

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 999**

51 Int. Cl.:

**F26B 5/06**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07872179 .2**

96 Fecha de presentación: **07.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2074367**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **Sistema de refrigeración criogénica para liofilización**

30 Prioridad:  
**08.09.2006 US 843053 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

73 Titular/es:  
**PRAXAIR TECHNOLOGY, INC.  
39 OLD RIDGEBURY ROAD  
DANBURY, CT 06810-5113, US**

72 Inventor/es:  
**CHENG, Alan**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 377 999 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

Sistema de refrigeración criogénica para liofilización

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas de refrigeración criogénica para liofilización, y más particularmente a un sistema de refrigeración criogénica adaptado para enfriar tanto una cámara de liofilización como el condensador utilizando un intercambiador de calor común y fluidos de transferencia de calor.

Antecedentes de la invención

10 La liofilización o secado por congelación es un procedimiento de sublimación que elimina el agua libre u otro disolvente en la forma de hielo. La liofilización es especialmente útil en las industrias farmacéutica, química y alimentaria para eliminar agua o disolvente de productos sintéticos y biológicos sensibles, ya que preserva su integridad y actividad. El uso cada vez mayor de la liofilización es impulsado por la intensificada demanda global de embalajes asépticos, conservación de fármacos, y por el aumento en la producción de productos biológicos, incluyendo productos terapéuticos y vacunas a base de proteínas.

15 A partir del documento US-A-5 743 023 se conoce un sistema de refrigeración criogénica para liofilización, según se define en la porción pre-caracterizante de la reivindicación 1. A partir del documento US-A-5 743 023 se conoce también un método para liofilizar un producto que comprende las etapas de:

(a) disponer el producto en una cámara de liofilización;

(b) enfriar un fluido de transferencia de calor en un intercambiador de calor criogénico hasta una primera temperatura predeterminada;

20 (c) circular el fluido de transferencia de calor enfriado a la temperatura predeterminada en un circuito de recirculación primario hacia la cámara de liofilización para congelar el producto contenido allí y retornar el fluido de transferencia de calor al intercambiador de calor criogénico; y

25 (d) circular una porción del fluido de transferencia de calor enfriado en el circuito de recirculación primario hacia la cámara de liofilización, y una porción del fluido de transferencia de calor enfriado en un circuito de recirculación secundario para enfriar un condensador durante las fases de secado de la liofilización del producto.

Otro liofilizador se muestra en el documento US-A-3 656 240.

30 Durante la liofilización, la mayor parte del disolvente (p. ej., agua y/o un alcohol) se quita de un producto después de congelarse y disponerse a vacío. El procedimiento consiste en realidad en tres etapas separadas pero interdependientes: congelación; secado primario (sublimación de hielo); y secado secundario (desorción de humedad). Durante el secado primario, 90% o más del disolvente cambia directamente de fase sólida a vapor a través de la sublimación sin pasar por una fase líquida. El disolvente restante es adsorbido en el producto como humedad. Parte de este disolvente se desorbe posteriormente durante el procedimiento de secado secundario para alcanzar la estabilidad del producto deseada. Como consecuencia del procedimiento de liofilización, el contenido de disolvente se reduce hasta un nivel bajo que ya no puede soportar el crecimiento biológico o las reacciones químicas, pero que a la vez conserva la actividad e integridad del producto liofilizado.

35 La liofilización tradicionalmente se ha llevado a cabo comercialmente utilizando sistemas de refrigeración o congelación mecánica. Si bien los sistemas de refrigeración mecánica se pueden utilizar, no es ventajoso hacerlo, ya que se necesitan temperaturas muy bajas con el fin de causar que el vapor de agua se congele en el condensador del liofilizador. Las temperaturas operativas inferiores a -50 °C impactan adversamente en el desempeño, la eficiencia y la confiabilidad de los sistemas de refrigeración mecánica.

40 Avances recientes en el campo de la liofilización emplean el uso de fluidos criogénicos e intercambiadores de calor criogénicos en lugar de sistemas de refrigeración mecánica para llevar a cabo el procedimiento de liofilización. Las bajas temperaturas de operación requeridas en un procedimiento de liofilización no tienen un impacto adverso sobre los sistemas de refrigeración criogénica impulsado por nitrógeno líquido con un punto de ebullición normal de aproximadamente -196 °C. Los sistemas de refrigeración criogénica para aplicaciones de liofilización son capaces de ofrecer los rápidos y constantes índices de enfriamiento durante todo el intervalo de temperatura de interés. Los sistemas de enfriamiento criogénico de la técnica anterior recuperan el frío conservado a partir de nitrógeno líquido en intercambiadores de calor criogénicos especialmente diseñados, en los que el nitrógeno líquido y/o el nitrógeno gaseoso enfriarán un fluido de transferencia de calor que a su vez enfría la cámara de liofilización. Separadamente, el fluido criogénico enfriará el condensador por expansión directa en las serpentinas o placas del condensador. Lamentablemente, el uso directo en el condensador de cualquier refrigerante –independientemente de si es un refrigerante hidrocarbonado típico o un fluido criogénico –produce un flujo bifásico e intercambio de calor desparejo adentro y formación de hielo no uniforme en el exterior de las serpentinas o placas del condensador. Además, el uso de técnicas o sistemas de enfriamiento separados para la cámara de liofilización y el condensador introduce una

complejidad adicional del sistema en general, aumenta el espacio que ocupa el sistema y probablemente añade algunos costes adicionales para adquirir y operar el sistema.

