(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 405 628**

(51) Int. Cl.:

F16J 15/02 (2006.01)
F16J 15/48 (2006.01)
F16J 15/46 (2006.01)
F26B 25/00 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2007** **E 07861622 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013** **EP 2089645**

(54) Título: **Sistema de barrera de liofilizador**

(30) Prioridad:

07.11.2006 US 864612 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2013

(73) Titular/es:

IMA LIFE NORTH AMERICA INC. (100.0%)
2175 MILITARY ROAD
TONAWANDA, NEW YORK 14150, US

(72) Inventor/es:

DEBO, DAVID;
RENZI, ERNESTO y
DEMARCO, FRANCIS W.

(74) Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 405 628 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 barrera de liofilizador

Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a liofilizadores usados en la industria farmacéutica y, en particular, a un sistema de barrera para liofilizadores localizados en un aislador para facilitar la esterilización del aislador, y a un método de protección de la cámara de un liofilizador, de acuerdo con el preámbulo de las reivindicaciones 1,5.

Antecedentes de la invención

[0002] Los liofilizadores incorporan habitualmente un recipiente a presión que tiene una cámara de liofilización para recibir una pluralidad de envases o viales que contienen material estéril que debe liofilizarse. El acceso a la cámara para la carga automatizada y la retirada de los viales puede hacerse a través de una abertura o ranura rectangular formada en una pared o en la puerta principal de la cámara. La ranura se cierra mediante una puerta de ranura que, con la cámara, forma un sello de vacío alrededor de la ranura. Para permitir que los viales se inserten en y se retiren de la cámara, la puerta de ranura se levanta verticalmente en relación con la ranura moviendo la puerta de ranura a lo largo de unos carriles de guía.

[0003] Cuando el producto farmacéutico está en el liofilizador y la cámara está en condiciones de vacío existe el riesgo de entrada de aire desde el aislador o la sala blanca en la cámara de liofilización. Es una práctica actual en la industria de fabricación farmacéutica realizar operaciones de liofilización de los productos farmacéuticos en un sistema aislado en lugar de una sala blanca. Esto se debe a que hay menos volumen en un sistema aislado y, por lo tanto, menos volumen a filtrar y esterilizar.

[0004] El mantenimiento de unas condiciones estériles dentro de la secadora requiere una limpieza y esterilización periódicas de la puerta de ranura y los carriles de guía. Además, el aislador requiere periódicamente una desinfección, generalmente con un agente químico tal como el peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP). Debido a que el VHP mata la mayoría de los organismos, si el VHP entrara en el liofilizador durante el procesamiento del producto farmacéutico, podría producirse una contaminación y podría reducirse la eficacia del producto farmacéutico. En general, no hay ninguna indicación de que haya tenido lugar dicha fuga.

[0005] Una solución al problema anterior se proporciona en el documento genérico US 2006/207122, que describe medios para inflar una junta inflable con un gas inerte, proporcionándose la junta inflable entre una cámara del liofilizador y una puerta del liofilizador. El principal inconveniente de dicha solución es que un sistema de una sola barrera no siempre proporciona suficiente protección contra la contaminación de la cámara de liofilización.

[0006] Por lo tanto, son deseables mejoras en la técnica de liofilización y, en particular, se necesitan mejoras en el área de la prevención de fugas de agentes químicos agresivos desde el aislador o la sala blanca al liofilizador.

