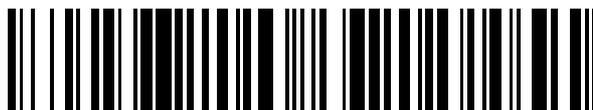


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 652**

51 Int. Cl.:

**F26B 5/06**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12769025 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2764311**

54 Título: **Una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas**

30 Prioridad:

**05.10.2011 EP 11008058**

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

**07.03.2016**

73 Titular/es:

**SANOPI PASTEUR SA (100.0%)  
2 avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**PLITZKO, MATTHIAS;  
STRUSCHKA, MANFRED;  
GEBHARD, THOMAS y  
LUY, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 562 652 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

Una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas

### Campo técnico

5 La invención se refiere al campo general del secado por congelación de, por ejemplo, productos farmacéuticos y otros productos de alto valor. Más específicamente, la invención se refiere a una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas y a métodos para la producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, en los que el liofilizador comprende un tambor rotatorio.

### Antecedentes de la invención

10 El secado por congelación, también conocido como liofilización, es un proceso para el secado de productos de alta calidad, tales como productos farmacéuticos, materiales biológicos tales como proteínas, enzimas, microorganismos y, en general, cualquier material termo-sensible y/o sensible a hidrólisis. La liofilización proporciona el secado del producto objetivo a través de sublimación de cristales de hielo en vapor de agua, es decir, a través de la transición directa de al menos una porción del contenido de agua del producto desde la fase sólida a la gases gaseosa. La liofilización se realiza normalmente en condiciones de vacío (es debajo, a baja presión), pero funciona generalmente también en diferentes condiciones de presión, por ejemplo condiciones de presión atmosférica.

15 Los procesos de liofilización en el área farmacéutica se pueden emplear, por ejemplo, para el secado de Ingredientes Farmacéuticos Activos ("APIs"), fármacos, formulaciones de fármacos, hormonas, hormonas basadas en péptidos, carbohidratos, anticuerpos monoclonales, productos de plasma sanguíneo o derivados de ellos, composiciones inmunológicas que incluyen vacunas, agentes terapéuticos, otros productos inyectables y, en general, sustancias que en otro caso no serían estables durante un periodo de tiempo deseado. Con el fin de almacenar y enviar el producto liofilizado, debe eliminarse el agua (u otro disolvente) antes del sellado del producto en viales o envases para preservar la esterilidad y/o la contención. En el caso de productos farmacéuticos y productos biológicos, el producto secado por congelación (liofilizado) puede ser reconstituido posteriormente disolviendo el producto en un medio reconstituyente adecuado (por ejemplo, diluyente de grado farmacéutico) antes de la administración, por ejemplo inyección.

20 Un liofilizador se entiende, en general, como un dispositivo de proceso empleado en una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas, tales como granulados o pastillas, con tamaños que varían típicamente desde varios micrómetros hasta varios milímetros. La línea de proceso puede estar en condiciones cerradas, es decir, bajo el requerimiento de protección de la esterilidad del producto, o bajo el requerimiento de contención, o ambos. La producción en condiciones estériles previene que los contaminantes entren en el producto. La producción en condiciones de contención significa que ni el producto, elementos del mismo, ni cualquiera de los materiales auxiliares o suplementarios entren en el medio ambiente.

25 La implementación de una línea de proceso para trabajar en condiciones cerradas es una tarea compleja. Por lo tanto, existe una necesidad general de conceptos de diseño que reduzcan a complejidad de líneas de proceso y de dispositivos de proceso, tales como liofilizadores. La reducción de la complejidad de líneas de proceso y de dispositivos de proceso permite una producción más efectiva de costes de productos farmacéuticos y/o de productos bio-farmacéuticos y otros productos de alta calidad.

30 Se conocen varios métodos de diseño para construir liofilizadores. En un ejemplo, el documento DE 10 2005 020 561 A1 describe la producción de partículas redondas liofilizadas en una cámara de secado que incluye un lecho fluidizado. En este dispositivo, un gas de proceso con la temperatura apropiada fluye desde debajo del lecho por medio de una pantalla inferior a través de la cámara de secado. El gas de secado es deshumidificado de tal forma que el gas de proceso adsorbe humedad, de tal manera que como consecuencia elimina la humedad del producto por medio de sublimación. Aunque el diseño permite el secado cuidadoso de partículas redondas con estructura amorfa, la necesidad de un gas de proceso deshumidificado conduce a costes relativamente altos vistos en el uso de este método.

35 El documento WO 2006/008006 A1 describe un proceso para congelación estéril, secado por congelación, almacenamiento y ensayo de un producto granulado. El proceso comprende crear pastillas congeladas en un túnel de congelación, que son dirigidos entonces a una cámara de secado, en la que las pastillas son secadas por congelación sobre una pluralidad de superficies de soporte de pastillas, las pastillas son secadas de esta manera como producto a granel, es decir, antes de llenarlos en viales. Desde el túnel de alimentación, las pastillas son distribuidas por canales de alimentación sobre los soportes de pastillas. Unas placas calefactoras están dispuestas debajo de cada uno de los soportes. Un vibrador está previsto para hacer vibrar la cámara de secado durante el proceso de secado. La formación de las pastillas y el secado por congelación se realizan en un volumen estéril previsto dentro de un aislador. Después del secado por congelación, las pastillas son descargadas en un contenedor de almacenamiento. Aunque el secado de las pastillas como producto a granel proporciona una eficiencia de secado más alta que el secado de las pastillas sólo después de la dispensación en viales, los otros elementos de la línea de

proceso para proporcionar una cámara secado con múltiples soportes de pastillas, que tienen unas disposiciones complejas de canales de alimentación y canales para la descarga del liofilizador, placas calefactoras, y medios de vibración conducen a una disposición compleja que puede ser difícil de limpiar / esterilizar así como que tiene otros inconvenientes potenciales. Además, el mantenimiento de toda la línea de proceso del generador de gotitas, túnel de congelación y liofilizador dentro de un aislador añade complejidad y costes asociados con este método de diseño.

El documento WO 2009/109550 A1 describe un proceso para esterilizar un adyuvante que contiene una composición de vacuna en forma seca. El proceso comprende triturar y congelar una formulación, secado por congelación a granel y luego dispensación en seco del producto en contenedores receptores finales. El liofilizador comprende bandejas pre-refrigeradas que recogen las partículas congeladas que luego son cargadas en estanterías pre-congeladas en el liofilizador. Una vez que el liofilizador está cargado, se aplica un vacío en la cámara de secado por congelación para iniciar la sublimación del vapor de agua desde las pastillas. Además de un secado por congelación basado en bandeja, se indican una pluralidad de técnicas, tales como secado por congelación atmosférico, secado en lecho fluidizado, secado por tambor rotatorio en vacío, secado por congelación con agitación, secado por congelación con vibración, y secado por congelación con microondas, que son opciones aplicables para el secado por congelación.

El documento DE 196 54 134 C2 describe un dispositivo para el secado por congelación de productos en un tambor rotatorio. El tambor es calentado y el vapor de sublimación liberado desde el producto es extraído fuera del tambor. El tambor es llenado con el producto a granel y es girado lentamente con el fin de conseguir una transferencia de calor constante entre el producto y la pared interior del tambor. La pared interior del tambor se puede calentar por un medio de calefacción previsto en un espacio anular entre el tambor y una cámara que aloja el tambor. La refrigeración se puede conseguir por un medio criogénico insertado en el espacio anular. Se propone que el dispositivo sea utilizado para materiales farmacéuticos o biológicos. No obstante, no se describe específicamente, por ejemplo, cómo se protege o se consigue la esterilidad del producto. De acuerdo con el método descrito en el documento WO 2006/008006 A1, sería necesario prever un aislador para recibir el dispositivo de secado por congelación del documento DE 196 54 134 C2 para una producción en condiciones estériles. Esto conduce a una disposición compleja.

Como un ejemplo de la técnica anterior de un campo técnico diferente, el documento EP 0 699 645 A1 describe una línea de proceso para la producción de una composición que reacciona exotérmicamente, tal como un propulsor o explosivo. Gotitas congeladas son reguladas en la temperatura en una tolva de dosificación y transferidas a través de una llave de vacío que forma parte de una sección de transferencia a una cámara de secado por congelación en vacío estacionaria que tiene bandejas.

Además, como otro ejemplo de la técnica anterior, el documento FR 1 378 749 A describe un método y un dispositivo para el secado por congelación de sustancias, en el que el material que debe secarse es introducido a través de un sistema de llenado en una cámara de secado por congelación con un tambor rotatorio, conectado a un condensador, en el que se expone al menos temporalmente a calor durante la rotación del tambor.

### Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, comprendiendo la línea de proceso un liofilizador para la producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, en la que el liofilizador proporciona un proceso de secado eficiente, tiempos de secado correspondientemente más cortos y producción más eficiente de costes que la que se puede obtener actualmente utilizando métodos y dispositivos de procesos convencionales.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas en condiciones cerradas con un liofilizador para producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerrada para conseguir uno o más de los objetos mencionados anteriormente. El liofilizador comprende una cámara de vacío estacionaria que aloja uno o más tambores rotatorios adaptados para recibir las partículas congeladas. Para la producción o procesamiento de las partículas en condiciones cerradas, la cámara de vacío está adaptada para operación cerrada durante el procesamiento, y el tambor está en comunicación abierta con la cámara de vacío. Además, está prevista a, menos una sección de transferencia para una transferencia el producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el liofilizador, de manera el liofilizador y la sección de transferencia están adaptados de forma separada para operación cerrada, en la que la sección de transferencia comprende una estructura de doble pared que incluye una pared exterior y una pared interior con una superficie de la pared interior controlable en la temperatura.

Cuando se utiliza aquí, el término "producción" incluye, pero no está limitado a la producción o procesamiento de partículas liofilizadas para procesos comerciales, sino que incluye también la producción para fines de desarrollo, fines de ensayo, fines de investigación y similares. En formas de realización particulares, el procesamiento de partículas en el tambor comprende al menos las etapas de cargar las partículas a secar en el tambor, liofilizar las partículas en el tambor y descargar las partículas secas desde el tambor. Las partículas pueden comprender

gránulos o pastillas, en las que el término “pastillas” se puede referir con preferencia a partículas contundencia a ser redondas, mientras que el término “gránulos” puede referirse con preferencia a partículas formadas de forma irregular. En un ejemplo, las partículas pueden comprender micro partículas, es decir, partículas con tamaños en el rango de micrómetro. De acuerdo con un ejemplo específico, por ejemplo, el liofilizador puede estar adaptado para la producción de micro partículas liofilizadas esencialmente redondas con un valor medio para sus diámetros que está seleccionado dentro del rango de aproximadamente 200 a 800 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ), por ejemplo con una distribución estrecha del tamaño de las partículas de aproximadamente  $\pm 50 \mu\text{m}$  alrededor del valor seleccionado. De acuerdo con una forma de realización, la línea de proceso de la invención es para la producción de partículas liofilizadas en condiciones cerradas de extremo a extremo.

El término “producto a granel” puede entenderse en sentido amplio que se refiere a un sistema o pluralidad de partículas que están en contacto entre sí, es decir, que el sistema comprende partículas múltiples, micro partículas, pastillas y/o micro pastillas. Por ejemplo, el término “producto a granel” se puede referir a una cantidad suelta de pastillas que constituyen al menos una parte de un flujo de producto, tal como una carga de un producto que debe ser procesado en un dispositivo de procesamiento, tal como un liofilizador o una línea de proceso que incluye el liofilizador, en la que el producto a granel está suelto en el sentido de que no está lleno en viales, envases, u otros recipientes para soportar o transportar las partículas / pastillas dentro del dispositivo de proceso o línea de proceso. Un significado similar se aplica para el término “a granel”.

El producto a granel descrito aquí se referirá normalmente a una cantidad de partículas (pastillas, etc.) que exceden un envase o dosis (secundario, o final) destinado para un paciente individual. En su lugar, la cantidad de producto a granel se puede referir a un envase primario, por ejemplo, una operación de producción puede comprender la producción de producto a granel suficiente para llenar uno o más Envases a Granel Intermedios (“IBCs”).

Los términos “esterilidad” (“condiciones estériles”) y “contención” (“condiciones contenidas”) se entienden que son requeridos por el requerimiento regulatorio aplicable para un caso específico. Por ejemplo, “esterilidad” y/o “contención” se pueden entender como se definen de acuerdo con los requerimientos GMP (“Buenas Prácticas de Fabricación”).

El liofilizador proporciona un volumen de proceso, dentro del cual se controlan las condiciones del proceso, tales como presión, temperatura, humedad (es decir, contenido de vapor, a menudo vapor de agua, más generalmente vapor de cualquier disolvente de sublimación), etc. para conseguir los valores deseados del proceso órnate un periodo de tiempo prescrito, por ejemplo una operación de producción. Específicamente, el término “condiciones de proceso” se pretende que se refiera a temperatura, presión, humedad, etc. en el volumen de proceso, en el que un control del proceso puede comprender controlar o ejecutar tales condiciones del proceso dentro del volumen del proceso de acuerdo con un régimen de proceso deseado, por ejemplo, de acuerdo con una secuencia de tiempo de un perfil de temperatura deseado y/o perfil de presión). Aunque las “condiciones cerradas” (condiciones estériles y/o condiciones de contención) están sometidas también a control del proceso, estas condiciones se describen en muchos casos explícitamente y por separado de las otras condiciones del proceso indicadas anteriormente.

Las condiciones deseadas del proceso se pueden conseguir controlando los parámetros del proceso por medio de la implementación del equipo de calentamiento y/o de refrigeración, bombas de vacío, condensadores, y similares. El liofilizador puede comprender en conexión con la cámara de vacío una bomba de vacío y un condensador. El proceso de secado por congelación en el volumen de proceso puede ser soportado, además, haciendo girar el tambor para incrementar la superficie “efectiva” del producto, es decir, la superficie del producto expuesta y, por lo tanto, disponible para transferencia de calor y masa, etc.

Específicamente, el término “superficie efectiva del producto” se entiende aquí referida a la superficie del producto que está expuesta de hecho y, por lo tanto, está disponible para transferencia de calor y de masa durante el proceso d secado, en el que la transferencia de masa puede incluir, en particular, una evaporación del vapor de sublimación. Aunque la presente invención no está limitada a ningún mecanismo particular de acción o metodología, se contempla que la rotación del producto durante el proceso de secado exponga más área de la superficie del producto (es decir, incremente la superficie efectiva el producto) que las metodologías de secado convencionales basadas en vial y/o basadas en bandeja (incluyendo, por ejemplo, secado en bandeja vibrada). Por lo tanto, la utilización de uno o más dispositivos de secado basaos en tambor rotatorio puede conducir a tiempos de ciclo de secado más cortos que las metodologías de secado convencionales basadas en vial y/o basadas en bandeja.

De acuerdo con varias formas de realización, la cámara de vacío proporciona el volumen del proceso. En una de tales formas de realización, la cámara de vacío está adaptada para operar en condiciones cerradas, es decir, esterilidad y contención y de acuerdo con ello, la cámara de vacío comprende una pared de confinamiento. La pared de confinamiento está adaptada para separar o aislar herméticamente el volumen del proceso desde un entorno, definiendo de esta manera el volumen del proceso. La cámara de vacío puede estar adaptada, además, para operación cerrada, por ejemplo: 1) mientras se carga el tambor con las partículas; 2) secado por congelación de las partículas; 3) limpieza del liofilizador, y/o 4) esterilización del secador por congelación. El tambor puede estar parcial o totalmente confinado dentro del volumen del proceso, es decir, que el tambor rotatorio puede estar dispuesto total

o parcialmente dentro del volumen del proceso.

De acuerdo con varias formas de realización, la pared de confinamiento de la cámara de vacío contribuye a establecer y/o mantener las condiciones deseadas del proceso dentro del volumen del proceso, por ejemplo una operación de producción y/u otras fases operativas, tales como una limpieza y/o esterilización.

- 5 En algunas formas de realización, tanto la cámara de vacío como el tambor contribuyen a proporcionar las condiciones deseadas del proceso en el volumen del proceso. El tambor puede estar adaptado para asistir en el establecimiento y/o mantenimiento de condiciones deseadas del proceso. Por ejemplo, se pueden proporcionar uno o más medios de refrigeración y/o calefacción en y/o en asociación con el tambor para calentar y/o refrigerar el volumen del proceso.
- 10 Formas de realización del liofilizador diseñado para la producción de partículas en condiciones cerradas incluyen uno o más medios para alimentar las partículas congeladas al liofilizador en condiciones estériles y/o condiciones de contención, y/o incluir uno o más medios para descargar las partículas liofilizadas en condiciones estériles y/o condiciones de contención desde el liofilizador. Tales medios de carga / descarga pueden comprender puertas, orificios, secciones de transferencia, y similares.
- 15 De acuerdo con varias formas de realización de la invención, la cámara de vacío comprende una superficie de pared interior controlable en la temperatura. A este respecto, la cámara de vacío comprende una carcasa que tiene al menos parcialmente doble pared. En varias de estas formas de realización, la cámara de vacío está adaptada para refrigerar la superficie interior de la pared mientras se carga el tambor con partículas. Adicionalmente o alternativamente, la cámara de vacío está adaptada para calentar la superficie interior de la pared de uno cualquiera o de ambos, de un proceso de liofilización y de un proceso de esterilización.
- 20

De acuerdo con varias formas de realización de la invención, el tambor comprende una superficie interior de la pared controlable en la temperatura. A este respecto, el tambor comprende una carcasa que tiene al menos parcialmente doble pared. En ciertas variaciones de estas formas de realización, el tambor está adaptado para calentar una superficie interior de la pared. Adicionalmente, o alternativamente, el tambor puede estar adaptado para refrigeración adicional de una pared, por ejemplo una superficie interior de la pared, para asistir a la refrigeración del volumen del proceso por la pared interior de la cámara de vacío mientras se carga el tambor con partículas.

