

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 108**

51 Int. Cl.:

**F26B 3/30** (2006.01)

**F26B 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/004164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12769023 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2764308**

54 Título: **Tambor giratorio con dispositivo de calefacción para liofilizador**

30 Prioridad:

**06.10.2011 EP 11008108**

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

**29.03.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 607 108 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

Tambor giratorio con dispositivo de calefacción para liofilizador

## CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere a un tambor giratorio con un dispositivo de calefacción para calentar partículas que han de ser secadas por congelación en un liofilizador o línea de proceso de secado por congelación, y a un liofilizador que comprende tal tambor giratorio.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El secado por congelación, también conocido como liofilización, es un proceso para secar productos de alta calidad tales como, por ejemplo, productos farmacéuticos, materiales biológicos tales como proteínas, enzimas, microorganismos, y en general cualesquiera materiales sensibles térmicamente y/o sensibles a la hidrólisis. El secado por congelación proporciona el secado de un producto objetivo mediante sublimación de cristales de hielo a vapor de agua, es decir, mediante la transición directa de al menos una parte del contenido de agua del producto desde la fase sólida a la fase gaseosa.

15 Los procesos de secado por congelación en el área farmacéutica pueden ser empleados, por ejemplo, para el secado de fármacos, formulaciones de fármacos, Ingredientes Farmacéuticos Activos ("API"), hormonas, hormonas a base de péptidos, carbohidratos, anticuerpos monoclonales, productos de plasma sanguíneo o derivados de los mismos, composiciones inmunológicas incluyendo vacunas, sustancias terapéuticas, otras inyectables y sustancias en general que de otro modo no serían estables a lo largo de un período de tiempo deseado. Con el fin de que un producto pueda ser almacenado y transportado, el agua (o disolvente) ha de ser eliminada antes de sellar el producto en viales o contenedores para la preservación de esterilidad y/o contención. En el caso de productos farmacéuticos y biológicos, el producto liofilizado puede ser reconstituido posteriormente disolviendo el producto en un medio reconstituyente adecuado (por ejemplo, un diluyente de grado farmacéutico) antes, por ejemplo, de su inyección.

20 Un liofilizador es generalmente entendido como un dispositivo de proceso que puede, por ejemplo, ser empleado en una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas con tamaños, por ejemplo, que oscilan desde micrones ( $\mu\text{m}$ ) a milímetros (mm). El secado por congelación puede ser realizado bajo condiciones de presión arbitrarias, por ejemplo, condiciones de presión atmosférica, pero también puede ser realizado eficientemente (en términos de, por ejemplo, escalas de tiempo de secado) bajo condiciones de vacío, es decir, condiciones de baja presión definidas, con las que el experto está familiarizado.

25 Las partículas pueden ser secadas después de llenar viales o recipientes. Generalmente, sin embargo, la mayor eficiencia de secado se consigue cuando las partículas son secadas como a granel, es decir antes de cualquier operación de llenado. Un enfoque para un liofilizador a granel comprende emplear un tambor giratorio para recibir las partículas y mantenerlas bajo rotación durante al menos parte del proceso de secado por congelación. El tambor giratorio mezcla el producto a granel lo que aumenta el área efectiva disponible para la transferencia de calor y de masa en comparación con un secado de las partículas después de que ellas han sido llenadas en viales o recipientes o como un producto a granel en bandejas estacionarias. Generalmente, el secado a granel basado en un tambor puede conducir eficientemente a condiciones de secado homogéneas para el lote completo.

30 El documento WO 2009/109 550 A1 describe un proceso para estabilizar una composición de vacuna que contiene un adyuvante. El proceso comprende el encapsulado y congelación de una formulación, y el subsiguiente secado por congelación a granel y el llenado en seco del producto en recipientes finales. El liofilizador puede comprender bandejas previamente enfriadas que recogen las partículas congeladas, y que a continuación son cargadas sobre estantes enfriados previamente del liofilizador. Una vez que el liofilizador es enfriado, es extraído un vacío en la cámara de secado por congelación para iniciar la sublimación del agua a partir de los pellets. El secado por tambor giratorio al vacío es propuesto como una alternativa al secado por congelación basado en bandejas.

35 La sublimación del vapor puede además ser promovida por distintas medidas destinadas a establecer o a mantener condiciones óptimas del proceso tales como las que se refieren a la presión, temperatura, humedad, etc. del proceso, en el volumen del proceso. La temperatura óptima del proceso puede ser alcanzada enfriando el volumen del proceso a aproximadamente  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$ , por ejemplo. Sin embargo, la sublimación en curso del volumen del proceso tiende a disminuir la temperatura adicionalmente, lo que conduce a una disminución en la eficiencia del secado. Por ello la temperatura ha de ser mantenida dentro de un intervalo óptimo durante el secado por congelación y se requiere un mecanismo de calefacción correspondiente.

40 El documento DE 196 54 134 C2 describe un dispositivo para secar por congelación productos en un tambor giratorio. El tambor es llenado con el producto a granel. Durante el secado por congelación, se establece un vacío dentro del tambor haciendo girar lentamente el tambor. El vapor liberado por sublimación a partir del producto es extraído del tambor. El tambor puede ser calentado, específicamente, la pared interior del tambor puede ser calentada mediante un medio de calefacción previsto fuera del tambor en un espacio anular entre el tambor y una cámara que aloja el tambor. El enfriamiento es conseguido insertando un medio criogénico en el espacio anular.

Generalmente, la transferencia de calor por intermedio de la pared del tambor tiene varias desventajas. Por ejemplo, hay una tendencia a que las partículas se adhieran (se peguen) a la superficie interior del tambor, por ejemplo, debido al elevado contenido de agua congelada al menos al comienzo del proceso de secado y/o a causa de interacciones electrostáticas de partículas entre sí y/o con el tambor. Las partículas que se pegan a la pared del tambor hacen subir la temperatura de la pared interior. Como resultado, la temperatura máxima de la pared calentada está limitada a un valor donde la calidad del producto no es afectada negativamente, por ejemplo, debido a una fusión parcial o total de las partículas pegadas a ella. Por ello, la pegajosidad del producto ha de ser tenida en cuenta cuando se diseña una línea de proceso. Esto limita generalmente la proposición de transferencia de calor a través de la superficie de la pared interior de un tambor giratorio y consecuentemente alarga el proceso de secado por congelación ya que es difícil mantener la temperatura de secado óptima en ausencia de otros mecanismos de calentamiento.

Se han hecho intentos para evitar el efecto de partículas pegajosas antes mencionado. Se han propuesto diseños que pretenden proporcionar una fuente de calentamiento dentro de un dispositivo de tambor giratorio. En tal diseño, en los documentos US 2 388 917 A o DE 20 2005 021 235 U1, un emisor de radiación infrarroja (IR) está dispuesto dentro del volumen del tambor usualmente rodeado o al menos parcialmente cubierto por un medio de apantallamiento protector o similar. Sin embargo, tal fuente de calentamiento puede afectar negativamente a la calidad del producto. Por ejemplo, las partículas pueden caer fuera de la pared del tambor giratorio atravesar el volumen del tambor y por suerte hacer contacto con el emisor de calor operativo, a pesar de distintos intentos de proporcionar un apantallamiento protector del emisor. Adicional, o alternativamente, el vapor de sublimación extraído fuera del tambor puede transportar partículas a través del volumen del proceso dentro del tambor. Varias de estas partículas una vez en vuelo pueden llegar de manera similar lo bastante cerca o hacer contacto realmente con el emisor de calor operativo. Esto puede conducir a que una fracción del producto se funda parcial o totalmente. Como consecuencia adicional, las partículas fundidas pueden pegarse entre sí (aglomerarse). Aún como otra consecuencia, las partículas fundidas pueden pegarse a las paredes del tambor y/o a la superficie o superficies emisoras, etc. Como resultado, la calidad del producto puede ser afectada negativamente, y pueden ocurrir problemas con el funcionamiento del emisor, y/o pueden ocurrir problemas con los subsiguientes procesos de limpieza y/o esterilización. Además, debido a los diferentes coeficientes de expansión térmica inherentes en los diferentes materiales de construcción típicamente utilizados en los tambores y dispositivos emisores pueden desarrollarse espacios entre componentes. Esto es particularmente un problema cuando los emisores típicos de infrarrojos son utilizados bajo condiciones del proceso al vacío dentro del tambor. Como ejemplos de emisores de infrarrojos conocidos, los documentos US 7 067 770 B1, WO 2010/069438 A1 y US 2 535 268 A proporcionan cada uno un ejemplo de un radiador de infrarrojos en forma de tubo. También, las fuentes de calefacción por infrarrojos son particularmente difíciles de limpiar o esterilizar debido a la mezcla de materiales y al uso de juntas o empaquetaduras entre componentes tales como bridas y tubos de vidrio.

## RESUMEN DEL INVENTO

En vista de lo anterior, un objeto que subyace en la presente invención es proporcionar un tambor giratorio perfeccionado con un dispositivo de calefacción para un liofilizador basado en un tambor giratorio; en particular, se proporciona un tambor giratorio con un dispositivo de calefacción para un liofilizador basado en un tambor giratorio que permite una limpieza y/o esterilización eficientes, por ejemplo, permite la implementación eficiente de conceptos de Limpieza in Situ ("CiP") y/o Esterilización in Situ ("SiP"), y que impide cualquier clase de fuga del dispositivo de calefacción. Por ello, resulta posible establecer y/o mantener una temperatura de proceso óptima durante el secado por congelación de manera más eficiente de lo que es posible con los enfoques convencionales. Además, con un dispositivo de calefacción como se ha descrito, puede conseguirse una mayor entrada de energía durante el secado por congelación que con los enfoques convencionales, así como tiempos de secado más cortos de los que son actualmente obtenibles. Por tanto, puede asegurarse una elevada calidad del producto sin ocurrencia de producto parcial o totalmente fundido (fundido), y puede aumentarse la aplicabilidad del secado por congelación basado en un tambor giratorio.

También se ha descrito un dispositivo de calefacción para calentar partículas que han de ser secadas por congelación en un tambor giratorio de un liofilizador. El dispositivo de calefacción comprende al menos un emisor de radiación para aplicar calor por radiación a las partículas; y un separador en forma de tubo para separar las partículas de al menos el emisor, en que el separador está cerrado integralmente en una extremidad y separa un volumen de emisor que abarca al menos un emisor de un volumen de proceso del tambor dentro del tambor. Aquí, el dispositivo de calefacción está adaptado para sobresalir en el volumen del proceso del tambor de tal modo que la extremidad integralmente cerrada del separador está dispuesta dentro del tambor como una extremidad libre.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el objeto de la invención es conseguido previendo un tambor giratorio con un dispositivo de calefacción para calentar partículas que han de ser secadas por congelación en un liofilizador. El dispositivo de calefacción de acuerdo con la invención comprende al menos un emisor de radiación para aplicar calor por radiación a las partículas; y un separador en forma de tubo para separar las partículas de al menos el emisor, en el que el separador está cerrado integralmente en una extremidad y separa un volumen emisor que abarca al menos el emisor de un volumen de proceso del tambor dentro del tambor. Aquí, el dispositivo de calefacción está adaptado para sobresalir en el volumen de proceso del tambor de tal modo que la extremidad integralmente cerrada del separador está dispuesta dentro del tambor como una extremidad libre, en donde la otra extremidad del separador está cerrada por una brida que cierra herméticamente el volumen del emisor definido dentro del tubo contra el volumen de proceso del tambor.

Las partículas pueden comprender gránulos o pellets, en los que el término "pellets" puede referirse predominantemente a partículas esféricas o redondas, mientras el término "gránulos" puede referirse a partículas formadas irregularmente de manera dominante. En realizaciones particulares, las partículas que han de ser secadas por congelación comprenden micro-partículas, tales como micro-pellets o micro-gránulos, es decir, partículas con tamaños del orden del micrómetro. De acuerdo con un ejemplo específico, las partículas que han de ser secadas por congelación comprenden esencialmente micro-pellets redondos con un valor medio para los diámetros de los mismos seleccionado desde dentro del intervalo de aproximadamente 200 a 800  $\mu\text{m}$ , preferiblemente a 1500  $\mu\text{m}$ , por ejemplo con una distribución de tamaño de partículas estrecha de aproximadamente  $\pm 50 \mu\text{m}$  alrededor del valor seleccionado.

Como se ha utilizado generalmente aquí, el término "a granel" se refiere a un sistema o agregación de partículas que hacen contacto entre sí, es decir, el sistema comprende múltiples partículas, micro-partículas, pellets y/o micro-pellets. Por ejemplo, el término "a granel" puede referirse a una cantidad suelta de pellets que constituyen al menos una parte de un flujo del producto, por ejemplo, un lote de un producto que ha de ser secado por congelación en un liofilizador, en el que el a granel es perdido en el sentido de que no es llenado en viales, contenedores u otros recipientes para transportar las partículas/pellets dentro del liofilizador. Una definición similar sigue siendo cierta para el uso del "a granel" sustantivo o adjetivo. Consecuentemente, un material a granel como es denominado en este documento se referirá normalmente a una cantidad de partículas que exceden de una sola dosis destinada a un solo paciente. De acuerdo con una realización ejemplar, una ejecución de producción puede comprender una producción de material a granel suficiente para llenar uno o más Contenedores Intermedios a Granel ("IBC").

Generalmente, un liofilizador se entiende como un dispositivo de proceso que proporciona un volumen de proceso, dentro del cual las condiciones del proceso tales como presión, temperatura, humedad (por ejemplo, contenido de vapor, a menudo vapor de agua, más generalmente vapor de cualquier disolvente sublimador), etc., pueden ser controladas para conseguir valores deseados para un proceso de secado por congelación a lo largo de un periodo de tiempo prescrito, por ejemplo, una ejecución de producción en una línea de proceso. El término "condiciones de proceso" está destinado a referirse a temperatura, presión, humedad, rotación del tambor, etc., en el volumen de proceso (preferiblemente cerca de/en contacto con el producto), en el que un control de proceso puede comprender controlar o impulsar tales condiciones de proceso dentro del volumen de proceso de acuerdo con un régimen de proceso deseado, por ejemplo, de acuerdo con una secuencia de tiempo de un perfil de temperatura y/o un perfil de presión deseado. "Condiciones cerradas", ha de entenderse como que comprenden condiciones estériles y/o condiciones de contención, están también sujetas a control de proceso, sin embargo, estas condiciones ocasionalmente son descritas de manera explícita y separada de las otras condiciones de proceso indicadas anteriormente en este documento.

El liofilizador puede estar adaptado para proporcionar una operación en condiciones cerradas, es decir, esterilidad y/o contención. Los términos "esterilidad" ("condiciones estériles") y "contención" ("condiciones contenidas") han de ser entendidos como requeridos por las exigencias normativas aplicables para cualquier caso específico. Por ejemplo, "esterilidad" y/o "contención" pueden entenderse como definidos de acuerdo con las exigencias de una Buena Práctica de Fabricación ("GMP"). Generalmente, una producción en condiciones estériles puede significar que no hay contaminación (en particular preferiblemente no hay contaminación microbiana) procedente de un entorno que puede alcanzar al producto. Una producción bajo contención puede significar que ni el producto, ni sus elementos, excipientes, etc., pueden dejar el volumen de proceso y alcanzar el medio ambiente.

Un tambor giratorio de acuerdo con la invención puede tener cualquier forma adecuada para secar por congelación material a granel. Como ejemplo pero solo como ejemplo, el tambor giratorio comprende una sección principal para llevar las partículas que está terminada en ambas extremidades por secciones de terminación tales como placas o bridas frontal y posterior, por ejemplo. La sección principal puede, por ejemplo, ser de forma cilíndrica, pero puede también tener la forma de un cono, múltiples conos, etc. Realizaciones de tambores giratorios pueden ser simétricas axialmente con referencia a un eje de rotación y/o de simetría. Sin embargo, también pueden contemplarse desviaciones de la simetría pura y pueden también comprender, por ejemplo, una sección transversal del tambor corrugada y/o rasgada. Realizaciones particulares del tambor giratorio pueden comprender aberturas en la placa frontal y/o posterior para extraer el vapor de sublimación, comunicar condiciones del proceso tales como presión y temperatura entre un volumen de proceso interior y exterior, etc.

Realizaciones de liofilizadores para soportar un secado por congelación del producto a granel en un tambor pueden comprender: 1) una cámara de alojamiento para alojar el tambor; 2) un soporte para soportar una rotación del tambor, por ejemplo, que incluye un accionamiento; y/o 3) equipo para establecer condiciones del proceso al menos dentro del tambor tales como el equipo de refrigeración y calefacción. El equipo de calefacción comprende una o más realizaciones de dispositivos de calefacción como se ha descrito en este documento y/o como es generalmente conocido.

En algunas realizaciones, el tambor giratorio puede ser adaptado para utilizar dentro de una cámara de alojamiento implementada como una cámara de vacío del liofilizador. La cámara de vacío puede comprender una pared de confinamiento que proporcionan un cierre hermético, es decir, separación o aislamiento hermético del volumen de proceso confinado de un entorno, definiendo por ello el volumen de proceso. El tambor puede estar dispuesto totalmente dentro del volumen de proceso.

De acuerdo con distintas realizaciones, el tambor está generalmente abierto, es decir una parte del volumen de proceso

interno al tambor puede estar en comunicación abierta con una parte del volumen de proceso externo al tambor. Condiciones del proceso tales como presión, temperatura, y/o humedad tenderán a igualarse entre las partes del volumen de proceso interior y exterior. Por ello, el tambor no necesita estar limitado a formas particulares conocidas por ejemplo para recipientes de presión (exceso). Por ejemplo, la placa frontal y/o la placa posterior pueden ser de forma generalmente a modo de cono o de cúpula, por ejemplo, puede estar formada como una cúpula o cono en forma de plato, o puede ser de cualquier otra forma apropiada para una aplicación particular.

De acuerdo con distintas realizaciones, por ejemplo, la placa frontal comprende una abertura de carga para cargar y descargar opcionalmente las partículas. Adicional, o alternativamente, la placa posterior puede estar implicada en la carga y/o descarga. En un ejemplo, la carga puede ser conseguida mediante una o más aberturas en la placa frontal, y la descarga puede ser conseguida mediante una o más aberturas en la placa posterior.