Sumario de la invención

[0007] La presente invención se dirige al funcionamiento de un sistema de carga para un liofilizador que está localizado dentro de un entorno de aislador o de sala blanca, en el que el aislador o la sala blanca requiere una limpieza periódica usando agentes externos. Una realización de la invención comprende usar dos medios de sellado separados entre la puerta y la cámara del liofilizador, siendo uno de los sellos un sello estático, por ejemplo, una junta tórica, y siendo el otro un sello interactivo, por ejemplo, una junta inflable. El sello estático proporciona un sello de vacío para mantener la presión en el liofilizador, mientras que el sello interactivo evita que la atmósfera exterior del liofilizador entre en el liofilizador. Otra realización de la invención comprende proporcionar una barrera de nitrógeno entre los dos medios de sellado, en la que la barrera de nitrógeno evita además que la atmósfera exterior, tal como la del aislador, entre en el liofilizador. Además, el uso de una barrera de nitrógeno permite la limpieza del entorno exterior, tal como la desinfección del aislador que puede realizarse incluso mientras que se están realizando los procesos de liofilización. En las realizaciones en las que una pluralidad de liofilizadores están localizados dentro de un único aislador, el aislador puede desinfectarse incluso cuando uno o más de los liofilizadores están en funcionamiento, y se evita que los agentes de limpieza entren en los liofilizadores.

[0008] Como se usa en el presente documento, limpieza significa el reacondicionamiento general del aislador o la sala blanca, incluyendo la desinfección usando agentes químicos agresivos tales como el peróxido de hidrógeno vaporizado.

Breve descripción de los dibujos

[0009] La figura 1 es una vista en planta que muestra la disposición de sellado de los medios de sellado y el hueco de barrera entre una cámara de liofilización y una puerta de acuerdo con la presente invención.

[0010] La figura 2 es una vista en planta que muestra un detalle adicional de la disposición de sellado de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la realización preferida

[0011] Cuando un producto está en el liofilizador y la cámara está en condiciones de vacío, el aire puede introducirse desde el aislador o la sala blanca en la cámara de liofilización. El uso de aisladores en lugar de salas blancas es cada vez más habitual en la industria debido a que los aisladores tienen menos volumen y por lo tanto menos volumen a filtrar y esterilizar. Sin embargo, los aisladores deben desinfectarse periódicamente usando un agente de limpieza, tal como el VHP. El VHP se usa a menudo debido a que destruye la mayoría de los organismos. Sin embargo, si el VHP penetra en el liofilizador, especialmente durante el procesamiento del producto, podría contaminar el producto y reducir su eficacia.

[0012] La presente invención proporciona un aparato y un método para evitar la contaminación de una cámara de liofilización desde el entorno externo, incluso durante la desinfección del aislador. La presente invención también podría usarse en cualquier sistema de carga que utilice un aislador y requiera que el equipo en el aislador esté separado del entorno del mismo durante el funcionamiento.

[0013] La presente invención proporciona un sistema de sellado para un liofilizador en el que dos medios de sellado separados se usan para proteger la cámara de liofilización. En particular, un medio de sellado estático, tal como un junta tórica, sirve como un sello de vacío para la cámara, y un medio de sellado interactivo, tal como una junta inflable, sirve como un sello contra el entorno exterior.

[0014] La presente invención permite que un liofilizador continúe los procesos de liofilización mientras que se desinfecta el aislador. En este escenario, el ciclo de funcionamiento incluye tener la cámara de vacío en condiciones de vacío durante una fase de liofilización. Se observa que un sello estático, tal como una junta tórica, actúa como un sello principal entre la cámara y la puerta de la cámara en condiciones de vacío. Además, un medio de sellado interactivo, tal como una junta inflable, se usa como un sello adicional entre la cámara y la puerta de la cámara y proporciona protección contra el entorno exterior del liofilizador, por ejemplo, un aislador o una sala blanca. Para proporcionar protección adicional, la presente invención también prevé la introducción de una barrera de gas inerte entre los dos medios de sellado, es decir, entre la junta tórica y la junta inflable. La barrera de gas inerte, tal como el nitrógeno, se mantiene a una presión mayor que la presión del aislador. Por lo tanto, el sistema permite la desinfección del aislador durante el procesamiento del producto en la cámara de liofilización. En una primera realización, el medio de sellado interactivo proporciona protección contra la fuga de productos químicos desinfectantes en la cámara de liofilización. En una segunda realización, la barrera de gas inerte proporciona una protección adicional contra dicha fuga. En la presente realización, incluso si se produce una fuga en cualquiera de los medios de sellado, la mayor presión de la barrera de nitrógeno evitaría que los agentes de limpieza, tales como el VHP, entraran en la cámara.

