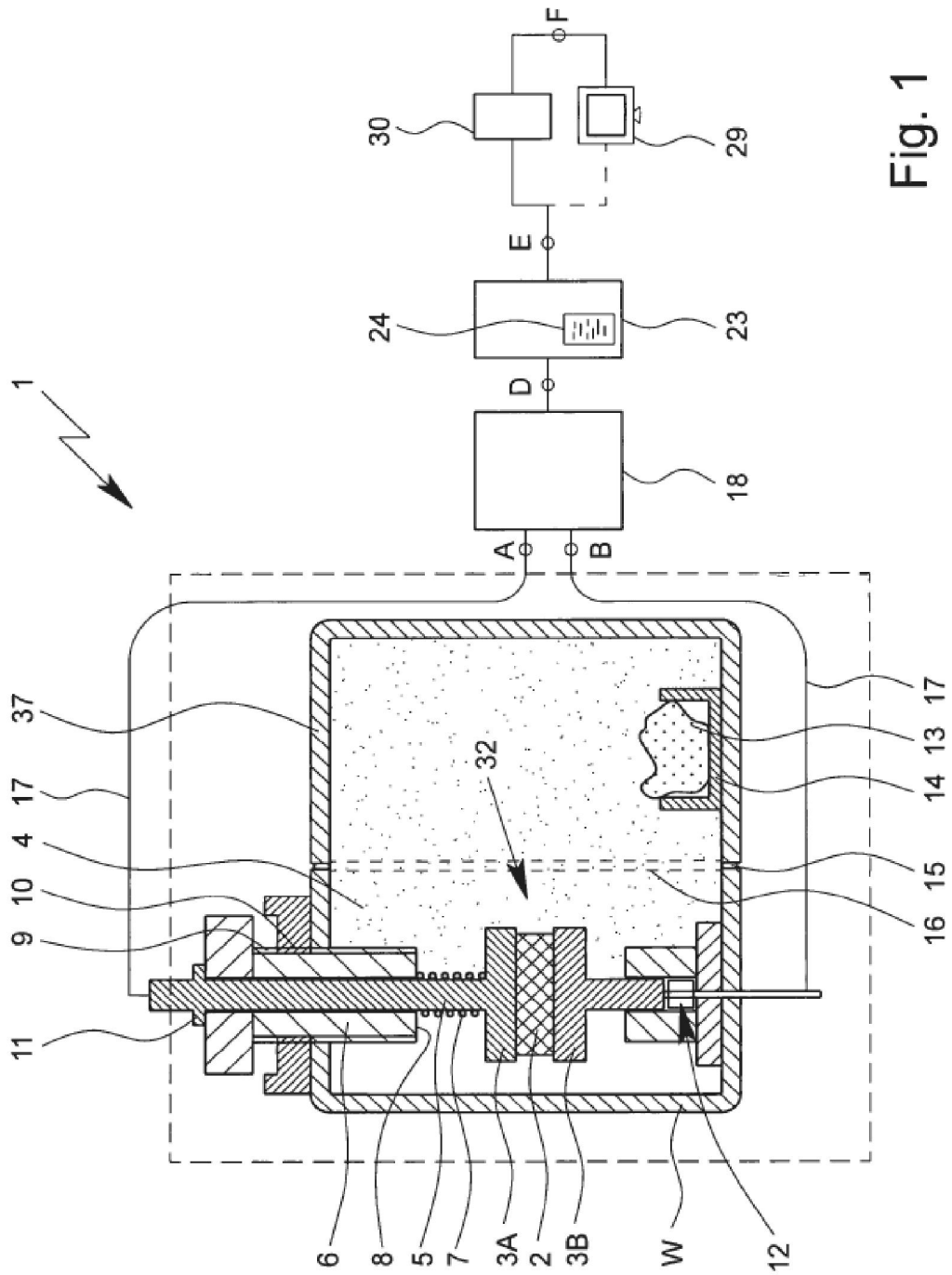


Fig. 1

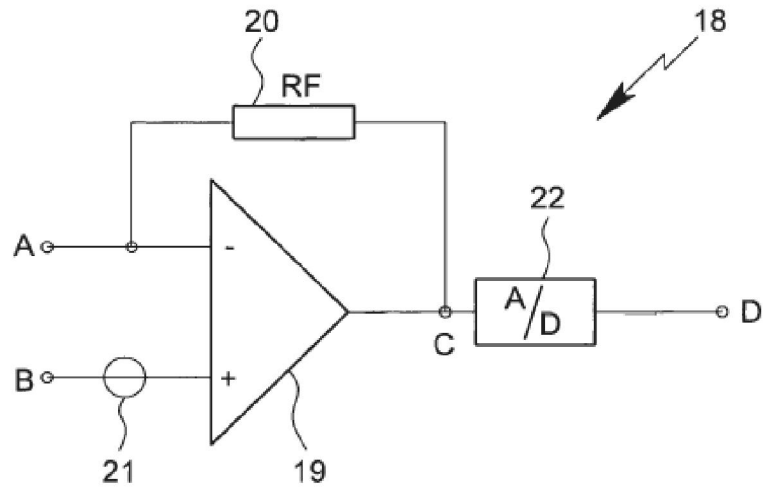


Fig. 2

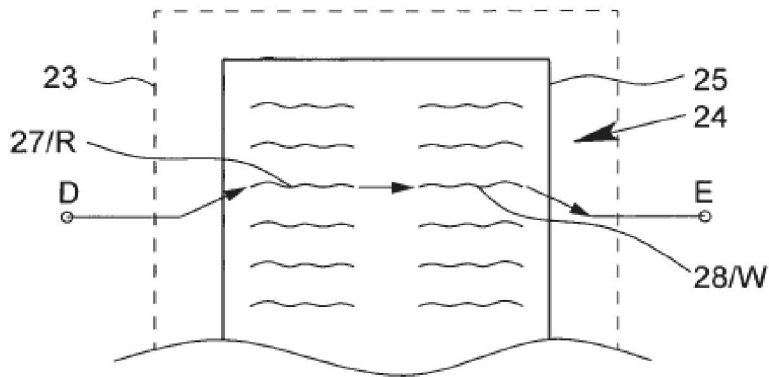


Fig. 3

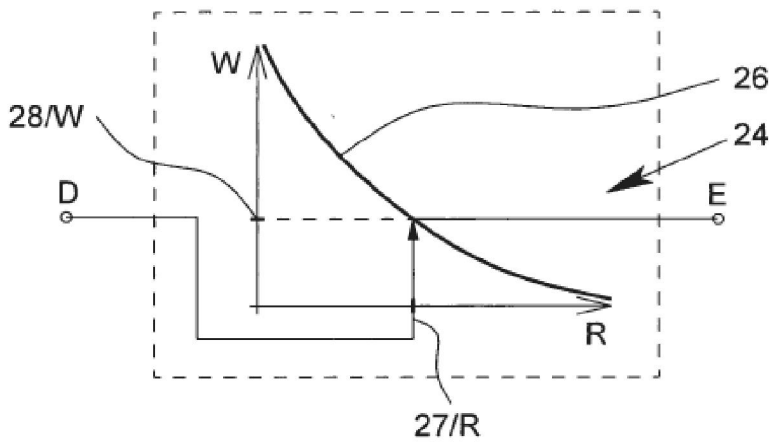


Fig. 4

