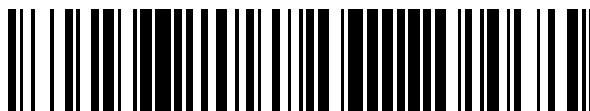


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 427**

51 Int. Cl.:

**F26B 5/06** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/004162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO2013050156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12769021 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2764309**

54 Título: **Línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación**

30 Prioridad:

**05.10.2011 EP 11008057**

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

**10.04.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI PASTEUR SA (100.0%)**

**2 avenue Pont Pasteur**

**69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**LUY, BERNHARD;**

**PLITZKO, MATTHIAS y**

**STRUSCHKA, MANFRED**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 608 427 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

Línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación

## CAMPO TÉCNICO

- 5 La invención se refiere al secado por congelación y en particular a la producción de pellets como material a granel secado por congelación, en donde una línea de proceso para la producción de pellets secados por congelación comprende al menos una cámara de pulverización para la generación de gotitas y la solidificación por congelación de las gotitas de líquido para formar pellets, y a un liofilizador para secar por congelación los pellets.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 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 del producto objetivo mediante sublimación de cristales de hielo a vapor de agua, es decir, mediante la transición directa del contenido de agua desde la fase sólida a la fase gaseosa. El secado por congelación es a menudo realizado bajo condiciones de vacío, pero funciona generalmente también bajo presión atmosférica.
- 15 En los campos de productos farmacéuticos y bio-farmacéuticos, pueden ser utilizados procesos de secado por congelación, por ejemplo, para el secado de formulaciones de fármacos, de Ingredientes Farmacéuticos Activos ("API"), hormonas, hormonas a base de péptidos, anticuerpos monoclonales, productos de plasma sanguíneo o derivados de los mismos, composiciones inmunológicas incluyendo vacunas, sustancias terapéuticas, otros inyectables y sustancias en general que de lo contrario no serían estables a lo largo de un período de tiempo deseado. En productos secados por congelación el agua y/u otras sustancias volátiles son eliminadas antes de sellar el producto en viales u otros contenedores. En los campos de productos farmacéuticos y bio-farmacéuticos los productos objetivo son típicamente
- 20 envasados de una manera que preserve la esterilidad y/o la contención. El producto secado puede ser reconstituido posteriormente disolviéndolo en un medio reconstituyente adecuado (por ejemplo, agua esterilizada u otros diluyentes de grado farmacéutico) antes de su uso o administración.
- 25 Se conocen principios de diseño para dispositivos liofilizadores. Por ejemplo, los liofilizador es a base de bandejas comprenden una o más bandejas o estantes dentro de una cámara de secado (vacío). Los viales pueden ser llenados con el producto y dispuestos sobre una bandeja. La bandeja con los viales llenados es introducida en el liofilizador y se pone en marcha el proceso de secado.
- 30 Se conocen también sistemas de proceso que combinan congelado por pulverización y secado por congelación. Por ejemplo, el documento US 3.601.901 describe un dispositivo muy integrado que comprende una cámara de vacío con un compartimento de congelación y un compartimento de secado. El compartimento de congelación comprende una boquilla de pulverización en la parte superior de una porción sobresaliente hacia arriba de la cámara de vacío. El líquido pulverizado es atomizado y rápidamente congelado en un número de pequeñas partículas congeladas que caen hacia abajo dentro del compartimento de congelación para llegar a un conjunto transportador. El transportador hace avanzar las partículas progresivamente para su secado por congelación en el compartimento de secado. Cuando las partículas alcanzan la extremidad de descarga del transportador, están en forma secada por congelación y caen hacia abajo a una
- 35 tolva de descarga.
- 40 En otro ejemplo, el documento WO 2005/105253 describe un aparato de secado por congelación para zumos de frutas, productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, téis y cafés. Una sustancia líquida es atomizada a través de una boquilla de alta presión en una cámara de congelación en donde la sustancia es enfriada por debajo de su temperatura eutéctica, induciendo por ello un cambio de fase de líquidos en la sustancia. Un flujo de corriente simultánea de aire frío congela las gotitas. Las gotitas congeladas son a continuación transportadas neumáticamente por la corriente de aire frío a través de un bloqueo de vacío a una cámara de secado bajo vacío y son además sometidas a una fuente de energía en ella para ayudar a la sublimación de líquidos cuando la sustancia es transportada a través de la cámara.
- 45 Muchos productos son composiciones que comprende en dos o más agentes o componentes diferentes que son mezclados antes del secado por congelación. La composición es mezclada con una relación definida previamente y a continuación es secada por congelación y llenada en viales para su transporte. Un cambio en la relación de mezclado de la composición después del llenado en los viales no es prácticamente factible. En los procedimientos típicos de secado por congelación los procesos de mezclado, llenado, y secado no pueden por ello ser separados normalmente.
- 50 El documento WO 2009/109550 A1 describe un proceso para estabilizar una composición de vacuna que contiene un adyuvante. Se ha propuesto separar, si fuera deseable, el secado del antígeno del secado del adyuvante, seguido por el mezclado de los dos componentes antes del llenado combinado o emplear un llenado secuencial de los componentes respectivos. Específicamente, se generan micro-pellets que comprenden o bien el antígeno o bien el adyuvante. Los micro-pellets de antígeno y los micro-pellets de adyuvante son a continuación mezclados antes de llenarlos en viales, o son directamente llenados para conseguir la relación de mezclado deseada específicamente en el momento de mezclar o llenar. Los métodos se dice que proporcionan además una mejora en la estabilidad total de la composición, ya que las
- 55