5 Por lo tanto, lo que se necesita es un sistema de refrigeración criogénica avanzado que proteja las formulaciones durante la liofilización, que proporcione mayor flexibilidad y más enfriamiento uniforme, y que sea competitivo en cuanto a los costes de sistemas de refrigeración mecánica comparables y supere las desventajas de los sistemas de refrigeración criogénica anteriores.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de refrigeración criogénica para liofilización según se define en la reivindicación 1.

10 La invención se refiere también a un método para liofilizar un producto según se define en la reivindicación 5.

#### Breve descripción de los dibujos

Los aspectos anteriores y otros aspectos, características y ventajas de la presente invención serán más obvios a partir de la siguiente descripción más detallada, presentada en conjunto con los siguientes dibujos, en los que:

15 la Fig. 1 es una representación esquemática de alto nivel de una unidad liofilizadora que incorpora el presente sistema de refrigeración criogénica; y

la Fig. 2 es una representación esquemática más detallada del presente sistema de refrigeración criogénica y los circuitos de enfriamiento individuales utilizados en una aplicación de liofilización.

#### Descripción detallada

20 Con referencia a la Fig. 1, la unidad liofilizadora ilustrada (200) posee varios componentes principales más sistemas auxiliares adicionales para llevar a cabo el ciclo de liofilización. En particular, la unidad liofilizadora (200) incluye una cámara de liofilización (202) que contiene los estantes (204) y la formulación o el producto (no se muestra) que se ha de liofilizar. El producto que se ha de liofilizar se formula especialmente y típicamente contiene el ingrediente activo, un sistema disolvente y varios agentes de estabilización. La liofilización de esta formulación tiene lugar a partir de recipientes especializados situados en estantes huecos. Estos recipientes pueden incluir viales con tapas, ampollas, jeringas o, en el caso de liofilización en volumen, vasijas.

25 La unidad liofilizadora ilustrada (200) incluye también un condensador (206) que se adapta para eliminar el disolvente sublimado y desorbido de la fase de vapor, condensándolo o congelándolo como hielo para mantener el vacío adecuado dentro de la unidad liofilizadora. El condensador (206) puede estar situado internamente en la cámara de liofilización (202) o como una unidad externa separada en comunicación con la cámara de liofilización (202) a través de la llamada válvula de aislamiento. La unidad liofilizadora (200) preferiblemente incluye también una bomba de vacío (208) operativamente unida al condensador (206) y adaptada para arrastrar un vacío en la cámara de liofilización (202) y en el condensador (206).

30 El sistema de refrigeración criogénica (210) proporciona la refrigeración para la unidad liofilizadora (200) enfriando un fluido de transferencia de calor predeterminado que circula hacia los estantes (204) dentro de la cámara de liofilización (202) y el condensador (206). Como se ilustra, el sistema de refrigeración criogénica (210) comprende una fuente de criógeno (208), como nitrógeno líquido, un intercambiador de calor criogénico (220) y un circuito de fluido de transferencia de calor (222), una salida de ventilación (224), un calentador (226) y bombas (227,228).

35 El intercambiador de calor criogénico (220) es preferiblemente un Sistema de Intercambio de Calor Criogénico Sin Congelación NCOOL™ disponible de Praxair, Inc. Un aspecto importante del intercambiador de calor criogénico (220) es la vaporización del nitrógeno líquido dentro o interno al intercambiador de calor, incluso en un modo que evita el contacto directo del nitrógeno líquido en superficies de enfriamiento expuestas al fluido de transferencia de calor.

40 El circuito de fluido de transferencia de calor predeterminado (222) se adapta para circular un fluido de transferencia de calor y está operativamente unido tanto a la cámara de liofilización (202) como al condensador (206). Más específicamente, el fluido de transferencia de calor circula dentro de los estantes huecos (204) dentro de la cámara de liofilización (202) para comunicar de modo preciso el enfriamiento o calentamiento en los estantes (204) al producto, según sea necesario. Además, el fluido de transferencia de calor predeterminado también fluye por el condensador (206) para proporcionar los medios de enfriamiento necesarios para condensar los vapores de disolvente que se originan a partir del hielo de sublimación y del disolvente de desorción.