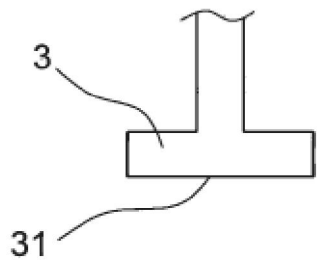


Fig. 5A

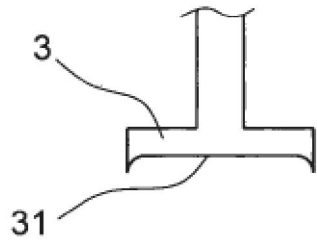


Fig. 5B

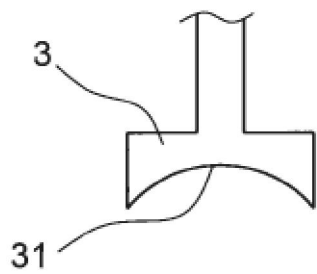


Fig. 5C

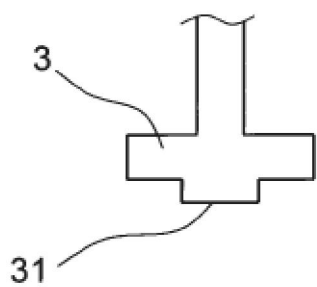


Fig. 5D