formulaciones pueden ser optimizadas independientemente para cada componente. Los estados sólidos separados se dice que evitan interacciones entre los diferentes componentes durante todo el almacenamiento, incluso a temperatura más elevada.

5 Productos en los campos farmacéutico y bio-farmacéutico han de ser fabricados a menudo bajo condiciones cerradas, es decir han de ser fabricados bajo condiciones estériles y/o bajo contención. Una línea de proceso adaptada para una producción bajo condiciones estériles ha de ser diseñada de tal modo que no puedan entrar contaminantes en el producto. Similarmente, una línea de proceso adaptada para producción bajo condiciones de contención ha de ser adaptada de tal modo que ni el producto, ni sus elementos, ni materiales auxiliares puedan dejar la línea de proceso y entrar en el entorno.

10 Se conocen dos enfoques para la ingeniería de líneas de proceso adaptadas para la producción bajo condiciones cerradas. El primer enfoque comprende colocar la línea de proceso completa o partes/dispositivos de la misma en al menos un aislador, siendo este último un dispositivo que aísla su interior y el entorno uno de otro y que mantiene condiciones definidas dentro. El segundo enfoque comprende desarrollar un sistema de proceso integrado que proporciona esterilidad y/o contención, lo que es usualmente conseguido integrando dentro de un alojamiento un dispositivo que está adaptado específicamente y muy integrado para realizar todas las funciones deseadas del proceso.

15 Como un ejemplo para el primer enfoque, el documento WO 2006/008006 A1 describe un proceso para la congelación, secado por congelación, almacenamiento, y ensayo estériles de un producto pelletizado. El proceso comprende congelar gotitas del producto para formar pellets, secar por congelación los pellets, a continuación analizar y cargar el producto en contenedores. Más particularmente, los pellets congelados son creados en un túnel de congelación y a continuación son dirigidos a una cámara de secado, en donde los pellets son secados por congelación sobre una pluralidad de superficies que transportan pellets. Después del secado por congelación, los pellets son descargados en contenedores de almacenamiento. El proceso de pelletizado y secado por congelación es realizado en un área estéril implementada dentro de un aislador. Los contenedores de almacenamiento llenados son transferidos a un análisis de almacenamiento. Para el llenado final, los contenedores de almacenamiento son transferidos a otra área de aislador estéril que contiene una línea de llenado, donde el contenido de los contenedores es transferido a viales, siendo éstos sellados después del llenado y finalmente descargados desde la línea de llenado aislada.