25

Formas de realización de la invención contemplan el empleo de medios adicionales o alternativos para proporcionar calor a las partículas durante un proceso de liofilización. De acuerdo con formas de realización particulares, se puede emplear calentamiento con microondas. Uno o más magnetrones pueden estar previstos para generar microondas que se acoplan con preferencia en el tambor por medio de guías de ondas, tales como por ejemplo uno o más tubos metálicos. De acuerdo con una forma de realización particular, está previsto un magnetrón en asociación con la cámara de vacío. Un tubo metálico estacionario de un diámetro en el rango de, por ejemplo, aproximadamente 10 cm a 15 cm, guía las microondas desde el magnetrón a través de la cámara de vacío dentro del tambor. Con preferencia, la guía de ondas entra en el tambor a través de un orificio en la placa delantera (o placa trasera) del mismo, por ejemplo a través de un orificio de carga/entrada.

30

35

De acuerdo con otras formas de realización, se pueden emplear múltiples magnetrones y/o guías de ondas. Se contempla que si se emplean mecanismos calefactores alternativos, tales como calentamiento por microondas, los mecanismos calefactores para calentar una o ambas de una pared interior del tambor y una pared interior de la cámara de vacío son opcionales; no obstante, formas de realización particulares de un liofilizador de acuerdo con la invención ofrecen varios / alternativos mecanismos calefactores, tales como por ejemplo paredes interiores calefactables del tambor y/o de la cámara de vacío y calentamiento por microondas para empleo flexible de acuerdo con diferentes regímenes de procesos deseados.

40

Cuando se emplea calentamiento por microondas, la guía de ondas y/o el magnetrón pueden estar separados herméticamente del volumen del proceso, por ejemplo, por una barrera sellada transparente para microondas.

45 En algunas formas de realización de la invención, al menos uno de los componentes de la cámara de vacío y/o el tambor rotatorio están dispuestos para ser auto-drenable con respecto a uno o más de los procesos de limpieza y/o de esterilización. Una forma de realización de la invención comprende un tambor dispuesto para estar inclinado o inclinable para una o más de las etapas de drenaje de líquido(s) de limpieza en el proceso de limpieza, drenaje de líquido(s) de esterilización y/o condensado(s) en un proceso de esterilización, y/o descarga del producto después de un proceso de secado por congelación. Adicional o alternativamente, la cámara de vacío puede estar dispuesta para estar inclinada o inclinable para una para una o más de las etapas de drenaje de líquido(s) de limpieza en el proceso de limpieza, drenaje de líquido(s) de esterilización y/o condensado(s) en un proceso de esterilización. En algunas variaciones de estas formas de realización, la cámara de vacío está adaptada para drenaje de líquidos / condensados en una tubo de conexión que conecta la cámara de vacío con un condensador. En algunas formas de

50

55 realización, el tambor y/o la cámara están dispuestos en inclinaciones mutuamente opuestas.

De acuerdo con varias formas de realización, el liofilizador está adaptado para descargar directamente el producto

entro de la cámara de vacío en un recipiente final en condiciones cerradas. El liofilizador puede estar adaptado para una fijación / liberación de un recipiente tal como un envase para llenado, y/o el liofilizador puede estar adaptado para una recepción del recipiente, por ejemplo, la cámara de vacío se puede adaptar para recibir uno o más envases para llenado, es decir, descarga de partículas secas desde el tambor.

5 De acuerdo con varias formas de realización de la invención, al menos uno de la cámara de vacío y el tambor están adaptados para Limpieza en el Sitio ("CiP") y/o Esterilización en el Sitio ("SiP"). En particular, uno o ambos de la cámara de vacío y el tambor pueden estar adaptados para SiP basada en vapor. En algunas formas de realización, uno o más puntos de acceso están previstos en una superficie exterior de la pared del tambor para dirigir un medio de limpieza y/o esterilización sobre la superficie interior de la pared de la cámara de vacío. Adicional o  
10 alternativamente, los puntos de acceso pueden estar previstos en la superficie interior de la pared de la cámara de vacío para dirigir un(os) medio(s) de limpieza y/o esterilización sobre la superficie exterior de la pared del tambor y/o en el interior del tambor.

De acuerdo con ello, se proporciona una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, en la que la línea de proceso comprende un liofilizador como se perfila aquí. Al menos una  
15 sección de transferencia está prevista para una transferencia de producto entre un dispositivo separado y el liofilizador, en la que cada uno del liofilizador y la(s) sección(es) de transferencia están adaptados por separado para operación cerrada. Esto implica que el liofilizador y/o la(s) sección(es) de transferencia se pueden adaptar u optimizar individualmente para operación estéril y de manera independiente la sección de transferencia puede estar adaptada individualmente para proteger un flujo de producto estéril. En formas de realización específicas, la sección  
20 de transferencia está adaptada para proteger la esterilidad y/o mantener la contención a lo largo de un flujo del producto que se extiende a través de la sección de transferencia en el tambor rotatorio o fuera del tambor rotatorio / cámara de vacío del liofilizador.

En ciertas formas de realización, la sección de transferencia puede estar montada mecánicamente de forma permanente en la cámara de vacío (de acuerdo con otras formas de realización, una sección de transferencia está  
25 montada mecánicamente de forma desprendible en la cámara de vacío). Por ejemplo, la sección de transferencia puede comprender una estructura de doble pared, en la que la pared exterior es una pared de confinamiento que aísla herméticamente el "volumen de proceso" interior de la sección de transferencia desde un entorno, y la pared exterior está montada en la cámara de vacío con el fin de asegurar la conexión hermética con el liofilizador. Una pared interior de la sección de transferencia puede formar, por ejemplo, un medio de guía tal como un tubo para  
30 guiar un flujo de producto dentro y fuera del liofilizador, por ejemplo un tambor rotatorio del liofilizador. La pared interior de la sección de transferencia no tiene que estar acoplada con la cámara de vacío y/o el tambor rotatorio del liofilizador. Por ejemplo, puesto que el tambor está en comunicación abierta con la cámara de vacío, el tambor puede estar provisto con un orificio para guiar medios de la sección de transferencia que se extiende dentro del tambor.

35 En una forma de realización específica, está prevista una primera sección de transferencia para una transferencia de producto desde un dispositivo separado de la línea de proceso para la producción de partículas congeladas hasta el liofilizador. La primera sección de transferencia puede comprender un canal de carga que se proyecta dentro del tambor abierto sin acoplamiento con él. Adicional o alternativamente, una segunda sección de transferencia puede estar prevista para una transferencia de producto desde el liofilizador hasta un dispositivo separado de la línea de  
40 proceso para descargar las partículas liofilizadas.

En variantes de la invención, el liofilizador comprende al menos un medio de guía de descarga para guiar las partículas liofilizadas para ser descargadas desde el tambor abierto a través de la cámara de vacío hasta la segunda  
45 sección de transferencia indicada anteriormente. Tales medios de guía pueden estar dispuestos dentro del tambor y/o adicionalmente en el exterior del tambor dentro de la cámara de vacío. Cuando se dispone dentro del tambor, una parte o todos los medios de guía pueden estar adaptados para mezclar el producto a granel, cuando el tambor es rotatorio en una dirección de rotación, y para servir una descarga cuando el tambor es girado en otra dirección de rotación.

Una o más secciones de transferencia del dispositivo pueden estar adaptadas para transferencia por gravedad del producto (y/u otros mecanismos de transporte, tales como mecanismos basados en tornillo sin fin, basados en  
50 presión, basados en presión neumática). En general, una sección de transferencia entre dispositivos separados de la línea de proceso en condiciones erradas incorpora más funcionalidad que un medio de guía simple, tal como un tubo o canal. En un primer aspecto, se pueden mantener condiciones específicas del proceso a lo largo de la trayectoria de flujo, por ejemplo con respecto a una temperatura deseada, y en un segundo aspecto, se realiza transferencia de producto en condiciones cerradas, por ejemplo la sección de transferencia puede estar adaptada para proteger la  
55 esterilidad. De manera similar, una sección de transferencia para una transferencia de producto entre dispositivos separados de la línea de proceso en condiciones cerradas incorpora más funciones / funcionalidad que un aislador que comprende uno o más medios de guía simples, tales como un tubo o canal, ya que un aislador convencional no está adaptado típicamente para mantener condiciones específicas del proceso. Específicamente, en configuraciones típicas vistas en el campo, las paredes de un aislador proporcionan cierre hermético de un volumen encerrado, pero

no están adaptadas para mantener condiciones deseadas del proceso dentro del volumen.

Formas de realización de una sección de transferencia de acuerdo con la invención pueden comprender una superficie de la pared interior controlable en la temperatura. Por ejemplo, en casos donde la sección de transferencia comprende una pared doble, como se ha ejemplificado anteriormente, o bien una superficie interior de una pared exterior o una superficie interior de una pared interior que forman medios de guía, tales como un tubo o canal para un flujo de producto pueden estar diseñadas o concebidas técnicamente para ser controlables en la temperatura. En ciertas formas de realización de una línea de proceso que comprende múltiples secciones de transferencia, una o más de las secciones de transferencia están adaptadas para control activo de la temperatura, mientras que una o más de otras secciones de transferencia no están adaptadas. Por ejemplo, una sección de transferencia prevista para descargar partículas liofilizadas desde el liofilizador puede estar adaptada específicamente para control activo de la temperatura, ya que las partículas después del secado no necesitan normalmente refrigeración específica, mientras que la sección de transferencia que guía las partículas congeladas para secado dentro del liofilizador puede ser adaptada para control activo de la temperatura, en particular refrigeración, con el fin de proporcionar condiciones óptimas del proceso y de esta manera prevenir o retardar el desarrollo de características no deseadas del producto, por ejemplo, a partir de aglomeración de partículas congeladas.

Una sección de transferencia de acuerdo con la invención puede comprender una válvula o medio de sellado / separación similar para separar de forma sellada el liofilizador desde otros dispositivo de la línea de proceso. El liofilizador puede estar adaptado para condiciones operativas cerradas separadas que incluyen, pero no están limitadas a secado por congelación, y limpieza y/o esterilización del liofilizador. Por ejemplo, en el caso de una operación separada de secado por congelación realizada bajo separación de otros dispositivos de proceso, el liofilizador puede requerir equipo exclusivo para controlar condiciones del proceso tales como la presión. En estas formas de realización, el equipo exclusivo puede incluir, pero no está limitado a una o más bombas de vacío, que no están separadas por operación de sellado de una o más secciones de transferencia que guían el flujo de producto dentro y/o fuera del liofilizador.

La invención se refiere también a un proceso para la producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, en el que el proceso se realiza utilizando un liofilizador como se describe y se comprende aquí. El proceso puede comprender al menos las etapas siguientes: 1) cargar partículas congeladas al tambor del liofilizador; 2) secar por congelación las partículas en el tambor rotatorio que está en comunicación abierta con la cámara de vacío del liofilizador; y 3) descargar las partículas desde el liofilizador. La cámara de vacío del liofilizador puede ser accionada en condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.

El proceso puede comprender, además, una o más etapas de control de la temperatura de una superficie de la pared interior de la menos uno de una cámara de vacío y el tambor. En algunas formas de realización, el tambor es rotatorio no sólo en la etapa de secado, sino también en la etapa de carga. De acuerdo con variantes de estas formas de realización, el tambor es rotatorio en la etapa de carga con una velocidad de rotación alterada, es decir, más lenta en comparación con la etapa de secado.

### **Ventajas de la invención**

La invención proporciona, entre otras cosas conceptos de diseño e ingeniería para dispositivos para la producción de partículas a granel liofilizadas en condiciones cerradas. Con respecto a la manipulación de producto estéril, el presente liofilizador puede ser accionado en un entorno no estéril sin la necesidad de un aislador adicional. Por lo tanto, se pueden evitar la complejidad añadida y los costes relacionados con el empleo de un aislador, proporcionando todavía al mismo tiempo esterilidad del producto, por ejemplo, de acuerdo con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación ("GMP"). De acuerdo con ciertas formas de realización, se proporciona una limitación por la cámara de vacío del liofilizador de la invención, tal como una pared de confinamiento que confina o define el volumen del proceso. El límite puede estar adaptado para funcionar como un aislador convencional y/o para contribuir a establecer o mantener condiciones deseadas del proceso en el volumen del proceso, tal como estableciendo y manteniendo un régimen de temperatura, régimen de presión, etc. deseados.

En formas de realización preferidas, no se requiere un aislador para proporcionar una operación en condiciones cerradas con el liofilizador de acuerdo con la invención. De acuerdo con ello, en estas formas de realización, los aisladores convencionales, como se emplean típicamente en el campo, no son apropiados para implementar un liofilizador y/o una línea de proceso de acuerdo con los principios de diseño de la presente invención. En contraste con los diseños convencionales, por ejemplo, un medio de aislamiento de un aislador (por ejemplo, una pared de aislamiento del mismo) tendría que ser adaptado para no sólo proporcionar aislamiento o separación hermética entre un lado interior y un lado exterior, sino que tendría que adaptarse también al menos para contribuir a controlar condiciones de proceso deseadas en el interior.

Más específicamente, en líneas de proceso de secado por congelación convencionales después de establecer inicialmente condiciones estériles dentro del aislador (por ejemplo, de acuerdo con requerimientos GMP), el operador debe confirmar cada hora o cada pocas horas que se está manteniendo realmente la esterilidad dentro del

aislador. Esta situación requiere el empleo de equipo sensor y de procedimientos de supervisión costosos. Como se describe aquí, la presente invención evita estos requerimientos de equipo y procedimientos de supervisión costosos. De acuerdo con ello, en formas de realización particularmente preferidas, se reducen considerablemente los costes de producción en comparación con liofilizadores convencionales / líneas de procesos de secado por congelación convencionales que emplean aisladores. Se pueden realizar reducciones de costes similares con respecto a los requerimientos de contención en procesos de secado por congelación.

De acuerdo con otro ejemplo, la pared de confinación o medios similares que definen el volumen del proceso de la cámara de vacío están diseñados para evitar, en la mayor medida posible, áreas críticas particularmente propensas particularmente a contaminación o polución. En formas de realización preferidas, la cámara de vacío y/o tambor están adaptados específicamente para limpieza y/o esterilización eficientes. En un escenario de secado por congelación convencional, no es factible que el aislador y una superficie exterior del equipo de procesamiento dispuestos dentro del aislador estén diseñados específicamente a este respecto.

La carcasa / cámara de vacío se puede considerar que está dedicada particularmente para proporcionar un volumen de proceso y un medio de separación o aislamiento para el volumen de proceso desde el medio ambiente, mientras que el tambor puede considerarse como particularmente dedicado para una sublimación eficiente de vapor de agua desde las partículas. Tal separación de tareas permite su optimización separada y reduce las interferencias potenciales. Puesto que las funciones de proporcionar condiciones de proceso y esterilidad / contención se pueden separar en parte o totalmente desde el tambor, se puede ignorar su capacidad de rotación cuando se optimizan estas funciones. Esto simplifica el diseño del tambor y de esta manera permite eventualmente una aplicación amplia de liofilizadores basados en tambor. Por ejemplo, consideremos un caso en el que el tambor rotatorio para recibir las partículas está en comunicación abierta con una cámara de carcasa (cámara de vacío). Las condiciones del proceso dentro del volumen de proceso se pueden establecer / mantener por la cámara estacionaria en lugar de por el tambor rotatorio. Esto simplifica el diseño con respecto a los medios de control del proceso, tales como equipo de calentamiento / refrigeración, medios de calentamiento / refrigeración y/o equipo para proporcionar condiciones de presión (vacío) al volumen de proceso. En un ejemplo, se evita la necesidad de acoplar una bomba de vacío estacionaria al tambor rotatorio por un medio de sellado complejo, puesto que la bomba solamente necesita estar acoplada a la cámara estacionaria.

Como otro ejemplo, que proporciona el tambor en conexión abierta con la cámara, simplifica la carga del tambor rotatorio con las partículas. No se requiere un medio de sellado complejo para el equipo estacionario, por ejemplo canales de carga que se extienden dentro del tambor rotatorio.

