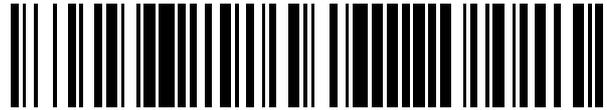


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 647**

51 Int. Cl.:

B01J 2/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2004 E 04028838 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1666135**

54 Título: **Depósito de inmersión para la granulación de soluciones farmacéuticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2014

73 Titular/es:

**MESSER GROUP GMBH (100.0%)
Messer-Platz 1
65812 Bad Soden, DE**

72 Inventor/es:

**GÖRLICH, UWE;
MOSER, FRIEDRICH y
ZERWAS, STEFAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 443 647 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

Depósito de inmersión para la granulación de soluciones farmacéuticas

La invención se refiere a un procedimiento para la granulación de una masa líquida o pastosa.

5 En el documento US-A-3228838 se describe un procedimiento, en el que se congelan muestras biológicas líquidas como sangre o plasma en forma de gotas en una corriente de líquido de refrigeración y se acumulan en un tamiz.

En el documento DE-A-2550117 se obtienen bolitas ultracongeladas a través de inyección en un baño de líquido de refrigeración. Otra instalación para la granulación de sustancias líquidas o pastosas se conoce a partir del documento EP-A1-0919279. En tales procesos continuos se transportan las bolitas o gránulos por medio de una cinta transportadora desde el baño de líquido de refrigeración.

10 La separación de los gránulos formados por medio de una instalación de transporte mecánico de este tipo no corresponde a las Directivas de Higiene (Directivas GMP) en un proceso farmacéutico, puesto que no se puede asegurar una limpieza validable. (GMP: Buena Práctica de Fabricación).

La invención tiene el cometido de preparar un procedimiento alternativo para la fabricación de gránulos, en particular para el sector farmacéutico.

15 El cometido se soluciona a través de un procedimiento con las características indicadas en la reivindicación 1.

En el procedimiento para la granulación de una masa líquida o pastosa se utiliza un baño de refrigerante con un refrigerante líquido, en el que se introduce la masa, en el que a través de la introducción de un gas en el baño de refrigerante se generan un movimiento del refrigerante, una circulación del refrigerante o turbulencias en el refrigerante.

20 Por ejemplo, en un depósito farmacéutico aislado acorde con GPM, la gotitas formadas a través del dispositivo de goteo (por ejemplo, a partir de soluciones farmacéuticas) caen en un refrigerante móvil, excitado para formar turbulencias (por ejemplo, nitrógeno líquido en una piscina de inmersión o baño de inmersión) y son fijadas en gránulos y congeladas.

25 En la instalación de granulación se prescinde voluntariamente de instalaciones de agitación mecánicas en el baño de refrigerante. Se genera un efecto de agitación o de mezcla a través de la introducción de un gas, en particular a través de insuflado o inyección. Para la introducción del gas, por ejemplo nitrógeno frío en forma de gas, se utiliza con ventaja una instalación con al menos una tobera, un sistema de toberas (sistema de toberas de gas). El baño de refrigerante comprende con preferencia un depósito con sección transversal redonda (por ejemplo, un depósito cilíndrico o en forma de embudo). El depósito está configurado en la zona inferior con preferencia cónico. El extremo inferior presenta de manera ventajosa un orificio que se puede cerrar (por ejemplo, orificio de fondo controlable), a través del cual se puede descargar el producto formado (gránulos).

30 Las toberas del sistema de tobera (sistema de toberas de gas) están dispuestas en el depósito redondo con preferencia en el depósito de baño de refrigerante, de tal manera que se genera o se puede generar una corriente de gas tangencial. Las toberas del sistema de toberas para la introducción del gas están alineadas con ventaja tangencialmente. El sistema de toberas puede comprender varias entradas de gas con al menos una tobera, respectivamente.

Como refrigerante se utiliza con preferencia un gas licuado frío, en particular nitrógeno licuado frío (LIN o LN₂).

El depósito para el baño de refrigerante está generalmente aislado.

40 En el procedimiento se gotea la masa líquida o pastosa a paletizar (muestra líquida) en el líquido refrigerante del baño de refrigerante y se acumulan los gránulos formados en el fondo del baño de refrigerante o depósito de refrigerante. Para la extracción de los gránulos formados se deja salir o se evapora, en general, el refrigerante desde el depósito. En el caso de la salida del refrigerante, después de la salida del refrigerante fuera del depósito se eliminan los restos de refrigerante en los gránulos formados a través de tratamiento con una corriente de gas. En el caso de la evaporación del refrigerante se lleva a cabo la retirada del refrigerante de una manera ventajosa igualmente a través de tratamiento con una corriente de gas. La corriente de gas es alimentada, por ejemplo, a través del sistema de toberas. Se emplea con ventaja una corriente de gas caldeada o caliente para la retirada del refrigerante. Para el caldeo o calentamiento de la corriente de gas sirve, en general, una instalación de calentamiento, por ejemplo un soplante de aire caliente.