De acuerdo con distintas realizaciones, el emisor de radiación comprende una o más hélices o serpentines helicoidales radiantes (serpentines de calefacción, hélices de calefacción) protegidos dentro de tubos tales como tubos individuales, tubos dobles, etc. El emisor puede estar adaptado para emitir radiación en un rango infrarrojo. Por ejemplo, la longitud de onda de la radiación emitida puede tener un máximo en un rango del micrón, tal como seleccionado de un rango de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a 3,0  $\mu\text{m}$ , de modo preferible aproximadamente de 0,7  $\mu\text{m}$  a 2,7  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde aproximadamente 1,0  $\mu\text{m}$  a 2,0  $\mu\text{m}$ . Un tubo emisor puede estar cubierto parcialmente con un medio reflectante tal como un revestimiento de oro aplicado a una sección o parte del tubo. Tal medio reflectante puede estar adaptado para dirigir la radiación emitida principalmente en un intervalo angular particular. Por ejemplo, un emisor puede estar dispuesto para emitir preferiblemente radiación hacia el producto, de tal modo que pueda ser irradiada menos energía hacia partes de la superficie interior del tambor no cubiertas por el producto.

El emisor de radiación puede ser controlado mediante circuitos de control externo del proceso para controlar, por ejemplo, una operación del liofilizador. Por ejemplo, los circuitos de control del proceso para accionar un proceso pueden estar adaptados para controlar uno o más medios de calefacción incluyendo una o más realizaciones de un dispositivo de calefacción como se ha descrito en este documento. El control del proceso puede comprender en particular controlar de manera permanente una alimentación de corriente del emisor de radiación en respuesta a la detección de condiciones del proceso tales como una temperatura dentro del volumen de proceso y/o del producto, para optimizar una temperatura dentro del volumen del proceso/de las partículas. El emisor puede ser hecho funcionar bajo demanda, por ejemplo, si se detecta que una temperatura en el volumen de proceso y/o del producto del proceso disminuye por debajo de un valor de umbral, y/o si se detecta que una presión en el volumen de proceso aumenta por encima de un valor de umbral. Esto puede dar como resultado que el emisor sea hecho funcionar, por ejemplo, a intervalos irregulares. Realizaciones de emisores de radiación que están adaptadas para emisión variable (regulable) pueden ser hechas funcionar permanentemente durante partes del proceso de secado por congelación, con una intensidad de emisión variable.

De acuerdo con un ejemplo, un emisor regulable será activado a una baja intensidad poco tiempo después de un comienzo de un proceso de secado por congelación, a continuación la intensidad (potencia) aumentará en respuesta a la sublimación que se produce, y alcanzará una estabilidad o valor máximo que ha de ser continuado durante escalas de tiempo mayores hasta que el proceso de secado haya terminado. Dependiendo de la configuración del liofilizador y del emisor, la potencia de emisión máxima puede venir dada por la potencia máxima del emisor (es decir las escalas de tiempo del secado estarían limitadas por la energía térmica que puede ser proporcionada por el emisor) o puede ser determinada por otros parámetros del proceso, tales como la capacidad de eliminar el vapor de sublimación del volumen de proceso.

De acuerdo con distintas realizaciones, un dispositivo de calefacción comprende uno o más emisores de radiación, en los que al menos uno de los uno o más emisores tienen un modo de operación única ("encendido"), o su potencia de emisión puede ser ajustable de manera continua, con una potencia máxima de aproximadamente 100 vatios (W), o 300 W, o 500 W, o 1000 W, o 1500 W, o 3000 W o más. De acuerdo con una realización específica, el dispositivo de calefacción comprende un único emisor con una potencia máxima de 1500 W. Para un liofilizador dado que emplea el dispositivo de calefacción como la única fuente de calefacción durante la liofilización, un lote de producto a granel pueden necesitar un tiempo de secado de unas seis horas. En otras realizaciones, son también contemplados específicamente otros períodos de tiempo de secado más largos y cortos. Típicamente, el emisor será activado por los circuitos de control del proceso aproximadamente 5 minutos después del comienzo de la liofilización con una pequeña potencia de emisión de 150 W. La potencia de emisión aumentará de manera continua entonces hasta, aproximadamente 1 hora después del comienzo del proceso, cuando se ha alcanzado una potencia máxima de aproximadamente 1500 W. El emisor puede continuar emitiendo con potencia total (y/o potencia intermitente) durante las (5) horas restantes hasta el final del proceso.

De acuerdo con distintas realizaciones del dispositivo de calefacción de acuerdo con la invención, el separador puede ser al menos en parte transmisor para que la radiación del emisor entre en el volumen de proceso del tambor. Por ejemplo, el separador puede comprender materiales transmisores tales como vidrio, vidrio de cuarzo, vidrio de sílice, vidrios cerámicos y similares. Aunque también pueden ser utilizados otros materiales transparentes, el vidrio puede ser preferido por ejemplo debido a que puede contribuir a la estabilidad mecánica del dispositivo de calefacción y/o puede ser resistente a elevadas temperaturas que ocurren con un funcionamiento del emisor de radiación. Adicional, o alternativamente, un vidrio o material del tipo de vidrio puede ofrecer beneficios sobre, por ejemplo, materiales a modo de

5 malla o de tipo tejido con respecto a la limpieza y/o esterilización.

De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el separador separa el volumen del emisor del volumen de proceso dentro del tambor. "Separar" es entendido en este documento como aislar, excluir, o segregar el volumen del emisor del volumen de proceso o fuera del volumen del proceso. De acuerdo con una realización ejemplar específica, el separador comprende un tubo que está destinado a aceptar o recibir el emisor y aísla, excluye o segrega el emisor en el volumen del emisor formado por el tubo del volumen de proceso dentro del tubo.

De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, el volumen del emisor puede ser alargado, por ejemplo, según se requiere con el fin de recibir uno o más emisores alargados, por ejemplo, en forma de tubo. El volumen del emisor alargado puede estar cerrado en al menos una extremidad. Por ejemplo el separador puede comprender un tubo que sobresale desde una placa frontal o posterior del tambor al volumen de proceso del tambor. Tal tubo puede estar totalmente cerrado en el interior del tambor, es decir, el volumen de proceso del tambor puede o no abrirse a un exterior del tambor. Se han contemplado distintas realizaciones de la invención en las que el volumen del emisor está cerrado con respecto al volumen de proceso del tambor, pero está abierto hacia un exterior del tambor. Por ejemplo, un volumen de emisor alargado, por ejemplo, formado por un separador a modo de tubo como un ejemplo explicativo, puede conectarse tanto a las placas o bridas frontal y posterior de un tambor y puede abrirse a su través a un exterior del tambor en ambos lados del mismo.

De acuerdo con otras realizaciones, el volumen del emisor puede estar cerrado con respecto a un interior del tambor y/o un exterior del tambor. De acuerdo con realizaciones particulares, el volumen del emisor puede estar separado herméticamente del volumen de proceso del tambor, de tal modo que ni las partículas, ni otras sustancias sólidas, líquidas, o gaseosas pueden entrar en el volumen de proceso del tambor desde el volumen del emisor y/o entrar en el volumen del emisor desde el volumen de proceso del tambor. Ha de observarse que "separar" el volumen del emisor y el volumen de proceso del tambor entre si no implica necesariamente "separar herméticamente". Por ejemplo, el volumen del emisor puede estar separado del volumen de proceso por una malla, un tejido, o estructura similar que puede separar de manera fiable las partículas del emisor, pero permitir el paso de otras sustancias.

Ha de observarse, sin embargo, que estructuras a modo de malla o de tejido, tales como estructuras tejidas, incluso si pueden resistir las temperaturas elevadas del emisor, pueden plantear problemas con respecto a una limpieza del separador y/o del emisor de radiación. Un medio de limpieza, cualesquiera contaminantes, así como condensados de esterilización del vapor, y similares han de pasar de manera fiable a través de las aberturas de la malla/tejido (en una o ambas direcciones), lo que puede ser difícil cuando éstas aberturas han de ser lo bastante pequeñas para mantener las partículas (del tamaño del micrón) en el volumen de proceso del tambor.

Realizaciones de componentes del separador simplemente cerradas, es decir, sin una estructura o textura a modo de malla, tales como componentes hechos de vidrio, por ejemplo, pueden separar o excluir no solamente las partículas, sino también otras sustancias sólidas, líquidas y/o gaseosas del emisor, tal como, por ejemplo, un medio de limpieza, un medio de esterilización, etc. En caso de que el volumen del emisor esté separado herméticamente del volumen de proceso del tambor, está implicado adicionalmente que pueden establecerse y mantenerse condiciones cerradas (condiciones de esterilidad y/o condiciones de contención) en el volumen de proceso del tambor, mientras que el volumen del emisor puede ser desacoplado totalmente de tales condiciones. Por ejemplo, mientras en el volumen de proceso del tambor pueden aplicarse condiciones de vacío durante el secado por congelación y/o pueden aplicarse condiciones de presión en exceso durante la limpieza/esterilización, pueden aplicarse condiciones atmosféricas en el volumen del emisor. Consecuentemente, de acuerdo con realizaciones específicas, la separación hermética puede contribuir a preservar la esterilidad en el volumen de proceso, en las que el volumen de proceso comprende el volumen de proceso del tambor y puede comprender otras partes del volumen de proceso exteriores al tambor.

La separación hermética puede ser proporcionada por al menos una de las condiciones de presión de vacío y de las condiciones de presión en exceso en el volumen de proceso del tambor. En particular a este respecto, el separador ha de estar diseñado consecuentemente con suficiente estabilidad mecánica. Esto puede referirse a grosores de pared de componentes del separador tales como tubos, paneles, rebanadas, por secciones transmisoras similares y/o a la selección de materiales de construcción. En casos en que el volumen del emisor se ha dicho que está "cerrado", esto pretende significar que el separador encierra el emisor por todos lados. En casos en los que el volumen del emisor está totalmente desacoplado por separación hermética del volumen de proceso (tambor), no solamente condiciones de presión, sino también condiciones de temperatura (y condiciones de humedad, etc.) pueden ser controladas independientemente para el volumen del emisor y para el volumen de proceso. Por ejemplo, el control independiente del volumen del emisor puede comprender el enfriamiento de una atmósfera en el volumen del emisor con el fin de minimizar el transporte de calor resultante del funcionamiento del emisor en el volumen de proceso.

El dispositivo de calefacción puede estar conectado al tambor, y puede por ejemplo estar montado en una o en ambas de las placas o bridas frontal y posterior del tambor, por ejemplo, de una manera concéntrica, preferiblemente a igual distancia del producto, y/o múltiples dispositivos de calefacción/separadores pueden estar montados de una manera simétrica alrededor de un eje de simetría/rotación del tambor. De acuerdo con otras realizaciones, el dispositivo de calefacción está soportado de manera independiente del tambor, por ejemplo de tal modo que está previsto un soporte para soportar un posicionamiento fijo o variable del dispositivo de calefacción dentro del volumen de proceso del tambor.

5 Esto puede incluir un soporte previsto en combinación con un soporte giratorio del tambor, en el que el dispositivo de calefacción está adaptado para ser mantenido giratorio dentro del volumen de proceso del tambor. De acuerdo con una realización, un soporte está montado, por ejemplo, en una cámara de alojamiento que aloja el tambor. Un posicionamiento variable del dispositivo de calefacción permite posicionar el dispositivo selectivamente para irradiar el producto, lo que puede incluir que el dispositivo ha de ser posicionado de nuevo de acuerdo con un sentido de rotación del tambor, una velocidad de rotación, un nivel de llenado del producto, y similares.

10 De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, el separador comprende un tubo, en particular un tubo de vidrio. El vidrio, por ejemplo, vidrio de cuarzo, vidrio de sílice y similares, tiene una elevada transmisibilidad, es decir tiene una tasa de transmisión elevada de la radiación del emisor al volumen de proceso, que puede ser del orden de más del 80%, preferiblemente más del 90%, de modo particular preferiblemente más del 95%. Al mismo tiempo, el vidrio puede contribuir a la estabilidad mecánica del dispositivo de calefacción, de tal modo que otros componentes estructurales, tales como, por ejemplo, estructuras de soporte, montajes, portadores o zócalos o bases para el tubo, puede ser ahorrados y/o reducidos.

15 Ha de observarse que los materiales de los que está hecho el dispositivo de calefacción al menos con respecto a las partes que miran al volumen de proceso (por ejemplo, el separador o componentes del mismo) han de resistir los diferentes regímenes del proceso que puede ser ejecutado en el volumen del proceso. Por ejemplo, en caso de que el dispositivo de calefacción esté situado permanentemente dentro del tambor, por ejemplo, materiales del separador han de resistir temperaturas que oscilan desde, por ejemplo, -60° C durante un secado por congelación a +125° C durante, por ejemplo, esterilización al vapor. El vidrio o materiales tipo vidrio son preferidos a este respecto, por ejemplo, tipos de  
20 vidrio con coeficientes de expansión térmica pequeños o incluso despreciables están disponibles como componentes para que el separador resista la diferencia de temperatura del orden de aproximadamente 200 Kelvin.

25 Con respecto a las exigencias relacionadas con la presión, los componentes del dispositivo de calefacción tales como, por ejemplo, un separador que forma un volumen de emisor herméticamente cerrada, pueden tener que resistir las condiciones de vacío del lado del volumen de proceso durante el secado por congelación, lo que puede implicar presiones tan bajas como de aproximadamente 10 milibares (mbar), o 1 mbar, o 500 microbar (µbar), o 1 µbar, y también pueden tener que resistir presiones en exceso durante, por ejemplo, la esterilización por vapor, lo que puede implicar presiones tan altas como de aproximadamente 2 bar, 3 bar, o 5 bar. No puede ser requerida una presión en exceso si, por ejemplo, la esterilización es realizada basándose en peróxido de hidrógeno en lugar de basarse en vapor.

30 De acuerdo con realizaciones particulares, el tubo puede estar hecho completamente de un solo material tal como vidrio, lo que minimiza las exigencias de sellado para sellar el volumen del emisor y el volumen de proceso entre sí. En otras realizaciones, un tubo u otro componente separador pueden estar hechos a partir de múltiples materiales. Por ejemplo, un tubo metálico puede comprender una o más ventanas hechas de un material de vidrio. Entonces puede requerirse sellar con material de sellado apropiado en áreas en las que los materiales diferentes están en contacto, por ejemplo, con el fin de preservar condiciones cerradas dentro del volumen de proceso del tambor.

35 De acuerdo con distintas realizaciones, una o más secciones del tubo separador pueden tener una sección transversal o forma circular u ovalada. Otras realizaciones y/o secciones pueden tener una forma diferente, tal como, por ejemplo, una forma triangular, cuadrada, rectangular, etc. La forma puede adicional, o alternativamente, comprender un perímetro curvado por segmentos. Se ha observado, sin embargo, que una forma de tubo (ligeramente) ovalada o circular proporciona una estabilidad optimizada del tubo. Formas que difieren sustancialmente de un perímetro circular pueden  
40 requerir un grosor de pared incrementado para una estabilidad similar. En el caso de un tubo o tubos de vidrio, un grosor de pared incrementado puede influir negativamente sobre las capacidades de transmisión (transmisibilidad) del tubo y aumentar el peso total del dispositivo de calefacción.

45 Una sección transversal del tubo puede mostrar una variación circunferencial en el grosor de pared. De acuerdo con una realización ejemplar, un tubo de vidrio tiene un grosor mayor en una parte superior del tubo y un grosor menor en una parte inferior del tubo. Esta realización puede proporcionar estabilidad mecánica y al mismo tiempo capacidades de transmisión optimizadas para radiación emitida hacia abajo en el volumen de proceso, es decir, incidente sobre el producto.

50 En otras realizaciones, el dispositivo de calefacción comprende además un mecanismo de refrigeración para enfriar al menos partes o componentes del dispositivo de calefacción y en particular para enfriar una superficie del dispositivo de calefacción que mira al volumen de proceso del tambor. Por ejemplo, un mecanismo de refrigeración puede tener el propósito de enfriar un tubo de vidrio del dispositivo de calefacción de tal modo que durante una operación del emisor una superficie del tubo que mira al tambor es mantenida a temperaturas inferiores, por ejemplo, una temperatura de fusión de las partículas que han de ser secadas por calor o es mantenida a una temperatura actual media del producto en el tambor, o es mantenida a una temperatura óptima para el proceso de secado por congelación. De acuerdo con  
55 realizaciones específicas, una temperatura de una superficie del dispositivo de calefacción que mira al volumen de proceso es controlada, basándose en el mecanismo de refrigeración para que esté a +30 °C, o +10 °C, o -10 °C, o -40 °C, o -60 °C. La superficie que mira el volumen de proceso puede ser enfriada a temperaturas según sea requerido para el producto (composición, temperatura de fusión, etc.).

El mecanismo de refrigeración puede comprender un volumen de refrigeración para transportar a su través un medio de refrigeración. El volumen de refrigeración puede comprender una parte en forma de tubo o de tubería del dispositivo de calefacción, más específicamente del separador. Por ejemplo, el volumen de refrigeración puede comprender uno o más tubos de refrigeración que se extienden a través del volumen del emisor. En una realización, un primer tubo está previsto para transportar un medio de refrigeración en dirección hacia adelante, y un segundo tubo está previsto para transportar el medio de refrigeración en dirección hacia atrás. Adicional, o alternativamente, un tubo en forma de U puede estar previsto en el volumen de emisor con propósitos de refrigeración.

En realizaciones particulares, el volumen de refrigeración puede comprender el volumen del emisor. Por ejemplo, en caso de que el separador comprenda un tubo para recibir o envolver el emisor, el interior del tubo puede al mismo tiempo ser utilizado para eliminar el calor operativo del emisor y enfriar por ello el emisor y el tubo.