20 Poner una línea de proceso en una caja, es decir, en uno o más aisladores, parece ser un enfoque directo para asegurar la producción estéril. Sin embargo, tales sistemas y su funcionamiento resultan crecientemente complejos y costosos al aumentar el tamaño de los procesos y aumentar de manera correspondiente el tamaño del aislador o aisladores requeridos. La limpieza y esterilización de estos sistemas requiere no solamente que la línea de proceso sea limpiada y esterilizada después de cada ciclo de producción, sino también el aislador. En casos en los que se requieren dos o más aisladores, ocurren puntos de contacto entre las áreas aisladas que requieren esfuerzos adicionales para proteger la esterilidad del producto. En algún punto, dispositivos de proceso y/o aisladores ya no pueden ser realizados a partir de dispositivos estándar y han de ser desarrollados específicamente aumentando adicionalmente la complejidad y los costes.

30 Un ejemplo del segundo enfoque para proporcionar líneas de proceso para la producción bajo condiciones cerradas, en particular que proporcione un sistema de muy integrado y específicamente adaptado, está dado por el documento antes mencionado US 3.601.901. De acuerdo con la patente '901 un compartimiento de congelación y un compartimiento de secado están formados dentro de una única cámara de vacío. Tal enfoque excluye generalmente el uso de dispositivos estándar, es decir el equipamiento de proceso es costoso de por sí. Además, debido a la implementación muy integrada de las distintas funciones del proceso normalmente el sistema completo es en un modo particular, por ejemplo en el ciclo de producción, o en un modo de mantenimiento tal como limpieza o esterilización lo que limita la flexibilidad de la línea de proceso.

45 Como ejemplo de otra técnica anterior, el documento EP 2 101 131 A1 describe una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación en condiciones cerradas, comprendiendo la línea de proceso al menos los siguientes dispositivos separados: una cámara de pulverización para generación de gotitas y solidificación por congelación de las gotitas de líquido para formar partículas y un liofilizador a granel para secar por congelación las partículas, en donde una sección de transferencia está prevista para una transferencia de producto desde la cámara de pulverización al liofilizador, y en donde la sección de transferencia interconecta permanentemente los dos dispositivos para formar una línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo.

50 Como otro documento de la técnica anterior el documento US 2008/060213 A1 describe un proceso para la congelación, secado por congelación, almacenamiento, y análisis estériles de un producto pelletizado, cuyo proceso comprende congelar gotitas del producto para formar pellets, secar por congelación los pellets, a continuación analizar y cargar el producto en contenedores. Más particularmente, los pellets congelados son creados en un túnel de congelación y a continuación son dirigidos a una cámara de secado, en donde los pellets son secados por congelación sobre una pluralidad de superficies de transporte de pellets. Después del secado por congelación, los pellets son descargados en contenedores de almacenamiento. Después, los contenedores de almacenamiento llenos son transferidos a un análisis de almacenamiento. Para el llenado final, los contenedores de almacenamiento son transferidos a otra área de aislador

estéril que contiene una línea de llenado, donde los contenidos de los contenedores son transferidos a viales, siendo estos sellados después del llenado y finalmente descargados desde la línea de llenado aislada. Aquí las operaciones del proceso hasta que los pellets son cargados en los contenedores de almacenamiento, pueden ser llevadas a cabo continuamente o de una manera a modo de lotes, en donde - para conseguir tal doble proceso adaptable - todos los medios de proceso de pelletizado, secado por congelación y carga de los pellets en los contenedores de almacenamiento son posicionados en un área estéril que lo abarca todo implementada en forma de un aislador.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

En vista de lo anterior, un objeto subyacente de la presente invención es proporcionar una línea de proceso y procesos correspondientes para la producción de partículas secadas por congelación que incluye partículas producidas bajo condiciones cerradas. Otro objeto de la invención es proporcionar líneas de proceso más rentables de las que hay actualmente disponibles. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una línea de proceso que sea adaptable de manera flexible de tal modo que, por ejemplo, los tiempos de producción sean más cortos, el funcionamiento general de la línea de proceso sea más eficiente, y/o pueda ser configurada de manera más flexible para una producción secuencial y/o concurrente, operaciones de mantenimiento, limpieza, y esterilización, etc.