45 La bomba (227) y el calentador (226) están dispuestos a lo largo del circuito de fluido de transferencia de calor (222) en el paso anterior de la cámara de liofilización (202) y en el paso posterior del intercambiador de calor criogénico (220). La bomba (227) tiene un tamaño tal como para transferir el fluido de transferencia de calor por el circuito de transferencia de calor (222) en los caudales requeridos. El calentador (226) es preferiblemente un calentador eléctrico adaptado para proporcionar calor complementario al fluido de transferencia de calor y a la cámara de

liofilización (202), como puede requerirse durante los procedimientos de secado.

Como se observa en la realización representada en la Fig. 1, el condensador (206) también se enfría mediante un fluido de transferencia de calor de baja temperatura recirculante. La refrigeración del fluido de transferencia de calor que fluye por el condensador (206) también es provista por un intercambiador de calor criogénico (220). El intercambiador de calor criogénico (220) es capaz de enfriar el fluido de transferencia de calor continuamente sin congelación. Durante las fases de secado, el intercambiador de calor criogénico (220) se fija o adapta para lograr la temperatura más baja requerida para el condensador (206). Como se describió anteriormente, el intercambiador de calor criogénico (220) pre-evapora nitrógeno líquido hacia un gas frío criogénico para transferir calor al fluido de transferencia de calor. A través de la pre-evaporación del nitrógeno líquido se asegura que el nitrógeno líquido evite la ebullición directamente sobre una superficie de intercambio de calor, donde el fluido de transferencia de calor está dispuesto en el otro lado. Dicha disposición evita la congelación del intercambiador de calor criogénico (220), ya que el nitrógeno líquido ebulliciona a aproximadamente -196 grados centígrados a presión atmosférica.

Si bien no se muestra, la unidad liofilizadora (200) incluye además diversos sistemas de hardware y software de control adaptados para comandar y coordinar las diversas partes del equipo de liofilización, y para llevar a cabo el ciclo de liofilización pre-programado. Los diversos sistemas de hardware y software de control pueden también proporcionar documentación, registro de datos, alarmas y funciones de seguridad del sistema.

A su vez, los sistemas auxiliares a la unidad liofilizadora (200) pueden incluir varios subsistemas para limpiar y esterilizar la cámara de liofilización (202), cargar automáticamente y descargar el producto en la cámara de liofilización (202); y accesorios del sistema criogénico asociados, tales como torres de enfriamiento, tanques de nitrógeno líquido, sistema de separación de fases, tubos, válvulas, sensores, etc.

Una característica importante de la realización ilustrada es la utilización de un sistema de intercambio de calor criogénico sin congelación, indirecto (210) para proporcionar refrigeración a la cámara de congelación y al condensador simultáneamente a diferentes temperaturas, según sea necesario. En aplicaciones de liofilización típicas, la cámara de liofilización (202) tiene una gran demanda de refrigeración (es decir, una gran reducción de temperatura para congelar el producto dentro de la cámara de liofilización, lo cual representa una carga con gran capacidad de calor y calor de fusión latente significativo) por un periodo relativamente corto, mientras que el condensador (206) típicamente requiere una demanda de refrigeración inferior, pero por una duración o tiempo de enfriamiento significativamente más prolongado.

También es importante en aplicaciones de liofilización que la temperatura del producto congelado en la cámara de liofilización (202) sea controlada en forma precisa y con frecuencia se mantenga estable sin ningún pico o variación de temperatura adversa dentro de la cámara de liofilización (202) incluyendo, por ejemplo, variaciones de temperatura dentro de la cámara de liofilización superiores a aproximadamente 1 o 2 grados centígrados.

Pasando ahora a la Fig. 2, se muestra otra representación esquemática del sistema de refrigeración criogénica preferido (2) aplicado a o integrado dentro de una unidad liofilizadora. En un sentido amplio, el sistema de refrigeración criogénica (2) incluye un circuito de enfriamiento criogénico (100) y un circuito de enfriamiento flexible (102). En la realización ilustrada, el fluido de transferencia de calor que fluye dentro del circuito de enfriamiento flexible (102) está conmutado de manera controlable dentro y fuera de un circuito de recirculación primario (104) y un circuito de recirculación secundario (106) para satisfacer eficaz y eficientemente las cargas de refrigeración y los requerimientos de temperatura asociados tanto con el condensador (115) como con la cámara de liofilización (110).