Aunque la presente invención no está destinada para estar limitada por ningún mecanismo, el empleo de un tambor rotatorio para el secado de las partículas incrementa la superficie efectiva del producto que, a su vez, acelera la transferencia de masas y de calor, en comparación con el secado de las partículas en reposo (consideremos, por ejemplo, el secado convencional basado en vial o el secado a granel en bandejas estacionarias). Más específicamente, en casos de un secado por congelación en vial, la disponibilidad incrementada de superficie del producto proporcionada por movimiento de rotación permite una transferencia de masas y de calor más eficiente que la que se ve en el secado del producto en vial. Por ejemplo, debido a la superficie incrementada del producto, la transferencia de masas y de calor no tiene que tener lugar a través del producto congelado, debido a que existen menos capas de material que ralentizan una difusión del vapor de agua en comparación con el secado en viales. Además, no están presente topes para impedir la liberación y retirada del vapor de agua. Con el secado de producto a granel, desaparece la necesidad de carga y descarga de los viales que, a su vez, conduce a diseño simplificado y/o a opciones de flexibilidad para el liofilizador. Puesto que la etapa de llenado se puede realizar después del secado por congelación, no se requieren, en general, viales específicos, tapones, contenedores IBCs ("Contenedores de envases intermedios"), etc., El secado basado en tambor a granel puede conducir a condiciones de secado más homogénea para todo el lote.

O bien o ambos de la cámara de vacío y el tambor pueden comprender una pared controlable en la temperatura. Esta característica permite un control eficiente de la temperatura para operación en condiciones cerradas y puede evitar o reducir el empleo de otros medios de refrigeración / calentamiento, tales como equipo para proporcionar flujo de gas seco, frío y típicamente estéril a través del volumen de proceso y/o equipo de calentamiento tal como radiadores, placas calefactoras, etc. dentro del volumen de proceso. Esta característica se contempla para reducir la complejidad y los costes del liofilizador y/o la línea de proceso, en la que se puede emplear el liofilizador.

Varias formas de realización de la invención pueden ser proporcionadas de manera flexible con uno o más mecanismos calefactores. Por ejemplo, para calentar partícula durante la liofilización, adicionalmente o como una alternativa a paredes calefactables del tambor y/o de la cámara de vacío, se podría proporcionar calentamiento por microondas (y/o todavía otros mecanismos calefactores). Hay que indicar que los métodos de calentamiento por microondas adolecen con frecuencia del problema de inhomogeneidades del campo de microondas que pueden ocurrir a escalas de longitudes de ondas, por ejemplo a escalas de aproximadamente 10 cm a 15 cm. Estas escalas son mayores que los tamaños de las partículas (en o por debajo de escalas de centímetros) y, por lo tanto, puedan dar como resultado que algunas partículas reciben transferencia excesiva de energía y sobrecalentamiento,

fundición e incluso combustión, mientras otras partículas reciben demasiado poca transferencia de calor provocando como resultado una demora en la sublimación.

Una medida para solucionar el problema de la inhomogeneidad puede ser proporcionar magnetrones múltiples y/o guías de ondas múltiples que se extienden hasta la cavidad de secado por congelación, por ejemplo el tabor (o la cámara de vacío). No obstante, de acuerdo con formas de realización específicas de la invención, es suficiente un magnetrón individual y una guía de ondas individual para guiar las microondas dentro de la vía del tambor, por ejemplo, desde un orificio del tambor (por ejemplo, el orificio de carga). Sin desear vincularse a ninguna teoría, el impacto de las inhomogeneidades de campo dentro del tambor se puede reducir al mínimo en comparación con las partículas estacionarias liofilizadas (por ejemplo, secado basado en vial, y/o secado basado en bandeja, incluyendo secado por vibración), puesto que con el secado basado en tambor las partículas están en movimiento permanente debido a la rotación del tambor. Mientras las trayectorias de las partículas en el campo de microondas son al menos del orden de la longitud de onda de las microondas, resulta un calentamiento, en general, sustancialmente uniforme de las partículas.

Generalmente, las formas de realización del liofilizador de acuerdo con la invención se pueden adaptar de una manera flexible a requerimientos específicos del proceso, por ejemplo regímenes deseados del proceso. Dependiendo de los detalles de uno o más regímenes del proceso que se desea que realice el dispositivo, puede ser suficiente proporcionar solamente uno de la cámara o el tambor con una pared controlable en la temperatura. En otras aplicaciones, por ejemplo, en casos donde el liofilizador está destinado para ser utilizado para un rango amplio de regímenes de proceso, tanto el tambor como la cámara pueden ser equipados con paredes controlables en la temperatura. En un ejemplo, el tambor puede estar configurado para proporcionar control adicional o suplementario de la temperatura sobre los proporcionados por la cámara.

El control de la temperatura puede incluir aplicar refrigeración, por ejemplo antes y/o durante la carga del tambor con partículas. Adicional o alternativamente, el control de la temperatura puede incluir aplicar calentamiento, por ejemplo, durante el proceso de liofilización y/o durante un proceso suplementario, tal como una esterilización.

Proporcionar la cámara y/o el tambor con un medio de calentamiento para calentar una pared, por ejemplo una pared interior (opcionalmente una pared exterior del tambor) proporciona varias ventajas, tales como reducción de tensiones mecánicas y/o tiempos de transición acortados para transmisión desde un modo operativo a otro (por ejemplo, transición desde un secado por congelación hasta un modo de limpieza y/o esterilización). Tal transición puede implicar que se aplique vapor caliente a estructuras mantenidas durante el secado a temperaturas alrededor de por ejemplo -60°C. El calentamiento, por ejemplo, de las paredes interiores de la cámara y/o del tambor permite una adaptación suave de estructuras actualmente frías antes de aplicarles vapor y de esta manera permite acortar considerablemente las escalas de tiempo comparado con un calentamiento pasivo después de la terminación del proceso de secado. De manera similar, un medio de refrigeración activo puede acortar los tiempos de refrigeración después de un proceso de limpieza y/o esterilización que implica altas temperaturas. De acuerdo con un ejemplo específico, un tiempo de refrigeración pasivo para una configuración dada puede ir de 6 a 12 horas, que se puede acortar hasta aproximadamente 1 hora (o menos) mediante refrigeración activa, por ejemplo, de una o más paredes de la cámara y/o del tambor.

Las entidades estructurales referidas aquí como secciones de transferencia se describen aquí como una opción para proporcionar la transferencia de partículas dentro y/o fuera del liofilizador en condiciones cerradas, es decir, bajo la protección de la esterilidad y/o la provisión de condiciones de contención. Un método de diseño que incluye tales entidades permite la flexibilidad cuando se integra el liofilizador con otros dispositivos separados en una línea de proceso. Una sección de transferencia puede proporcionar: 1) aislamiento del medio ambiente, es decir, proporcionar condiciones cerradas; 2) condiciones deseadas del proceso, por ejemplo a través de refrigeración; y 3) guiar el flujo de producto desde un dispositivo a otro. Estas (y otras) tareas pueden ser realizadas por diferentes componentes de una sección de transferencia. Por ejemplo, una sección de transferencia de doble pared puede comprender una pared exterior cerrada herméticamente para proporcionar condiciones cerradas, que pueden estar conectadas de manera correspondiente a una pared exterior de la cámara de vacío, mientras que una pared interior de la sección de transferencia comprende un canal, tubo, tubería o medios de guía similares para las partículas. Los medios de guía se pueden extender a través de la pared o paredes de la cámara dentro del tambor, con o sin acoplamiento con el tambor. La asignación de tareas a diferentes componentes estructurales en el liofilizador y/o la sección de transferencia permite de esta manera un diseño simplificado, pero eficiente.

Puesto que el volumen del proceso es proporcionado permanentemente por la cámara de carcasa (vacío) del liofilizador, los dispositivos liofilizadores de acuerdo con formas de realización de la invención se pueden adaptar de una manera flexible a uno o más de varios tipos de instalaciones de descarga y recipientes de descarga, en los que se llenan las partículas secas. Después de descargar las partículas desde el tambor, las partículas pueden ser llenadas directamente en condiciones cerradas proporcionadas por la cámara en contenedores recibidos en o fijados a la cámara. De manera alternativa, se puede prever una sección de transferencia para guiar las partículas dentro de una sección separada de manipulación de producto para operaciones de descarga y/u otras operaciones de manipulación del producto. Los medios de guía para guiar el flujo de producto desde el tambor hasta recipientes y/o

hasta la sección de transferencia pueden ser proporcionados de manera flexible dentro del volumen del proceso comprendo por las condiciones cerradas proporcionadas por la cámara estacionaria.

5 El liofilizador de acuerdo con la invención se puede emplear, en general, para secar un espectro amplio de partículas, tales como gránulos o pastillas de diferentes tamaños y/o rangos de tamaños. El liofilizador de acuerdo con la invención puede ser accionado de una manera flexible en un modo de lotes, por ejemplo para secado por congelación de un lote de partículas y/o puede ser accionado en un modo continuo, por ejemplo durante una fase de carga del liofilizador puede recibir continuamente partículas congeladas desde un dispositivo de generación de partículas dispuesto curso arriba, puede prevenir la aglomeración de las partículas recibidas, y proporcionar una refrigeración adecuada. Pero esto es una ilustración de la flexibilidad proporcionada por una o más de las formas de realización de la presente invención.

10 Al menos uno de la cámara y el tambor pueden adaptarse para CiP y/o SiP, lo que simplifica la limpieza y/o esterilización, y contribuye a acortar los tiempos de mantenimiento entre operaciones de producción, etc. A este respecto, el liofilizador de acuerdo con la invención puede adaptarse específicamente para limpieza / esterilización eficiente. Por ejemplo, el tambor, la cámara, o ambos pueden estar inclinados para drenaje de líquidos y/o condensados de limpieza y/o esterilización desde dispositivos respectivos. En ciertas formas de realización, un orificio existente en la pared de confinamiento del volumen del proceso puede ser reutilizado para drenaje, por ejemplo, un orificio para una conexión al condensador proporcionando de esta manera un diseño simple, pero eficiente.

20 En general, la capacidad plena para CiP / SiP permite un diseño del liofilizador, en el que el volumen del proceso se puede mantener herméticamente cerrado de forma permanente, es decir, integrado, por medios simples tales como conexiones soldada o fijadas con bulones, lo que permite un diseño y un rendimiento de coste eficiente cuando se compara con dispositivos que requieren intervención manual y/o desmontaje, por ejemplo para fines de limpieza y/o de esterilización y, por lo tanto, son correspondientemente restrictivos en su diseño.

#### Breve descripción de las figuras

25 Otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de formas de realización particulares ilustradas en las figuras, en las que:

La figura 1 es una ilustración esquemática de una primera forma de realización de un liofilizador de acuerdo con la invención.

La figura 2 es una ilustración esquemática de una segunda forma de realización de un liofilizador en una vista lateral.

30 La figura 3 es una vista esquemática de la sección transversal que ilustra detalles del liofilizador de la figura 2.

La figura 4 ilustra detalles de la cámara de vacío y el tambor del liofilizador de la figura 3.

La figura 5 ilustra en parte una línea de proceso que comprende un liofilizador de acuerdo con la invención.

La figura 6 es una vista en sección de una tercera forma de realización de un liofilizador de acuerdo con la invención; y

35 La figura 7 muestra un diagrama de flujo que ilustra una operación del liofilizador de las figuras 2, 3.

#### Descripción detallada de formas de realización preferidas

40 La figura 1 ilustra de forma esquemática componentes de la forma de realización 100 de un liofilizador, en el que se indica una asignación de funciones a los componentes y una interacción de los mismos. El liofilizador 100 se puede emplear en una línea de proceso para la producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas. El liofilizador 100 comprende una cámara de carcasa 102 y un tambor 104, y está conectado con secciones de transferencia 106 y 108 para una transferencia del producto P/110 dentro y fuera de un volumen del proceso 112, respectivamente.

45 La tarea 114 de la cámara de carcasa 102 consiste en definir el volumen del proceso 112 y establecer / mantener condiciones del proceso, tales como presión, temperatura, humedad, etc. dentro de valores deseados en el volumen del proceso 112, que incluye que la cámara de carcasa 102 está equipada con medios para controlar parámetros apropiado del proceso de manera correspondiente con el fin de proporcionar un régimen de proceso deseado al volumen 112 de una manera bien definida, fiable y repetible.

50 En una forma de realización, la cámara de carcasa 102 está adaptada para proporcionar condiciones de vacío al volumen de proceso 112, en la que "vacío" se entiende que denota una presión baja o una presión negativa por debajo de una presión atmosférica, como se conoce por un técnico en la materia. Las condiciones de vacío como se utilizan aquí pueden significar tan bajas como 10 milibares, o 1 milibar, 500 microbares o 1 microbar. Debería

indicarse que la liofilización puede realizarse, en general, en diferentes regímenes de presión y puede realizarse, por ejemplo, bajo presión atmosférica. Muchas de las configuraciones de liofilizador descritas aquí incluyen a pesar de todo una cámara de carcasa que aloja un tambor rotatorio, en la que la cámara de carcasa está implementada como una cámara de vacío, ya que la liofilización puede realizarse de una manera eficiente en vacío. Por lo tanto, la cámara de carcasa 102 en la figura 1 está denotada a continuación como una “cámara de vacío”, aunque debe entenderse que una cámara de vacío es, sin embargo, una forma de realización de una cámara de carcasa general, que puede ser considerada apropiada para implementar los conceptos de diseño descritos aquí.

En general, la cámara de carcasa (vacío) 102 funciona para establecer o mantener condiciones de proceso predefinidas en un volumen del proceso 112 a través de la aplicación de parámetros del proceso, cuyo control se indica generalmente como bloque funcional 114 en la figura 1. Con referencia a una condición del proceso “vacío”, la condición se puede establecer / mantener por equipo de control asociado con la cámara de vacío 102, tal como un bomba de vacío, de acuerdo con parámetros de control apropiados, donde puede existir alguna regulación de realimentación de condiciones del proceso como se miden en o en asociación con el volumen del proceso 112 con el fin de ajustar de acuerdo con ello parámetros de control del proceso. La ilustración de la circuitería opcional del sensor así como la circuitería de la regulación de realimentación se omiten de la figura 1. Pero una bomba de vacío es una de una pluralidad de dispositivos del equipo que podrían aplicarse en o en asociación con la cámara de vacío 102 en la figura 1, pero la bomba de vacío se omite también de la figura por claridad.

Con respecto a una condición del proceso “temperatura” dentro del volumen del proceso 112, en formas de realización preferidas, están previstos medios de control de la temperatura (calentamiento y/o refrigeración) en asociación con la cámara de vacío. Medios adecuados de control de la temperatura pueden comprender la aplicación de un medio de refrigeración, medio de calentamiento, calor de radiación (en los que la radiación puede ser radiación de microondas, por ejemplo), calor eléctrico, etc. al volumen del proceso 112, o bien indirectamente a través de una superficie de la pared interior de la cámara de vacío 102 y/o directamente a través de la aplicación al interior de la cámara de vacío 102 (es decir, el volumen del proceso 112). Por ejemplo, la energía de calentamiento puede ser irradiada directamente al volumen del proceso. El control apropiado de los parámetros de los medios de calentamiento y/o de refrigeración cae con preferencia bajo el bloque funcional 114.

Con respecto a una condición del proceso “humedad”, es decir, un contenido de vapor de agua del volumen de proceso 112, se puede proporcionar un condensador (omitido en la figura 1) en asociación con la cámara de vacío 102, es decir, en comunicación temporal o permanente con el volumen del proceso 112. Por ejemplo, durante una operación de producción (es decir, un secado de las partículas “P”), con el fin de establecer y mantener una condición del proceso de un valor predefinido para la humedad en volumen 112, uno o más de los parámetros del proceso 114 pueden estar relacionados con la operación del condensador.

Las tareas ilustradas en la casilla 114 en la figura 1 pueden referirse no sólo a una operación de la cámara de vacío 102 durante un secado por congelación sino también a otros procesos / modos operativos. Por ejemplo, al liofilizador 100 puede ser accionado en un modo de lote o carga, en el que las partículas P son guiadas de una manera casi continua desde un generador de partículas dispuesto curso arriba (por ejemplo, un congelador por pulverización, torre de aglomerados, etc.) a través de la sección de transferencia 106 hasta el liofilizador 100. Por lo tanto, el producto fluye con la tasa de generación de partículas dentro del liofilizador, es decir, que el tambor 104 es cargado con la tasa de generación de partículas. En el modo de carga, las condiciones del proceso pueden comprender una presión similar como en el generador de partículas de curso arriba, y/o puede comprender una presión del orden de una presión atmosférica (y/o una presión en la sección de transferencia 106). Una temperatura en el volumen del proceso 112 puede ser controlada también de manera similar a una temperatura en el generador de partículas (y/o una temperatura en la sección de transferencia 106). Dependiendo de los detalles de la generación de partículas, en el modo de carga, una humedad del volumen del proceso 112 puede o no ser controlada activamente.