Se ha descrito una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas, en donde la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos separados: 1) una cámara de pulverización para la generación de gotitas y solidificación por congelación de las gotitas de líquido para formar partículas; y 2) un liofilizador a granel para secar por congelación las partículas. Una sección de transferencia está prevista para una transferencia de producto desde la cámara de pulverización al liofilizador. Para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, cada uno de los dispositivos y secciones de transferencia está adaptado por separado para operación preservando la esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención.

De acuerdo con la invención, uno o más de los anteriores objetos son conseguidos mediante una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas, en donde la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos separados: 1) una cámara de pulverización para la generación de gotitas y solidificación por congelación de las gotitas de líquido para formar partículas; y 2) un liofilizador a granel para secar por congelación las partículas, comprendiendo el liofilizador un tambor giratorio para recibir las partículas. Una sección de transferencia está prevista para una transferencia de producto desde la cámara de pulverización al liofilizador, en donde la sección de transferencia interconecta permanentemente los dos dispositivos para formar una línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo. Para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, cada uno de los dispositivos y secciones de transferencia está adaptado por separado para operación preservando la esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención con el fin de proporcionar una línea de proceso adaptable de manera flexible para habilitar el control independiente del modo operativo de cada dispositivo respectivo.

Las partículas puede comprender, por ejemplo, pellets y/o gránulos. El término "pellets" como se ha utilizado en este documento puede entenderse como que se refiere preferiblemente a partículas con tendencia a ser generalmente esféricas/redondas. Sin embargo, la invención es aplicable de modo similar a otras partículas o micropartículas (es decir, partículas del orden del micrón), tales como por ejemplo gránulos o micro-gránulos formados irregularmente (en donde los últimos tienen al menos sus dimensiones principales del orden del micrón). Los pellets con tamaños del orden del micrón son llamados micro-pellets. De acuerdo con un ejemplo, la línea de proceso puede estar dispuesta para la producción de micro-pellets secados por congelación esencial o predominantemente redondos con un valor medio para sus diámetros seleccionado de dentro del intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 micrones ( $\mu\text{m}$ ), preferiblemente con una distribución de tamaño de partículas estrecha, que se puede seleccionar de aproximadamente,  $\pm 50 \mu\text{m}$  alrededor del valor seleccionado.

El término "a granel", puede ser ampliamente entendido como que se refiere a un sistema o pluralidad de partículas que hacen contacto entre sí, es decir, el sistema comprende múltiples partículas, micropartículas, 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, tal como un lote de un producto que ha de ser procesado en un dispositivo de proceso tal como un liofilizador o una línea de proceso, en donde el material a granel está suelto en el sentido de que no está llenado en viales, contenedores u otros recipientes para llevar o transportar las partículas/pellets dentro del dispositivo de proceso o línea de proceso. Un significado similar se conserva para el uso del sustantivo o adjetivo "a granel".

El material a granel como se ha referido en este documento hará referencia normalmente a una cantidad de partículas (pellets, etc.) que exceden de un contenido o dosis (secundario o final) destinado a un solo paciente. En vez de ello, la cantidad de material a granel puede referirse a un contenido principal, por ejemplo, un ciclo de producción puede comprender una producción de material a granel suficiente para llenar uno o más Contenedores Intermedios a Granel ("IBC").

Materiales fluidos adecuados para pulverizar y/o pelletizar utilizando los dispositivos y métodos de la presente invención incluyen líquidos y/o pastas que, por ejemplo, tienen una viscosidad menor de aproximadamente 300 mP\*s (miliPascales

\* segundo). Como es utilizado aquí, el término "material fluido" es intercambiable con el término "líquidos" con el propósito de describir materiales que entran en las distintas líneas de proceso contempladas para pulverizar/pelletizar y/o secar por congelación.