El circuito de enfriamiento criogénico incluye una fuente de nitrógeno líquido (no se muestra), un intercambiador de calor criogénico (105) y un tubo de ventilación (108). El nitrógeno líquido (5) a temperaturas criogénicas se suministra al intercambiador de calor criogénico (105). Dentro del intercambiador de calor criogénico (105), el nitrógeno líquido (5) se vaporiza en un gas nitrógeno frío, criogénico (7). El gas nitrógeno frío, criogénico (7) se redirige dentro del intercambiador de calor (105) para enfriar el fluido de transferencia de calor entrante. Después de transferir la mayor parte de su capacidad de refrigeración al fluido de transferencia de calor en el intercambiador de calor criogénico (105), el gas nitrógeno residual (8) es expulsado del intercambiador de calor (105) mediante un tubo de ventilación (108). En algunas aplicaciones, puede ser posible utilizar el gas nitrógeno ventilado en alguna otra aplicación de enfriamiento o aplicación de gas industrial dentro de la instalación. La estructura y operación del intercambiador de calor criogénico (105) preferido se describe en detalle en la patente estadounidense núm. 5,937,656 (Cheng et al).

El fluido de transferencia de calor que fluye dentro del circuito de enfriamiento flexible (102) ingresa en el intercambiador de calor criogénico (105) mediante el conducto (10), se enfría con el gas nitrógeno frío, vaporizado (7) y sale del intercambiador de calor criogénico (105) vía el conducto (12) como un fluido de transferencia de calor enfriado. El fluido de transferencia de calor enfriado circula hacia la cámara de liofilización (110) mediante un circuito de recirculación primario (104) que incluye una pluralidad de conductos (15, 23, 24, 26 y 38), y hacia el condensador (115) a través de un circuito de recirculación secundario (106) que incluye una pluralidad de conductos (16, 18 y 19).

Un aspecto importante de la realización ilustrada es el circuito de enfriamiento flexible (102) que incluye dos circuitos de recirculación (104, 106) alimentados desde el intercambiador de calor criogénico (105) y unidos fluidamente entre

sí por una o más válvulas de traspaso (70, 80) y una válvula de control de desviación (85). De este modo, la cámara de liofilización (110) puede enfriarse al máximo de la capacidad de refrigeración (es decir, el índice de enfriamiento máximo) provista por el intercambiador de calor criogénico (105) dirigiendo prácticamente todo o una porción importante del fluido de transferencia de calor enfriado que sale del intercambiador de calor criogénico (105) directamente hacia la cámara de liofilización (110) a través del circuito de recirculación primario (104). Una vez que la congelación del producto en la cámara de liofilización (110) se ha completado, se reduce la demanda de refrigeración para la cámara de liofilización (110) y el fluido de transferencia de calor enfriado del intercambiador de calor criogénico (105) se redirige hacia el circuito de recirculación secundario (106) para satisfacer las demandas de refrigeración del condensador (115) durante las fases de secado primario y secundario del procedimiento de liofilización.

A su vez, después de la fase de congelación inicial y durante las fases de secado primario y secundario, el circuito de recirculación primario (104) se adapta para recircular el fluido de transferencia de calor por la cámara de liofilización (110) mientras se restringe el regreso del fluido de transferencia de calor al intercambiador de calor criogénico (105). Por lo tanto, el circuito de recirculación primario (104) se convierte en un circuito de refrigeración parcialmente cerrado adaptado para mantener la cámara de liofilización a la temperatura deseada.

Haciendo referencia nuevamente a la Fig. 2, durante las fases de secado primario y secundario, la válvula de tres pasos (70) preferiblemente redirige el fluido de transferencia de calor enfriado desde el conducto (12) hacia el circuito de recirculación secundario y ha detenido completamente la alimentación del fluido de transferencia de calor enfriado hacia la bomba (120) del circuito de recirculación secundario (104). Una segunda válvula de tres pasos (80) dispuesta en el circuito de recirculación primario (104) también se activa durante las fases de secado para redirigir el fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104) de modo tal que ya no alimenta al intercambiador de calor criogénico (105). De este modo, se forma un circuito de aislamiento (136) que incluye los conductos (23, 24, 25 y 26), donde el fluido de transferencia de calor que sale de la cámara de circulación (110) recircula vía los conductos (25,26) nuevamente hacia la bomba (120) y nuevamente hacia la cámara de liofilización (110) vía los conductos (23, 24) y el calentador (125). Para templar la cámara (110) a una velocidad muy lenta y precisa, se purga una pequeña cantidad de fluido de transferencia de calor enfriado desde el circuito secundario (106) a través de la válvula de control de desviación (85). Esto evita el sobrecalentamiento en los estantes de la cámara (110) para formulaciones de secado lento.