De acuerdo con distintas realizaciones, el separador puede comprender además del volumen del emisor un volumen de aislamiento para aislar el volumen del emisor y el volumen de proceso del tambor entre sí. De acuerdo con distintas realizaciones, un volumen de aislamiento puede proporcionar un aislamiento pasivo. En una realización específica, un volumen de aislamiento pasivo comprende un volumen cerrado que es evacuado con el fin de proporcionar las propiedades de aislamiento requeridas. De acuerdo con otras realizaciones, un volumen de aislamiento puede proporcionar un aislamiento activo. Realizaciones ejemplares a este respecto comprenden volúmenes vacíos de cualquier emisor, y sometidos a una refrigeración activa por medio de un medio de refrigeración, es decir, un volumen de aislamiento activo puede ser considerado un volumen de refrigeración que no incluye un emisor.

De acuerdo con distintas realizaciones, el dispositivo de calefacción comprende un medio de desviación previsto dentro del separador para dirigir el calor de radiación generado por el emisor. Los medios de desviación pueden estar previstos, por ejemplo, en forma de una estructura a modo de tejado con propiedades resistentes al calor, reflejando por ello el calor generado por el emisor, preferiblemente en una dirección hacia el material que ha de ser secado por congelación. En este documento, los medios de desviación están cubriendo al menos parcialmente el emisor o los múltiples emisores. Por ejemplo, dos emisores pueden estar previstos dentro del separador, como mucho en una disposición adyacente, proporcionando por tanto una fuente generadora de calor más unificada. Preferiblemente, los dos emisores están previstos en forma de una disposición simétrica especular, es decir una disposición en la que cada emisor es una imagen especular del otro emisor. Con el fin de desviar el calor de una manera suficiente en el caso de tal disposición de dos emisores, es preferible que cada flanco de los medios de desviación a modo de tejado esté dispuesto paralelo a su emisor opuesto, formando sustancialmente por ello los dos flancos de los medios de desviación y los dos emisores una disposición rectangular.

De acuerdo con realizaciones particulares, el separador comprende un tubo que incluye dos (o más) sub-tubos que se extienden al menos a modo de sección en paralelo a lo largo de la longitud del tubo. En una realización específica, un tubo está separado a lo largo de su longitud por una pared interior sub-divisora en un sub-volumen o sub-tubo superior y en un sub-volumen o sub-tubo inferior, en donde el emisor puede ser aceptado, por ejemplo, en el sub-volumen inferior. Un medio de refrigeración puede ser transportado, por ejemplo, en una dirección hacia adelante en el sub-volumen inferior y en una dirección hacia atrás en el sub-volumen superior (es decir, ambos volúmenes son "volúmenes de refrigeración"). En otra realización, o en un modo operativo diferente, un medio de refrigeración es transportado solamente mediante el sub-volumen inferior, mientras no fluye medio de refrigeración a través del sub-volumen superior y no se aplica ningún otro mecanismo de refrigeración activo al sub-volumen superior. El sub-volumen superior puede estar a presión atmosférica, o puede ser evacuado o en condiciones de baja presión para conseguir mejores capacidades de aislamiento (es decir, el sub-volumen inferior funciona como un "volumen de refrigeración" y el sub-volumen superior funciona como un "volumen de aislamiento").

Aún en otras realizaciones, un tubo interior puede ser envuelto, al menos parcialmente, por un tubo exterior. Por ejemplo, el volumen del emisor puede ser definido por el tubo interior, es decir, el emisor de radiación es recibido en el tubo interior, mientras que el volumen de aislamiento es definido como el espacio entre el tubo interior y el exterior. Por ejemplo, el volumen de aislamiento puede comprender un espacio anular en caso de tubos interior y exterior concéntricos. El volumen de aislamiento puede ser evacuado para aislar el volumen de proceso del tambor contra las temperaturas operativas altas del emisor de radiación. En una realización, un medio de refrigeración es transportado a través del volumen de aislamiento.

Se han contemplado combinaciones de realizaciones. Por ejemplo, un espacio anular entre un tubo interior y exterior para que funcione como un volumen de aislamiento puede estar subdividido en una mitad superior y una mitad inferior, por ejemplo, en donde un medio de refrigeración puede ser transportado a través de la mitad inferior en una dirección hacia adelante y a través de la mitad superior en una dirección hacia atrás. De acuerdo con otras realizaciones, un tubo, por ejemplo, un tubo de vidrio, puede tener una pluralidad de tubos (capilares) integrados dentro de una pared del tubo, en donde un medio de refrigeración es transportado a lo largo de uno o más de los tubos capilares en dirección hacia adelante y/o hacia atrás para enfriar la superficie del tubo que mira al volumen de proceso. El volumen del emisor en el interior del tubo de vidrio puede o no estar sujeto a un mecanismo de refrigeración adicional. En realizaciones particulares, el mecanismo de refrigeración adicional puede ser activado o desactivado de manera preferible automáticamente en respuesta a la detección de las exigencias de refrigeración correspondientes.

- 5 De acuerdo con distintas realizaciones en medio de refrigeración puede comprender aire, nitrógeno, y/o en general cualesquiera medios, que sea/sean preferiblemente no inflamables en vista de las temperaturas potencialmente elevadas del emisor en funcionamiento. En caso de que un medio de refrigeración no esté en contacto directo con el emisor, por ejemplo, sea transportado mediante una parte del volumen de refrigeración distinto del volumen del emisor, la exigencia de un medio de refrigeración no inflamable puede ser menos estricta. Adicional, o alternativamente, un medio de refrigeración líquido podría ser considerado, que puede ser transportado mediante, por ejemplo, tubos capilares formados por el volumen de refrigeración, o en asociación con el mismo.
- 10 De acuerdo con distintas realizaciones, el dispositivo de calefacción puede también comprender un mecanismo de refrigeración para enfriar los medios de cobertura, por ejemplo, para enfriar en particular una superficie superior del tejado propenso a hacer contacto con partículas. Por ejemplo, un sistema de tubería o tubos capilares puede estar previsto dentro de estructuras en forma de tejado de los medios de cobertura para cubrir un medio de refrigeración a su través (para eliminar el calor operativo del emisor situado por debajo).
- 15 En realizaciones particulares, el dispositivo de calefacción comprende al menos un medio de detección para detectar el volumen de proceso del tambor, por ejemplo, durante el secado por congelación, limpieza, etc. Los medios de detección pueden comprender una o más sensores de temperatura, sensores de presión, sensores de humedad, etc. Pueden también preverse sensores libres de contacto. Los medios sensores puede también incluir una o más cámaras para conseguir impresiones de video/visuales del tambor inferior y/o del producto. Sensores activos y/o pasivos que funcionan basados, por ejemplo en radiación óptica, infrarroja, y/o ultravioleta, y/o en radiación láser, pueden también estar previstos dentro del volumen del emisor siempre que el separador sea transmisor para la radiación correspondiente.
- 20 De acuerdo con distintas realizaciones, el dispositivo de calefacción comprende un equipo de limpieza/esterilización para una limpieza/esterilización del tambor interior. El equipo de limpieza/esterilización puede comprender puntos de acceso de un medio de limpieza/esterilización tales como boquillas, por ejemplo. Los puntos de acceso pueden estar previstos para suministrar vapor (esterilización por vapor) y/o peróxido de hidrógeno (preferiblemente gaseoso) con propósitos de esterilización. Los puntos de acceso pueden estar previstos para limpiar/esterilizar el propio dispositivo de calefacción, por ejemplo, cualquier superficie del separador que mira al volumen de proceso del tambor, y/o pueden estar previstos para limpieza/esterilización del tambor interior (superficie). Los medios de detección y/o el equipo de limpieza/esterilización pueden estar previstos al menos en parte en asociación con el dispositivo de calefacción, por ejemplo un medio de cobertura del mismo.
- 25 De acuerdo con algunas realizaciones, el dispositivo de calefacción puede estar adaptado para CiP y/o SiP. Por ejemplo, una superficie del dispositivo de calefacción que mira al volumen de proceso del tambor puede ser adaptada consecuentemente. Esto puede comprender minimizar bordes, desgarros, estructuras inclinadas, y en general estructuras que pueden ser difíciles de alcanzar para medios de limpieza/esterilización y/o que dificultan el drenaje o derrame del medio de limpieza o de condensados resultantes de la esterilización por vapor, por ejemplo.
- 30 De acuerdo con realizaciones particulares, el medio de cobertura está preferiblemente adaptado para una limpieza/esterilización fácil, lo que puede incluir evitar estructuras en las que las partículas se pegarían o agruparían o serían capturadas de otro modo por los medios de cobertura, y/o puede incluir evitar estructuras difíciles de alcanzar por un medio de limpieza y/o esterilización. Generalmente, un medio de cobertura puede ser preferible si puede ser fácilmente lavado por medios de limpieza/esterilización; por ejemplo, puede preferirse un tejado de un solo agua sobre un tejado a dos aguas dependiendo del número y de la ubicación de los puntos de acceso del medio de limpieza/esterilización.
- 35 También se ha descrito un separador para separar partículas que han de ser secadas por congelación en un tambor giratorio de un liofilizador desde al menos un emisor de radiación para aplicar calor de radiación a las partículas. El separador está cerrado integralmente en una extremidad y forma un volumen del emisor para abarcar el emisor. El separador está adaptado para ser separar el volumen del emisor de un volumen de proceso del tambor dentro del tambor, en el que el separador está adaptado para sobresalir al volumen de proceso del tambor de tal modo que dicha extremidad cerrada integralmente del separador dispuesta dentro del tambor es una extremidad libre.
- 40 Además, el separador comprende un tubo de vidrio con una sección transversal circular. Cada extremidad del tubo de vidrio puede estar cerrada por una brida. Las bridas pueden ser fijadas en el tubo con el fin de proporcionar un sellado hermético del volumen de proceso del tambor y del volumen del emisor dentro del tubo entre sí. Una brida puede estar conectada al tubo por medio de un arrollamiento o rosca en uno o ambos del tubo de vidrio y de la pestaña. Adicional, o alternativamente, puede conseguirse una conexión pegando la brida al tubo. De acuerdo con un ejemplo, que no excluye otros medios de fijar las bridas con el tubo, el separador comprende una o más varillas que se extienden dentro del tubo para estirar de ambas bridas sobre las extremidades del tubo.
- 45 Se ha descrito además que el separador comprende al menos una barra, por ejemplo una barra metálica plana (por ejemplo, de acero, acero inoxidable, aluminio, etc.), que se extiende dentro del tubo para soportar el emisor. Pueden preverse uno o más medios para desacoplar térmicamente el emisor y la barra de soporte. Al menos una de las bridas puede comprender una entrada y/o una salida para un medio de refrigeración que ha de ser transportado dentro del tubo. Con el fin de proporcionar al emisor con potencia, hay prevista una fuente de alimentación eléctrica. En particular, al
- 50
- 55

menos una de las bridas puede estar adaptada para recorrido a través de la fuente de alimentación al volumen del emisor.

También se ha descrito una sección de pared de un liofilizador para la producción de material a granel de partículas secadas por congelación. El liofilizador puede ser un liofilizador basado en un tambor giratorio.

- 5 La sección de pared puede, por ejemplo, comprender una brida frontal o una placa frontal de una cámara de alojamiento del liofilizador para alojar el tambor giratorio. La cámara de alojamiento puede ser, por ejemplo, una cámara de vacío, en la que el tambor está abierto a la cámara de vacío. La sección de pared puede soportar un dispositivo de calefacción para calentar las partículas que han de ser secadas por congelación en el tambor giratorio del liofilizador, en donde el dispositivo de calefacción puede ser cualquiera de las realizaciones correspondientes descritas en este documento.
- 10 Un liofilizador de la invención puede comprender una sección de pared como se ha descrito en este documento. El secado por congelación comprende un tambor giratorio como se ha descrito anteriormente, en el que una superficie de pared interior del tambor giratorio puede estar adaptada para calentar las partículas que han de ser secadas por congelación. De acuerdo con estas realizaciones, hay previstos al menos dos mecanismos de calentamiento durante el secado por congelación, en particular un calentamiento por el dispositivo de calefacción soportado por la sección de pared descrita aquí y/o un calentamiento a través de la superficie de pared interior del tambor giratorio. A este respecto,
- 15 al menos una parte del tambor puede comprender dobles paredes.

Realizaciones del liofilizador contemplan el empleo de medios adicionales o alternativos para proporcionar calor a las partículas durante un proceso de liofilización. De acuerdo con realizaciones particulares, además de o como una opción alternativa, además del calentamiento por radiación y/o calentamiento de la pared, puede emplearse calefacción por

20 microondas. Pueden preverse uno o más magnetrones para generar microondas que son acopladas al tambor preferiblemente por medio de guías de onda tales como, por ejemplo, uno o más tubos metálicos. De acuerdo con una realización particular, hay previsto un magnetrón en asociación con una cámara de alojamiento del liofilizador adaptada para alojar el tambor giratorio (la cámara de alojamiento puede, por ejemplo, ser una cámara de vacío). Puede haber prevista una única guía de ondas para guiar las microondas al tambor.

25 La guía de ondas puede comprender un tubo metálico estacionario con un diámetro del orden de, por ejemplo, aproximadamente 10 cm a 15 cm. Preferiblemente, la guía de ondas entra en el tambor a través de una abertura en la placa frontal (o placa posterior) del mismo, por ejemplo a través de una abertura de carga. La guía de ondas puede estar posicionada o poderse posicionar en la cámara de vacío o cámara de alojamiento con o sin aplicación con el tambor.

De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, un liofilizador puede estar adaptado para proporcionar múltiples mecanismos de calefacción y puede, por ejemplo, comprender al menos dos de los siguientes mecanismos de calefacción: 1) un dispositivo de calefacción que incluye uno o más emisores de radiación como se ha descrito en este documento; 2) una o más paredes interiores del tambor y/o de la cámara de alojamiento para el tambor que se pueden calentar; y 3) uno o más de los dispositivos de calefacción por microondas antes mencionados. Uno o más de los

30 múltiples mecanismos de calefacción pueden ser empleados por proceso cuando sea apropiado de acuerdo con un régimen de proceso específicamente deseado.

#### Ventajas de la invención

Distintas realizaciones de la presente invención proporcionan una o más de las ventajas que han de ser descritas en este documento. Por ejemplo, de acuerdo con realizaciones de la presente invención, un tambor giratorio con un dispositivo de calefacción está previsto para calentar partículas que han de ser secadas por congelación en un liofilizador, en el que

40 el dispositivo de calefacción comprende un emisor de radiación que aplica calor por radiación a las partículas. El dispositivo de calefacción permite la transferencia de energía más eficientemente a las partículas en comparación con los métodos convencionales tales como el calentamiento de una superficie interior del tambor (cuyo mecanismo sin embargo puede ser empleado adicionalmente o puede estar disponible como otra opción de calentamiento para regímenes de proceso particulares).

45 Específicamente, cuando se calienta una pared interior del tambor de acuerdo con las técnicas convencionales, una transferencia de energía desde la pared a las partículas está limitada debido a la pegajosidad de las partículas. Como las partículas pegajosas pueden conseguir la temperatura de la pared, la temperatura máxima de la pared está limitada a la temperatura máxima permisible para las partículas al tiempo que se evita, por ejemplo, la fusión. Como la transferencia de energía que se puede conseguir de este modo es menor que la deseable para muchos regímenes de proceso (es decir, sería deseable una transferencia de energía mayor), los tiempos de secado son alargados de manera correspondiente con una aplicabilidad limitada correspondientemente del proceso de secado por congelación.

50

El calentamiento de la pared interior puede también ser ineficiente por otra razón siguiente. En cualquier momento solamente una pequeña parte de la superficie interior de la pared del tambor está en contacto con el producto. Así, dependiendo del nivel de llenado, es decir, del tamaño del lote, la parte puede ascender a un 25% de la superficie de la

55 sección principal del tambor, o puede ser mucho menor, por ejemplo, solamente del 10%. En otras palabras, aunque cada área de la superficie de pared del tambor es calentada (no siendo prácticamente factibles otras opciones), la transferencia de energía sustancial ocurre solamente durante cortos períodos de tiempo cuando la superficie está en

contacto con el producto. La situación es incluso peor para un sistema que comprende partículas (pellets) predominantemente esféricas o esfenoidales, cuyo sistema comprende un menor número de puntos de contacto con la pared en comparación con un sistema que comprende en su mayor parte gránulos, copos, u otras partículas con superficies planas. Como resultado, el coeficiente de transferencia de calor para un sistema de partículas que comprende pellets en su mayor parte es particularmente bajo. Generalmente, el calentamiento que es aplicado a las partes en contacto de la superficie del tambor puede no ser transferido directamente a las partículas, es decir, la transferencia de calor no puede ser focalizada hacia el producto, lo que además contribuye a la ineficiencia de este enfoque.

Emplear un emisor de radiación de acuerdo con la invención puede ayudar a eliminar al menos el problema de la pegajosidad. Incluso en casos en los que el emisor está permanentemente en funcionamiento, las partículas no son irradiadas normalmente durante períodos largos debido a la rotación del tambor y al movimiento correspondiente y mezclado continuo de las partículas. De acuerdo con realizaciones particulares, el emisor puede ser adaptado por medios reflectantes y similares para irradiar preferiblemente en una o más áreas distintas del tambor y puede (por ejemplo, de manera controlable) estar configurado para irradiar selectivamente aquellas partes del tambor donde la mayoría de las partículas (el lote) está ubicada.

El calor es transferido principalmente a aquellas partículas que forman momentáneamente la capa superior del lote con referencia al emisor, en donde la capa superior es reconstituida continuamente debido a la rotación del tambor. Las partículas que se pegan a la pared puede moverse hacia dentro y hacia fuera de un área de radiación y por ello están también sometidas a un calentamiento limitado solamente. Por tanto con este método de calentamiento no hay partículas sometidas a un sobrecalentamiento excesivo (el problema de las partículas que hacen contacto con el dispositivo de calefacción es descrito a continuación), es decir, la transferencia de energía está distribuida más uniformemente sobre el sistema de partículas. Como resultado, puede transferirse más energía al producto, lo que puede acortar los tiempos de secado de manera considerable. Como uno de tales ejemplos, para una configuración convencional que utiliza el calentamiento de pared interior del tambor como el único mecanismo de calentamiento durante la liofilización, se requirieron 12 horas de tiempo de secado. Proporcionando un dispositivo de calefacción con un emisor de radiación de acuerdo con la invención dio como resultado un tiempo de secado de solamente 6 horas, es decir una reducción del 50%.