5 Cualquier material puede ser adecuado para utilizar con las técnicas de acuerdo con la invención en caso de que el material sea fluido, y pueda ser atomizado y/o pelletizado. Además el material debe poder ser solidificado y/o congelable.

Los términos "esterilidad" ("condiciones estériles") y "contención" ("condiciones contenidas") han de ser entendidos como requeridos por las exigencias normativas aplicables para un caso específico. Por ejemplo, "esterilidad" y/o "contención" pueden entenderse como definidos de acuerdo con las exigencias de una ("Buena Práctica de Fabricación") GMP.

10 Un "dispositivo" se entiende en este documento como una unidad de equipamiento o un componente que realiza una operación de proceso particular, por ejemplo una cámara de pulverización o congelador por pulverización realiza la operación del proceso de la generación de gotitas y solidificación por congelación de las gotitas del líquido para formar partículas, un liofilizador realiza la operación del proceso de secado por congelación de partículas congeladas, etc.

15 Se ha comprendido además en este documento que una línea de proceso para una producción de partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo ha de incluir necesariamente medios para alimentar líquido en condiciones estériles y/o en condiciones de contención a la línea de proceso, y además ha de incluir una o más medios para descargar las partículas secadas por congelación bajo condiciones estériles y/o condiciones de contención.

20 Una o más secciones de transferencia interconectan de manera permanente dos, o más, dispositivos para formar una línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo. Generalmente, los distintos dispositivos de una línea de proceso para una producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas pueden ser previstos como dispositivos separados que están (por ejemplo, permanentemente conectados) conectados entre sí por una o más secciones de transferencia. Las secciones de transferencia individuales pueden proporcionar conexiones permanentes entre dos o más dispositivos, por ejemplo, conectando o uniendo mecánicamente, de forma rígida y/o de forma fija los dispositivos respectivos entre sí. Una sección de transferencia puede ser de una sola pared o de doble pared, en donde en el último caso una pared exterior puede proporcionar una interconexión permanente de dispositivos de proceso y puede por ejemplo delinear condiciones de proceso definidas en un volumen de proceso confinado por la pared exterior, mientras que una pared interior puede o no interconectar permanentemente los dispositivos de proceso. Por ejemplo, la pared interior puede formar un tubo dentro del volumen de proceso que está conectado entre los dispositivos sólo en caso de una transferencia de producto.

30 En realizaciones preferidas, cada uno de los dispositivos de proceso tales como la cámara de pulverización y el liofilizador son adaptados por separado para una operación cerrada. Por ejemplo, la cámara de pulverización puede ser adaptada individualmente para una operación estéril e, independientemente de ello, el liofilizador puede ser adaptado individualmente para una operación estéril. Similarmente, cualquier otro dispositivo o dispositivos incluidos en la línea de proceso pueden también ser adaptados u optimizados individualmente para una operación bajo condiciones cerradas. Como para los dispositivos, cada una de las una o más secciones de transferencia pueden también ser adaptadas individualmente para una operación bajo condiciones cerradas, lo que implica que cada sección de transferencia puede ser adaptada para conservar o proteger la esterilidad, y/o la contención a lo largo de la transferencia de productos a través de la sección de transferencia, y en las transiciones desde un dispositivo a la sección de transferencia y desde la sección de transferencia a otro dispositivo.

40 Las secciones de transferencia puede comprender medios para separar operativamente los dos dispositivos conectados uno de otro de tal modo que al menos uno de los dos dispositivos puede ser hecho funcionar bajo condiciones cerradas de manera separada al otro dispositivo sin afectar a la integridad de la línea de proceso.

45 El medio para separar operativamente los dos dispositivos conectados puede comprender una válvula, por ejemplo una válvula hermética al vacío, un bloqueo de vacío, y/o un componente que permite separar de manera que se puedan cerrar herméticamente los componentes uno de otro. Por ejemplo, la separación operativa puede implicar que las condiciones cerradas, es decir, esterilidad y/o contención, son establecidas entre los dispositivos separados. La integridad de la línea de proceso debería ser mantenida independiente de la separación operativa, es decir la conexión permanente entre los dispositivos a través de la sección de transferencia no resulta afectada.