Como se indicó anteriormente, el condensador (115) se enfría hasta la temperatura deseada controlando la temperatura y el flujo de fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación secundario (106). Durante las fases de secado primario y secundario, el flujo de fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación secundario (106) en general se alimenta desde una corriente de fluido de transferencia de calor mediante el conducto (12) directamente desde el intercambiador de calor criogénico, que preferiblemente tiene un valor de referencia de temperatura deseado. No obstante, una porción del fluido de transferencia de calor enfriado puede desviarse a través del conducto (17) del circuito de recirculación secundario (106) hacia el circuito de recirculación primario (104) para mantener el circuito de recirculación primario (104) a la temperatura deseada cuando se necesita enfriamiento adicional. Además, también se utiliza un calentador (125) en el circuito de recirculación primario (104) y en el circuito de aislamiento (136) para elevar la temperatura del fluido de transferencia de calor dentro del circuito de aislamiento (136) y la cámara de liofilización (110) cuando se necesita calentamiento adicional. Dichos ajustes de calentamiento y enfriamiento preferiblemente se realizan a velocidades muy lentas, precisas y controladas con el fin de mantener las temperaturas de los estantes, los viales y sus contenidos en el valor deseable.

La desviación del fluido de transferencia de calor enfriado desde el circuito de recirculación secundario (106) hacia el circuito de recirculación primario (104) preferiblemente se logra usando una válvula de control de desviación (85) y una bomba (120) operativamente asociada con el circuito de recirculación primario (104). La realización ilustrada de la Fig. 2 representa un circuito de desviación (17) dispuesto entre el circuito de recirculación primario (104) y el circuito de recirculación secundario (106). El fluido de transferencia de calor enfriado desviado desde el circuito de recirculación secundario (106) se mezcla con el fluido de transferencia de calor más caliente en el circuito de recirculación primario (104) que se aísla y recircula a través de la cámara de liofilización (110).

La purga o desviación de una pequeña cantidad de fluido de transferencia de calor desde el circuito de recirculación secundario (106) hacia el circuito de recirculación primario (104) no puede ocurrir si el circuito de recirculación primario (104) está totalmente cerrado y la presión de la tubería en el circuito de recirculación secundario y en el conducto (16) es inferior o igual a la presión de la tubería en el circuito de recirculación primario (104) y en el conducto (25). Para posibilitar la transferencia, la bomba (130) en el circuito de circulación secundario (106) deberá tener una capacidad de flujo y una cabeza de presión superiores que la bomba (120) en el circuito de recirculación primario (104). A medida que es desviado, el fluido de transferencia de calor enfriado fluye hacia el circuito de recirculación primario (104), donde puede tener lugar la presurización. En tal caso, el exceso de flujo se libera mediante la válvula de liberación (90) hacia un circuito de desborde (140) que incluye una pluralidad de conductos (36, 43, 28, 45 y 48), válvulas (90, 95) y un tanque de compensación (50).

El fluido de transferencia de calor dentro del circuito de recirculación primario (104) típicamente se expandirá y se contraerá durante las fases de secado como consecuencia de los vaivenes de temperatura causados por el calentamiento y enfriamiento contiguos del fluido de transferencia de calor de allí. Para evitar cavitación en las bombas, es