Las funciones 114 pueden comprender, además, el control de parámetros del proceso para un modo de limpieza y/o un modo de esterilización. En una forma de realización, el liofilizador 100 está equipado con uno o más medios, tales como puntos de acceso de limpieza / esterilización (por ejemplo, toberas, cabezas de toberas múltiples, etc.) así como uno o más medios de drenaje para implementar CiP y/o SiP para la cámara de vacío 102. Hay que indicar que tales puntos de acceso no tienen que estar dispuestos necesariamente directamente en la cámara de vacío, por ejemplo, unos medios para dirigir un medio de limpieza / esterilización a estructuras tales como una pared interior de la cámara de vacío 102 pueden estar dispuestos en asociación con el tambor 104 alojado en la cámara 102. El control de parámetros relacionados con el flujo de medio de limpieza / esterilización hasta los puntos de acceso puede ser parte de las funciones 114. De manera similar, parámetros relacionados con medios de control de la presión y/o la temperatura descritos anteriormente pueden ser controlados también activamente en el modo de limpieza / esterilización, y/o en un modo de transición para la transición desde uno de los modos descritos anteriormente hasta otro. Por ejemplo, una refrigeración de la cámara de vacío después de la limpieza / esterilización y/o un calentamiento de la cámara 102 después del proceso de secado se puede acortar opcionalmente por control activo de la temperatura.

Debe entenderse que las funciones 114 incluyen con preferencia, pero no requieren la ejecución de programas de

control, procedimientos o programas predeterminados que implementan un régimen de proceso o procesamiento específico a través de la definición de secuencias de tiempo para parámetros relevantes de control.

5 Además del papel o tarea (conjunto de tareas, bloque de funciones) 114 de control de condiciones de proceso en volumen 112 en varios modos operativos, la cámara de vacío 102 tiene asociado también con ella el papel 116 de separar o aislar el volumen de proceso 112 desde un medio ambiente 118 del volumen 112. Las funciones relacionadas con la tarea 116 se pueden referir al menos a una de proteger una condición de esterilidad dentro del volumen de proceso 112 (incluyendo o no partículas P, por ejemplo, después o antes de la carga) y proporcionar contención para el interior de la cámara 102, es decir, prevenir cualquiera transferencia de material desde el volumen del proceso 112 hasta el medio ambiente 118, ya sea producto (fármaco) sólido, líquido, gaseoso o excipientes, polución o atrición. Para implementar la tarea 116, la cámara 102 puede comprender una pared 120 cerrada parcial o totalmente hermética. La pared 120 puede definir esencialmente el volumen del proceso 112 como el interior o dentro de ella. La pared 120 puede comprender una pared individual, una pared doble, o una combinación de ellas.

15 Por ejemplo, en ciertas formas de realización, la pared 120 está cerrada herméticamente con un mínimo de orificios perfectamente definidos para una transferencia de materia y de energía dentro y fuera del volumen el proceso 112 así como soporte mecánico para estructuras que miran dentro el volumen del proceso 112. Los orificios en la pared 120 pueden comprender múltiples secciones de transferencia 106 y 108, puntos de acceso del medio de limpieza / esterilización mencionados anteriormente, uno o más orificios de drenaje para la retirada de restos de limpieza y/o esterilización, y orificios de detectores. El bloque de funcional 116 puede comprender un control activo de válvulas y/u otros medios de sellado disgustos en o en asociación con uno o más de los orificios indicados anteriormente, y puede comprender también funciones relacionadas con la determinación / detección de si se establecen de hecho condiciones cerradas deseadas o se mantienen dentro del volumen del proceso 112.

25 Volviendo al tambor 104 y a las varias funciones descritas hasta ahora, hay que indicar que el tambor 104, en formas de realización preferidas, se puede cargar con partículas P en un modo de carga, en el que ciertas formas de realización del mismo ya han sido descritas anteriormente. Las partículas se pueden cargar y mantener en el tambor de rotación 104 durante un modo de secado y posteriormente se pueden descargar desde el tambor / descargar desde el liofilizador 100 en un modo de vaciado / descarga. Por consiguiente, una de las tareas (papeles, bloques de funciones) asignadas al tambor 104 es la tarea 122 de recibir y transportar partículas P transferidas dentro del liofilizador 100 a través de la sección de transferencia 106. La tarea 122 se puede conseguir, por ejemplo, por un diseño apropiado del tambor para recibir y mantener la cantidad deseada de partículas. Además, una inclinación del tambor puede ser controlada activamente para permitir una o más de las operaciones de carga, secado y descarga. Por ejemplo, el tambor 104 puede estar inclinado desde una posición general por defecto para descarga de las partículas y se puede retornar posteriormente a la posición por defecto. Las funciones activas de la tarea 122 pueden comprender detectar propiedades a granel, que incluyen detectar un nivel de carga y/o detectar un grado de aglomeración de partículas así como detectar propiedades de las partículas, tales como temperatura o humedad.

35 El bloque funcional 124 en la figura 1 ilustra que el tambor 104 puede comprender o estar equipado, además, con uno o más medios para asistir en el control de las condiciones del proceso en el volumen del proceso 112 durante uno o más de los varios modos operativos del liofilizador 100. En principio, el control de las condiciones del proceso puede ser asignado a uno o ambos de la cámara de vacío 102 y el tambor 104 o ambos están en contacto directo con el volumen del proceso 112. No obstante, se contempla que para muchas aplicaciones, la cámara de vacío 102 puede asumir la mayor parte del control de las condiciones del proceso (bloque funcional 114), mientras que el tambor 104 asiste (bloque funcional 124), si se requiere, ya que el equipo de control correspondiente de los parámetros del proceso puede estar dispuesto, en general, con preferencia en o en asociación con la cámara estacionaria en lugar del tambor rotatorio para diseño de coste efectivo.

45 Por lo tanto, las funciones de control 124 de la condición suplementaria del proceso se pueden ver como opcionales. Por ejemplo, el tambor rotatorio 104 puede estar equipado opcionalmente con medios para controlar una presión o una humedad en el volumen del proceso 112. A este respecto, hay que indicar que el volumen interno del tambor 126 se puede mantener en comunicación permanente con el volumen externo 128 (se entiende que ambos volúmenes 126 y 128 forman juntos el volumen del proceso 112) con respecto a la transferencia de material y energía, de tal manera que, por ejemplo, las condiciones de presión, temperatura y humedad se compensan generalmente en los volúmenes 126 y 128. Aunque la presente invención no está limitada a ningún mecanismo o teorías de funcionamiento particulares, se contempla que, en principio, el mantenimiento del tambor y la cámara en comunicación abierta no impediría el control de la presión y/o la humedad a través del tambor, pero ésta puede no ser generalmente una opción preferida.

55 La tarea 124 puede comprender un control (suplementario) de la temperatura dentro del volumen del proceso 112. Por ejemplo, en algunas formas de realización, se pueden disponer uno o más medios de calefacción y/o de refrigeración en el tambor o asociados de otra manera con el tambor 104 con el fin de asistir a los medios correspondientes de control de la temperatura (función 114) de la cámara de vacío 102. Por ejemplo, se pueden proporcionar medios calefactores para asistir en el calentamiento del volumen del proceso 112 y/o partículas P, y/o

se pueden proporcionar medios de refrigeración para una refrigeración adicional durante una fase de carga. Se contempla que los medios de control de la temperatura en el tambor 104 puedan sustituir a los medios correspondientes en la cámara 102.

5 El soporte de un secado eficiente de las partículas P se indica como un papel extra 130 del tambor 104 en la figura 1. A este respecto, hay que indicar que una o más ventajas relacionadas con los principios de diseño que se describen aquí se pueden conseguir también empleando un soporte de partículas que comprende una o más bandejas estacionarias o vibratorias para recibir las partículas llenas en viales o como producto a granel. No obstante, se considera que es una opción de diseño preferida con vistas a la eficacia en términos de tiempos de secado, resultados del secado, costes de producción, etc. emplear un tambor rotatorio como el soporte de partículas. Por esta razón, el componente 104 se refiere como tambor 104, aunque debe entenderse que, en general, se pueden emplear adicional o alternativamente otros soportes de partículas en función de las circunstancias, tales como, por ejemplo, tamaño del lote, eficiencia deseada del secado y tiempo de secado, y contenido de humedad admisible de las partículas después del secado, etc.

15 Otros ejemplos de funciones incluidos en la tarea 130 comprenden que el tambor puede estar adaptado específicamente para soportar una superficie de producto grande durante el secado, que puede incluir una velocidad de rotación apropiada del tabor así como otras medidas que soportan una revolución y mezcla eficientes de las partículas. A este respecto, velocidades de rotación típicas durante un proceso de liofilización incluyen, pero no están limitadas aproximadamente a 0,5 – 10 revoluciones por minuto (rpm), con preferencia entre 1 – 8 rpm, mientras que la velocidad de rotación durante una carga en una forma de realización se puede ajustar aproximadamente a 0,5 rpm.

20 Como otro ejemplo, una función de control se refiere a mantener alta el área de la superficie del producto previniendo la aglomeración de partículas durante la carga, lo que a su vez se puede conseguir, por ejemplo, manteniendo el tambor 104 en rotación (lenta) durante el calentamiento. Las condiciones del proceso de control de acuerdo con el papel 124 se contemplan también para soportar, además, el secado eficiente. Por lo tanto, algunas medidas pueden ser asignadas de forma arbitraria a una o la otra de las tareas 124 y 130; ésta se puede referir, por ejemplo, a la aplicación de calor al volumen el tambor 126.

25 Hay que indicar que cualquier función relacionada con proporcionar condiciones cerradas al volumen del proceso 112, tal como proteger la esterilidad de las partículas P está asignada con preferencia a la cámara 102 con el papel 116. Tal(es) asignación(es) permite(n) diseñar el tambor 104 para que esté en comunicación abierta con la cámara 102 con las ventajas correspondientes descritas aquí.

30 Las secciones de transferencia 106 y 108 tienen asignadas tareas 132 y 134, respectivamente, para proporcionar una transferencia de partículas dentro y fuera del volumen del proceso 112 en condiciones cerradas, es decir, bajo protección de esterilidad y/o contención. Las tareas 132 y 134 pueden comprender funciones similares a las que se han descrito con respecto a la tarea 116 de la cámara de vacío 102. Por ejemplo, las secciones de transferencia 106 y 108 pueden estar diseñadas para proporcionar una separación hermética entre un interior 107 y 109 de las secciones 106 y 108 y un entorno tal como el entorno 118 con el fin de proteger la esterilidad y/o la contención. Los interiores 107 y 109 se pueden adaptar entonces adicionalmente para las tareas 136 y 138 de transportar el producto y guiar el flujo de producto dentro / fuera del volumen del proceso 112. La provisión de condición cerrada para una operación separada del liofilizador 100 puede pertenecer también a las tareas 132 y 134, que pueden ser implementadas por uno o más medios de sellado adaptados para establecer de manera controlada un cierre hermético de los interiores 107 y 109 de las secciones de transferencia 106 y 108, resultando un corte de cualquier flujo de producto y previniendo, además, cualquier transferencia de material dentro o fuera del volumen del proceso 112 a lo largo de los interiores 107 y 109.

35 Las secciones de transferencia 106 y 108 pueden tener asignada opcionalmente, además, una tarea 140 y/o 142 de aplicar condiciones de "proceso" adecuadas a interiores 107 y 109 de secciones 106 y 108. Por ejemplo, de acuerdo con la tarea 140, se puede adaptar la sección de transferencia 106 para controlar una temperatura en el interior 107 a través de medios de refrigeración apropiados. Para la sección de transferencia 108, puede no requerirse ya un mecanismo de refrigeración activa, de tal manera que la tarea 142 puede no comprender funciones de control de la temperatura. Con respecto a un proceso de limpieza / esterilización, las tareas 140 y 142 pueden comprender aplicar un medio de limpieza / esterilización a interiores 107 y 109 a través de tubería apropiada y puntos de acceso de medio de limpieza / esterilización. Funciones de control similares pueden incluirse también en los papeles 114 y 124 para la cámara y el tambor, respectivamente, que conduce a que el liofilizador 100 sea activado para CiP / SiP.

45 Debe entenderse, en general, que par o todas las tareas 114, 124, 140 y 142, por ejemplo, pueden realizarse ejecutando esquemas, procedimientos o programas de control predefinidos, que especifican oportunamente secuencias de accionamiento de parámetros de control relevantes, implementando de esta manera un régimen de proceso específico deseado.

55 La figura 2 es una vista lateral de una forma de realización 200 de un liofilizador que comprende una cámara de

vacío 202 y un condensador 204 interconectados por un tubo 206 equipado con válvula 207 para separar de manera controlada la cámara 202 y el condensador 204 una del otro. Una bomba de vacío puede estar prevista opcionalmente en asociación con el condensador 204 o tubo 206. Una sección de transferencia 208 está prevista para cargar el liofilizador 200 con partículas congeladas. La sección de transferencia 208 puede estar conectada o asociada de forma conectable con un dispositivo separado de una línea de proceso y/o un contenedor u otro dispositivo de almacenamiento para almacenar partículas que deben ser procesadas en condiciones cerradas.

En varias formas de realización, tanto la cámara de vacío 202 como el condensador 204 están configurados de forma generalmente cilíndrica. Específicamente, la cámara de vacío 202 puede comprender una sección principal cilíndrica 210 terminada con conos 212 y 214, que o bien pueden estar montados permanentemente fijados con la sección principal 210 (como se muestra, por ejemplo, para el cono 212) o pueden estar montados de forma desmontable, como se muestra a modo de ejemplo por el cono 214 montado con una pluralidad de elementos de fijación 216 con bulones a la sección principal 210. En alguna de las formas de realización, la sección de transferencia 208 está conectada de forma permanente al cono extremo 214 para guiar un flujo de producto dentro de la cámara de vacío 202 en condiciones cerradas. Cada sección principal 210 y cada cono 214 de la cámara de vacío 202 comprenden un orificio 218 y 220, respectivamente, para una descarga de producto desde la cámara de vacío 202, lo que se puede conseguir, al menos en parte, por gravedad (opcionalmente asistido por uno o más mecanismos de transporte activos).

La figura 3 ilustra un corte de la sección transversal el liofilizador 200 de la figura 2 que muestra aspectos relacionados con la cámara de vacío 202 con más detalle. Específicamente, la cámara 202 aloja un tambor rotatorio 302, habiendo sido omitido su soporte de rotación en la figura 3 por claridad. El tambor 302 es con preferencia de forma generalmente cilíndrica con una sección principal cilíndrica 304 que está terminada por conos 306 y 308. El tambor 302 está adaptado para recibir pastillas congeladas a través de la sección de transferencia 208.

Un orificio 310 está previsto en el cono 308. A través del orificio 310 el volumen interno 312 del tambor 302 está con preferencia en comunicación abierta con el volumen externo 314 dentro de la cámara de vacío 202. Por lo tanto, las condiciones del proceso tales como presión, temperatura y/o humedad tienden a igualarse entre los volúmenes 312 y 314; de esta manera, incluso si existen diferencias en las condiciones del proceso entre ambos volúmenes en un proceso en curso, por ejemplo debido a calentamiento aplicado solamente dentro o solamente fuera del tambor, se puede entender que los volúmenes 312 y 314 forman conjuntamente el volumen del proceso 316 de la cámara 202.

De manera similar, como se ha descrito con referencia a la forma de realización de alto nivel 100 de la figura 1, es decir, en la forma de realización del liofilizador 200 ilustrado en las figuras 2 y 3, a la cámara de vacío 202 le ha sido asignada la tarea de proporcionar condiciones cerrada para el volumen de proceso 316 confinado dentro / definido por una pared 318 de la cámara 202, es decir, proteger la esterilidad y/o proporcionar contención con respecto a un medio ambiente 320. La pared 318 está implementada como una pared cerrada herméticamente, en la que cualquier abertura está herméticamente sellada o sellable con respecto al medio ambiente 320. El tubo 206 así como el condensador 204 están también cerrados herméticamente.

Además, en algunas formas de realización, la cámara de vacío 202 está adaptada para proporcionar funciones para conseguir condiciones de proceso dentro del volumen de proceso 316 de acuerdo con un régimen de proceso deseado controlando parámetros de proceso apropiados. A este respecto, la pared de la cámara 318 puede estar equipada, por ejemplo, con uno o más medios de refrigeración / calentamiento, circuitería de sensores para detectar condiciones del proceso dentro del volumen del proceso 316, medios de limpieza / esterilización, etc. (y/o medios de soporte tales como brazos de soporte para soportar uno o más de los medios mencionados anteriormente), como se ilustra por los orificios de conexión 322 y 323 para entubado / cableado correspondiente. La pared 318 puede ser de pared sencilla o puede ser de doble pared. Con respecto al control de las condiciones de presión, una bomba de vacío para evacuar el volumen del proceso 316 hasta una presión negativa deseada puede ser operativa a través del tubo 206, pero a pesar de todo se considera también como un "equipo" de la cámara de vacío 202.