50 De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, al menos uno de los dispositivos de proceso y una de las secciones de transferencia puede comprender una pared de confinamiento que está adaptada para proporcionar condiciones de proceso predeterminadas (es decir, condiciones físicas o termodinámicas tales como temperatura, presión, humedad, etc.) dentro de un volumen de proceso confinado, en donde la pared de confinamiento está adaptada para aislar el volumen de proceso y un entorno del dispositivo de proceso uno de otro. Independientemente de si la pared de confinamiento comprende otras estructuras tales como tubos o "paredes interiores" similares confinadas dentro del volumen de proceso, la pared de confinamiento para satisfacer ambas funciones simultáneamente, es decir, además de mantener las condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso, la pared ha de adoptar simultáneamente la funcionalidad de un aislador convencional. No se requieren por ello más aisladores para una línea de proceso de acuerdo con estas realizaciones de la invención. Los aisladores convencionales no son apropiados típicamente para

utilizar en dispositivos de proceso de acuerdo con la invención. En ciertas realizaciones, al menos una pared de un aislador es adaptada de tal modo que puede asegurar simultáneamente las condiciones de proceso deseadas dentro, definiendo por ello el interior del aislador como el "volumen de proceso". Similarmente, un dispositivo estándar convencional no sería apropiado para utilizar como un dispositivo de proceso de acuerdo con la invención: una pared del mismo que define en el interior un volumen de proceso tendría al menos que ser adaptada de tal modo que pueda asegurar simultáneamente el aislamiento del volumen de proceso y la separación medioambiental de los dispositivos de proceso uno de otro.

En un ejemplo, una sección de transferencia de acuerdo con la invención puede comprender una pared de confinamiento que interconecta permanente o no permanentemente dispositivos de proceso para permitir una operación cerrada (es decir la conexión puede ser in situ al menos durante una fase de proceso que comprende una transferencia de producto entre los dispositivos conectados). La pared de confinamiento puede aislar un volumen interior tal como un volumen de proceso (que puede ser por ejemplo estéril), de un volumen exterior tal como un entorno de la línea de proceso de la que la sección de transferencia es una parte (que puede no ser estéril, y no necesitarlo). A este respecto, la pared de confinamiento permite simultáneamente el mantenimiento de las condiciones de proceso deseadas dentro del volumen de proceso. El término "condiciones de proceso" está destinado a referirse a la temperatura, presión, humedad, etc., en el volumen de proceso, en donde 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 perfil de presión deseados). Aunque las "condiciones cerradas" (condiciones estériles y/o condiciones de contención), están también sujetas a control de proceso, estas condiciones son descritas en este documento en muchos casos explícitamente y por separado de las otras condiciones de proceso indicadas anteriormente.

En otras realizaciones, la sección de transferencia puede comprender, extendiéndose dentro del volumen de proceso, un mecanismo de transporte tal como un tubo para conseguir la transferencia del producto. En tal realización, la sección de transferencia tiene una configuración de "doble pared", en donde la pared exterior implementa una pared de confinamiento y la pared interior implementa un tubo. Esta sección de transferencia de doble pared difiere de un tubo incluido en un aislador convencional porque la pared de confinamiento está adaptada para permitir las condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso. En el caso de una conexión permanente, la pared de confinamiento puede interconectar permanentemente los dispositivos de proceso, mientras que la pared interior (tubo, etc.) puede o no estar en su sitio permanentemente. Por ejemplo, el tubo puede extenderse a un liofilizador conectado, por ejemplo, un tambor del mismo; el tubo puede ser extraído del liofilizador/tubo tan pronto como se haya completado una carga del liofilizador/tubo. Independientemente de tales configuraciones, las condiciones de funcionamiento cerrado puede ser mantenidas por la pared exterior (confinamiento).