50 En el procedimiento se comienza la granulación de la muestra líquida con preferencia a un nivel mínimo del refrigerante (Nivel). A través de la introducción de la muestra en el baño de refrigerante se eleva el nivel de refrigerante. En general, la entrada de la muestra se termina cuando se alcanza un nivel predeterminado de refrigerante (valor teórico del nivel de refrigerante). El dispositivo de granulación presenta, por lo tanto, con

preferencia una instalación de control del nivel de refrigerante, de una manera especialmente preferida una instalación de control y/o regulación para el nivel de refrigerante. El dispositivo de granulación presenta, por ejemplo, en el depósito de refrigerante uno o varios sensores para el nivel de refrigerante (nivel del líquido o nivel de llenado). Si se alcanza, por ejemplo, un valor teórico determinado de llenado, se termina o se interrumpe el goteo de la muestra líquida y se deja salir el refrigerante desde el depósito. Los gránulos acumulados en la zona del fondo del depósito son liberados de manera ventajosa de restos de refrigerante adherentes, con preferencia con la ayuda de una corriente de gas. La corriente de gas es de manera especialmente preferida una corriente de gas caldeada o caliente. Para la generación de una corriente de gas caldeada o caliente, el dispositivo de granulación presenta una instalación (instalación para el caldeo o calentamiento de un gas), por ejemplo un soplante de gas caliente o una instalación de calefacción (por ejemplo, una sección de tubo con calefacción por resistencia). La instalación de caldeo o calentamiento está controlada y/o regulada con preferencia. La corriente de gas para la retirada del refrigerante se puede conducir, por ejemplo, a través del sistema de toberas hasta el depósito.

Para aplicaciones farmacéuticas, de manera ventajosa hay que lavar el depósito en una etapa determinada del procedimiento con gas caliente para la esterilización. El gas para la esterilización tiene, por ejemplo, una temperatura en el intervalo de 140 a 180°C. El dispositivo de granulación presenta, por lo tanto, de manera ventajosa una instalación de esterilización, que está con preferencia controlada y/o regulada.

El dispositivo de granulación está equipado, además, de manera ventajosa con un sistema de purificación del líquido. Por ejemplo en una etapa de limpieza se pulveriza por medio de toberas la pared del depósito con un líquido de limpieza.

La invención se explica con la ayuda del dibujo.

La figura 1 muestra un esquema del procedimiento preferido y de la instalación de granulación.

A continuación se explica el procedimiento con la ayuda de un ejemplo en la figura 1. En la primera etapa se llena un depósito farmacéutico aislado con un refrigerante líquido, por ejemplo nitrógeno líquido estéril 16 hasta el nivel MIN. El nivel del refrigerante es regulado a través de un dispositivo de control de nivel/temperatura 1, a través del cual se activa la válvula de nitrógeno 2. Después de alcanzar el nivel MIN, se insufla tangencialmente a través de un sistema de tobera 3 un gas libre de agua, por ejemplo nitrógeno estéril 15 a una presión de 1 a 6 bares en el baño líquido de nitrógeno, para que el baño líquido de nitrógeno sea excitado en movimientos de forma circular o bien turbulencias. En este baño de nitrógeno movido se fijan las gotitas formadas a través del dispositivo de goteo 4, por ejemplo una suspensión con una sustancia activa farmacéutica, en gránulos y se congelan de forma individualizada. En el caso de un baño de nitrógeno estacionario, las gotitas caerían unas encima de las otras y se agruparían en piezas de volumen grande. El gas de escape nitrógeno que se produce a través de la evaporación es aspirado a través de la corredera de gas abierta 5, con lo que no se forma en el depósito una sobrepresión de funcionamiento inadmisibles. Después de la congelación, los gránulos individuales caen hacia el fondo del depósito. A través de la acumulación de los gránulos congelados se eleva el nivel de nitrógeno. Se puede realizar la granulación hasta el nivel máximo regulado, a continuación se detiene o bien de bloquea el goteo, la alimentación de nitrógeno en forma de gas o líquido.

En la segunda etapa, antes del vaciado del depósito, debe evaporarse el nitrógeno líquido residual. En este caso, se utiliza el mismo sistema de toberas 3 para el insuflado de gas nitrógeno caliente a una temperatura de hasta 180°C y una presión de hasta 5 bares, descargándose a través de la corredera de gas de salida 5 con la mayor rapidez posible la cantidad grande de nitrógeno que debe evaporarse todavía. Cuando se indica a través del dispositivo de control del nivel/temperatura 1 una temperatura del depósito de por ejemplo -130°C, entonces se termina el soplado con gas nitrógeno y se termina el proceso de evaporación.