- importante evitar la presencia de burbujas de gas en los circuitos de recirculación desde la expansión y contracción del fluido de transferencia de calor. Para hacer frente a esta cuestión operativa, el fluido de transferencia de calor que se expande es liberado desde el circuito de recirculación primario mediante la válvula de liberación (90) según sea necesario. De forma similar, durante los vaivenes de temperatura de enfriamiento, el fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104) se contraerá y se abrirá una válvula de verificación (95) para permitir el relleno del fluido de transferencia de calor en exceso nuevamente hacia el circuito de recirculación primario (104). Un tanque de compensación (50) está operativamente dispuesto en el circuito de desborde (140) para posibilitar las variaciones en volumen debidas a la expansión y contracción térmica del fluido de transferencia de calor.
- La operación de la realización ilustrada en la Fig. 2 se entiende mejor a partir de la consideración de la siguiente descripción. En un procedimiento de liofilización típico, la primera operación consiste en la etapa de congelación, donde los estantes de la cámara de liofilización (110) se enfrían hasta una temperatura predeterminada. Para facilitar el enfriamiento rápido de la cámara de liofilización (110), el intercambiador de calor criogénico (105) se regula a la temperatura deseada de la cámara de liofilización (p. ej., -50 grados centígrados). Durante esta operación, una válvula de tres pasos (70) bloquea el fluido de transferencia de calor enfriado para que no pueda pasar al condensador (115) y deriva prácticamente todo el fluido hacia la cámara de liofilización (110) a través del conducto (15). Un circuito de recirculación (120) transfiere este fluido de transferencia de calor a través del circuito de recirculación primario (104). En una aplicación típica, el fluido de transferencia de calor enfriado que fluye por el circuito de recirculación primario (104) reducirá la temperatura de los estantes hasta la temperatura deseada en 1 o 2 horas, o menos.
- Durante esta fase de índice de enfriamiento máximo o fase de congelación, el fluido de transferencia de calor que sale de la cámara de liofilización (110) a través del conducto (26) puede estar algunos grados más templado que el fluido de transferencia de calor en el conducto (24) en la entrada de la cámara de liofilización (110). El fluido de transferencia de calor más templado regresa al intercambiador de calor criogénico (105) a través de la válvula de tres pasos (80) adaptada para unir de manera controlada el intercambiador de calor con el circuito de recirculación primario (104). El fluido de transferencia de calor más templado sale de la válvula de tres pasos (80) a través del conducto (38) y se conecta al tubo de entrada (10) del intercambiador de calor criogénico para formar un circuito de transferencia de calor completo para la cámara de liofilización (110).
- Durante esta fase de congelación, el sistema de refrigeración criogénico (2) mantiene la temperatura de la cámara de liofilización (110) en el valor de referencia predeterminado durante varias horas con el fin de asegurar que los productos dentro de los viales o vasijas dispuestos en los estantes se congelen completamente. El perfil de temperatura exacto durante esta fase de congelación puede variar, dependiendo del producto que se ha de congelar. Por ejemplo, algunos procedimientos de liofilización requieren un descenso pronunciado hasta la temperatura predeterminada, mientras que otros procedimientos de liofilización requieren el enfriamiento inicial seguido por una meseta o un aumento de temperatura posterior en la cámara de liofilización para atemperar la estructura cristalina del hielo en el producto.
- Después de que los viales en la cámara de liofilización (1) han sido correctamente enfriados y los productos se han congelado, la segunda etapa consiste en enfriar el condensador (115) para comenzar los procedimientos de secado primario y secundario. El condensador (115) debe estar lo suficientemente frío para congelar y capturar el vapor de agua (o disolvente) que sale de la cámara de liofilización (110) mediante la vía de flujo (60) durante la etapa de sublimación. Esto se logra cambiando el valor de referencia del intercambiador de calor criogénico (105) para que esté 10 a 20 grados centígrados más frío que la temperatura de la cámara de liofilización, o aproximadamente -60 o -70 grados centígrados.
- La válvula de tres pasos (70) se activa nuevamente para redirigir el flujo (15) desde el intercambiador de calor criogénico (105) hasta el condensador (115) mediante el circuito de recirculación secundario (106). El fluido de transferencia de calor más frío (p. ej., a -60 grados centígrados) ingresa en el condensador (115) y disminuye la temperatura del condensador (115) a un índice predeterminado. El fluido de transferencia de calor más templado que sale del condensador (115) mediante el conducto (18) puede estar algunos grados más templado que la temperatura del fluido de transferencia de calor que ingresa en el condensador (115) mediante el conducto (16). El fluido de transferencia de calor más templado se transfiere luego nuevamente al intercambiador de calor criogénico (105) usando una bomba de recirculación (130). El fluido de transferencia de calor más templado que sale de la bomba (130) mediante el conducto (19) regresa al intercambiador de calor criogénico (105) a través del tubo de entrada (10).
- No obstante, ya que la cámara de liofilización (110) debe mantener una temperatura uniforme máxima en los estantes (p. ej., -50 grados centígrados), se debe mantener un flujo continuo del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario aislado (104). Preferiblemente, la temperatura de la cámara de liofilización (110) debe aumentar, bajo un control de temperatura estricto, no más de aproximadamente 0,5 – 2,0 grados centígrados por hora. El control de temperatura de la cámara de liofilización (110) durante esta fase preferiblemente se logra purgando una pequeña cantidad del fluido de transferencia de calor más frío del circuito de recirculación secundario (106) a través de la válvula de control de desviación (85) y del circuito de desviación (17), donde se necesita enfriamiento adicional del fluido de transferencia de calor y/o calentamiento del fluido dentro del circuito de recirculación primario

con un calentador eléctrico (125), donde se desea el calentamiento adicional del fluido de transferencia.