Una pared de confinamiento de un dispositivo de proceso o sección de transferencia, que está adaptado para funcionar como un aislador convencional y para proporcionar además simultáneamente un volumen de proceso de acuerdo con la invención, ha de adaptarse a una pluralidad de condiciones de proceso que incluyen, pero no están limitadas a, proporcionar y mantener un régimen de temperatura deseado, y/o régimen de presión, etc. Por ejemplo, de acuerdo con prescripciones tales como las exigencias de GMP, un sistema sensor podría ser utilizado para determinar que las condiciones estériles y/o las condiciones de contención están in situ o están siendo mantenidas. Como otro ejemplo, para la limpieza y/o esterilización eficiente (por ejemplo Limpieza in situ "CiP", y/o Esterilización in Situ "SiP"), puede existir la exigencia de que una pared de confinamiento de un dispositivo de proceso/sección de transferencia esté diseñada para evitar tanto como sea posible las áreas críticas que pueden ser propensas a contaminación/polución y dificultar la limpieza/esterilización. Aún en otro ejemplo, puede haber una exigencia de que un dispositivo de proceso/sección de transferencia sea adaptado específicamente para la limpieza y/o esterilización eficientes de elementos interiores, tales como la "pared interior" o tubo mencionado en la sección de transferencia ejemplar específica antes descrita. La totalidad de tales características no son satisfechas por los aisladores convencionales.

Los dispositivos de proceso, incluyendo la cámara de pulverización, el liofilizador y opcionalmente otros dispositivos, y una o más secciones de transferencia que conectan los dispositivos pueden formar una línea de proceso integrada que proporcione una protección de extremo a extremo de la esterilidad del producto. Adicional o alternativamente, los dispositivos de proceso y la sección o secciones de transferencia pueden formar una línea de proceso integrada que proporcione una contención de extremo a extremo del producto.

Realizaciones de la cámara de pulverización pueden comprender cualquier dispositivo adaptado para la generación de gotitas a partir de un líquido y para la solidificación por congelación de las gotitas del líquido para formar partículas, en donde las partículas tienen preferiblemente una distribución estrecha de tamaños. Generadores de gotitas ejemplares incluyen, pero no están limitados a, boquillas ultrasónicas, boquillas de alta frecuencia, boquillas giratorias, boquillas de los componentes (binarias), boquillas hidráulicas, sistemas con múltiples boquillas, etc. La congelación puede ser conseguida dejando caer por gravedad hacia abajo las gotitas en una cámara, torre, o túnel. Cámaras de pulverización ejemplares incluyen, pero no están limitadas a, dispositivos de pelletizado tales como cámaras o torres de pelletizado, dispositivos de atomización tales como cámaras de atomización, equipamiento de nebulización/atomización y congelación, etc.

De acuerdo con una realización de la invención, la cámara de pulverización está adaptada para separación del producto

de cualquier circuito de refrigeración. El producto puede ser mantenido separado de cualquier medio de refrigeración/congelación en circulación principal, incluyendo un medio gaseoso o líquido. De acuerdo con una variante de esta realización, un volumen interior de la cámara de pulverización comprende un medio opcionalmente estéril que no circula tal como nitrógeno o una mezcla de nitrógeno/aire y una temperatura controlada, es decir, la pared interior refrigerada como el único componente de refrigeración para congelar las gotitas, de tal modo que pueda evitarse un flujo de refrigeración a contracorriente o a favor de corriente.

De acuerdo con una realización de la invención, el liofilizador puede estar adaptado para operación separada (es decir una operación que es separada o distinta de la operación o no operación de otros dispositivos del proceso) en condiciones cerradas, en donde la operación separada incluye al menos un secado por congelación de partículas, limpieza del liofilizador, y esterilización del liofilizador.