Sin desear estar limitado a ninguna teoría o método de acción particular, se ha observado que un emisor de radiación puede ser hecho funcionar a una temperatura mucho mayor de lo que es posible cuando se aplica el calentamiento de la pared interior del tambor, es decir, el emisor de radiación proporciona un potencial de transferencia de energía mucho mayor.

Emplear un emisor de radiación de acuerdo con la invención puede adicional, o alternativamente, ayudar a eliminar el problema de la transferencia de energía sin focalizar. La radiación del emisor puede ser dirigida hacia el producto por un simple medio reflectante tal como un revestimiento reflectante y similar, lo que conduce a una transferencia de calor focalizada con una mayor eficiencia de transferencia de energía correspondientemente. Además, la transferencia de calor es contemplada para que no sea dependiente de las formas de las partículas; por ello el calor puede ser transferido de manera eficiente a cualquier sistema de partículas, incluyendo sistemas de partículas que comprenden, por ejemplo, partículas de forma redondeada predominantemente (por ejemplo, pellets).

Aunque puede utilizarse uno o más emisores de radiación para proporcionar un control optimizado de la temperatura del proceso durante el secado por congelación, existe el problema de las temperaturas de funcionamiento elevadas del emisor o emisores. Por ejemplo, las temperaturas de funcionamiento del propio emisor (condiciones atmosféricas) pueden ser del orden de aproximadamente entre +250 °C a +400 °C o mayores. Normalmente, las temperaturas de funcionamiento son mucho más elevadas que cualesquiera umbrales de temperatura aceptables desde el punto de vista de la calidad del producto. Limitar una operación de un emisor de radiación con el fin de limitar la temperatura máxima de operación no es una solución preferida, ya que entonces las capacidades de transferencia de calor serían limitadas de manera correspondiente.

De acuerdo con la realizaciones de la invención, un dispositivo de calefacción con un emisor de radiación comprende además un separador para separar las partículas dentro del tambor del emisor. El separador forma un volumen del emisor para envolver el emisor. Es separador está adaptado para separar el volumen del emisor del (resto del) volumen de proceso de tambor. "Separación" ha de entenderse como que se refiere al menos a la capacidad de mantener las partículas que han de ser secadas por congelación lejos del emisor (al menos durante una operación del mismo). De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, el separador está adaptado para impedir que las partículas experimenten adversamente o sean afectadas excesivamente por la temperatura de funcionamiento del emisor de radiación, al menos en tanto que la temperatura de funcionamiento sea demasiado elevada desde el punto de vista de la calidad del producto.

El separador puede así proporcionar una separación, aislamiento, exclusión y/o segregación de las partículas desde el emisor (volumen) proporcionando una barrera correspondiente alrededor del emisor, formando por ello el volumen del emisor. En realizaciones preferidas, la temperatura del emisor puede ser mantenida fuera del volumen de proceso y/o es ocultada en relación a las partículas. De acuerdo con distintas realizaciones, el separador puede ser adaptado para impedir cualquier transferencia sustancial de calor/energía desde el emisor (volumen de emisor) hacia el volumen de

proceso, con la excepción de la radiación emitida por el emisor. Impedir cualquier transferencia de energía "sustancial" en este aspecto significa que la transferencia de energía se entiende que significa que la calidad del producto no es deteriorada y/o las especificaciones del producto no son desviadas o comprometidas.

5 De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, el separador proporciona una barrera para impedir que trayectorias de partículas (o al menos una fracción o porción deseada de las mismas) se acerquen o incluso hagan contacto con el emisor. Por ejemplo, tales trayectorias pueden ser desviadas por un tubo de vidrio, y/o un medio de cobertura tal como un tejado, etc. Como las partículas pueden atravesar el volumen del tambor durante el proceso de secado por congelación virtualmente en todas las direcciones y con trayectorias complejas, generalmente no bastará una simple pantalla o cubierta o protección. De acuerdo con la realizaciones preferidas de la invención, el separador forma una barrera de partículas que se extiende sobre al menos una fracción sustancial de una superficie imaginaria que envuelve completamente al emisor, en donde la fracción comprende al menos desde aproximadamente 50%, o 60%, o 75%, o más, de la superficie envolvente, y comprende preferiblemente desde aproximadamente 80%, o 90%, y más preferiblemente comprende desde aproximadamente 95%, o 97%, o 99% o 100% (es decir el separador encierra totalmente el emisor de radiación sin ninguna abertura hacia el volumen de proceso del tambor).

15 Se han contemplado realizaciones de la invención que comprenden un separador o un componente del mismo hecho, por ejemplo, de una malla o tejido (por ejemplo, un material metálico o textil, en tanto en cuanto el material resista condiciones tales como la temperatura de funcionamiento del emisor así como las condiciones del proceso durante el proceso de secado por congelación, proceso de limpieza/esterilización, etc.). De acuerdo con distintas realizaciones, las aberturas en la malla o el tejido son lo bastante pequeñas para impedir que al menos partículas por encima de un tamaño predefinido (deseado) alcancen el volumen del emisor. Por ejemplo, un tamaño mínimo de partículas puede ser establecido de acuerdo con un rango de tamaños de partículas deseado en el producto final y/o de acuerdo con una fracción tolerable de masa del producto perdida al volumen del emisor, que puede ser calculada basándose, por ejemplo, en tamaños de partículas y rangos de tamaños conocidos en el lote que ha de ser secado por congelación.

25 En otras realizaciones, el separador no comprende componentes de malla o de tejido o similares con aberturas "microscópicas" comparables a tamaños de partículas (por ejemplo aberturas del orden del milímetro o del micrón), sino que comprende sólo componentes con una superficie sustancialmente impermeable para partículas de cualquier tamaño, hecha de un material tal como vidrio u otros materiales transparentes. Aunque tales componentes están vacíos de aberturas microscópicas en el sentido anterior, puede comprender aberturas "macroscópicas" mayores que los tamaños de partículas (por ejemplo aberturas del orden del centímetro), en donde estas aberturas pueden abrirse hacia el interior del tambor, o al exterior del tambor. Por ejemplo, un simple separador en forma de tubo puede abrirse con una o ambas de sus extremidades hacia el volumen de proceso del tambor o a un exterior del tambor.

30 Realizaciones preferidas de la invención con componentes de separador que comprenden una o más aberturas macroscópicas están, sin embargo, cerradas totalmente con referencia al volumen de proceso del tambor y solamente pueden abrirse a un volumen externo al tambor. Por ejemplo, un separador en forma de tubo (o en forma de cono, etc.) puede tener una extremidad de su tubo, cono, etc., sobresaliendo al tambor, estando ésta extremidad cerrada, aunque la otra extremidad esté ensamblada, fijada o montada en la pared del tambor y se abra hacia un exterior del tambor. Dependiendo de los escenarios de empleo pretendidos para el tambor, un volumen exterior puede comprender un volumen de proceso en conexión con el interior del tambor.

35 Por ejemplo, en una realización, el tambor está alojado dentro de una cámara de vacío adaptada para proporcionar o confinar un volumen de proceso para el proceso de secado por congelación, proceso de limpieza/esterilización, etc. En esta realización, no pueden entrar partículas en el volumen del emisor directamente desde el interior del tambor. Las partículas sin embargo pueden dejar el tambor y pueden atravesar el exterior de la parte del volumen del proceso al tambor para alcanzar el volumen del emisor. Dependiendo de los regímenes de proceso deseados, el grado resultante de pérdida de partículas, contaminación potencial del emisor, deterioro potencial de la calidad del producto debido a partículas (parcialmente) fundidas puede ser tolerado con vistas a otras ventajas tales como la estabilidad incrementada del separador, la simplicidad del diseño, y similares.

40 De acuerdo con realizaciones preferidas de la invención, el volumen del emisor está totalmente cerrado (al menos en el sentido macroscópico definido anteriormente, preferiblemente también en el sentido microscópico) con respecto al volumen del proceso, independientemente de si el volumen del proceso está restringido al interior del tambor o no. En otras palabras, el volumen del emisor está totalmente cerrado al volumen de proceso del tambor y a cualquier otra parte del volumen de proceso que pueda estar situada fuera del tambor. Por ejemplo, un volumen de emisor en forma de tubo o alargado de otro modo puede sobresalir con una extremidad libre al volumen de proceso del tambor, mientras otra extremidad está fijada, ensamblada o montada en el tambor o en una estructura de soporte externa al tambor. En aún otras realizaciones, un volumen de emisor cerrado completamente no está en ningún sentido conectado (montado, ensamblado o fijado) con ninguna parte del tambor tal como la pared del tambor, brida o sección de placa del mismo, sino que está soportado desde un exterior del tambor, por ejemplo está soportado por un brazo de soporte que se extiende desde una sección de pared de cámara de alojamiento al tambor.

En tales configuraciones, el dispositivo de calefacción puede estar situado permanente o temporalmente de modo virtual en cualquier lugar dentro del volumen del proceso del tambor. En casos en los que el dispositivo de calefacción puede

5 moverse montado con respecto al interior del tambor, realizaciones de la invención contemplan un control de proceso que incluye un posicionamiento y direccionamiento del dispositivo de calefacción para conseguir la irradiación selectiva sobre la ubicación o ubicaciones del producto específico dentro del tambor durante el proceso de secado por congelación. Esto contribuye a optimizar adicionalmente la transferencia de energía, minimizando el consumo de energía y acortando los tiempos de secado.

10 Un volumen de emisor "cerrado" es considerado cerrado con respecto al recorrido a través de partículas entre el volumen del emisor y el volumen del proceso (tambor). Para un volumen de emisor "herméticamente cerrado", no solamente es impedido el recorrido a través de partículas, sino que ninguna sustancia sólida o gaseosa o líquida puede ser intercambiada entre el volumen del emisor y el volumen de proceso (tambor). Sin embargo, con respecto al volumen del emisor, los términos "cerrado" y "herméticamente cerrado" no excluyen el suministro de alimentación para el emisor de radiación, suministro y/o retirada de un medio de refrigeración, medios de limpieza/esterilización, etc.

15 Realizaciones de la invención que proporcionan una separación hermética entre el volumen de proceso del tambor y el volumen del emisor permiten el control separado de, por ejemplo, condiciones hemodinámicas tales como presión y temperatura en el volumen de proceso del tambor por un lado y en el volumen del emisor (y/o un volumen de aislamiento) por otro lado. Las condiciones hemodinámicas en el volumen de proceso son a menudo denominadas como "condiciones del proceso" en este documento. Por ejemplo, un control de condiciones dentro del volumen de proceso del tambor puede referirse al control de condiciones del proceso según se requieran para un proceso de secado por congelación.

20 De acuerdo con algunas realizaciones, las condiciones dentro del volumen del emisor pueden comprender la presión atmosférica en oposición por ejemplo, a condiciones de vacío en el volumen de proceso del tambor durante el secado por congelación. Las condiciones en el volumen del emisor pueden comprender además valores de temperatura, intervalos o perfiles definidos, que son conseguidos enfriando el volumen del emisor. El mecanismo de refrigeración para el volumen del emisor puede ser es acoplado completamente desde cualquier mecanismo de refrigeración o calefacción para el volumen de proceso (tambor). Como resultado, por ejemplo, un medio de refrigeración no estéril puede ser utilizado para enfriar el volumen del emisor (y/o el volumen de aislamiento). La refrigeración puede impedir que los efectos de cualesquiera temperaturas en exceso resultantes del funcionamiento del emisor alcancen el volumen de proceso del tambor o las partículas en él. De este modo, para una superficie del separador u otros componentes del dispositivo de calefacción que miran al volumen de proceso del tambor y que son potencialmente propensos a que las partículas se acerquen o hagan contacto con la superficie, puede controlarse una temperatura superficial cuando se requiera para cualquier régimen individual del proceso, composiciones de partícula, etc.

25 Consecuentemente, distintas realizaciones de la invención permiten la minimización de impactos potencialmente negativos que pueden resultar de las elevadas temperaturas de funcionamiento de los emisores y por ello permitir la utilización de la entrada de energía potencialmente elevada de emisores de radiación, cuando se requiera para procesos de secado por congelación con tiempos de secado más cortos que los actualmente disponibles. En otras palabras, de acuerdo con las realizaciones de la invención, se proporcionan realizaciones/conceptos de secado por congelación que minimizan los impactos potencialmente negativos de las elevadas temperaturas de funcionamiento de los emisores de radiación, ampliando sustancialmente por ello la aplicabilidad de emisores de radiación en el campo del secado por congelación, en particular, secado por congelación basado en un tambor giratorio.

35 Realizaciones de la invención proporcionan una considerable reducción de los tiempos de secado en comparación con diseños convencionales, por ejemplo, por un factor de aproximadamente 10%, o 20%, o 25% o más, preferido por aproximadamente 33% o más, particularmente preferido por aproximadamente 50% (la mitad del tiempo de secado convencional), o más. Como consecuencia, las realizaciones de la invención permiten una reducción en el consumo de energía para el proceso de secado por congelación. Los tiempos de secado más cortos, por ejemplo, conducen a un menor consumo de energía para mantener, por ejemplo, condiciones de vacío en el volumen de proceso, o condiciones de temperatura en el condensador, etc., durante el tiempo de proceso.

40 De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, para liofilizadores basados en tambor giratorio que incluyen dispositivos de calefacción basados en uno o más emisores de radiación, pueden preverse conceptos de diseño integrado que incluyen provisiones para CiP/SiP. Por ejemplo, separadores que proporcionan una separación hermética entre volumen de proceso del tambor y el volumen del emisor pueden ser diseñados para asegurar una protección fiable de las partículas que son influenciadas negativamente por el emisor (por ejemplo, el separador puede impedir una fusión parcial o total debido a una excesiva transferencia de calor desde el emisor). Esto contribuye a asegurar una elevada calidad del producto, y además, puede también minimizarse la contaminación/polución del volumen de proceso del tambor, que de otra manera resultaría a partir de, por ejemplo, partículas parcial o totalmente fundidas que se pegan a una superficie de la pared interior del tambor y/u otro equipamiento dispuesto en el volumen de proceso del tambor (por ejemplo, equipo de detección, cámaras, boquillas para limpieza/esterilización, etc.). A este respecto, puede evitarse también una contaminación del propio emisor de radiación con partículas parcial o totalmente fundidas. Por consiguiente, en algunas realizaciones no hay necesidad de un equipo o procedimientos de limpieza/esterilización potencialmente complejos (por ejemplo limpieza manual) para eliminar tal contaminación del interior del tambor y/o del emisor de radiación.

Con vistas a CiP/SiP, de acuerdo con las realizaciones de la invención pueden proporcionarse conceptos optimizados que comprendan diseños apropiados para el dispositivo de calefacción, en particular las superficies del dispositivo de calefacción que miran al volumen de proceso. Por ejemplo, estructuras a modo de tubo para el separador u otros componentes del dispositivo de calefacción pueden tener un perfil sustancialmente "redondo", mientras el propio tubo puede ser un tubo recto, pero puede también ser de una forma de tipo en U o de cualesquiera otras formas con superficies minimizadas potencialmente propensas para la acumulación de contaminación, pegado de partículas, etc. Generalmente, de acuerdo con realizaciones de la invención, los componentes del dispositivo de calefacción tales como separadores pueden ser previstos con áreas de borde minimizadas, aristas o áreas de borde, y similares. De acuerdo con una realización ejemplar, el separador puede comprender sustancialmente una única estructura tal como un tubo de vidrio recto (con uno o dos componentes de terminación tales como bridas) sin entradas, inserciones, rebajes, bordes, etc.

De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, los dispositivos de calefacción adaptados, por ejemplo para CiP/SiP pueden estar permanentemente en su sitio dentro del tambor, es decir, pueden estar en su sitio no solamente durante el secado por congelación, sino también durante los procesos de limpieza/esterilización, etc. Esto puede contribuir a simplificar un diseño de liofilizador. De acuerdo con otra realizaciones, el dispositivo de calefacción está previsto para poder ser retirado del interior del tambor, por ejemplo, por medio de un brazo de pivote de soporte, un brazo giratorio, y similares. De acuerdo con realizaciones particulares, por ejemplo el separador puede tener formas optimizadas para CiP/SiP y para la estabilidad mecánica. Por ejemplo un separador que comprende un tubo de vidrio con una sección transversal sustancialmente circular, o secciones transversales casi circulares tales como una sección transversal ovalada (preferiblemente de forma ligera), pueden proporcionar una estabilidad mecánica optimizada, mientras además minimizan los grosores de pared requeridos para el tubo, optimizando por ello además al mismo tiempo la transmisibilidad (para la radiación del emisor incidente sobre el producto) y el peso (del dispositivo de calefacción, que requiere soporte).

Realizaciones de acuerdo con el invento, que proporcionan un cierre hermético entre el volumen del proceso (tambor) y el volumen del emisor, pueden también evitar validaciones costosas del volumen del emisor de acuerdo con las exigencias normativas tales como la GMP ("Buena Práctica de Fabricación"). El propio emisor, así como cualquier otro equipo incluido dentro del volumen del emisor (o volumen del aislador) del separador están excluidos del volumen de proceso del tambor y por ello no están sometidos a ninguna exigencia de validación. Esto puede referirse al equipo de refrigeración, cualquier equipo para soportar el radiador, así como equipo de detección libre de contacto tales como sensores de temperatura, sensores de humedad, sensores ópticos tales como cámaras, sensores a base de láser y cualquier equipo sensor activo o pasivo, en tanto en cuanto los sensores puedan operar a través del separador, por ejemplo, partes de transmisión del mismo. El funcionamiento del sensor puede requerir transmisibilidad del separador en áreas de longitudes de onda diferentes, por ejemplo, en las áreas ópticas, de infrarrojos, de ultravioletas, etc., vidrio de cuarzo como material para el separador puede proporcionar una transmisibilidad apropiada en las longitudes de onda requeridas.