5 Cuando el condensador (115) está totalmente enfriado hasta su temperatura final, se crea un vacío con una bomba de vacío (33) tanto para el condensador (115) como para la cámara de liofilización (110). El hielo en los viales congelados está siendo sublimado en vapor de agua o disolvente bajo condiciones de vacío, e ingresa en el condensador más frío mediante la vía de flujo (60). El vapor de agua o disolvente extraído se vuelve a congelar y se condensa en la superficie del condensador como hielo, y cualquier materia no condensable se pasar hacia la salida de ventilación. La regulación de la temperatura del condensador se ajusta según sea necesario para mantener el nivel de vacío deseado en la cámara de liofilización.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de refrigeración criogénica para liofilización, que comprende:
  - un sistema intercambiador de calor criogénico (105, 220) adaptado para vaporizar un criógeno líquido (5) y usar el criógeno gaseoso para enfriar el fluido de transferencia de calor;
  - 5 un circuito de recirculación primario (104) en comunicación fluida con el sistema intercambiador de calor criogénico (105, 220) y adaptado para enfriar una cámara de liofilización (110, 202) con el fluido de transferencia de calor;
  - un circuito de recirculación secundario (106) en comunicación fluida con el sistema intercambiador de calor criogénico para enfriar un condensador (115, 206) con el fluido de transferencia de calor; y
  - 10 una o más válvulas (70, 80, 85) que unen operativamente el sistema intercambiador de calor criogénico (105, 220), el circuito de recirculación primario (104) y el circuito de recirculación secundario (106), caracterizadas porque una o más de las válvulas comprenden además:
    - a) una válvula de control de tres pasos (70) dispuesta en el paso posterior del intercambiador de calor (105), estando la válvula de control de tres pasos adaptada para dirigir el fluido de transferencia de calor enfriado al condensador (115) a través del circuito de recirculación secundario (106) o a la cámara de liofilización (110) a través del circuito de recirculación primario (104), o al condensador (115) mediante el circuito de recirculación secundario (106) y a la cámara de liofilización (110) mediante el circuito de recirculación primario (104), y/o
    - 15 b) una válvula de desviación (85) adaptada para desviar una porción del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación secundario (106) hacia el circuito de recirculación primario (104) para reducir la temperatura del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104).
- 20 2. El sistema según la reivindicación 1 que además comprende un calentador (125) operativamente unido al circuito de recirculación primario (104) para elevar la temperatura del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104).
- 25 3. El sistema según la reivindicación 1 o 2 que además comprende un circuito de aislamiento (136) unido al circuito de recirculación primario (104) y adaptado para reciclar el fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104) nuevamente hacia la cámara de liofilización (110) sin pasar por el intercambiador de calor criogénico (115).
4. El sistema según la reivindicación 1, 2 o 3 que además comprende un circuito de expansión (140) unido al circuito de recirculación primario (104) y adaptado para alojar la expansión y contracción volumétrica del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104).
- 30 5. Un método para liofilizar un producto, que comprende las etapas de:
  - disponer el producto en una cámara de liofilización (110, 202);
  - enfriar un fluido de transferencia de calor en un intercambiador de calor criogénico (105, 220) hasta una primera temperatura predeterminada;
  - 35 circular el fluido de transferencia de calor enfriado a la primera temperatura predeterminada en un circuito de recirculación primario (104) hacia la cámara de liofilización (110, 202) para congelar el producto contenido allí, y retornar el fluido de transferencia de calor al intercambiador de calor criogénico (105, 220);
  - enfriar el fluido de transferencia de calor en el intercambiador de calor criogénico (105, 220) hasta una segunda temperatura predeterminada; y
  - 40 circular una porción del fluido de transferencia de calor enfriado a la segunda temperatura predeterminada en el circuito de recirculación primario (104) hacia la cámara de liofilización (110, 202), y una porción del fluido de transferencia de calor enfriado a la segunda temperatura predeterminada en un circuito de recirculación secundario (106) para enfriar un condensador (115, 206) durante las fases de secado de la liofilización del producto.
- 45 6. El método según la reivindicación 5 que además comprende la etapa de desviar una porción del fluido de transferencia de calor enfriado a la segunda temperatura predeterminada desde el circuito de recirculación secundario (106) hacia el circuito de recirculación primario.
7. El método según la reivindicación 5 o 6 que además comprende la etapa de calentar el fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104) durante las fases de secado de la liofilización del producto.
- 50 8. El método según la reivindicación 5, 6 o 7 que además comprende la etapa de reciclar una porción del fluido de transferencia de calor en el circuito de recirculación primario (104) en el paso posterior de la cámara de liofilización (110, 202) nuevamente hacia la cámara de liofilización sin regresar al intercambiador de calor criogénico (105,220).