Adicional o alternativamente, se pueden proporcionar medios de calentamiento de acuerdo con otras formas de realización. Por ejemplo, además o como una alternativa a medios de calentamiento previstos para calentar superficies de paredes interiores de la cámara de vacío 202 y/o el tambor 302, puede estar previsto un magnetrón para la generación de radiación de microondas, que está guiado entonces por un tubo de guía de ondas dentro del tambor 302. El tubo puede atravesar una pared de la cámara de vacío y el volumen del proceso 316 para entrar, por ejemplo, dentro del orificio 310 el tambor 302. De acuerdo con algunas formas de realización, se puede omitir el tambor calefactable y/o las paredes de la cámara de vacío, si está disponible el calentamiento por microondas.

En una forma de realización preferida, la sección de transferencia 208 tiene paredes dobles con pared exterior 324 que proporciona condiciones cerradas, si se desea, dentro de un volumen interior 326. La pared exterior 324 puede estar conectada permanentemente con la pared 318 de la cámara de vacío 202 como un aspecto que contribuye a proporcionar condiciones cerradas. La pared interior 328 forma un canal de carga que se extiende a través del volumen interno 326 y dentro del volumen del proceso 316 de la cámara de vacío 202. Puesto que las condiciones cerradas son proporcionadas por la pared exterior 324, un producto estéril puede ser transportado a través del canal

de carga 328 dentro de la cámara 202.

Más específicamente, en ciertas formas de realización, el canal de carga 328 penetra dentro del tambor 302 que es cargado, por lo tanto, directamente a través del canal 328. El cono 308 y la abertura 310 están adaptados con preferencia de tal manera que una carga deseada de partículas puede ser recibida y transportada en el tambor de rotación 302. Otras adaptaciones del tambor 302 para transportar partículas pueden comprender controlar una inclinación del tambor 302 y pueden comprender todavía otras medidas como se conoce por el técnico en la materia. La abertura 310 puede estar diseñada de tal manera que el canal de carga 328 se puede extender dentro del tambor 302 sin acoplamiento con el mismo. Aunque la presente invención no está destinada a ser limitada a ningún mecanismo particular, se contempla que no se requiere ningún acoplamiento (por ejemplo, sellado) de este tipo el túnel estacionario 328 con el cono de rotación 310, ya que no es el tambor 302, sino la cámara 202 la que controla las condiciones del proceso para la porción interior del tambor 312 del volumen del proceso 316; por consiguiente sólo se requiere un acoplamiento de sellado para proporcionar condiciones cerradas entre la sección de transferencia 208 (más precisamente, su pared exterior 324) y la cámara estacionaria de vacío 202, simplificando y/o proporcionando más flexibilidad al diseño del liofilizador 200.

Puesto que el tambor 302 está contenido dentro del volumen del proceso 316, se puede adaptar de manera flexible para asistir a proporcionar condiciones deseadas del proceso dentro del volumen del proceso 316. Medios adicionales de refrigeración y/o de calentamiento pueden ser proporcionados, por ejemplo, opcionalmente en asociación con la pared del tambor 330.

La figura 4 ilustra secciones de pared 318 de la cámara de vacío 202 así como de la pared 330 del tambor 302. En la forma de realización ilustrada con la figura 4, la pared de la cámara de vacío 318 es una pared doble que comprende una pared exterior 402 y una pared interior 404 con la superficie de la pared interior 406 mirando hacia el volumen del proceso 316. La superficie de la pared interior 406 es con preferencia controlable en la temperatura a través de uno o más medios de refrigeración y de calentamiento. Específicamente, está prevista una circuitería de refrigeración 408 que se muestra en la figura 4 que comprende un sistema de tubos 410 que se extiende a través del al menos parte del volumen interior 403 dentro de la pared doble 318. El sistema de tubo 410 está conectado entre un flujo de entrada de medio de refrigeración 412 y un flujo de salida del medio de refrigeración 414. El entubado 410 puede entrar y salir de la pared doble 318 a través de uno de los orificios 322 ya ilustrados en la figura 3. En entubado 410 puede estar conectado externamente con equipo adicional, tal como un depósito de medio de refrigeración, bombas, válvulas, y circuitería de control para refrigerar el volumen del proceso 316 como se requiere para un régimen de proceso prescrito. En particular, la circuitería de control y/o la circuitería de refrigeración 408 pueden estar adaptadas para una refrigeración de la superficie de la pared interior 406 durante una carga del tambor 302 con partículas.

En la forma de realización ilustrada en la figura 4, la pared doble 318 está equipada, además, con circuitería de calentamiento 416 implementada de forma ejemplar por una o más bobinas de calentamiento 418 con circuitería de suministro de potencia 420 correspondiente. El suministro de potencia puede ser controlado opcionalmente por circuitería de control para calentar el volumen del proceso 316 y 314 según se requiera para un régimen de proceso prescrito. Por ejemplo, la circuitería de control y/o la circuitería de calentamiento 416 pueden estar adaptadas para calentar la superficie de la pared interior 406 durante un proceso de secado por congelación, un proceso de limpieza y/o un proceso de esterilización.

La circuitería de control mencionada anteriormente puede comprender la circuitería 422 que comprende equipo sensor 424 dispuesto en la pared interior 404 para detectar condiciones del proceso dentro del volumen del proceso 316 y 314 y conectado con revestimientos 426 a componentes de control remoto de la circuitería de control del proceso. El equipo sensor 424 puede incluir, por ejemplo, elementos sensores para detectar condiciones tales como presión, temperaturas y/o humedad y similares.

En formas de realización preferidas, está previsto equipo de esterilización 428 que incluye tubería 429 dentro de la pared 318 (típicamente, para limpieza y esterilización se puede proporcionar equipo separado, pero solamente un equipo de este tipo se ilustra en la figura 4). La tubería de esterilización 429 proporciona suministro de medio de esterilización para puntos de acceso del medio de esterilización 430, en los que se puede utilizar, por ejemplo, vapor como un medio de esterilización. El punto de acceso 430 puede estar implementado como una cabeza de toberas múltiples 432 con una pluralidad de toberas, en la que algunas de las toberas 434 pueden estar dirigidas hacia la superficie de la pared interior 406 para su esterilización y otras toberas 436 pueden estar dirigidas hacia una superficie exterior 438 de la pared 330 del tambor 302 para su esterilización. Un sistema para proporcionar un medio de limpieza al interior de la sala de proceso 316 y 314 puede estar implementado de manera similar como se describe aquí para el equipo de esterilización 428.

Volviendo al tambor 302, su pared 330 puede estar implementada también como una pared doble con la superficie exterior 438 de pared exterior 440 de la misma dirigida hacia una superficie de la pared interior 406 de la pared interior 404 de la cámara de vacío 202, mientras que la pared interior 442, más precisamente la superficie de la pared interior 444 de la misma, define el volumen 312 dentro del tambor 302, que a pesar de todo forma parte del

volumen del proceso común 316.

Todavía en otras formas de realización, el tambor 302 puede comprender adicionalmente una superficie de la pared interior 444 controlable en la temperatura, como se especifica a continuación. La pared doble 330 puede contener equipo calefactor 446 que se muestra implementado por bobinas calefactoras 448 y suministro de potencia 450 correspondiente en la figura 4, que se puede adaptar para calentamiento (por ejemplo adicional) de la superficie de la pared interior 444 durante un proceso de secado por congelación, proceso de limpieza, y/o proceso de esterilización. Además, la pared doble 330 contiene equipo de refrigeración 452 que incluye entubado 454 para guiar un medio de refrigeración a lo largo de al menos porciones del lado interior 441 de la pared doble 312 del tambor. El equipo de refrigeración 452 puede estar adaptado para una refrigeración (adicional) de la superficie de la pared interior 444 que mira hacia el volumen interior 312 del tambor 302 durante la carga del tambor 302 con partículas.

Un medio de refrigeración empleado en el sistema 408 para refrigerar la superficie 406 de la pared interior de la carcasa / cámara de vacío 202 puede comprender, por ejemplo, pero no está limitado a nitrógeno (N<sub>2</sub>) o una mezcla de nitrógeno / aire, o una mezcla de salmuera / aceite de silicona. Además o alternativamente al equipo calefactor 416 ilustrado en la figura 4, por ejemplo, se pueden emplear, como se conocen comúnmente en el campo, bobinas calefactoras para el calentamiento. En una forma de realización, las temperaturas de la superficie de la pared interior de una carcasa / cámara de vacío se pueden controlar dentro de un rango de aproximadamente - 60°C hasta + 125°C. Un control de temperatura asociado con el tambor 302 puede ser proporcionado de manera similar como se ha descrito anteriormente para la carcasa / cámara de vacío 202. Adicional o alternativamente, es posible la utilización de un medio de refrigeración y/o calefacción gaseoso, y dentro de los conocimientos de la técnica. Medios calefactores eléctricos a aplicar dentro de las paredes dobles 318 y/o 330 de la carcasa / cámara de vacío 202 y/o tambor 302 pueden comprender adicional o alternativamente unas láminas que proporcionan de manera uniforme calor así como otros dispositivos y/o materiales que funcionan de forma similar.

La circuitería de control para controlar el funcionamiento del liofilizador 200 puede comprender equipo sensor 456 dispuesto en la pared interior 442 para detectar condiciones del proceso dentro del volumen interior del tambor 312, en el que el equipo 456 comprende elementos sensores 458 conectados a través de revestimientos sensores 460 para componentes de control central de la circuitería de control. También se pueden prever opcionalmente sondas de temperatura dentro del tambor en la proximidad del producto que se está secando y pueden estar previstas, por ejemplo, en la sección principal 304 del tambor 302 y/o en conos de terminación 306 y 308.

En formas de realización preferidas, la pared doble 330 contiene, además, equipo de limpieza / esterilización referenciado, en general, con el número 461. Una pluralidad de puntos de acceso del medio de limpieza y/o esterilización 462 pueden proporcionar un medio de limpieza / esterilización tal como un vapor hasta los volúmenes de proceso 316 y 314. El punto de acceso 462 puede estar implementado como una cabeza de toberas múltiples 464 que comprende toberas 466 dirigidas hacia la superficie de la pared exterior 438 y que comprende toberas 468 dirigidas hacia la superficie de la pared interior 406 de la pared 318 de la cámara de vacío 202 para su limpieza / esterilización. Además, el equipo de esterilización 461 comprende con preferencia también cabezas de toberas múltiples 470 dirigidas hacia el volumen interior 312 y 316 en el tambor 302 para limpieza / esterilización de la superficie de la pared interior 444 de la pared doble del tambor 330. Uno o más medio(s) de limpieza / esterilización puede(n) ser transportado(s) en cualquier caso hasta los puntos de acceso 462 y 470 a través de entubado 472. Se indica que la toberas 436 del sistema de esterilización 428 asociado con la pared 318 de la cámara de vacío 202, por una parte, y las toberas 468 del sistema de esterilización 460 asociado con la pared 330 del tambor 302 implementan un aspecto específico de un sistema para SiP para un liofilizador que comprende una cámara de alojamiento que aloja un tambor rotatorio.

Hay que indicar, en general, que el tambor 302 comprende porciones de la pared individual y porciones de la pared doble. Por ejemplo, el tambor 302 puede comprender conos de la pared individual 306 y 308 (ver, por ejemplo, la pared 3) y puede comprender una sección principal 304 de la pared doble.

La figura 5 ilustra una forma de realización ejemplar 500 de una línea de proceso que incluye un liofilizador 502 que comprende un tambor rotatorio 504 alojado en una cámara de vacío 506. Varias propiedades del liofilizador 502 pueden ser similares a las del liofilizador 200 ilustrado en las figuras 2 y 3. No obstante, en la figura 5 las secciones de transferencia 508 y 510 se ilustran conectando el liofilizador 502 a dispositivos de proceso 512 y 514 de la línea 500.

En una forma de realización preferida, el volumen interno 516 del tambor 504 está en comunicación a través del orificio 518 con el volumen externo 520 confinado dentro de paredes dobles 522 de la cámara de vacío 506, formando el volumen interno 516 y el volumen externo 520 juntos el volumen del proceso 524 del liofilizador 502. La pared 522 que confina todo el volumen del proceso 524 está cerrada herméticamente y, por lo tanto, está capacitado para proporcionar el procesamiento en condiciones cerradas, es decir, protección de la esterilidad y/o contención con respecto a un medio ambiente 526 del liofilizador 502.

La sección de transferencia 508 está prevista para guiar un flujo de producto desde la cámara de pulverización 512

hasta el liofilizador 502, en el que la cámara de pulverización 512 es, sin embargo, una forma de realización ejemplar de un generador de partículas y sólo se representa esquemáticamente en la figura 5. La cámara de pulverización 512 puede estar incorporada como cualquier tipo de dispositivo de pulverización y/o rociado conocido en el campo que incluye, por ejemplo, una cámara de pulverización / rociado, y/o torre, y/o un túnel de refrigeración / congelación, y similares.

La sección de transferencia 508 comprende con preferencia pared doble 528 con pared exterior 530 y pared interior 532. Para guiar el flujo de producto desde la cámara de pulverización 512 hasta el liofilizador 502 (de manera similar a la tarea 136 de la figura 1), la pared interior 532 de la pared doble 528 de la sección de transferencia 508 forma un canal de carga que se extiende dentro del tambor 504 sin acoplamiento con él. La pared exterior 530 de la pared doble 528 está adaptada para proporcionar condiciones cerradas (ver la tarea 132).

Con el fin de conseguir condiciones cerradas de extremo a extremo para la producción de partículas liofilizadas en la línea de proceso 500, entre otras características, la pared exterior 530 está con preferencia en conexión de montaje cerrado herméticamente con la cámara de pulverización 512 y con el liofilizador 502. Específicamente, la pared exterior 530 de la pared doble 528 está montada con la pared exterior 534 de la pared doble 522 de la cámara de vacío 506, contribuyendo el montaje al cierre hermético de ambos volúmenes internos, es decir, el volumen del proceso 524 y el volumen de transferencia 536 dentro de la sección de transferencia 508. Además de estar conectado para proporcionar cierre amplio para toda la línea de proceso 500, hay que indicar que el liofilizador 500, la sección de transferencia 508 y los otros dispositivos 512, 514 / secciones de transferencia 510 de la línea de proceso 500 pueden estar adaptados cada uno de ellos por separado para una operación en condiciones cerradas, por ejemplo proporcionando la cámara de vacío 506 cerrada herméticamente en el caso del liofilizador 500, o proporcionando la pared exterior 530 cerrada herméticamente en el caso de la sección de transferencia 508. Se consiguen condiciones cerradas de extremo a extremo para la línea de proceso 500 sin aislador(es) adicional(es).

Como se ilustra en la figura 5, la sección de transferencia 508 está adaptada para una transferencia por gravedad de partículas congeladas desde la cámara de pulverización 512 hasta el liofilizador 500. Aunque no se muestra en detalle en la figura 5, la pared doble 528 de la sección de transferencia 508 puede estar adaptada para proporcionar condiciones deseadas del proceso en el volumen de transferencia 536 (ver la tarea 106 en la figura 1). Por ejemplo, la pared interior 532 puede comprender una superficie de la pared interior 538 controlable en la temperatura. Específicamente, y de manera similar a lo que se ha descrito de forma ejemplar anteriormente para las paredes dobles 318 y 330 de la cámara de vacío 202 y el tambor rotatorio 302, respectivamente, en la figura 4, la pared doble 528 puede contener equipo de refrigeración para refrigerar la superficie de la pared interior 538 durante al menos una transferencia de producto desde la cámara de pulverización 512 a través de la sección de transferencia 508 hasta el liofilizador 500, y/o puede comprender equipo de calentamiento para calentar la superficie de la pared interior 538 durante al menos una limpieza y/o esterilización de la sección de transferencia 508. Se puede aplicar también refrigeración y/o calefacción correspondientes para acortarlas escalas de tiempo para una adaptación de la sección de transferencia 508 a condiciones deseadas del proceso, es decir, reducir al mínimo los tiempos de refrigeración y calentamiento requeridos para limitar la tensión mecánica en una transición entre procesos, por ejemplo en una transición desde un proceso de producción hasta un proceso de limpieza / esterilización o viceversa. De manera similar como se ilustra en la figura 4, la sección de transferencia 508 se puede adaptar también para CiP / SiP.

En algunas formas de realización, la sección de transferencia 508 comprende una válvula 540 para separar de manera sellada en la configuración el liofilizador 502 de la cámara de pulverización 512. En un estado cerrado, la válvula 540 puede proporcionar condiciones cerradas a ambos dispositivos 502 y 512 conectados a la sección de transferencia 508, es decir, que la sección del flujo de entrada 542 y la sección del flujo de salida 543 que se proyecta en el tambor 504 están cerradas herméticamente una de la otra y, por lo tanto, forman un tubo ciego cerrado desde la perspectiva de cada uno del volumen de proceso dentro de la cámara de pulverización 512 y del volumen de proceso 524 del liofilizador 502, respectivamente.