[0015] Otras ventajas de la presente invención incluyen el uso del medio de sellado interactivo para evitar que el vapor salga del liofilizador hacia el aislador o la sala blanca durante la esterilización del liofilizador. Además, la presente invención permite que el medio de sellado interactivo se desinfecte automáticamente durante el ciclo de desinfección del aislador. En particular, cuando se usa una junta inflable como el medio de sellado interactivo, la junta se inflaría de forma normal durante la esterilización con vapor de la cámara. A continuación, durante la desinfección del aislador, tal como por VHP, la junta inflable se desinflaría y la cámara estaría en condiciones de vacío sin ningún producto en la cámara. El sello estático aún proporcionaría un sello de vacío para la cámara, pero la junta inflable se desinfectaría junto con el aislador.

[0016] La figura 1 es una vista en planta que muestra la disposición de sellado de los medios de sellado y el hueco de barrera entre una cámara de liofilización y una puerta de acuerdo con la presente invención. En particular, la figura 1 muestra un liofilizador 100 que tiene unos medios de sellado compuestos de una junta 10 tórica, una junta 20 inflable, y un espacio 30 anular localizado entre la junta 10 tórica y la junta 20 inflable, en el que el espacio 30 anular puede llenarse con un gas inerte presurizado, tal como el nitrógeno, desde una fuente 35 de gas inerte a través de las válvulas V1 y V2. La junta 20 inflable se infla por aire u otro gas adecuado proporcionado desde la fuente 25 de gas a través de la válvula V3. Además, la figura 1 muestra una fuente 45 de vapor que puede proporcionar vapor al espacio 30 anular a través de las válvulas V4 y V2. La figura 1 muestra también una salida desde el espacio 30 anular que conduce a la válvula V5 y permite que el vapor salga del sistema y pase a un desagüe. Además, la figura 1 muestra una salida desde la junta 20 inflable que conduce a la válvula V6 y permite que se desinfle la junta 20 inflable y se ventile el gas de inflado.

[0017] La figura 2 muestra un detalle adicional de la disposición de sellado de la presente invención, en la que los elementos similares se identifican con números de referencia similares. En particular, la figura 2 muestra la cámara 110 de liofilización y la puerta 120 que pueden sellarse contra el entorno que se encuentra en el aislador 200 usando la junta 10 tórica, la junta 20 inflable que puede inflarse desde la fuente 25 de gas, y el espacio 30 anular que puede llenarse con un gas inerte, tal como el nitrógeno, desde la fuente 35 de gas inerte. La junta 20 inflable se asienta dentro de una ranura de junta en el lado de abertura de la puerta de la cámara y la junta 10 tórica se asienta en una

ranura anular.

[0018] En funcionamiento, la cámara 110 de liofilización se cargaría con el producto que debe tratarse y se cerraría la puerta 120. El liofilizador funciona en una atmósfera presurizada, habitualmente de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros, siendo habitual una presión de 100 micrómetros. La junta 10 tórica proporciona el sello de vacío primario, proporcionando la junta 20 inflable un sello adicional para evitar que el entorno exterior del liofilizador, por ejemplo, en el aislador 200, entre en la cámara 110. La presión de funcionamiento habitual para el aislador 200 es en condiciones atmosféricas convencionales de 1 atmósfera. De acuerdo con la presente invención, el espacio 30 anular entre la junta 10 tórica y la junta 20 inflable puede llenarse con gas inerte a una presión mayor que la presión del aislador 200, con el fin de servir como una barrera adicional contra la contaminación de la cámara 110.

[0019] Las posiciones relativas de la junta 20 inflable y la junta 10 tórica son intercambiables para proporcionar una mayor flexibilidad al sistema y para satisfacer las necesidades específicas del usuario.

[0020] Con referencia a la figura 1, las válvulas mostradas funcionarían de acuerdo con la secuencia mostrada en la tabla 1 para las diferentes fases del ciclo de funcionamiento.