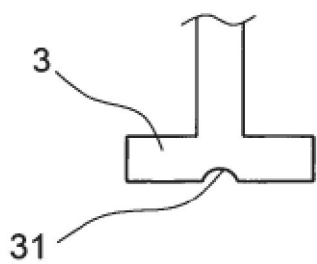


Fig. 5E

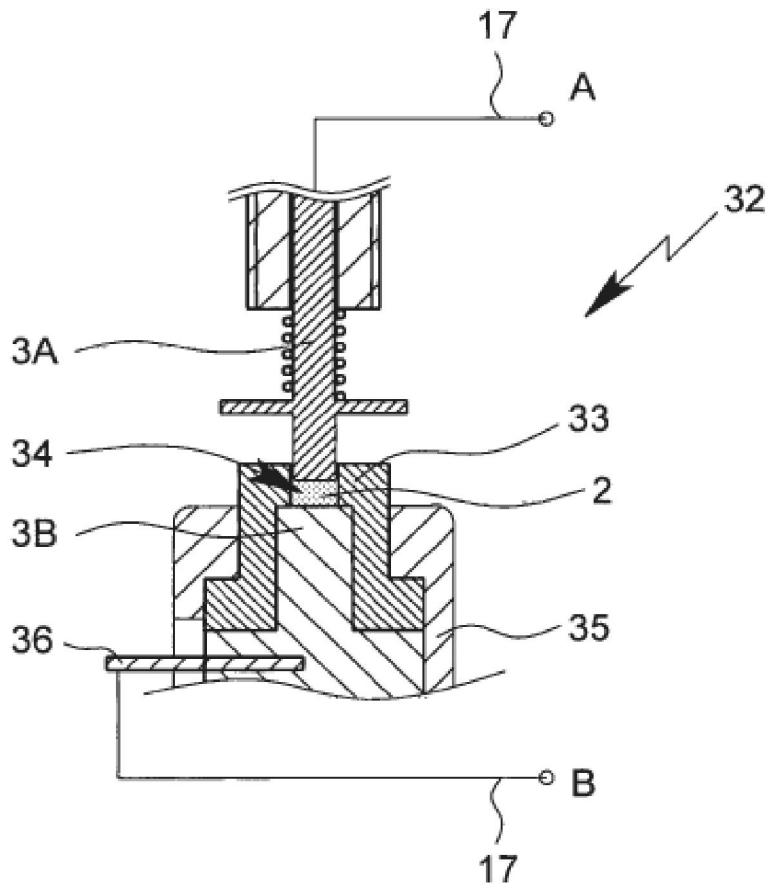


Fig. 6

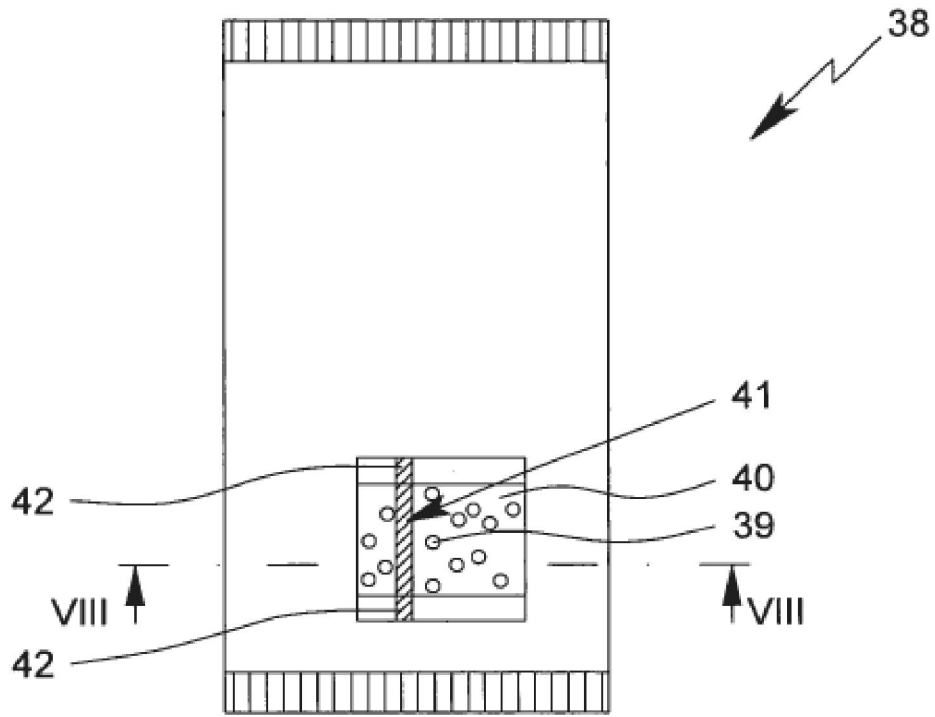


Fig. 7

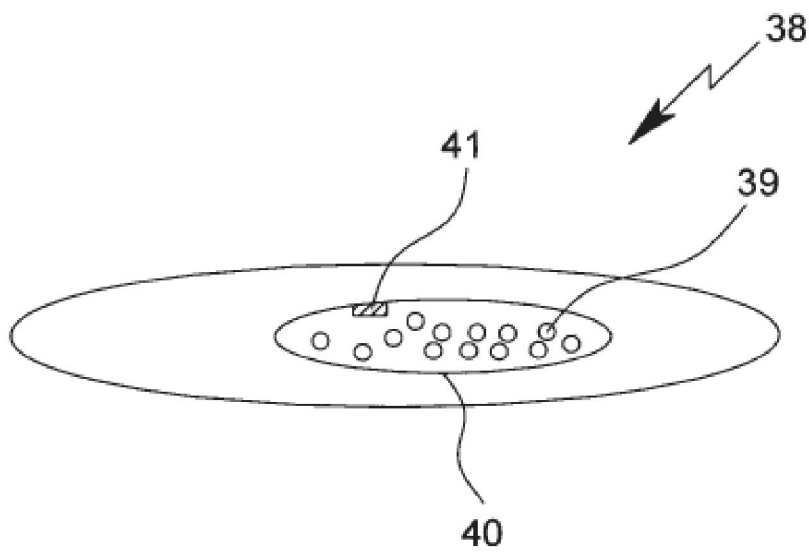


Fig. 8