La sección de transferencia 510 conecta el liofilizador 502 con la sección de descarga 514 siguiente. Brevemente, la sección de transferencia 510 está indicada para compartir varios aspectos estructurales, funcionales y de diseño, como se ve en la sección de transferencia 108 de la figura 1. La sección de transferencia 510 comprende una pared doble 544 con pared exterior 546 montada mecánicamente de forma permanente en la cámara de vacío 506 sobre un lado y la sección de descarga 514 sobre el otro lado, con el fin de proporcionar una conexión cerrada allí entre ellas con respecto a la protección de la esterilidad y/o proporcionan contención. La pared interior 548 forma un tubo dentro del cual las partículas liofilizadas son guiadas desde el volumen del proceso 524 y 520 del liofilizador 502 hasta el volumen del proceso 550 proporcionado por la sección de descarga 514.

Para descargar partículas desde el liofilizador 502 después de una terminación de un proceso de secado por congelación, las partículas liofilizadas pueden ser descargadas desde el tambor 504 de acuerdo con una o más de varias técnicas en el campo. Por ejemplo, con o sin rotación en curso, el tambor 504 puede ser inclinado por pilotes de soporte 552 que soportan de manera correspondiente. Indicado de forma esquemática, los medios de guía de la descarga 554 están previstos para guiar las partículas liofilizadas desde el orificio 518 del tambor 504 a través del

- 5 volumen del volumen el proceso 520 de la cámara e vacío 506 hasta la sección de transferencia 510. Los medios de guía 554 y/o la pared interior 548 de la sección de transferencia 510 pueden comprender un tubo que se extiende dentro del volumen del proceso 520, opcionalmente con una rampa y/o tolva de alimentación/salida. En un ejemplo, los medios de guía pueden comprender una estructura continua que forma un tubo en una sección próxima del orificio 518 del tambor 504 y que forma una rampa abierta o canal en una sección próxima al orificio 555 para guiar las partículas dentro de la sección de transferencia 510.
- La sección de transferencia 510, en particular la pared interior / tubo 548, está adaptada para transferencia gravitacional de las partículas hasta la sección de descarga 514. La sección de transferencia 510 comprende también una válvula 560 para soportar según la configuración volúmenes del proceso 524 y 550 unos de los otros.
- 10 Uno o ambas de la sección de descarga 514 y la sección de transferencia 510 pueden comprender medios de guía 556 para guiar el flujo de producto dentro de recipientes 558, tales como viales, Envases a Granel Intermedios ("IBCs"), etc. en condiciones cerradas. La sección de descarga 514 puede estar adaptada, además, para proporcionar condiciones cerradas hasta el producto para procesos tales como el llenado.
- 15 En algunas formas de realización, la sección de transferencia 510 no está adaptada para refrigerar el volumen de transferencia interior 562, ya que la refrigeración de las partículas liofilizadas puede no ser necesaria. Sin embargo, como se ha descrito para la sección de transferencia 508, el equipo de calentamiento y opcionalmente también el equipo de refrigeración pueden estar previstos a pesar de todo para acortar los periodos de tiempo requeridos para una adaptación de la temperatura entre diferentes procesos. Toda la línea de proceso 500 puede estar adaptada para CiP / SiP, como se ilustra, por la incorporación de una o más puntos de acceso 564 de medio de limpieza / esterilización.
- 20 La figura 6 es una vista en sección de otra forma de realización 600 de un liofilizador de acuerdo con la invención. En estas formas de realización, el liofilizador 600 comprende una cámara de vacío 602 que tiene un tambor rotatorio 604, en la que la construcción y las funcionalidades de estos componentes serán en muchos aspectos similares a las descritas anteriormente en otras formas de realización aquí. En contraste con la forma de realización 502 ilustrada en la figura 5, el liofilizador 600 está adaptado para una descarga directa del producto, es decir, que el llenado del producto en recipientes 606 se puede realizar en condiciones cerradas dentro del volumen del proceso 603 dentro de la cámara de vacío 602, de tal manera que el flujo de producto a granel 607 continúa a través del volumen del proceso 603 y termina en los recipientes 606.
- 25 En ciertas formas de realización, el sistema de puerta doble 608 de la cámara de esterilización puede ser cargado con uno o más IBCs 606 a través de la puerta sellable 610. La cámara 608 comprende opcionalmente otra puerta sellable 612 que cuando está abierta permite la transferencia de IBCs entre la cámara de vacío 602 y la cámara de esterilización 608. Después de cargar los IBCs 606 desde el entorno a través de la puerta 610 dentro de la cámara 608, los IBCs 606 pueden ser esterilizados por medio de equipo de esterilización 616. Después de la esterilización de IBCs 606, la puerta 612 está abierta y los IBCs 606 se mueven dentro de la cámara de vacío 602 por un sistema de tracción 618. Cuando se cierra, la puerta 612 está configurada para preservar la esterilidad y/o la contención del volumen del proceso 603 proporcionado por la cámara de vacío 602.
- 30 En algunas formas de realización, el tambor rotatorio 604 puede ser inclinable y/o puede estar equipado con un orificio periférico 620 indicado de forma esquemática que puede ser controlable para abrirlo para descargar un lote de producto después del secado. El sistema de tracción 618 puede mover entonces los IBCs 606 llenos de retorno a la cámara 608 para sellado estéril apropiado de los IBCs 606 antes de descargarlos desde la cámara 608. El sellado apropiado de los IBCs 606 llenos puede ser realizado también de manera alternativa en la cámara de vacío 602.
- 35 Formas de realización adicionales proporcionan también uno o más medios para esterilizar IBCs 606 dentro de la cámara de vacío 602, que pueden ser esterilizados entonces, por ejemplo, antes del comienzo de una operación de producción y cuando se establecen condiciones estériles dentro del volumen del proceso 603. Tal configuración puede ser ventajosa en el caso de que los recipientes requeridos para recibir una operación de producción entera puedan ser almacenados enteramente dentro de la cámara de volumen antes del comienzo de la operación, es decir, antes del establecimiento de las condiciones cerradas. Esto requeriría que estuvieran previstos uno o más medios dentro del volumen del proceso establecido por la cámara de vacío 602 para sellar los recipientes después del llenado en condiciones cerradas continuas, por ejemplo dentro del volumen del proceso.
- 40 Aunque esto puede ser a costa de complejidad añadida para el liofilizador, por otra parte, con una instalación de descarga directa se pueden ahorrar dispositivos extra y/o se pueden ahorrar uno o más aisladores para descarga y llenado. Las ventajas generales del uso del volumen del proceso proporcionado por la cámara de alojamiento (cámara de vacío) para descarga / llenado directos, se basan en que la cámara está adaptada para controlar de cualquier manera condiciones deseadas del proceso.
- 45 Todavía en otra forma de realización, la línea de proceso comprende una instalación de amarra dispuesta en la carcasa / cámara de vacío para recipientes finales. Por ejemplo, tal instalación de amarre está implementada como una sección de transferencia modificada, tales como 508 y 510 ilustradas en la figura 5. Los recipientes son
- 50
- 55

amarrados directamente sobre el tubo e descarga que se proyecta dentro y/o fuera de la cámara de alojamiento (cámara de vacío). A este respecto, solamente la esterilidad del interior de los recipientes tiene que ser asegurada con antelación al llenado. La esterilidad tiene que ser mantenida mientras el / los recipientes está(n) en el estado amarrado, es decir, desde el amarre hasta la liberación / sellado del (los) recipiente(s).

- 5 Con respecto a la limpieza / esterilización de un liofilizador de acuerdo con la invención, y en este aspecto con referencia de nuevo a la figura 2, el liofilizador 200 ilustrado allí está dispuesto sobre un bastidor 222 a través de estructuras de soporte 224. El bastidor 222 proporciona un ángulo de inclinación 226 del liofilizador 200 con respecto a una orientación horizontal. Una inclinación considerable de la cámara 202 y/o del condensador 204 puede utilizarse, por ejemplo, para implementar un procedimiento de limpieza automática con respecto a los procesos de  
10 limpieza y/o esterilización. En una forma de realización preferida, uno o más medios de limpieza y/o medios de esterilización o condensados introducidos en la cámara de vacío 202 pueden ser drenados a través del tubo de conexión 206 hasta el condensador 204, donde cualquier drenaje puede abandonar el liofilizador 200 a través del orificio 228. Todavía en otras formas de realización, el condensador está montado horizontalmente (lo que podría significar que el condensador no es auto-drenable), mientras que sólo la cámara de vacío puede estar montada con  
15 una inclinación permanente o temporal / ajustable.

En otras formas de realización, en lugar del drenaje a través del tubo 206, la cámara de vacío 202 comprende adicional o alternativamente un orificio de drenaje. Puesto que el requerimiento de drenaje debería ser liberado, el tubo 206 podría ser diseñado más flexible.

- 20 El ángulo de inclinación 226 está dispuesto con preferencia de forma permanente o temporal u opcionalmente el bastidor 222 puede estar adaptado para movimiento a través de un rango de inclinaciones ajustables 226, por ejemplo entre 0° - 45°. Una inclinación temporal / ajustable 226 puede ser preferible en algunas formas de realización con respecto a la descarga del producto a través de orificios 220 ó 218. En el caso de una inclinación alterable o ajustable, las conexiones a otros dispositivos, tales como sección de transferencia 208, pero potencialmente también el tubo 206 son por sí mismos flexibles o configurados de tal manera que ellos son también  
25 adecuadamente alterables / ajustables.

- Como se muestra en la figura 3, el tambor 302 puede estar dispuesto también de manera similar, con respecto a una línea horizontal 332, con un ángulo de inclinación 334 considerable, permitiendo de esta manera que el volumen interno 312 del tambor 302 sea implementado como auto-drenable con respecto al medio de limpieza y/o esterilización, condensados de esterilización, etc. El tambor 302 está configurado de tal forma que los restos de un  
30 proceso de limpieza / esterilización tales como líquidos y condensados abandonan el tambor 302 para entrar en la cámara 202. Los restos pueden abandonar entonces la cámara de vacío 202 a través del tubo 206, como se ha descrito anteriormente. Como se ilustra en la figura 3, la inclinación 330 del tambor 302 y la inclinación 226 de la cámara de vacío 202 se pueden seleccionar para que estén, en general, mutuamente opuestos entre sí, es decir, que el tambor y la cámara están inclinados en direcciones opuestas. Esto se contempla para proporcionar mayor flexibilidad de diseño incluyendo diseños particularmente compactos del liofilizador. El tambor 302 puede estar inclinado permanentemente en un ángulo de inclinación 330 dado o la inclinación 330 puede ser ajustable, de tal manera que, por ejemplo, el tambor 302 está alineado horizontalmente durante el secado por congelación y solamente se inclina de manera selectiva, por ejemplo para un drenaje de restos de limpieza / esterilización. En general, la presente invención proporciona conceptos de diseño flexibles con respecto a las capacidades de auto-drenaje del liofilizador. Este aspecto de la invención se contempla como un aspecto importante para la  
35 implementación de conceptos CiP / SiP.

La figura 7 ilustra con el diagrama de flujo 700 una forma de realización ejemplar 700 de una operación del liofilizador 200 de las figuras 2 y 3. En general, la operación del liofilizador 200 se refiere a un proceso para la producción de producto a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas (ver la figura 7, 702).

- 45 En la etapa 704, se realiza la limpieza y/o esterilización al menos del liofilizador 200. En particular, esto puede incluir la limpieza y/o esterilización de toda la superficie de la pared interior 406 (figura 4) de la cámara de vacío 202 que confina el volumen del proceso 316 (ver la figura 3) y del tambor 302 con la superficie de la pared exterior 438 y la superficie de la pared exterior 444 (figura 4). Con el fin de preparar una operación de producción siguiente, por ejemplo para mantener la esterilidad después de la esterilización, normalmente cualquier limpieza y/o esterilización se realizan con preferencia en condiciones cerradas de la cámara de vacío 202. En general, como uno de los aspectos relacionados con la provisión del cierre hermético o "condiciones cerradas" para un volumen de proceso y/o el producto procesado allí, tal cierre hermético incluye el sellado de cualquier orificio en la(s) pared(es) que confinan el volumen del proceso. Estos orificios pueden incluir orificios, taladros de perforación, etc., que están previstos para uno o más de al menos los siguientes: toberas, circuitería de sensor, tal como, por ejemplo, sondas  
50 de temperatura, montantes para elementos sensores, un soporte de tambor, etc. Los orificios incluyen también el / los orificio(s) previstos para el montaje de secciones de transferencia tales como la sección 208, que puede estar prevista en las paredes interiores de la cámara de vacío 202, y/o las paredes interior / exterior del tambor 302. Hay que indicar que para un concepto de cierre hermético, cualquier provisión de potencia, medio de refrigeración / calentamiento, medio de limpieza / esterilización, etc. hacia el tambor interior 302 debe considerarse también que  
55

tiene que atravesar eventualmente en caos necesario las paredes de la cámara de vacío 202 desde el entorno 320 y debe tenerse en cuenta la realización de las provisiones adecuadas para mantener las “condiciones cerradas” en los conceptos de diseño.

5 Con referencia, además, a la etapa 704, la limpieza y/o esterilización puede comprender controlar la temperatura, por ejemplo, de la superficie de la pared interior 406 e la cámara de vacío 202 y/o de las superficies de las paredes exterior 438 e interior 444 del tambor 302. Por ejemplo, una o más de las superficies de la pared pueden ser (pre)calentadas con el fin de reducir la tensión mecánica de las mismas cuando se aplica vapor para fines de esterilización y/o con el fin de soportar el proceso de esterilización propiamente dicho. Los restos de cualquier proceso de limpieza / esterilización pueden ser eliminados sobre la base de una capacidad de auto-drenaje del tambor y/o de la cámara de vacío, tal como se ilustra de forma ejemplar en las figuras 2, 3 o por otros medios adecuados.

15 En la etapa 706, se cargan partículas congeladas dentro del tambor 302 del liofilizador 200. Las partículas pueden ser recibidas desde cualquier generador de partículas adaptado para producir partículas congeladas tales como pastillas, gránulos, etc. Una continuidad de las condiciones de cierre hermético como se establecen en la etapa 704 se asegura con preferencia en el volumen del proceso 316 del liofilizador 200. Por ejemplo, el mantenimiento de las condiciones cerradas dentro del volumen del proceso 316 se puede determinar a intervalos de tiempo regulares (por ejemplo desde 1, 2,3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y unidades intermedias de tiempo que incluyen segundos, minutos, horas y días, etc.). La operación de producción 700 se puede interrumpir si se detecta cualquier violación de condiciones cerradas, incluyendo, pero sin estar limitado a operación de apertura involuntaria de las válvulas selladas, secciones de transferencia, etc.

20 En formas de realización preferidas, durante la etapa de carga 706, al menos la porción del volumen del proceso 312 dentro del tambor 302 puede ser controlada con el fin de proporcionar condiciones óptimas para las partículas recibidas allí. Por ejemplo, además de mantener las partículas en un estado congelado, en el caso de un proceso de carga que continúa durante un periodo de tiempo de una generación de partículas en un generador de partículas curso arriba, uno de los requerimientos correspondientes puede comprender prevenir una aglomeración de las partículas recibidas antes del secado.

25 Por consiguiente, la etapa de carga 706 puede comprender generalmente un control activo de la temperatura del volumen del proceso 316 a través de la refrigeración de las paredes 318 y 330 de la cámara de vacío y/o el tambor. Por ejemplo, puesto que las paredes pueden haber sido calentadas hasta temperaturas altas durante la etapa 704 CiP/SiP, con el fin de acortar los tiempos de refrigeración de las mismas, se puede realizar una refrigeración activa de las paredes de la cámara de vacío y/o el tambor antes de iniciar la carga de las partículas. En otro ejemplo, se puede emplear refrigeración activa para reducir los tiempos de refrigeración después de la esterilización desde 6 a 12 horas (o más) hasta 1 hora (o menos). Una refrigeración puede continuar con el fin de proporcionar una temperatura óptima al menos dentro del volumen interno 312 del tambor 302 para recibir las partículas allí y reducir al mínimo su aglomeración.

30 En algunas formas de realización, para proporcionar la refrigeración deseada, las paredes 318 de la cámara de vacío 202 se pueden refrigerar de manera correspondiente. A este respecto, el tambor 302 puede estar equipado con equipo de refrigeración adicional, y el tambor propiamente dicho puede contribuir a la refrigeración. Dependiendo de la cantidad de refrigeración requerida, de los detalles de la configuración del liofilizador y de su régimen de control, la refrigeración activa se puede realizar de manera alternativa por (paredes 330 del) tambor 302, mientras que (las paredes 318 de) la cámara de vacío 202 permanecen pasivas.