Tabla 1						
Fase	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Operación de congelación	Abierta	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada
Desinfección del aislador	Abierta	Abierta	Cerrada	Abierta	Cerrada	Cerrada
Esterilización de la cámara	Abierta	Cerrada	Abierta	Abierta	Cerrada	Abierta
Desinfección de la junta	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Abierta	Cerrada

Por lo tanto, durante la operación de congelación, la junta 20 inflable se inflaría y funcionaría con la junta 10 tórica para sellar y mantener el vacío en la cámara 110 de liofilización. Mientras que la junta inflable proporciona protección contra el entorno exterior, durante la desinfección del aislador, el espacio 30 anular puede llenarse con un gas inerte a una presión mayor que la del aislador 200 para evitar aún más que el entorno en el aislador 200 entre en la cámara 110. Además, el espacio 30 anular puede llenarse con gas inerte durante la operación de congelación para una protección adicional. Durante la esterilización de la cámara, se inflaría la junta 20 inflable y se inyectaría vapor en el espacio 30 anular, y desde allí en una cámara 110 no presurizada para esterilizar la cámara 110. La junta 20 inflable evita que el vapor salga al aislador 200. En su lugar el vapor sale del sistema a un desagüe adecuado. Durante la desinfección de la junta, se establecería el vacío en la cámara 110, y la junta 10 tórica proporcionaría un sello. A continuación, la junta 20 inflable se mantendría en una condición desinflada permitiendo que el gas de limpieza del aislador 200 interactúe y desinfecte la junta 20 inflable.

[0021] Al proporcionar la disposición de sellado de la presente invención, puede evitarse la contaminación de la cámara de liofilización, incluso durante un proceso de desinfección del aislador. En particular, la disposición de sellado de la presente invención permite que se realice un proceso de liofilización, incluso mientras que se está realizando simultáneamente la desinfección del aislador. Esto se debe a la combinación del uso de múltiples medios de sellado por ejemplo, juntas tóricas y juntas inflables, y, opcionalmente, el llenado del espacio anular entre los medios de sellado con un gas inerte que sirve para proteger completamente contra la contaminación de la cámara.

[0022] Se observa además, que es habitual tener múltiples cámaras de liofilización que funcionan en un solo aislador. La presente invención, como se ha descrito anteriormente, funcionará igualmente bien con cualquier número de cámaras de liofilización en un aislador. De hecho, la presente invención permite el uso ventajoso de dichas múltiples cámaras, ya que algunas pueden estar en modo de funcionamiento de liofilización, mientras que otras se están esterilizando y mientras que el propio aislador se está desinfectando.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de barrera para un liofilizador que comprende dos medios de sellado entre una cámara (110) del liofilizador (100) y una puerta del liofilizador, teniendo los dos medios de sellado un espacio (30) anular entre los mismos, comprendiendo los medios de sellado una junta (10) tórica y una junta (20) inflable, **caracterizado por que** el sistema de barrera comprende medios para proporcionar un gas inerte desde una primera fuente (35) a dicho espacio anular a una presión mayor que la presión del entorno exterior del liofilizador, y medios para proporcionar un gas desde una segunda fuente (25) de gas a dicha junta inflable.

2. El sistema de barrera de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gas inerte es nitrógeno.

3. El sistema de barrera de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el entorno exterior del liofilizador es un aislador o una sala blanca.

4. El sistema de barrera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el sistema de barrera comprende medios para proporcionar vapor a dicho espacio anular desde una fuente (45) de vapor.