Cuando no hay exigencias, tales como exigencias de esterilidad, exigencias de limpieza/esterilización correspondientes, y similares, para un volumen del emisor separado herméticamente (volumen de aislamiento), la previsión del equipo antes descrito en este documento puede simplificar el diseño de reducir los costes. De acuerdo con realizaciones ejemplares, la disposición del equipo sensor dentro del volumen del emisor (o volumen de aislamiento) puede reducir los costes para un equipo sensor libre de contacto. De acuerdo con realizaciones particulares, un mecanismo de refrigeración para el volumen del emisor puede utilizar un medio de refrigeración no estéril tal como nitrógeno no estéril o aire no estéril, lo que reduce considerablemente los costos en comparación con utilizar un medio de refrigeración estéril tal como nitrógeno estéril o aire esterilizado. Una refrigeración por aire de acuerdo con algunas realizaciones puede ser implementada como un sistema de refrigeración abierto, reduciendo adicionalmente los costes.

#### 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones explicativas ejemplares y preferidas como se ha ilustrado en las figuras, en las que:

La fig. 1 es una ilustración en sección transversal de un ejemplo explicativo de un liofilizador basado en tambor giratorio que incluye un dispositivo de calefacción;

50 La fig. 2 es una ilustración en perspectiva del dispositivo de calefacción del liofilizador de la fig. 1;

La fig. 3 es una vista en planta sobre componentes del dispositivo de calefacción de la fig. 2;

La fig. 4 es una vista en sección transversal del separador del dispositivo de calefacción de las figuras precedentes;

Las figs. 5A-D son vistas en sección transversal de distintas realizaciones de componentes del separador;

55 La fig. 6 es una ilustración en sección transversal de una realización preferida de un liofilizador basado en tambor giratorio de acuerdo con la invención;

La fig. 7A es una ilustración ampliada del área en la fig. 6 marcada con C;

La fig. 7B es una ilustración ampliada del área en la fig. 6 marcada con J;

La fig. 8A es una ilustración en sección transversal ampliada del dispositivo de calefacción de la fig. 6 a lo largo de la línea N-N;

5 La fig. 8B es una ilustración en sección transversal ampliada del dispositivo de calefacción de la fig. 6 a lo largo de la línea P-P;

La fig. 9A es una vista en perspectiva del dispositivo de calefacción de la fig. 6;

La fig. 9B es una vista lateral del dispositivo de calefacción de la fig. 6; y

La fig. 9C es una vista en planta del dispositivo de calefacción de la fig. 6 desde el lado izquierdo de la fig. 6.

## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EJEMPLOS EXPLICATIVOS Y REALIZACIONES PREFERIDAS

La fig. 1 ilustra esquemáticamente en una vista en sección transversal un ejemplo explicativo 100 de un liofilizador que comprende un tambor giratorio 102 soportado dentro de una cámara de alojamiento 104 por un único soporte giratorio 106. La cámara de alojamiento 104 es implementada como una cámara de vacío y conectada a través de la abertura 108 con el condensador y la bomba de vacío 110. El liofilizador 100 está adaptado para secar por congelación partículas tales como micro-partículas, preferiblemente micro-pellets, en condiciones cerradas, es decir en condiciones de esterilidad y/o contención.

El tambor 102 comprende una abertura 112 en su placa posterior 114 y una abertura 116 en su placa frontal 118. La abertura 116 está adaptada para cargar el tambor 102 con partículas a través de una sección de transferencia 120 que comprende un tubo de guiado interior 122 para guiar un flujo de productos de un almacenamiento/contenedor de partículas aguas arriba y/o dispositivo de generación de partículas (tal como una cámara de pulverización, una torre de encapsulado, y similares) al tambor 102.

El tambor 102 comprende un dispositivo de calefacción 124 para calentar un volumen 126 de proceso del tambor dentro del tambor y un sistema de partículas (lote) 127 cargado en el tambor 102 a través del tubo 122 y llevado por el tambor 102 durante el secado por congelación. Ha de observarse que el volumen de proceso para establecer condiciones de proceso para el secado por congelación es el interior completo 128 de la cámara de vacío 104, que comprende la parte de volumen del proceso (volumen del proceso del tambor) 126 dentro del tambor así como una parte 130 de volumen del proceso fuera del tambor.

Un proceso de secado por congelación puede ser iniciado, por ejemplo, enfriando el volumen de proceso 128 a temperaturas óptimas para un proceso de secado por congelación eficiente, y en paralelo o después de ello, estableciendo condiciones de vacío y cargando las partículas 127 mediante el tubo de guiado 122 al tambor 102. Tal enfriamiento puede ser conseguido por un equipo de refrigeración previsto en asociación bien con el tambor 102 y/o bien con la cámara de vacío 104.

Durante el secado por congelación, la bomba de vacío y el condensador 110 funcionan para extraer el vapor de sublimación del volumen 126 de proceso del tambor a través de las aberturas 112, 116. Debido a la sublimación del vapor, la temperatura de las partículas y en el volumen de proceso 128 disminuye por debajo de valores óptimos. El control del proceso acciona el proceso de secado por congelación de acuerdo con un régimen de proceso optimizado, lo que requiere que se aplique calor a las partículas para mantener el nivel/intervalo de temperatura óptimo para la liofilización. Mecanismos convencionales de aplicar calor comprenden, entre otros, calentar una superficie de pared interior del tambor 102. Aunque el ejemplo explicativo del liofilizador 100 como se ha ilustrado en las figs. 1 a 5D y descrito en este documento no pretende excluir la utilización de tales métodos convencionales, la siguiente descripción se focaliza sobre la aplicación de calor por el dispositivo de calefacción 124 a las partículas 132.

La fig. 2 ilustra en una vista en perspectiva el dispositivo de calefacción 124 en mayor detalle. La fig. 3 es una vista en planta esquemática que ilustra varios componentes del dispositivo de calefacción 124. Ha de observarse que la fig. 2 ilustra una sección transversal parcial de la sección de transferencia 120 mientras que la fig. 3 representa solamente el tubo de guiado 122. La fig. 4 ilustra componentes particulares del dispositivo de calefacción 124 en una vista en sección transversal.

El dispositivo de calefacción 124 comprende un emisor de radiación 202 para aplicar calor por radiación a partículas 127 (véase la fig. 1). El dispositivo de calefacción 124 comprende además un separador 204 para separar partículas 127 del emisor 202. El separador 204 comprende un tubo de vidrio 302 de forma generalmente cilíndrica. Un volumen de emisor 206 definido dentro del tubo 302 está además confinado por bridas 208, 210, que separan herméticamente el volumen 126 de proceso del tambor y el volumen 206 del emisor entre sí. El dispositivo de calefacción 124 comprende además medios de cobertura 212, que a su vez comprenden un tejado 214 de una sola agua y lleva otro equipo tal como boquillas 216 de acceso al medio de limpieza/esterilización.

El dispositivo de calefacción 124 comprende además un brazo de soporte 304, que está conectado a la placa frontal 134 de la cámara de vacío 104. Las tuberías 218 están previstas para: (1) suministrar un medio de refrigeración al volumen 206 del emisor; (2) eliminar el medio de refrigeración después del flujo hacia atrás del mismo a través del tejado 214 desde el dispositivo de calefacción 124 y, (3) suministrar un medio o medios de limpieza/esterilización a las boquillas 216.

5 Volviendo a la configuración detallada del dispositivo de calefacción 124, el tubo de vidrio 302 puede estar hecho de vidrio con una transmisibilidad optimizada para la radiación emitida en funcionamiento por el emisor 202. El emisor 202 puede ser un emisor de IR con una emisividad máxima en el intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a 2  $\mu\text{m}$ , y el tubo de vidrio 302 puede estar hecho de vidrio de cuarzo con una transmisibilidad del 95% o más en ese intervalo de longitudes de onda. Un grosor de pared del tubo de vidrio 302 es seleccionado preferiblemente de acuerdo con la transmisibilidad maximizada así como con la estabilidad mecánica optimizada.

El emisor 202 está soportado dentro del volumen 206 del emisor por una barra de acero plana 402 que se extiende dentro del tubo 302, en donde los sujetadores 404 para sujetar el emisor 202 son desacoplados térmicamente de la barra 402 a través de medios de aislamiento 406.

15 En tanto en cuanto se ha establecido la separación hermética, incluso si, por ejemplo, se han establecido o mantenido condiciones estériles en el volumen 126 (128, 130) de proceso, no existe una necesidad de establecer condiciones estériles en el volumen 206 del emisor.

20 Con respecto a las bridas de ensamblaje 208, 210 con el tubo 302, pueden preverse roscas como una opción. Adicional o alternativamente, puede emplearse una unión mediante adhesivo, siempre y cuando cualquier adhesivo o pegamento utilizado sea libre de emisiones. El ejemplo explicativo 100 ilustrado en las figuras implementa otra solución, que puede ser combinada con una o más de las opciones antes mencionadas. Cuatro varillas de acero 220 se extienden dentro y a lo largo de la longitud del tubo 302 que conecta ambas bridas 208, 210 entre sí y estirando de las bridas 208, 210 sobre los extremos del tubo 302 (pueden utilizarse más o menos varillas del mismo material o de un material diferente).

25 Sin embargo, el ejemplo explicativo 100 ilustrado en las figs. 1 a 4 implementa otra solución. Cuatro varillas de acero 220 se extienden dentro y a lo largo de la longitud del tubo 302 conectando ambas bridas 208, 210 entre sí y estirando de las bridas 208, 210 sobre las extremidades del tubo 302 (pueden ser utilizadas más o menos varillas del mismo material o de un material diferente). La propiedad de "sellado" se entiende como "libre de fugas" para que cualquier sustancia gaseosa, líquida y/o sólida, sea mantenida para diferencias de presión de, por ejemplo, condiciones atmosféricas en el volumen 206 del emisor, y condiciones de vacío en el volumen 126 de proceso del tambor, en donde el vacío puede significar una presión tan baja como de 10 mbar, o 1 mbar, o 500  $\mu\text{bar}$ , o 1  $\mu\text{bar}$ ; y también condiciones de presión en exceso en el volumen 126 del proceso del tambor, que pueden significar una presión tan elevada como de 1,5 bar, o 2 bar, o 3 bar, o más.

30 Cualesquiera medios de sellado empleados han de ser capaces de resistir no solamente la presión, sino también otras condiciones durante el secado por congelación, limpieza, etc., sobre el lado del volumen 126 de proceso así como condiciones sobre el lado del volumen 206 del emisor, por ejemplo, durante el funcionamiento del emisor 202; además, los medios de sellado han de sellar estas condiciones entre sí. Cualquier material de sellado debería ser resistente a la absorción y, con respecto a ejemplar a condiciones de temperatura, debería resistir temperaturas bajas tales como temperaturas de alrededor de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  así como temperaturas elevadas de alrededor de  $+130\text{ }^{\circ}\text{C}$  sobre el lado del volumen 126 de proceso, con el fin de evitar la fragilización y/o la abrasión con el riesgo de contaminación del producto resultante de los mismos.

35 La superficie exterior del tubo de vidrio 302 que mira al volumen 126 de proceso es enfriada con el fin de impedir el impacto negativo de las temperaturas de funcionamiento elevadas del emisor 202 sobre las partículas 127. El enfriamiento es conseguido adaptando el volumen 206 del emisor como un volumen de refrigeración para transportar a su través un medio de refrigeración tal como aire, nitrógeno, no estéril, etc. El aire, por ejemplo, puede tener temperatura ambiente, o puede ser enfriado, dependiendo de las propiedades de barrera o apantallamiento deseadas para el separador 204. También podrían utilizarse otras sustancias (no inflamables). El medio de refrigeración fluye dentro del brazo del soporte 304 y de una entrada prevista en la brida 210 al volumen 206 del emisor/refrigeración, deja el volumen 206 a través de una salida 222 en la brida 208 y fluye hacia atrás a través de la tubería 224, del tejado 214 y de uno de los tubos 218, y elimina de este modo el calor procedente del emisor 202 durante un funcionamiento del mismo.

40 En el ejemplo ilustrado en las figs. 2 a 4, el tubo de vidrio 302 es un simple tubo recto con una sección transversal circular, el volumen 206 del emisor es idéntico al volumen de refrigeración, y el medio de refrigeración fluye a su través en una dirección solamente. Sin embargo, puede contemplarse otras configuraciones. De acuerdo con otro ejemplo 500 ilustrado en sección transversal en la fig. 5A, un tubo de vidrio 502 puede también tener una superficie exterior circular 504. Sin embargo, el tubo de vidrio 502 comprende una pared 506 de división o subdivisión interna que subdivide el volumen interior del tubo 502 en un sub-volumen o sub-tubo 508 superior y un sub-volumen o sub-tubo 510 inferior. Tal configuración puede proporcionar una elevada estabilidad mecánica (y por ello permitiría minimizar un grosor de pared de las paredes exteriores 518 del tubo 502), y proporciona dos sub-volumenes dentro de un tubo, en donde los sub-volumenes 508 y 510 pueden estar o no conectados entre sí. Por ejemplo, la pared 506 puede tener una o más aberturas en una o ambas extremidades del tubo 500 y/o en otras posiciones.

Se han contemplado distintos escenarios de empleo. Un emisor 512 puede estar previsto en el sub-tubo inferior 510. Un medio de refrigeración puede ser transportado, por ejemplo, a través del sub-tubo inferior 510 en una dirección hacia adelante, como se ha indicado por el símbolo 514, y puede ser transportado en dirección hacia atrás (símbolo 516) a través del sub-tubo superior 508. Por consiguiente, puede ahorrarse el equipo requerido de otro modo para el flujo hacia atrás del medio de refrigeración, en que tal equipo tendría que estar dispuesto fuera del tubo 502, por ejemplo en un volumen de proceso, y por ello ahorrar tal equipo es beneficioso, y puede contribuir a simplificar un diseño del dispositivo de calefacción y/o una limpieza/esterilización de aquellas partes del dispositivo de calefacción que miran a un volumen de proceso del tambor.

De acuerdo con otros ejemplos, el sub-volumen superior 508 puede no ser utilizado para guiar cualquier medio de refrigeración, pero puede estar diseñado como un volumen cerrado, que puede ser, por ejemplo, evacuado con el fin de servir como un volumen de aislamiento para (pasivamente) aislar el volumen 510 del emisor contra un volumen 520 de proceso del tambor circundante.

Otro ejemplo de un tubo de vidrio 526 está ilustrado en la fig. 5B. Un sub-volumen o sub-tubo interior 528 está envuelto por un tubo exterior 530 y se extiende dentro de él, en donde los tubos 528, 530 están dispuestos concéntricamente entre sí. En este ejemplo, un emisor 532 está dispuesto dentro del tubo 528. El espacio anular 534 definido entre el tubo interior 528 y el tubo exterior 530 puede ser utilizado como volumen de aislamiento. Por ejemplo, el volumen 534 puede ser evacuado con el fin de aislar un volumen 536 de proceso del tambor circundante de las temperaturas de funcionamiento potencialmente elevadas del emisor 532. De acuerdo con el ejemplo ilustrado en la fig. 5B, un medio de refrigeración es guiado a lo largo de una dirección hacia adelante 538 a través del tubo interior 528. El medio de refrigeración ha de ser guiado exteriormente fuera del dispositivo de calefacción correspondiente, en tanto en cuanto el espacio anular 534 es utilizado solamente como volumen de aislamiento. De acuerdo con otra alternativa, el medio de refrigeración podría ser transportado en dirección hacia atrás a través del volumen 534.

Una variación del ejemplo de la fig. 5B está ilustrada con líneas de trazos 542 destinadas a indicar que el espacio anular 534 puede ser subdividido (por paredes interiores 542) en un sub-volumen superior 544 y un sub-volumen inferior 546. De acuerdo con un ejemplo, un medio de refrigeración podría, por ejemplo, ser guiado en dirección hacia adelante a lo largo del sub-volumen 546 y en dirección hacia atrás a lo largo del sub-volumen 544. Otras configuraciones que utilizan uno o más sub-volúmenes 538, 544 y 546 para guiar un medio de refrigeración a su través en una o más direcciones pueden ser contempladas. De acuerdo con un ejemplo particular, el sub-volumen 538 puede ser cerrado con, por ejemplo, condiciones de presión atmosférica, mientras que un medio de refrigeración es guiado a través de los sub-volúmenes 544 y 546 para eliminar el flujo de calor a través de las paredes del tubo 528 resultante de una operación del emisor 532.

Mientras en la configuración de la fig. 5B, los espacios anulares superior e inferior 544 y 546 están ilustrados con secciones transversales similares y simétricas rotacionalmente, otros ejemplos pueden tener una configuración diferente. Por ejemplo, un espacio anular puede tener una variación angular en anchura. Adicional, o alternativamente, un espacio anular superior e inferior puede no necesariamente ser formado simétricamente. Aún más, mientras las paredes divisoras 506, 542 se extienden horizontalmente en las figs. 5A y 5B, respectivamente, pueden contemplarse otras configuraciones, en las que desviaciones de una orientación estrictamente horizontal pueden ser seleccionadas por ejemplo de acuerdo con una dirección de una radiación del emisor para que sea incidente sobre el producto (lote) que ha de ser calentado.

La fig. 5C ilustra otra configuración, en la que un tubo 552 con una sección transversal exterior circular comprende una pared 554 con un grosor de pared variable. Específicamente, una parte superior 556 del tubo 552 tiene un grosor mayor, mientras que el grosor disminuye hacia una parte inferior 558. Se ha ilustrado un tubo capilar 560 que puede ser utilizado, por ejemplo, para guiar un medio de refrigeración a su través para enfriar la parte superior 556 del tubo 552 y por ello eliminar calor. En la configuración ilustrada en la fig. 5C, el medio de refrigeración es guiado en una dirección hacia adelante 562 a través del tubo 560 y en una dirección hacia atrás 564 a través del volumen 566 del emisor que comprende el emisor 568. Otras opciones para transportar un medio de refrigeración a través de uno o ambos tubos/volúmenes 560, 566 son contempladas y quedan dentro de variantes de diseño rutinarias.