35 Como otra medida para proporcionar refrigeración eficiente a las partículas cargadas y/o con el fin de prevenir su aglomeración, la etapa de carga 706 puede comprender proporcionar una rotación del tambor 302. Por ejemplo, el tambor se puede mantener en rotación continua o discontinua y/o puede ser girado constantemente o con velocidades de rotación variables. De acuerdo con un ejemplo, el tambor 302 puede ser girado continuamente con una velocidad constante que es generalmente inferior a la velocidad de rotación durante el secado. Se pueden aplicar uno o más patrones de rotación predeterminados para el tambor, y/o el tambor puede ser girado en respuesta a una determinación de las condiciones del proceso, tales como una carga actual del tambor, humedad (es decir, contenido de vapor de agua), y temperatura dentro de su volumen de proceso 312, 314 y 316, etc.

40 En la etapa 708, las partículas cargadas en el tambor rotatorio son liofilizadas. La cámara de vacío 202 está encargada de proporcionar condiciones cerradas para el producto. La protección de la esterilidad y/o la aplicación de condiciones de contención pueden comprender que la sección de transferencia 208 sea sellada con respecto al generador de partículas curso arriba. Además, el secado por congelación puede comprender que se establezca un vacío que comprende condiciones pre-definidas de baja presión entro del volumen del proceso 314 de la cámara de vacío 202 a través de la acción de la bomba de vacío 207 y puesto que el tambor 302 que transporta las partículas está en comunicación abierta, también lo está la porción interna del tambor 312 del volumen del proceso 316. En formas de realización preferidas, el vapor de agua que se evapora desde las partículas debido a sublimación es extraído fuera de las porciones del volumen 312 y 314 del proceso de comunicación, debido a la acción del

condensador 204 y la bomba de vacío 207.

5 Con el fin de establecer y/o mantener condiciones de proceso deseada durante el secado, además del condensador 204 que extrae el vapor de agua, la bomba de vacío mantiene la presión a un nivel de vacío deseado, etc., además el equipo de calentamiento previsto, por ejemplo, dentro de las paredes 318 de la cámara de vacío 202 y/o las paredes 330 del tambor 302 puede ser controlado para calentar activamente el volumen del proceso 316 incluyendo las partículas que deben secarse para alcanzar temperaturas a un nivel deseado. Dependiendo de talles tales como la carga del tambor 302, la intensidad del proceso de sublimación en curso, etc., puede ser suficiente que, por ejemplo, se calienten solamente las paredes 330 del tambor 302, por ejemplo sólo una superficie interior 444 del mismo. En una forma de realización alternativa, el tambor no está equipado con medios de calentamiento con el fin de limitar la complejidad del diseño del tambor; en este caso solamente la cámara de vacío, por ejemplo una superficie de la pared interior de la misma, puede ser accionada para calentar el volumen del proceso confinado durante la liofilización (y/o pueden proporcionarse todavía otros mecanismos de calentamiento, tales como un calentamiento de microondas). Tal configuración es posible, ya que las porciones del volumen del proceso 312 y 314 interna y externamente al tambor 302 que transporta las partículas están en comunicación entre sí. No obstante, un calentamiento realizado por el tambor puede ser más eficiente para algunas formas de realización con el fin de conseguir una temperatura deseada para las partículas a liofilizar.

20 Durante el secado por congelación, el tambor 302 puede ser girado opcionalmente con el fin de incrementar al máximo la superficie de producto disponible para la liberación directa de vapor de agua dentro del volumen del proceso 312. Para los patrones de rotación que deben aplicarse durante el secado, deben realizarse consideraciones básicamente similares a las descritas anteriormente para la etapa de carga. No obstante, la velocidad de rotación puede mantenerse en algunas formas de realización a una velocidad más alta que en la etapa de carga. En un ejemplo, el tambor se mantiene a una velocidad continua y constante de rotación durante el secado por congelación. En una forma de realización, el liofilizador está provisto con un tambor rotatorio a velocidad variable de acuerdo con la adaptación de una unidad de accionamiento para el tambor y/o un procedimiento de control del mismo, en el que están previstos al menos dos modos de rotación diferentes, a saber, un primer modo de rotación (por ejemplo, continua, lenta) que debe aplicarse durante una carga de partículas, y un segundo modo de rotación (continua, más rápida) que debe aplicarse durante el secado por congelación de las partículas. Todavía en otras formas de realización, el tambor y/o su control están adaptados para proporcionar movimientos de rotación discontinua (arranque y parada) o de velocidad múltiple.

30 En otra forma de realización, la velocidad de rotación es controlada, por ejemplo, de acuerdo con el estado actual del proceso de liofilización. Por ejemplo, cambiando la velocidad de rotación del tambor, la superficie del producto disponible para evaporación directa se puede incrementar o reducir, lo que se contenla, a su vez, para influir en las condiciones del proceso, tales como humedad y temperatura en el volumen del proceso. Como resultado, la velocidad de rotación vuelve a ser un parámetro del proceso disponible opcionalmente para controlar el proceso de liofilización.

40 En la etapa 710, el secado por congelación de las partículas se termina, por ejemplo por que se ha detectado que la humedad de las partículas se ha reducido hasta un nivel deseado. Durante una descarga de las partículas desde el liofilizador, la cámara de vacío 202 continúa siendo responsable del mantenimiento de condiciones cerradas para el producto, o bien hasta que todo el producto a granel ha sido transportado hasta una sección / estación de descarga separada (ver la figura 5) o hasta que las partículas han sido llenadas directamente en los recipientes finales y éstos o bien están sellados dentro de la cámara de vacío o han sido retirados desde la cámara de vacío a través de una puerta en la cámara de sellado separada (ver la figura 6) o aislador.

45 Un control activo de la temperatura puede o no ser requerido en la etapa de descarga, ya que las partículas secas no requieren normalmente refrigeración después del secado. No obstante, después de que ha sido completada la descarga, se puede aplicar un calentamiento con el fin de adaptar las condiciones dentro del volumen del proceso 316 e la cámara de vacío 202 con un medio ambiente, por ejemplo, antes de la retirada de los recipientes llenos (y sellados) fuera de la cámara de vacío 202.

50 En la etapa 712, el proceso 700 ha terminado. Esto puede implicar que no sea ya necesario mantener las condiciones cerradas. El calentamiento activo se puede realizar utilizando equipo de calefacción asociado con la cámara de vacío 202 y/o el tambor 302, por ejemplo con el fin de preparar un proceso de limpieza/esterilización siguiente a escalas de tiempo cortas. Como se pretende que se indique por la flecha 714, después de la limpieza / esterilización, el liofilizador 200 puede estar implicado inmediatamente en la siguiente operación de producción. Adicional o alternativamente, en este tiempo se pueden realizar operaciones de mantenimiento tales como chequeo de la circuitería del sensor y otro equipo de control, etc.

55 De acuerdo con formas de realización particulares de la invención, un liofilizador comprende una carcasa con un tambor rotatorio interno. La carcasa implementada, por ejemplo, como una cámara de vacío, está adaptada para proporcionar condiciones cerradas y, por lo tanto, el liofilizador puede ser accionado para producir un producto estéril en un entorno no-estéril. En algunas formas de realización, el liofilizador puede comprender, además, medios

de carga y descarga totalmente contenidos. Un tubo de carga inclinado puede extenderse opcionalmente entro del tambor para cargar continuamente partículas tales como micro pastillas durante un proceso de generación de partículas, tales como rociado, congelación por pulverización, etc. en el tambor de rotación para mantener el producto allí dentro en movimiento durante la carga / descarga.

5 Las formas de realización del liofilizador como se describen aquí se pueden utilizar de manera ventajosa para secar por congelación, por ejemplo, partículas congeladas estériles que fluyen libremente como producto a granel. El uso de un tambor rotatorio para recibir las partículas permite reducir significativamente los tiempos de secado comparados, por ejemplo, con secadores basados en bandejas y/o basados en viales, ya que con una superficie incrementada del producto se puede acelerar la transferencia de masa y de calor. La transferencia de calor no tiene  
10 que tener lugar a través del producto congelado, y las capas para difusión de vapor de agua son más pequeñas comparadas, por ejemplo, con el secado en viales, en los que se pueden requerir tapones. No se requiere ninguna adaptación a viales / tapones específicos que permitan un paso del vapor, por ejemplo debido a que no se utilizan viales / tapones. Se pueden proporcionar condiciones homogéneas de secado para todo el lote.

15 Se contempla proporcionar superficies de paredes controladas en la temperatura en particular para refrigeración, por ejemplo, para reducir la demanda de medios de refrigeración estériles, tales como nitrógeno líquido estéril o aceite de silicona, contribuyendo de esta manera a la eficiencia de costes del liofilizador y/o un proceso que incluye el liofilizador.

20 El liofilizador puede estar adaptado para CiP/SiP, por ejemplo la carcasa puede ser esterilizable con vapor. La carcasa / cámara de vacío y/o el tambor pueden estar inclinados / inclinables con el fin de soportar el drenaje de líquidos / condensados y/o la descarga del producto. Para descargar el producto, la carcasa / cámara de vacío pueden comprender elementos de guía / descarga para guiar las partículas después de la descarga desde el tambor o bien dentro de un recipiente final o a través de una sección de transferencia que incluye un canal de descarga hasta una sección de descarga separada.

25 Las formas de realización de un liofilizador tal como se describe aquí permiten una operación en un entorno no-estéril para a fabricación de un producto estéril. Esto evita la necesidad de emplear un aislador para consigue condiciones cerradas, lo que implica que los liofilizadores de acuerdo con la invención no están limitados con respecto a los tamaños de aisladores disponibles. Otras ventajas correspondientes incluyen menos requerimientos analíticos. Se pueden reducir considerablemente los costes manteniendo al mismo tiempo la conformidad con los requerimientos de GMP, Buenas Prácticas de Laboratorio ("GLP") y/o Buenas Prácticas Clínicas ("GCP"), y  
30 equivalentes internacionales.

Aunque en formas de realización preferidas, no se requiere(n) aislador(es) para operación cerrada, en formas de realización preferidas un liofilizador de acuerdo con la invención constituye claramente un dispositivo de proceso separado bien definido dedicado a la tarea de secado por congelación en condiciones cerradas, lo que se puede ver en contraste con dispositivos altamente integrados adaptados de manera específica para implementar múltiples  
35 tareas dentro de un dispositivo, por ejemplo generación de partículas y secado. Por ejemplo, si está conectado, por ejemplo, a través de secciones de transferencia como se describe aquí en una línea de proceso, el liofilizador puede estar adaptado para operaciones separadas en condiciones cerradas, incluyendo al menos una de secado por congelación, limpieza del liofilizador y esterilización del liofilizador. El liofilizador de acuerdo con la invención se puede emplear, por lo tanto, de forma flexible y/u optimizar para secado por congelación, si se desea. Las optimizaciones se pueden referir, por ejemplo, a la provisión y diseño de equipo de refrigeración y/o calefacción en asociación con la carcasa / cámara de vacío y/o el tambor.

40 Los productos a liofilizar se pueden basar virtualmente en cualquier formulación que es adecuada también para procesos de secado por congelación convencionales (por ejemplo, del tipo de estantería), por ejemplo anticuerpos monoclonales, otros APIs basados en proteínas (Ingredientes Farmacéuticamente Activos), APIs basados en ADN, células / sustancias de tejidos, vacunas, APIs para formas de dosificación oral sólida tales como APIs con baja solubilidad / biodisponibilidad, formas de dosificación oral sólida rápidamente dispersable como ODTs, tabletas oralmente dispersables, adaptaciones llenada de barra, etc.

45 Las formas de realización de un liofilizador de acuerdo con la invención se pueden emplear para la generación de partículas estériles, liofilizadas y uniformemente calibradas tales como pastillas o micro pastillas como producto a granel. El producto resultante puede fluir libremente, libre de polvo y homogéneo.

Tal producto tiene buenas propiedades de manipulación y podría combinarse fácilmente con otros componentes, donde los componentes pueden ser incompatibles en un estado líquido, o sólo estables durante un corto periodo de tiempo, y no disponibles para secado por congelación continua.

55 Aunque la presente invención ha sido descrita con relación a varias formas de realización de la misma, debe entenderse que esta descripción es solamente para fines ilustrativos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una línea de proceso (500) para la producción de partículas liofilizadas en condiciones cerradas de extremo-a-extremo, comprendiendo la línea de proceso (500) un liofilizador (502) para la producción a granel de partículas liofilizadas en condiciones cerradas, comprendiendo el liofilizador (502) un tambor rotatorio (504) para recibir las partículas congeladas y una cámara de vacío estacionaria (506) que aloja el tambor giratorio (504), en el que para la producción de las partículas en condiciones cerradas
- la cámara de vacío (506) está adaptada para operación cerrada durante el procesamiento de las partículas;
- el tambor (504) está en comunicación abierta con la cámara de vacío (506); y
- 10 está prevista al menos una sección de transferencia (508) para una transferencia del producto entre un dispositivo (512) separado de la línea de proceso (500) y el liofilizador (502), estando adaptados el liofilizador (502) y la sección de transferencia (508) separadamente para operación cerrada, en la que la sección de transferencia (508) comprende una estructura de doble pared (528) que incluye una pared exterior (530) y una pared interior (532) con una superficie de la pared interior (538) controlable en la temperatura.
- 15 2.- La línea de proceso (500) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que está prevista una primera sección de transferencia (508) para una transferencia de producto desde un dispositivo separado (512) para producir partículas congeladas para el liofilizador (502), comprendiendo la primera sección de transferencia (508) un canal de carga que previsto en el tambor abierto (504) sin acoplamiento con él.
- 20 3.- La línea de proceso (500) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que está prevista una segunda sección de transferencia (510) para una transferencia de producto desde el liofilizador (502) hasta un dispositivo (514) separado para descargar las partículas liofilizadas.
- 4.- La línea de proceso (500) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cámara de vacío (506) comprende una superficie de la pared interior (406) controlable en la temperatura.
- 5.- La línea de proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cámara de vacío (506) comprende una carcasa de doble pared.
- 25 6.- La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el tambor (504) comprende una superficie de la pared interior (444) controlable en la temperatura.
- 7.- Un proceso (700) para la producción a granel de partículas liofilizada en condiciones cerradas realizado utilizando una línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo el proceso al menos las siguientes etapas del proceso (706, 708, 710):
- 30 cargar (706) partículas congeladas al tambor (504) del liofilizador (502);
- secar por congelación (708) las partículas en el tambor rotatorio (504) que está en comunicación abierta con la cámara de vacío (506) del liofilizador (502); y
- descargar (710) las partículas desde el liofilizador (502),
- 35 en el que la cámara de vacío (506) del liofilizador (502) es accionada en condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.
- 8.- El proceso (700) de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una etapa de controlar una temperatura de una pared (318, 330) de al menos uno de la cámara de vacío (506) y el tambor (504).