5. Un método de protección de la cámara (110) de un liofilizador (100) de la contaminación por productos químicos usados para desinfectar un aislador externo al liofilizador, que comprende la etapa de sellar una puerta (120) de dicho liofilizador usando dos medios de sellado que crean un espacio (30) anular entre los mismos, comprendiendo dichos medios de sellado una junta (10) tórica y una junta (20) inflable, **caracterizado por que** dicho método comprende además la etapa de llenar el espacio anular con un gas inerte desde una primera fuente (35) de gas a una presión mayor que la presión del aislador y la etapa de llenar dicha junta inflable con un gas desde una segunda fuente (25) de gas.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el gas inerte es nitrógeno.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que dicho método comprende además la etapa de colocar una pluralidad de liofilizadores alojados dentro de dicho aislador, teniendo cada liofilizador dos medios de sellado entre una cámara de liofilización y una puerta, definiendo los dos medios de sellado un espacio anular entre los mismos, y las etapas adicionales de: mantener el aislador en una condición estéril a presión atmosférica; colocar un producto dentro de al menos uno de la pluralidad de liofilizadores; sellar la puerta de al menos un liofilizador con su cámara de liofilización asociada usando los dos medios de sellado; y realizar el proceso de liofilización en el producto.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además esterilizar el aislador mientras que se realiza simultáneamente el proceso de liofilización.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que los medios de sellado comprenden un junta tórica y una junta inflable, en el que el sellado de la puerta comprende crear un vacío en la cámara de liofilización de manera que la junta tórica forme un sello de vacío entre la cámara y la puerta, e inflar la junta inflable para formar un sello contra el entorno del aislador mientras que se realiza el proceso de liofilización.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además las etapas de desinflar la junta inflable y liberar el vacío de la cámara; retirar el producto liofilizado del liofilizador; restablecer un vacío dentro de la cámara de manera que la junta tórica reforme un sello de vacío; y esterilizar la junta inflable desinflada mientras que se esteriliza el aislador.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además las etapas de desinflar la junta inflable y liberar el vacío de la cámara; retirar el producto liofilizado del liofilizador; volver a inflar la junta inflable para reformar el sello contra el entorno del aislador, e inyectar vapor en el espacio anular para esterilizar la cámara.