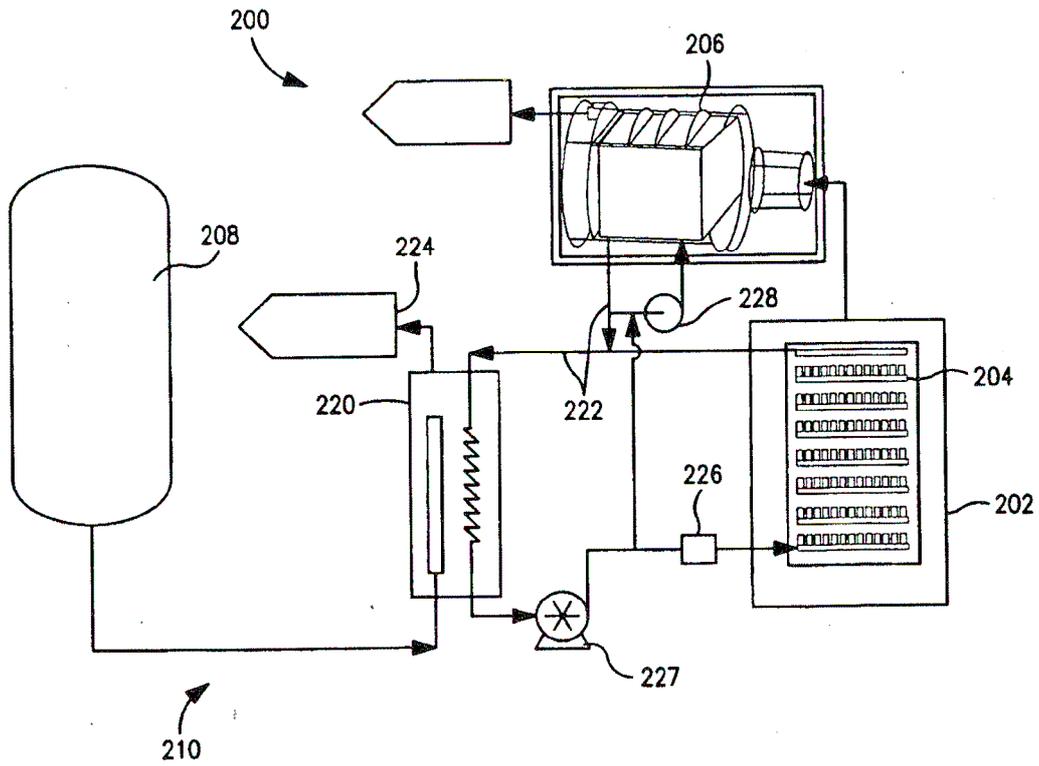


FIG. 1

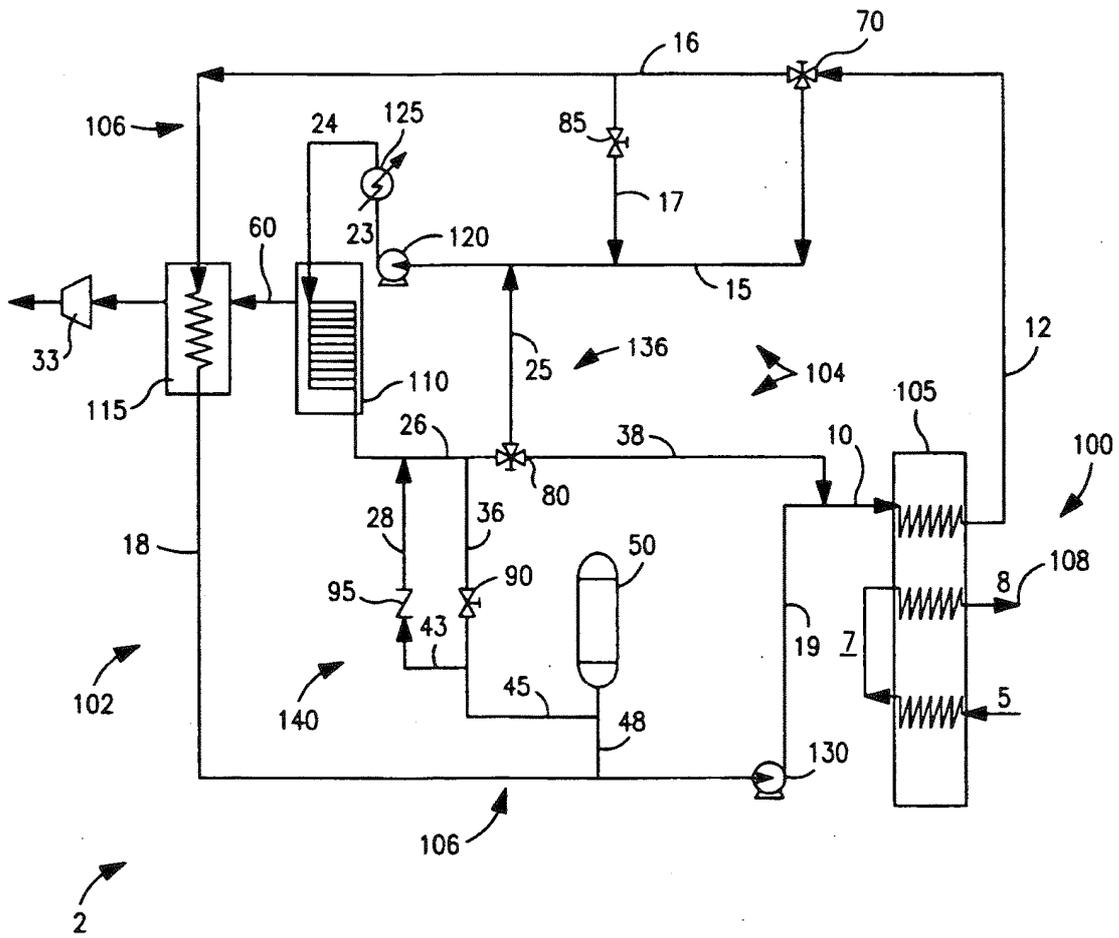


FIG. 2