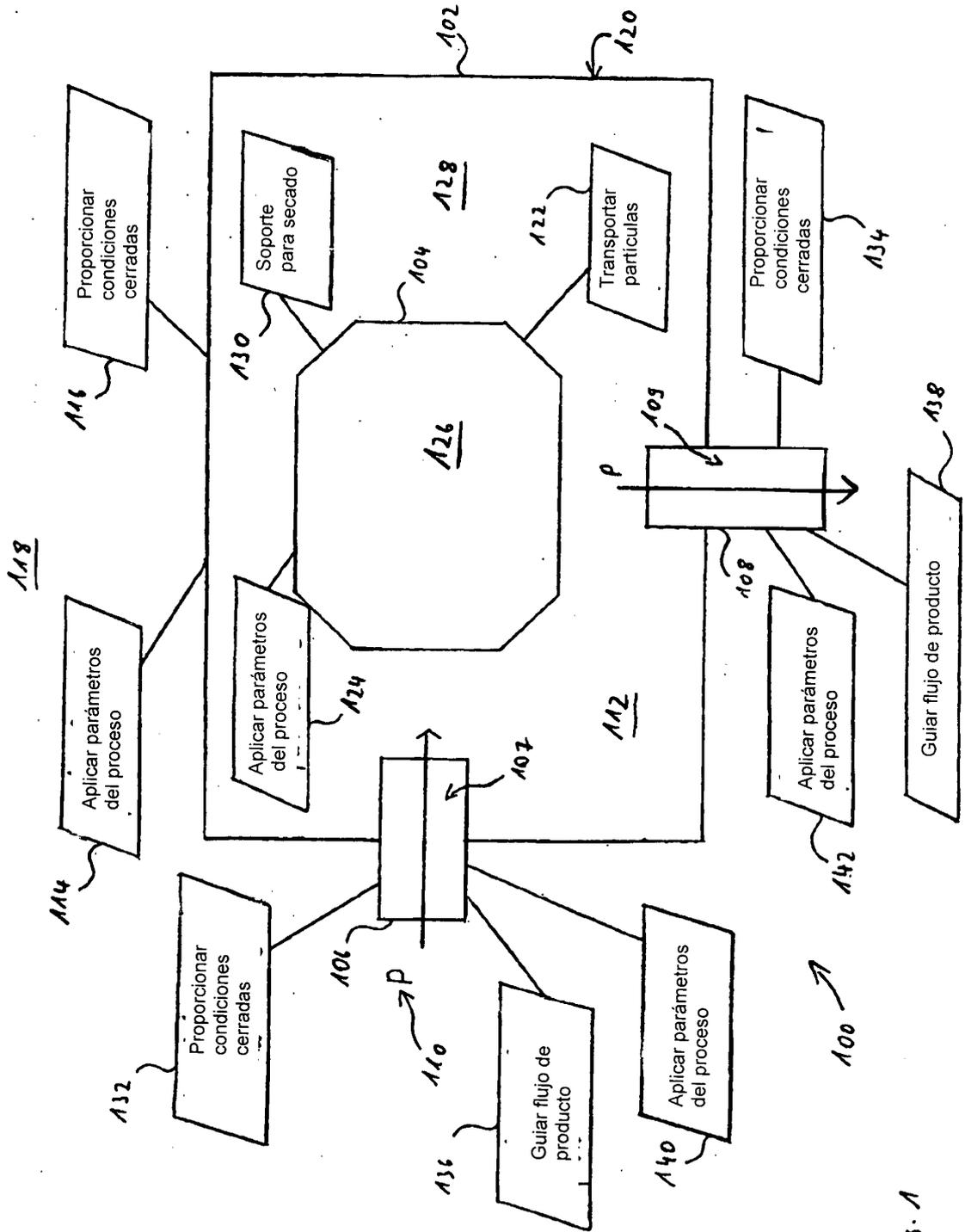


Fig. 1

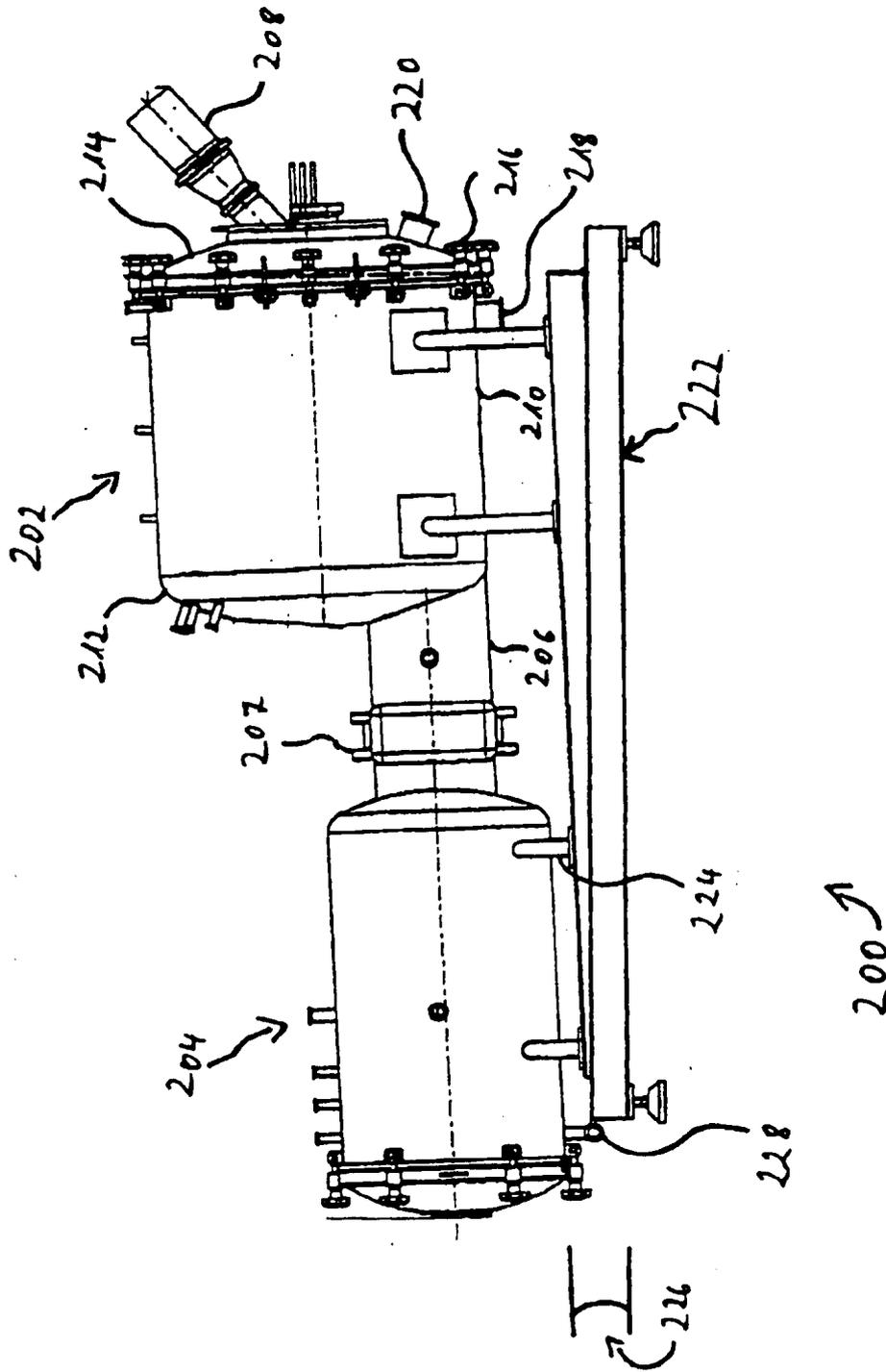


Fig. 2

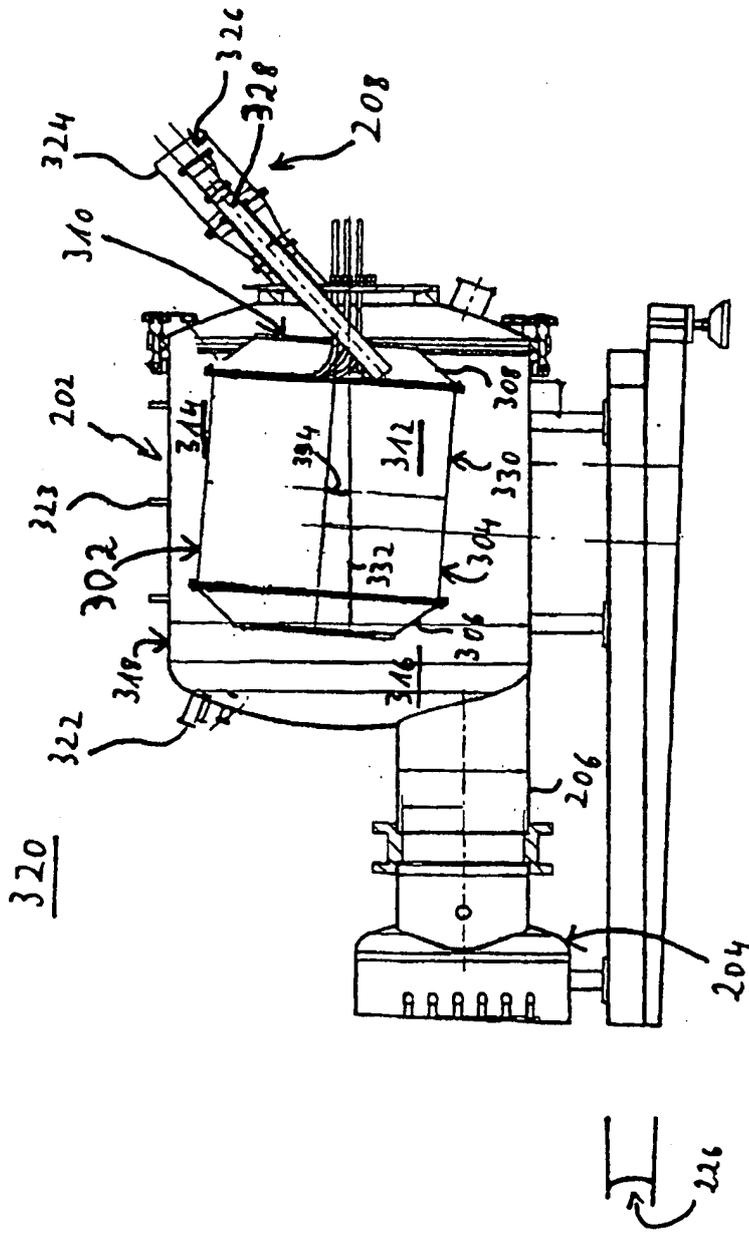


Fig. 3



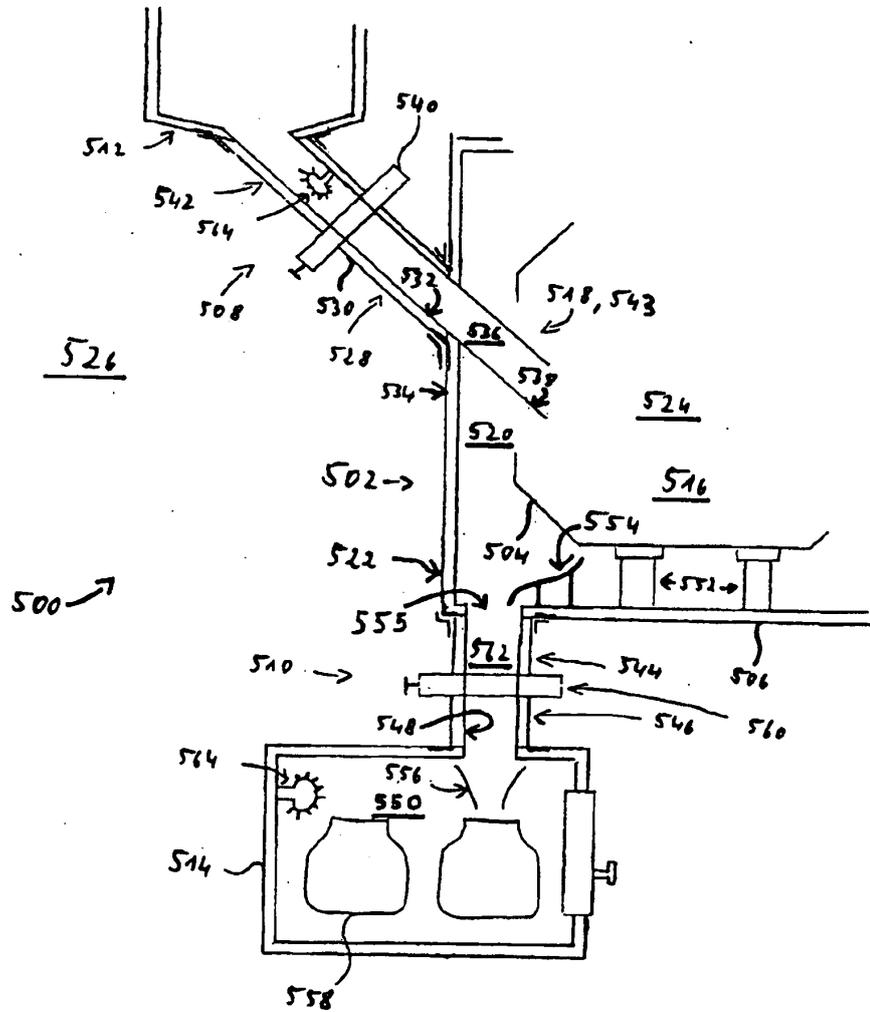


Fig. 5

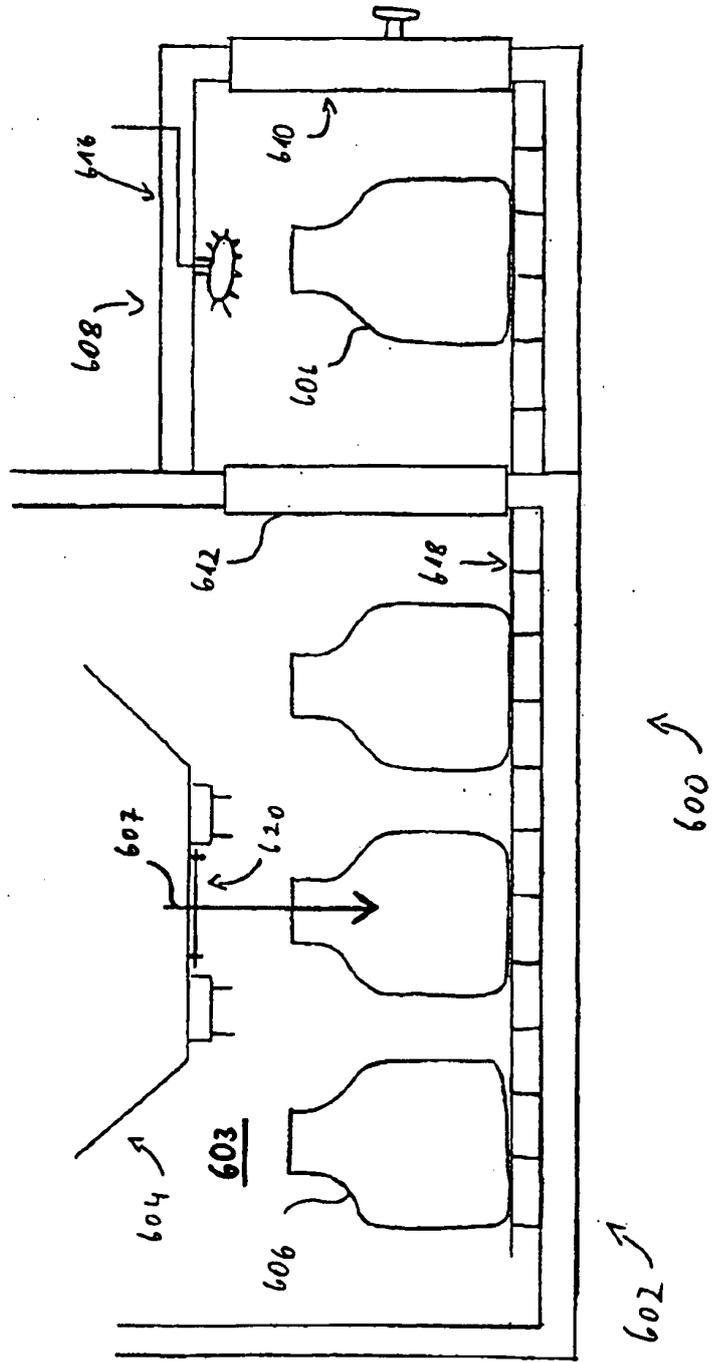


Fig. 6

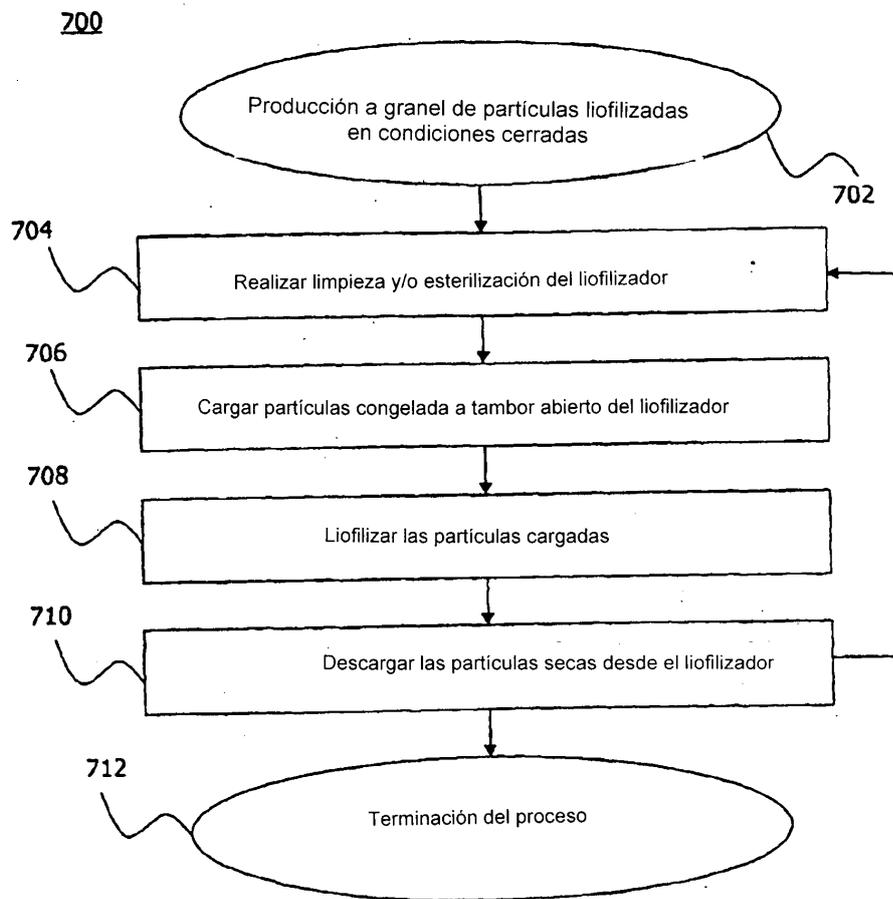


Fig. 7