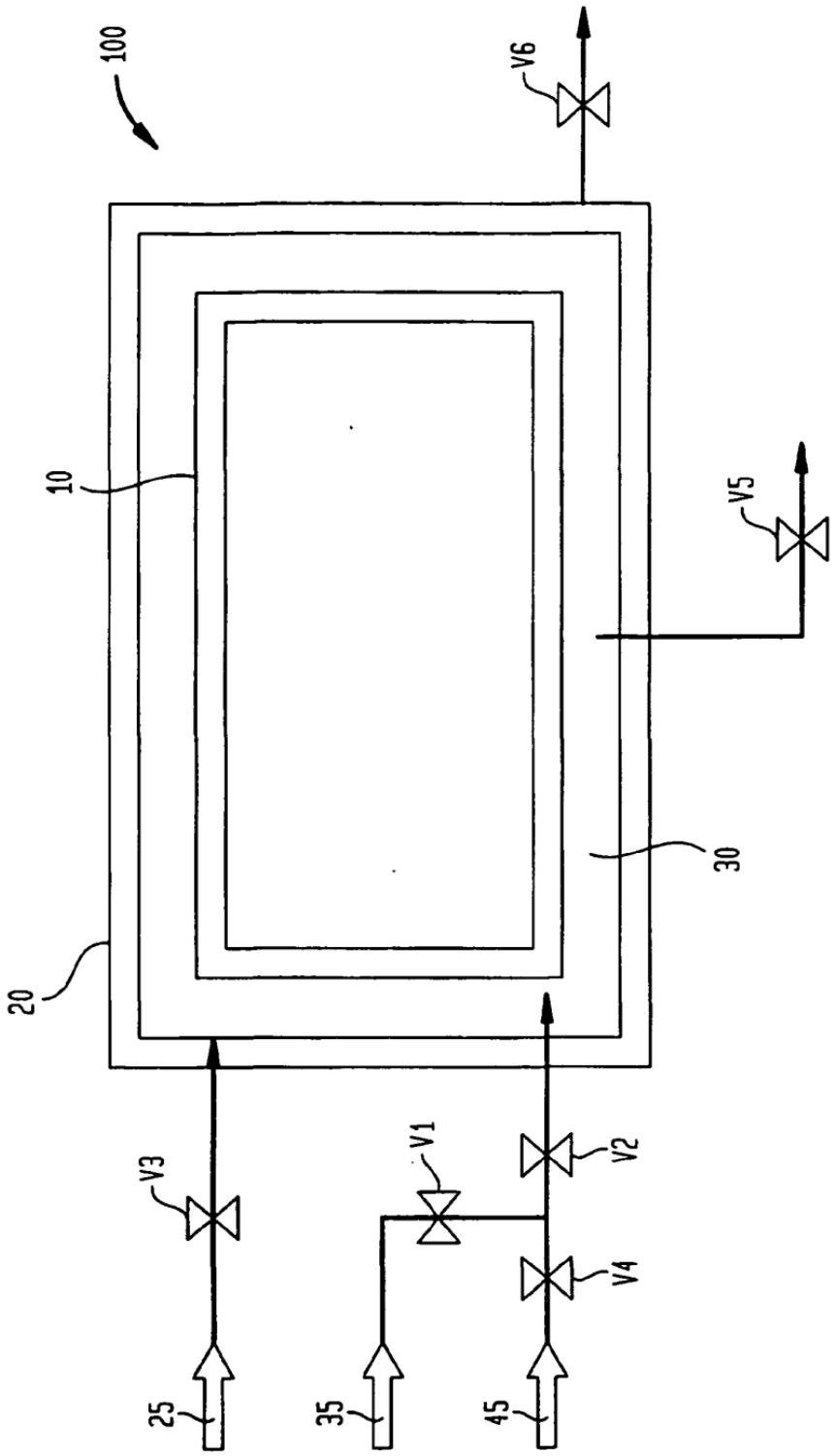

FIG. 1
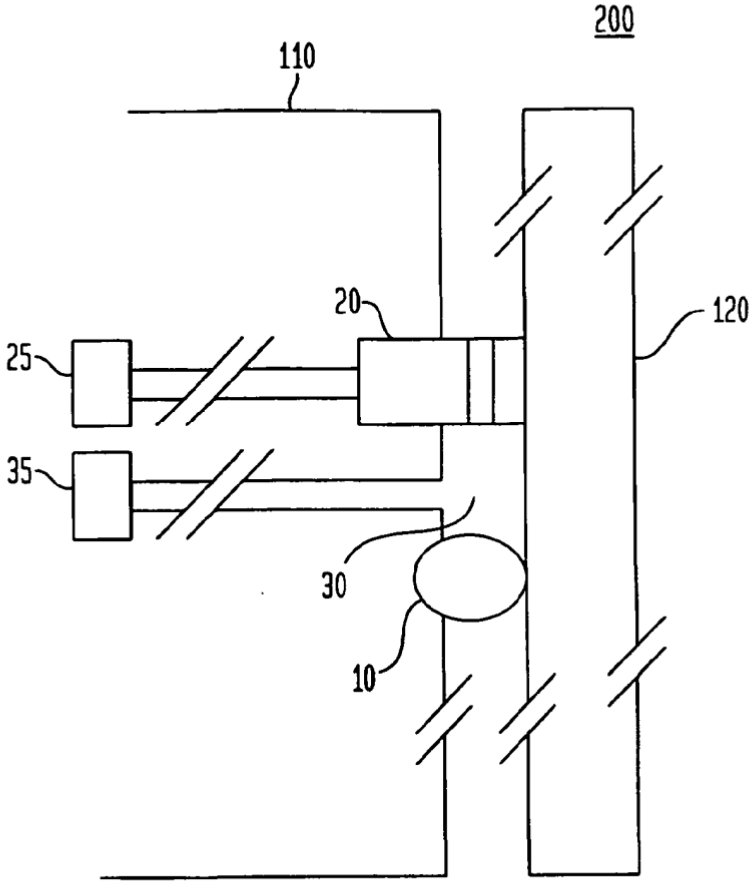
FIG. 2