La fig. 5D ilustra aún otra configuración. Un tubo 582 con perímetro circular comprende la pared 584 que confina el volumen 586 del emisor que recibe el emisor 588. Una pluralidad de tubos capilares 590 están integrados dentro de la pared 584. Un medio de refrigeración (por ejemplo, un líquido de refrigeración) puede ser transportado a través de uno o más de los tubos capilares 560 en una dirección hacia adelante y/o hacia atrás para eliminar el calor operativo del emisor 558. Adicional, o alternativamente, un medio de refrigeración puede ser transportado a través del volumen 586 del emisor. Aunque los tubos capilares 560 están dispuestos en un diseño regular dentro de la pared 554, de acuerdo con otras configuraciones, los tubos capilares pueden ser agrupados, por ejemplo, para estar situados preferiblemente en la parte superior de una pared del tubo.

Las configuraciones de tubo ilustradas en este documento pueden comprender adicionalmente medio reflectantes tales como, por ejemplo, capas reflectantes, de tal modo que la radiación del emisor puede ser dirigida preferiblemente para que incida sobre el producto.

Con referencia de nuevo al dispositivo de calefacción 124 ilustrado en las figs. 2 a 4, el tejado 214 está destinado a cubrir el separador 204 desde la parte superior. De este modo, las partículas que atraviesan el volumen 126 de proceso del tambor (véase la fig. 1) desde la parte superior a la inferior pueden ser redirigidas lejos del tubo de vidrio 302. La previsión del tejado 214 puede perder las exigencias de refrigeración para el separador 204, más precisamente las exigencias para una temperatura máxima permisible para la superficie del tubo de vidrio 302 que mira al volumen de proceso del tambor.

El tejado 214 ha sido implementado como un tejado de una sola agua, y este tipo y tipos similares de cubiertas son particularmente adecuados para una fácil limpieza/esterilización dentro de los conceptos de CiP/SiP. Los puntos 216 de acceso del medio de limpieza/esterilización están adaptados para suministrar medio de limpieza/esterilización para limpiar/esterilizar el dispositivo de calefacción 124 así como el interior del tambor giratorio 102. A este respecto, las boquillas 216 están posicionadas en posiciones expuestas, sobre la parte superior de los medios de cobertura 212.

Aunque los medios de cobertura 212 se ha mostrado separados de otros componentes del dispositivo de calefacción 124 (tal como el separador 204 que incluye el tubo de vidrio 302), de acuerdo con otras configuraciones, un medio de cobertura puede estar en contacto inmediato por ejemplo, con un componente separador tal como un tubo de vidrio que confina un volumen de emisor. De acuerdo con un ejemplo, un medio de cobertura puede estar formado como un tejado arqueado, incluyendo opcionalmente un mecanismo de refrigeración para enfriar el tejado. Tales medios de cobertura podrían al mismo tiempo funcionar como un medio reflectante para dirigir la radiación desde el emisor en las direcciones deseadas.

Con referencia ejemplar al ejemplo explicativo ilustrado en las figs. 1 a 4, cada uno de los conjuntos siguientes puede ser contemplado como una unidad de trabajo. El dispositivo de calefacción 124, con o sin el brazo del soporte 304 (en estado montado o desmontado), con o sin la placa frontal 134 (en estado montado o desmontado), y con o sin la sección de transferencia 120 (en estado montado o desmontado); incluyendo al separador 204 el tubo de vidrio 302 y las bridas 208, 210 con o sin equipo interno tal como el emisor 202; y/o el tubo de vidrio 302 con o sin el emisor 202.

A continuación, se ha descrito una realización preferida de un dispositivo de calefacción de acuerdo con la invención sobre la base de las figs. 6 a 9C. Aquí, ha de observarse que los entornos así como los componentes adicionales o componentes similares del ejemplo explicativo antes descrito de un dispositivo de calefacción también se aplican para la realización preferida descrita a continuación de un dispositivo de calefacción de acuerdo con la invención, cuando sea apropiado, y una descripción detallada del mismo es, así, omitida con el fin de impedir la redundancia. Sin embargo, cuando sea aplicable, pueden adoptarse descripciones a partir del ejemplo explicativo a la realización preferida como se ha descrito a continuación. En particular, la realización preferida del dispositivo de calefacción como se ha descrito en lo que sigue es aplicable en el liofilizador como se ha mostrado en la fig. 1 y descrito en las partes respectivas anteriores.

La fig. 6 es una ilustración en sección (a lo largo del eje longitudinal) de una realización preferida de un dispositivo de calefacción 624 de acuerdo con la invención. En esta ilustración, el dispositivo de calefacción 624 está fijado a la placa frontal 134 de la cámara de vacío 104. Una tubería 718 similar a la tubería 218 de la fig. 1 está prevista para: (1) suministrar un medio de refrigeración a un volumen 706 del emisor por un tubo 718a de suministro de refrigeración, (2) retirar el medio de refrigeración después de su flujo hacia atrás a través del tubo de evacuación 718b de refrigeración, y opcionalmente (3) suministrar un medio o medios de limpieza/esterilización a boquillas opcionales respectivas (no mostradas) fuera del volumen 706 del emisor.

El dispositivo de calefacción 624 comprende además un separador 704 para separar partículas 127 de dos emisores de radiación 702. El separador 704 en forma de cúpula o de viga consiste de un tubo de vidrio alargado de forma generalmente cilíndrica, en donde la forma particular del tubo de vidrio proporciona una estabilidad perfeccionada del separador 704 contra presión elevada, tal como la presión elevada durante la esterilización. El volumen 706 del emisor definido dentro del separador 704 está además confinado por la extremidad libre cerrada 704a del separador 704 y una placa de soporte 725, que separa el volumen 126 del proceso del tambor y el volumen 706 del emisor entre sí. El dispositivo de calefacción 624 lleva opcionalmente un equipo adicional tal como boquillas de acceso al medio de limpieza/esterilización (no mostradas), similares al ejemplo explicativo de las figs. 1 a 4.

Volviendo a la configuración detallada del dispositivo de calefacción 624, el tubo de vidrio puede estar hecho de vidrio con transmisibilidad optimizada para la radiación emitida en funcionamiento por los emisores 702. De acuerdo con distintas configuraciones, cada emisor 702 puede ser un emisor de IR con una emisividad máxima del orden de aproximadamente  $1\ \mu\text{m}$  a  $2\ \mu\text{m}$ , y el separador 704 puede estar hecho de vidrio de cuarzo con una transmisibilidad del 95% o más en ese intervalo de longitudes de onda. Un grosor de pared del tubo de vidrio es seleccionado preferiblemente de acuerdo con la transmisibilidad maximizada así como con una estabilidad mecánica optimizada.

Como puede recogerse de la fig. 6, el separador 704, o mejor su extremidad libre 704a, sobresale al volumen 126 de proceso del tambor, en donde la otra extremidad o extremidad de base 704b del tubo de vidrio del separador 704 es mantenida dentro de una estructura de zócalo o base de múltiples componentes de tal modo que el separador 704 es mantenido de una manera giratoria alrededor de su eje longitudinal. Así, en un modo en voladizo, el dispositivo de calefacción 624 está colocado libremente dentro del volumen 126 de proceso sin necesidad de un montaje de la extremidad 704a del separador 704 del dispositivo de calefacción 624 dentro del volumen 126 de proceso, haciendo por

ello posible en caso de un fallo del dispositivo de calefacción 624 durante el proceso de secado por congelación intercambiar el dispositivo de calefacción 624 fácilmente.

En cuanto a la estructura particular del separador 704 de la realización preferida, la extremidad de base 704b del separador 704 comprende un saliente 705 a modo de arista previsto integralmente en su cara de extremidad, cuyo saliente 705 sobresale radialmente hacia fuera desde el cuerpo principal del tubo de vidrio del separador 704. En particular, como puede verse con un detalle ampliado en la fig. 7B, la extremidad de base 704b del separador 704, especialmente por encima del saliente 705 del separador, es mantenida dentro de un manguito 730 aislador cilíndrico, consistiendo el manguito 730 preferiblemente al menos en parte de polioximetileno (POM), que impide un contacto directo entre el tubo de vidrio del separador 704 y los componentes metálicos de la estructura de base con el fin de asegurar la hermeticidad del dispositivo de calefacción 624 en vista de los diferentes coeficientes de expansión térmica de los diferentes componentes estructurales del dispositivo de calefacción 624. El manguito aislado 730 está fijado preferiblemente en el exterior del tubo de vidrio del separador 704 por medio de pegamento de silicona o similar, con el fin de fijar herméticamente el manguito 730 con el separador 704 y proporcionar hermeticidad entre estos componentes. Además, el manguito aislador 730 está dispuesto dentro de un casquillo cilíndrico 750, preferiblemente hecho de acero inoxidable, con un espacio entre el manguito 730 y el casquillo 750. Aquí, unas juntas tóricas de compensación 735, consistentes preferiblemente de caucho de silicona o de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), están dispuestas en rebajes respectivos en la circunferencia exterior del manguito 730, en donde el casquillo 750 está en contacto con las juntas tóricas de compensación 735 sobre su circunferencia interior. Las juntas tóricas de compensación 735 sirven para compensación de temperatura entre los componentes de la estructura del zócalo o base. Con esta estructura particular, es posible evitar uno de los problemas que ocurren con los dispositivos de calefacción como son conocidos de la técnica anterior, en particular el intercambio indeseado de condiciones ambientes entre el interior del dispositivo de calefacción 624 y el exterior, es decir, el interior del tambor 102, también denominado como una fuga, que ocurre entre los diferentes componentes estructurales de un dispositivo de calefacción debido a los diferentes coeficientes de expansión térmica de los diferentes componentes estructurales (metal, vidrio, etc.) de dispositivo de calefacción como es conocido de la técnica anterior. En la realización preferida, por otro lado, el tubo de vidrio del separador 704 está térmicamente desacoplado de cualesquiera componentes metálicos del dispositivo de calefacción 624, mejorando por ello la capacidad para impedir fugas entre el volumen 706 del emisor y el volumen 126 de proceso del tambor.

El casquillo 750 está dispuesto dentro de una envolvente exterior cilíndrica 760, preferiblemente hecha de acero inoxidable, la extremidad abierta de la envolvente exterior 760 que mira a la extremidad libre cerrada 704a del separador 704 está cerrada por una tapa 770 en forma de copa, preferiblemente hecha de acero inoxidable. Aquí, el casquillo 750 el mantenido dentro de la capa 770 en estrecho contacto con la circunferencia interior de la tapa 770. La extremidad libre 704a penetra en la tapa 770 a través de una abertura de la tapa 770 de tal modo que la extremidad libre 704a pueden sobresalir al volumen 126 de proceso del tambor. Con el fin de cerrar herméticamente la estructura de base, y por ello el volumen del emisor 706 con vistas al volumen 126 de proceso del tambor herméticamente, una junta tórica de cierre hermético 740a, preferiblemente consistente de caucho de silicona o de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), está dispuesta entre la tapa 770 y una cara de extremidad del manguito aislador 730. Además, con el fin de cerrar herméticamente la estructura de zócalo o base, unas juntas tóricas de cierre hermético 740b, que consisten preferiblemente de caucho de silicona o de monómero de etileno propileno dieno (EPDM), están dispuestas entre la otra cara de extremidad del manguito aislador 730 y el saliente 705 del separador, y entre el saliente 705 del separador y la placa 751 en forma de disco, respectivamente, la placa 751 hecha preferiblemente de acero inoxidable y que sirve como una cubierta para el casquillo 750, en donde la placa 751 está en contacto con la otra extremidad del casquillo 750 opuesta a la extremidad del casquillo 750 que está cerrada por la tapa 770. Cualesquiera medios de sellado empleados han de ser capaces de resistir no solamente la presión, sino también otras condiciones durante el secado por congelación, limpieza, etc., sobre el lado del volumen 126 de proceso así como condiciones sobre el lado del volumen 706 del emisor, por ejemplo, durante el funcionamiento de los emisores 702; además, los medios de sellado han de sellar estas condiciones entre sí. Cualquier material de sellado debería ser resistente a la absorción y, con respecto ejemplar a las condiciones de temperatura, debería resistir bajas temperaturas tales como temperaturas de alrededor de -40 °C a -60 °C así como temperaturas elevadas de alrededor de +130 °C sobre el lado del volumen 126 de proceso, con el fin de evitar la fragilización y/o abrasión con el riesgo de la contaminación del producto resultante de ellas.

Con esta estructura particularmente entrelazada como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de calefacción 624 proporciona un tipo de "envolvente exterior" que está expuesto al volumen 126 de proceso del tambor, cuya envolvente exterior consiste básicamente del separador 704, la tapa 770 (junto con la junta tórica de cierre hermético 704a dispuesta sobre el lado de la extremidad cerrada del separador) la envoltura exterior 760 y la placa frontal 134. Las partes restantes del dispositivo de calefacción 624 están básicamente dispuestas dentro de la envolvente exterior hermética al vacío estando el equipo generador de calor principal dispuesto en su interior, lo que permite que el dispositivo de calefacción 624 pueda ser mantenido dispuesto dentro del volumen 126 de proceso del tambor y que el vacío dentro del tambor 102 o cámara de alojamiento 104 durante el secado por congelación pueda ser mantenido intacto, mientras es posible intercambiar uno o todos los emisores 702 en caso de ocurrencia de fallo del emisor o de fallo de cualquier otro componente dispuesto dentro de la envolvente exterior. Con esta estructura entrelazada particular del dispositivo de calefacción 624, durante la ocurrencia del fallo del emisor, el producto que ha de ser secado por congelación puede ser mantenido dentro del tambor 102 junto con el mantenimiento sustancial de las condiciones del proceso mientras uno o varios emisores dañados 702 pueden ser intercambiados, impidiendo por ello la generación de producto residual debido a la discontinuidad de las condiciones del proceso.

En la realización preferida, la placa 751 comprende una abertura central, en la que una extremidad de un manguito 752 portador cilíndrico, preferiblemente hecho de acero inoxidable, está dispuesto de una manera fijada porque la circunferencia exterior del manguito portador 752 está en contacto con la circunferencia interior de la abertura en la placa 751, por ello de la placa 751 de soporte. La otra extremidad del manguito portador 752 está dispuesta dentro de una  
 5 abertura de una placa de cubierta 780, preferiblemente hecha de acero inoxidable, cuya placa de cubierta 780 está fijada a la placa frontal 134 de la cámara de vacío 104. Con el fin de ser capaz de compensar una expansión de longitud del tubo de vidrio del separador 704 debido a una elevada temperatura, la placa de cubierta 780 está fijada a la placa frontal 134 por medio de pernos 781 y discos elásticos 782.

La tubería 718, es decir sus tubos así como un tubo 790 de alimentación eléctrica son guiados a través del espacio interior del manguito portador 752 en la estructura de zócalo o base por medio de uno o varios conjuntos en forma de  
 10 tiesto (dispuestos en serie) consistentes de una envolvente inferior cilíndrica 726, preferiblemente hecha de POM o de politetrafluoruro de etileno (PTFE) y que guía el tubo de vidrio al tiempo que impide cualquier tipo de rayado del mismo, y la placa de soporte 725 que cierra una extremidad de la envolvente interior 726 sobre el lado de la extremidad libre 704a del separador 704, en donde la placa de soporte 725 está fijada a la envolvente interior 726 por una conexión por rosca o  
 15 similar. Aquí, los tubos de la tubería 718 y el tubo 790 de alimentación eléctrica están soldados a la placa de soporte 725, que está hecha preferiblemente de acero inoxidable. Además, el tubo de vidrio del separador 704 en mantenimiento desde su interior por uno o varias de las estructuras en forma de tiesto antes descritas. Con tal construcción, el tubo de vidrio del separador 704 está emparedado entre la envolvente interior 726 y el manguito aislador 730, en donde el saliente 705 es  
 20 mantenido en una dirección axial entre un paquete de dos juntas tóricas de cierre hermético 740b, siendo mantenido el paquete de juntas tóricas de cierre hermético 740b entre el manguito aislador 730 y la placa 751, y en una dirección radial desde el exterior por medio del casquillo 750. Fijado a la placa de cubierta 780 por medio de un panel de montaje 741, el tubo 790 de alimentación eléctrica penetra a través de la placa de cubierta 751, de la placa frontal 134, y de la estructura de zócalo o base del separador 704, en donde la extremidad libre del tubo 790 dirigida hacia la extremidad  
 25 libre 704a del separador 704 está fijada a la placa de soporte 725. Aquí el tubo 790 guía el cableado eléctrico a los emisores 702 y está fijado al panel de montaje 741 por medio de una conexión 791 termo-roscada, es decir, una conexión de unión por rosca auto-terrajante con un anillo de corte o anillo de compresión que está hecho de POM. Con tal conexión de rosca, es posible ajustar el ángulo rotacional del separador 704 alrededor de su eje longitudinal según se  
 desee, estabilizado por el panel de montaje 741.

Dentro de la estructura de zócalo o base, como puede ser recogido a partir de las figs. 1, 7A, 7B, 8A y 8B, el tubo 718a de suministro de refrigeración penetra en la placa de soporte 725 y es conectado a un conducto 720 de refrigeración  
 30 rectangular provisto con aberturas de refrigeración 721 para guiar el fluido de refrigeración al interior superior del separador 704 opuesto a los dos emisores 702, es decir al volumen 706 del emisor. Como puede verse en detalle en las figs. 8A y 8B, el conducto rectangular 720 está dispuesto dentro del separador 704 de tal modo que, en las figuras, las esquinas de la forma rectangular están alineadas con el plano vertical y horizontal. La superficie interior de separador  
 35 704 que mira al volumen 126 de proceso, y por ello al propio separador 704, es enfriada por el fluido de refrigeración guiado con el fin de impedir el impacto negativo de altas temperaturas operativas de los emisores 702 sobre las partículas 127. El enfriamiento es conseguido adaptando el volumen 706 del emisor como un volumen de refrigeración para el transporte a su través de un medio de refrigeración tal como aire, nitrógeno no estéril, etc. El aire, por ejemplo  
 40 puede tener temperatura ambiente, o puede ser enfriado, dependiendo de las propiedades de barrera o apantallamiento deseadas para el separador 704. Otras sustancias (no inflamables) también podrían ser utilizadas. El medio de refrigeración fluye dentro del tubo 718a de suministro de refrigeración al conducto 720, es liberado a través de las aberturas 721 al volumen 706 del emisor, y deja el volumen 706 a través del tubo 718b de evacuación de refrigeración, y elimina de este modo el calor procedente de los emisores 702 durante el funcionamiento de los mismos.