Cuando la medición de la temperatura en el fondo del depósito 6 indica una temperatura de por ejemplo -100°C, entonces comienza la evacuación del depósito. La corredera de nitrógeno 7 y la corredera del depósito 8 se abren, la corredera de alimentación de aire permanece cerrada y los gránulos todavía ultracongelados son descargados, por ejemplo, en un contenedor rodante aislado acorde con GMP y son almacenados temporalmente. La corredera de nitrógeno y la corredera del depósito se cierran de nuevo.

En la etapa siguiente tiene lugar a una temperatura del depósito 6, por ejemplo, de 15°C la limpieza CIP (Clean in Place) del depósito farmacéutico. A través de la apertura de la válvula 10 se pulveriza el agente de limpieza, por ejemplo agua a través de un sistema de toberas 11 en el depósito farmacéutico, empleando en este caso toberas cónicas de pulverización móviles, para humedecer y limpiar toda la superficie interior del depósito. Después de la salida del agente de limpieza a través de la apertura de las correderas 7 y 8, se puede iniciar la esterilización con aire caliente.

Antes de la conexión del soplante de calentamiento 12 se cierran las correderas 8 y 5 y la sección para el dispositivo de goteo 4 con una tapa aislada y se abren de nuevo la corredera de entrada de aire 9 y la corredera de retorno del aire 13. Durante la esterilización se calienta y se esteriliza el depósito farmacéutico a través del control del nivel/temperatura 1 en el proceso de gas de circulación, por ejemplo hasta 180°C. A través de la medición de la

5 temperatura 6 en el fondo del depósito se registra la temperatura de esterilización ajustada. Después de la esterilización se cierra de nuevo la corredera de entrada de aire y la corredera de retorno del aire 9 y 13 y a través del sistema de toberas 3 se insufla nitrógeno estéril frío para refrigerar de la manera más rápida posible el depósito farmacéutico y de esta manera no se contamina el depósito a través de una presión negativa inadmisibles con gérmenes del medio ambiente. Cuando a través de la refrigeración se alcanza una temperatura en el depósito de por ejemplo 60°C, se puede iniciar la granulación.

El depósito de refrigerante está equipado con un aislamiento 14.

10 El dispositivo de granulación presenta las siguientes ventajas: Durante la granulación en un depósito farmacéutico aislado no se emplean partes móviles, como por ejemplo ejes de agitación o la cinta de acero noble difícil de limpiar, sino que a través del insuflado tangencial de un gas, por ejemplo nitrógeno en el baño de refrigerante (por ejemplo baño líquido de nitrógeno) se puede garantizar a través de las turbulencias excitadas una individualización de los gránulos. Por lo demás, con relación a las Directivas higiénicas requeridas (Directivas GMP) se puede asegurar una limpieza validable y esterilización del depósito farmacéutico.

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la granulación de una masa líquida o pastosa, en el que la masa es introducida en un refrigerante líquido de un baño de refrigerante en un depósito, en el que a través de la introducción de un gas en el baño de refrigerante se genera un movimiento del refrigerante o turbulencias.
- 5 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el gas es insuflado tangencialmente.
- 3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que como refrigerante se utiliza un gas licuado frío.
- 4.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que los gránulos formados en el baño de refrigerante se acumulan en el fondo del depósito.
- 10 5.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que para la extracción de los gránulos se deja salir el refrigerante fuera del depósito.
- 6.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que después de la salida del refrigerante fuera del depósito se descargan los restos de refrigerante en la zona de los gránulos formados a través de tratamiento con una corriente de gas.
- 15 7.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que después de la salida y retirada del refrigerante se descargan los gránulos formados a través de un orificio de fondo que se puede cerrar en el depósito.
- 8.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el procedimiento se desarrolla de forma controlada y/o regulada.
- 20 9.- Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el procedimiento se desarrolla de forma continua o discontinua.
- 10.- Dispositivo para la granulación de una masa líquida o pastosa, con un depósito para el alojamiento de un refrigerante líquido, con un dispositivo de entrada (4) para la entrada de la masa en el refrigerante, en el que el depósito contiene un baño de refrigerante, en el que está dispuesto un sistema (3) para la introducción de un gas para la generación de turbulencias o de un movimiento del refrigerante en el baño de refrigerante.
- 25 11.- Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por que el sistema (3) comprende al menos una tobera.
- 12.- Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, caracterizado por que el sistema (3) genera una corriente de gas tangencial en el baño de refrigerante.
- 30 13.- Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que el dispositivo presenta una instalación de control del nivel de refrigerante (1).
- 14.- Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado por que el dispositivo presenta una instalación (12) para el caldeo o calentamiento de un gas.
- 35 15.- Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que la instalación para el caldeo o calentamiento de un gas va unido con una instalación de control y/o regulación.
- 16.- Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 15, caracterizado por que el dispositivo presenta una instalación de esterilización.
- 17.- Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 16, caracterizado por que el dispositivo presenta un sistema de toberas (11) para un líquido de limpieza.

Fig.1