En los lados superiores del conducto 720, un tejado de protección 710, preferiblemente hecho de PTFE, está fijado, cuyo  
 45 tejado 710 sirve como un medio reflectante y puede consistir de los carriles separados cada uno de los cuales forma una pendiente de la estructura del tejado, como puede verse en las figs. 8A y 8B, o puede consistir alternativamente de un solo componente, por ejemplo una placa doblada sobre sí misma o similar. El tejado 710 cubre los emisores 702 dispuestos de un modo invertido con relación a un espejo por debajo del tejado 710 de tal modo que el tejado 710  
 50 protege o aísla la parte superior del separador 704 del calor generado por los emisores 702. Por tanto, el calor generado por los emisores 702 puede ser dirigido por medio del tejado 710. Los emisores 702 están también fijados al conducto 720, similarmente al tejado 710, donde hay previstos medios de montaje 703 para cada emisor 702 de tal modo que los emisores 702 son mantenidos de una manera libre dentro del tubo de vidrio del separador 704 sin contacto directo de  
 cualquiera de los emisores 702 con el conducto 720, el tejado 710 o el tubo de vidrio del separador 704. Los medios de montaje de cada emisor 702 consisten básicamente de una ménsula fijada al emisor 702 en forma de doble cilindro, cuya  
 55 ménsula está atornillada a una brida fijada a una cara lateral inferior del conducto 720.

Como puede verse en las figs. 9A y 9B, el separador 704, más específicamente la extremidad libre 704a del separador 704 es mantenida en un modo en voladizo, giratorio dentro de la estructura de zócalo o base como se ha descrito anteriormente. Aquí de nuevo, así como en la fig. 9C, puede recogerse que la abertura 116 del tambor 102 está  
 60 adaptada para cargar el tambor 102 con partículas mediante una sección de transferencia 120 que comprende un tubo de guiado interior 122 para guiar un flujo de productos desde un almacenamiento/contenedor de partículas y/o un dispositivo de generación de partículas aguas arriba (tal como una cámara de pulverización, una torre de encapsulado, y similares) al tambor 102. El tubo de guiado 122 penetra en una abertura 135 en la placa frontal 134 para cargar

partículas 127 al tambor 102.

5 Con tal estructura del dispositivo de calefacción 624 de la invención, el único material expuesto al volumen 126 de proceso es el tubo de vidrio del separador 704. Así, como no hay mezcla de materiales expuesta al volumen 126 de proceso, no hay problemas de fugas debida a los diferentes coeficientes de expansión térmica. Además, debido al uso de un solo material, es decir el vidrio del separador 704, el dispositivo de calefacción 624 tiene un diseño libre de grietas y, así, exhibe una capacidad de limpieza mejorada.

10 El dispositivo o dispositivos de calentamiento tal como se ha descrito en este documento pueden ser empleados beneficiosamente para el secado por congelación de, por ejemplo, partículas congeladas estériles que fluyen libremente como material a granel. Pueden emplearse realizaciones de la invención en conceptos de diseños relacionados con una producción bajo condiciones estériles y/o condiciones de contención. Una entrada de energía sustancial según es requerida para realizar la liofilización en escalas de tiempo más cortas que las disponibles con los enfoques convencionales puede ser proporcionada por dispositivos de calefacción de acuerdo con la invención que emplean emisores de radiación. Los "puntos calientes" indeseados (puntos de sobrecalentamiento local) en contacto con el volumen de proceso y representando por ello un peligro potencial para las partículas que han de ser secadas por congelación pueden ser eliminados previendo un separador alrededor del emisor que puede estar adaptado no solamente para separar las partículas del emisor de radiación, sino también para proporcionar una barrera para cualquier "punto caliente" de temperatura resultante de las temperaturas de funcionamiento elevadas del emisor.

20 Además, el volumen del emisor (y/o volumen de aislamiento) proporcionado por los dispositivos de calefacción de acuerdo con la invención puede estar configurado para ser excluido del volumen de proceso dentro del tambor, de tal modo que pueden evitarse inconvenientes tales como condiciones de limpieza/esterilización difíciles, contaminación, refrigeración compleja basada en demandas para un medio de refrigeración estéril, etc. Realizaciones de dispositivos de calefacción de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas para un diseño de un liofilizador rentable. Realizaciones de dispositivos de calefacción de acuerdo con la invención pueden contribuir a proporcionar diseños de liofilizador simplificados. De acuerdo con la realización preferida, un diseño de tambor puede ser potencialmente simplificado ya que el calentamiento a través de una superficie de pared interior del tambor puede ya no ser requerido.

30 Realizaciones de liofilizadores equipados con dispositivos de calefacción de acuerdo con la invención pueden ser empleados para la generación de partículas uniformemente calibradas, estériles, liofilizadas, como material a granel. Los productos resultantes pueden comprender virtualmente cualquier formulación en estado líquido o de pasta que puede fluir que sea adecuada también para procesos de secado por congelación convencionales (por ejemplo del tipo autónomo), por ejemplo, anticuerpos monoclonales, API a base de proteínas, API a base de ADN, sustancias de célula/tejido, vacunas humanas y animales y API terapéuticos para formas de dosificación sólida oral tales como API con baja solubilidad/bio-disponibilidad; formas de dosificación sólida oral de dispersión rápida tal como ODT (tabletas que se pueden dispersar oralmente), adaptaciones rellenas de pegamento, etc., así como distintos productos en las industrias química fina y de productos alimenticios. En general, materiales adecuados que pueden fluir incluyen composiciones que pueden ser conducidas a los beneficios del proceso de secado por congelación (por ejemplo, estabilidad incrementada una vez secadas por congelación).

35 Aunque la presente invención ha sido descrita en relación a una realización preferida de la misma, ha de entenderse que esta descripción tiene propósitos ilustrativos solamente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un tambor giratorio (102) con un dispositivo de calefacción (624) para calentar partículas para que sean secadas por congelación en un liofilizador (100), comprendiendo el dispositivo de calefacción (624)
- al menos un emisor (702) de radiación para aplicar calor por radiación a las partículas; y
- 5 un separador (704) en forma de tubo para separar las partículas de al menos el emisor, estando el separador (704) íntegramente cerrado en una extremidad (704a) y separando un volumen (706) del emisor que incluye al menos el emisor (702) de un volumen (126) de proceso del tambor dentro del tambor (102),
- 10 en donde el dispositivo de calefacción (624) está adaptado para sobresalir al volumen (126) de proceso del tambor de tal modo que dicha extremidad (704a) integralmente cerrada del separador (704) está dispuesta dentro del tambor (102) como una extremidad libre, y en donde la otra extremidad (704b) del separador (704) está cerrada por una brida (770) que cierra herméticamente el volumen (706) del emisor definido dentro del tubo contra el volumen (126) de proceso del tambor.
2. El tambor giratorio (102) según la reivindicación 1, en donde el dispositivo de calefacción (624) está adaptado para ser mantenido giratorio dentro del volumen (126) de proceso del tambor.
- 15 3. El tambor giratorio (102) según la reivindicación 1 o 2, en el que el separador (704) es al menos en parte transmisor para que la radiación del emisor entre en el volumen (126) de proceso del tambor.
4. El tambor giratorio (102) según la reivindicación 3, en donde el separador (704) está hecho al menos en parte de material de vidrio, preferiblemente en el que el separador (704) comprende un tubo de vidrio.
- 20 5. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la separación hermética es proporcionada para al menos una de las condiciones de presión de vacío y de las condiciones de presión en exceso en el volumen (126) de proceso del tambor.
6. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un mecanismo de refrigeración (718a, 718b, 720, 721) para enfriar al menos una superficie del dispositivo de calefacción (624) que mira al volumen (126) de proceso del tambor, preferiblemente en el que el mecanismo de refrigeración (718a, 718b, 720, 721) comprende un volumen de refrigeración para transportar a su través un medio de refrigeración, en el que el volumen de refrigeración puede incluir el volumen (706) del emisor.
- 25 7. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el separador (704) comprende un volumen de aislamiento.
8. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que un medio reflectante (710) está previsto dentro del separador (704) para dirigir el calor de radiación generado por el emisor (702).
- 30 9. El tambor giratorio (102) según la reivindicación 8, en el que el medio reflectante (710) está al menos cubriendo parcialmente el emisor (702).
10. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dos emisores (702) están previstos dentro del separador (704), preferiblemente en el que los dos emisores (702) están previstos en forma de una disposición simétrica especular.
- 35 11. El tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un medio de cobertura (212) que cubre el volumen (706) del emisor al menos parcialmente en la parte superior, comprendiendo preferiblemente además un mecanismo de refrigeración para enfriar al menos una superficie superior del medio de cobertura (212).
- 40 12. Un liofilizador (100) que comprende un tambor giratorio (102) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

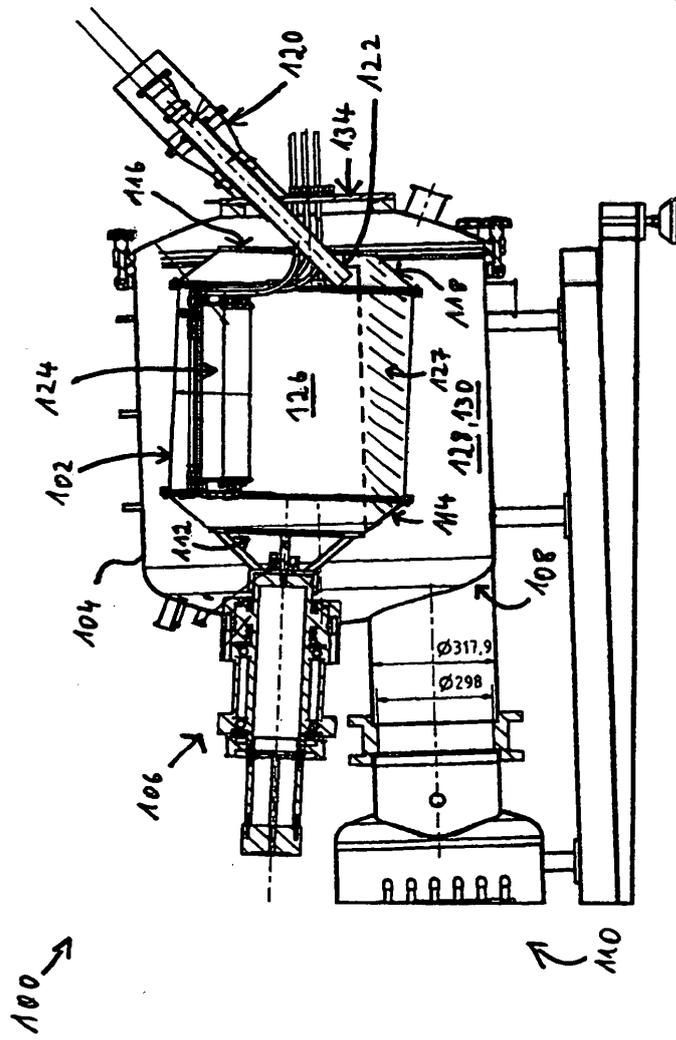


Fig. 1

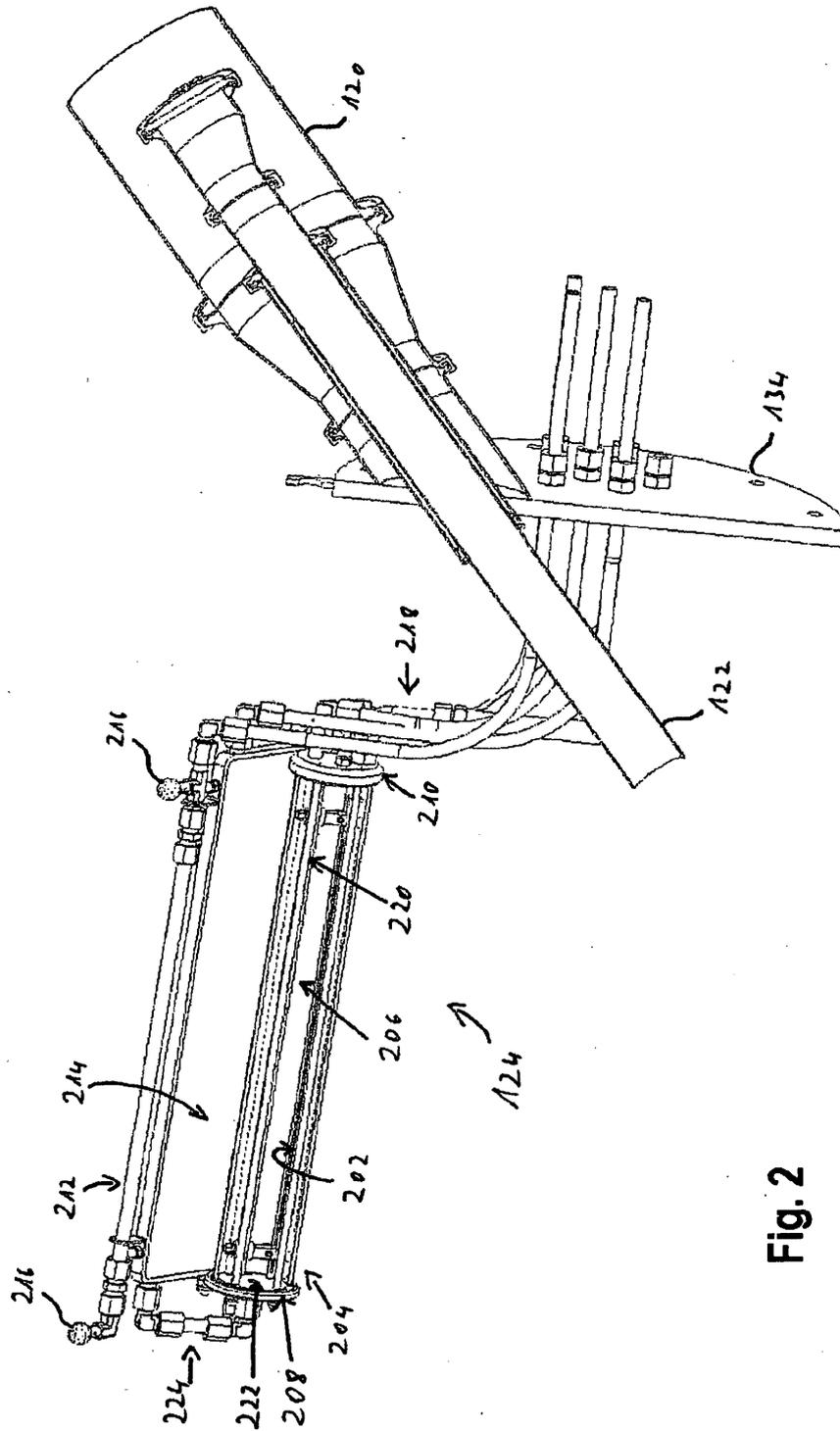


Fig. 2

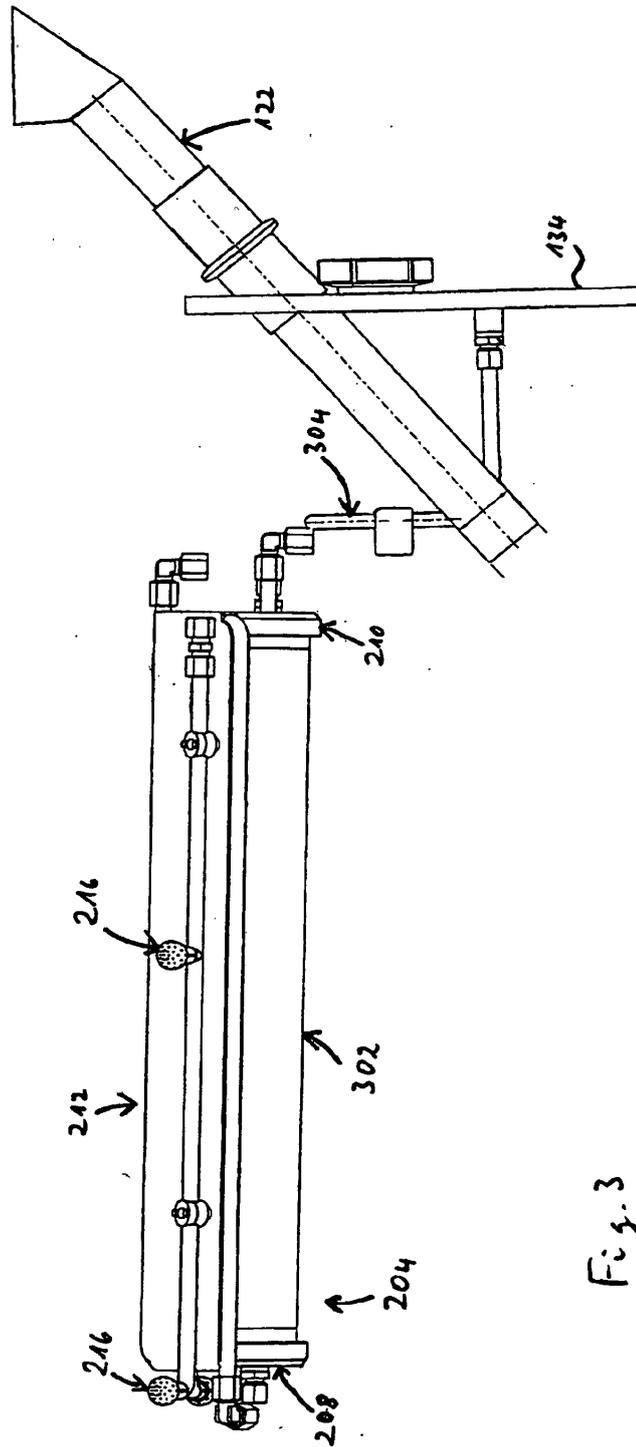


Fig. 3

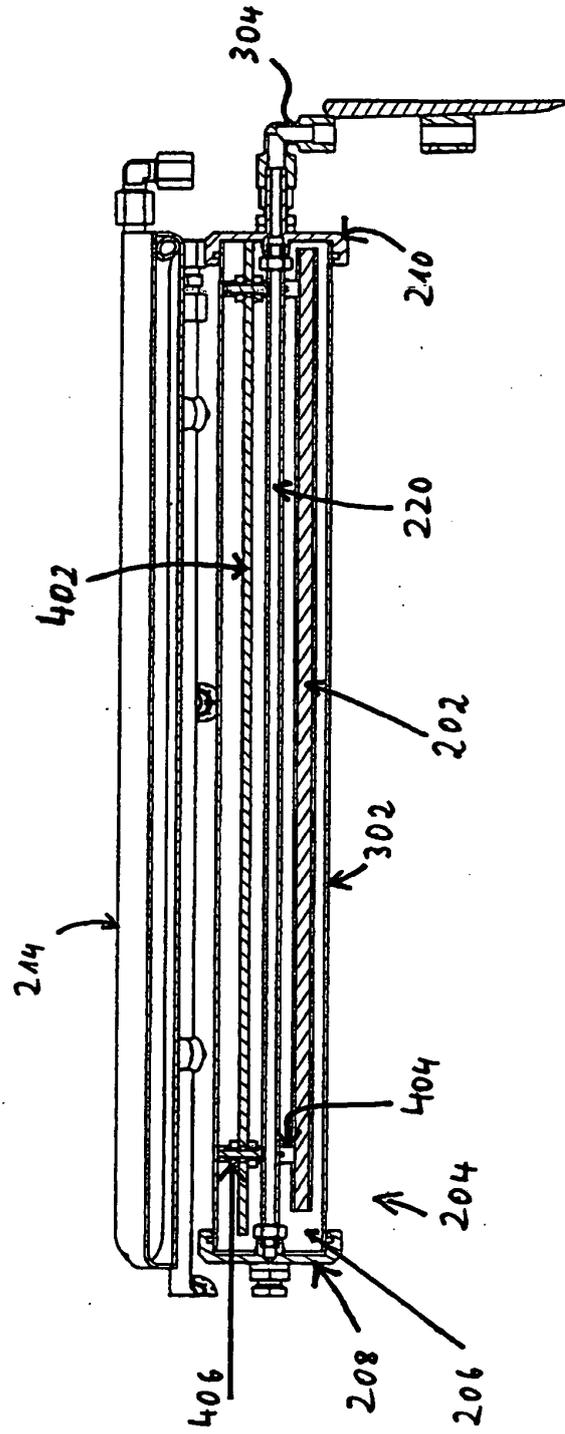


Fig. 4

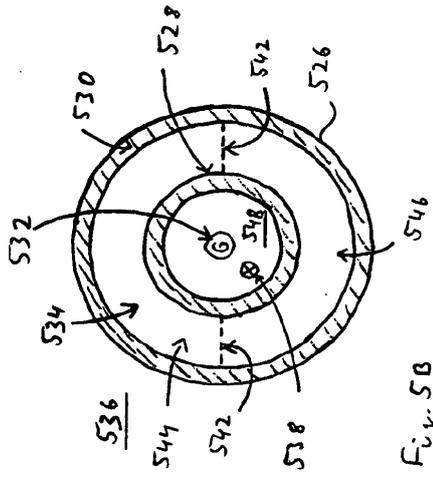


Fig. 5B

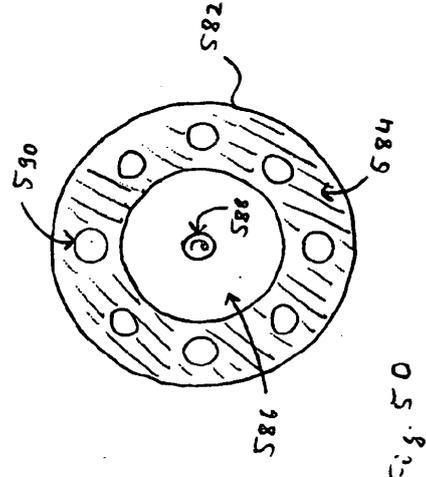


Fig. 50

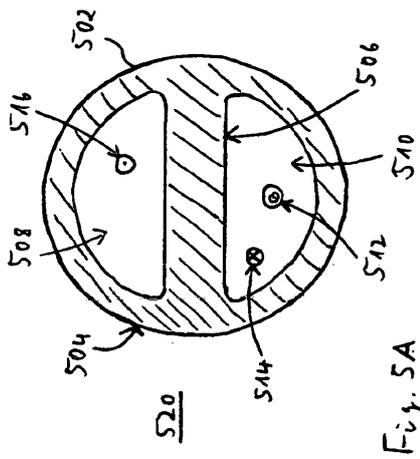


Fig. 5A

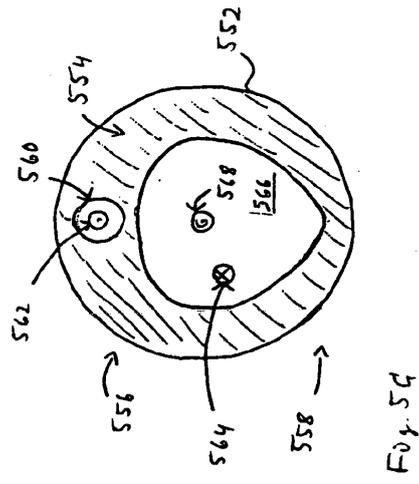


Fig. 54

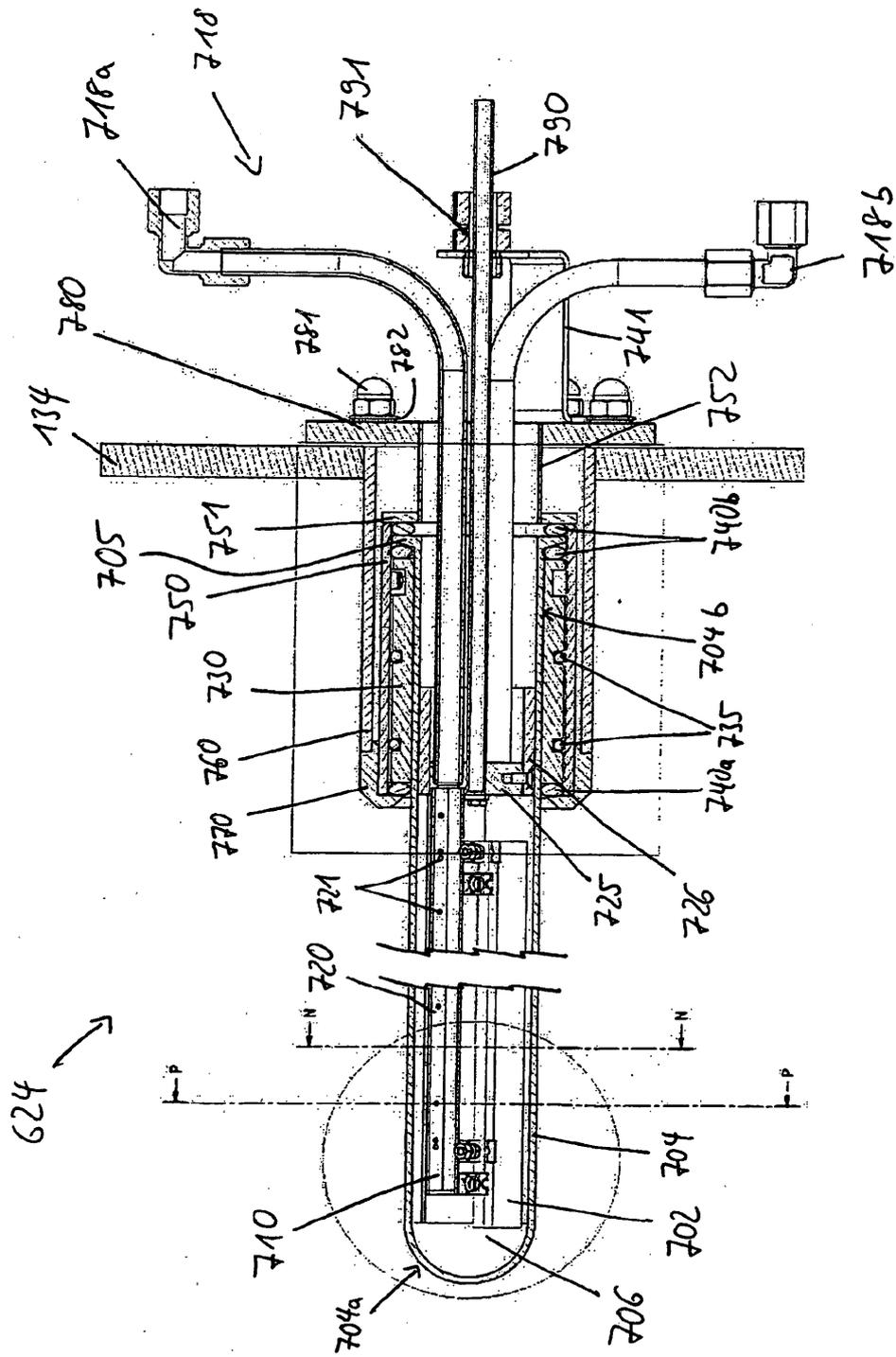
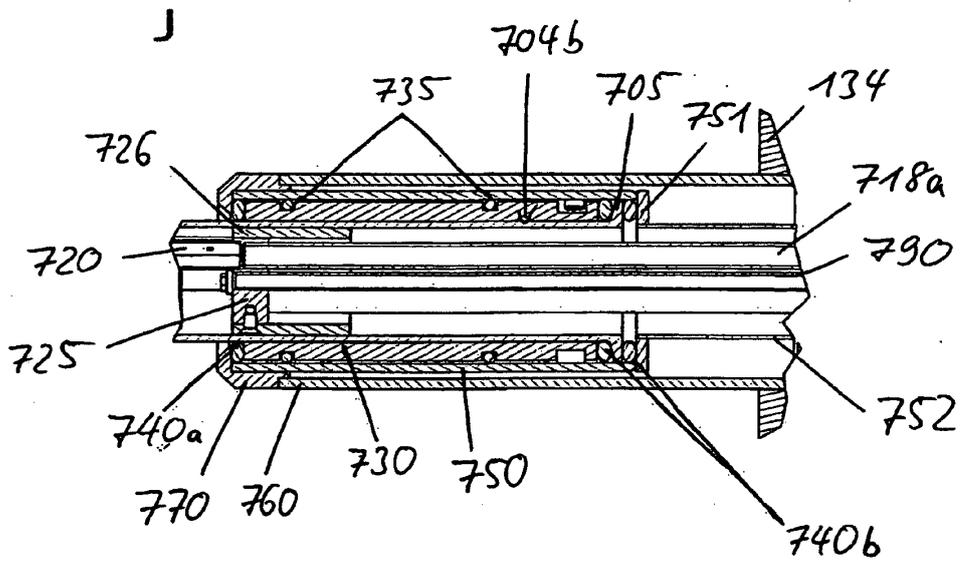
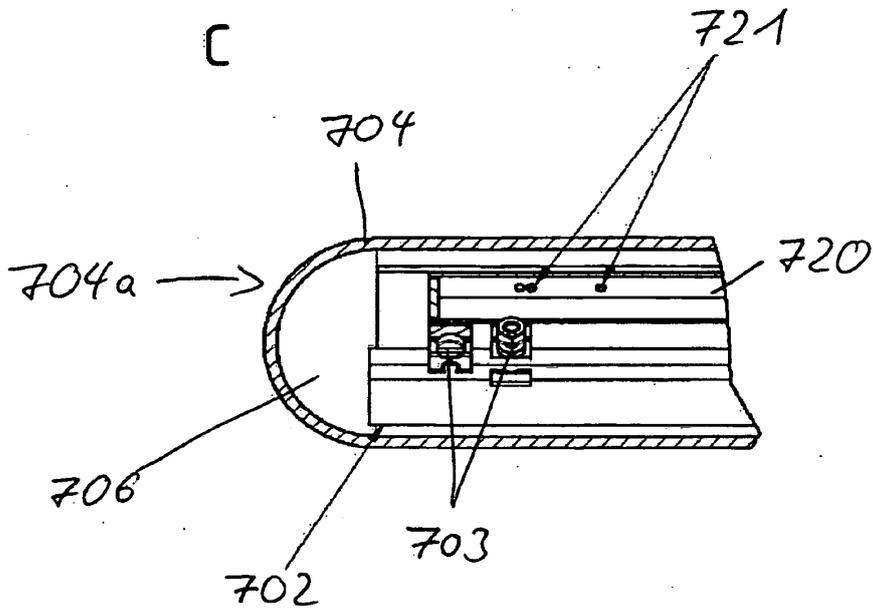


Fig. 6



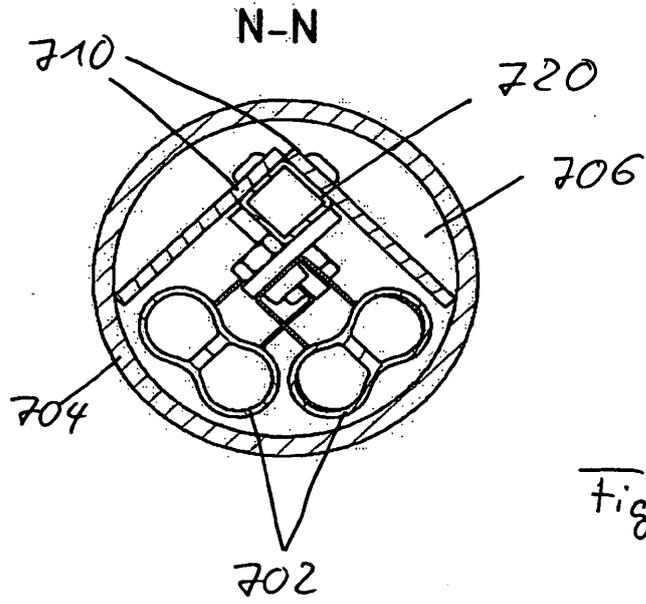


Fig. 8A

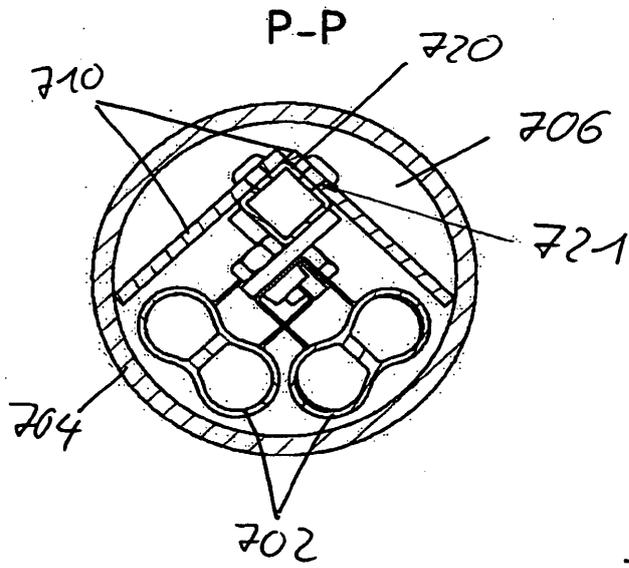


Fig. 8B

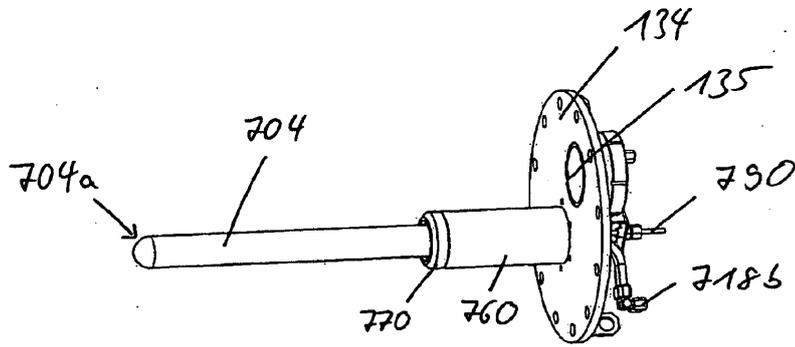


Fig. 9A

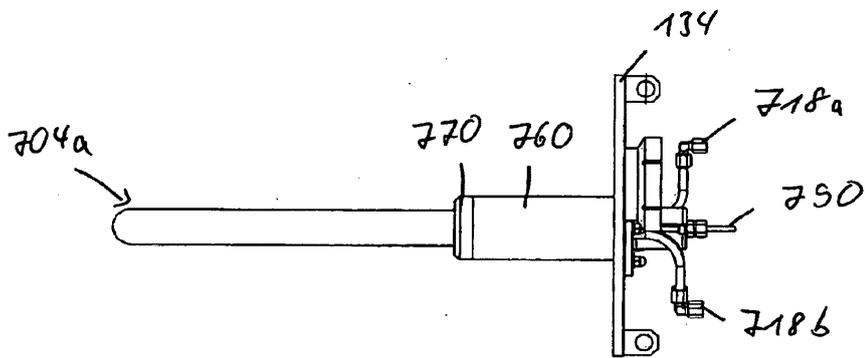


Fig. 9B

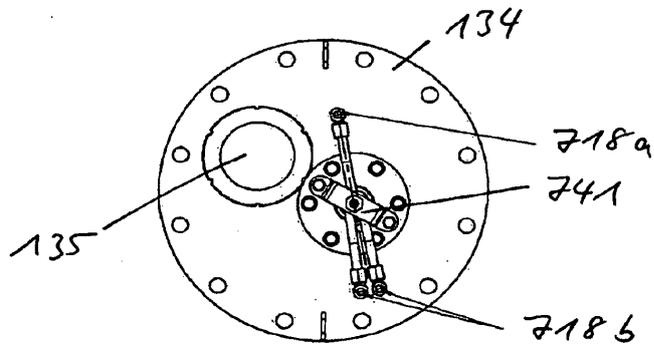


Fig. 9C