En una realización de la línea de proceso, el liofilizador puede ser adaptado para una descarga directa del producto a un recipiente final bajo condiciones cerradas. El recipiente puede comprender, por ejemplo, un contenedor tal como un Contenedor Intermedio a Granel ("IBC") para reserva o almacenamiento temporal del producto para un subsiguiente mezclado a una formulación final, llenado en recipientes finales, otro tratamiento, o el recipiente puede comprender un recipiente final tal como un vial para el llenado final, y/o el recipiente puede comprender un recipiente de muestra para muestreo. Otras disposiciones subsiguientes del producto son también posibles y/o el recipiente puede también comprender a un otro componente de almacenamiento. De acuerdo con una variante de esta realización, el liofilizador puede ser adaptado para una descarga directa del producto al recipiente final bajo protección de esterilidad del producto. El liofilizador puede comprender un mecanismo de carga que permite una carga y una descarga de recipientes bajo protección de condiciones de esterilidad y/o contención para el producto.

La línea de proceso integrada puede comprender otro dispositivo, además de la cámara de pulverización y del liofilizador, tal como un dispositivo de manipulación de producto que está adaptado para al menos una función de descargar el producto desde la línea de proceso, tomar muestras de producto, y/o manipular el producto bajo condiciones cerradas. Además de la sección de transferencia (generalmente una o más secciones de transferencia) conectando permanentemente la cámara de pulverización y el liofilizador, puede preverse otra sección de transferencia (generalmente, una o más secciones de transferencia) para transferencia de producto desde el liofilizador al dispositivo de manipulación de producto, en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada una de las secciones de transferencia adicionales y el dispositivo de manipulación de producto son adaptados por separado para una operación cerrada. La otra sección de transferencia puede conectar permanentemente el liofilizador al dispositivo de manipulación del producto de tal forma que el dispositivo de manipulación del producto puede formar parte de la línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo.

En algunas realizaciones, la cámara de pulverización es adaptada para separar flujo de productos de cualquier circuito o circuitos de refrigeración para la solidificación del producto. Adicional o alternativamente, la cámara de pulverización puede comprender al menos una pared de temperatura controlada para solidificar por congelación las gotitas de líquido. La cámara de pulverización puede opcionalmente ser una cámara de pulverización de doble pared.

El liofilizador puede ser un liofilizador de vacío, es decir, puede estar adaptado para funcionamiento bajo vacío. Adicional, o alternativamente, el liofilizador puede comprender un tambor giratorio para recibir las partículas.

Al menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso integrada puede estar montada mecánicamente de forma permanente en los dispositivos conectados a ella. Al menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso puede ser adaptada para un flujo de producto que comprende una transferencia por gravedad del producto. La presente invención sin embargo no está limitada a transferir producto a través de la línea de proceso solamente por la acción de la gravedad. De hecho, en ciertas realizaciones, los dispositivos de proceso, y la sección o secciones de transferencia en particular, están configurados para proporcionar una transferencia mecánica del producto a través de la línea de proceso utilizando uno o más de los componentes del transportador, componentes de tornillo sin fin, y similares.

Una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso pueden comprender al menos una pared de temperatura controlada. Al menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso integrada pueden comprender una doble pared. Adicional, o alternativamente, al menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso puede comprender al menos un tubo enfriado. En el caso en que el liofilizador comprende un tambor giratorio, la sección de transferencia que conecta la cámara de pulverización y el liofilizador puede sobresalir en el tambor giratorio. Por ejemplo, un tubo de transferencia de la sección de transferencia puede sobresalir en el tambor, en donde un tubo (transferencia) incluido en la sección de transferencia ha de entenderse generalmente como un elemento adaptado para el transporte del producto o la consecución de un flujo de producto, es decir, una transferencia de producto entre dispositivos de proceso, por ejemplo, desde un dispositivo de proceso a otro dispositivo de proceso.

La línea de proceso puede comprender un componente de control de proceso adaptado para controlar la separación operativa y la subsiguiente operación por separado de uno de al menos dos dispositivos de proceso de la línea de proceso. En algunas de estas realizaciones, el componente de control de proceso comprende uno o más de los

siguientes: un módulo para controlar un elemento separador tal como una válvula o elemento de sellado similar dispuesto en una sección de transferencia para separar los dispositivos, un módulo para determinar si se han establecido condiciones cerradas (por ejemplo, condiciones de esterilidad o contención) en al menos un volumen de proceso provisto por al menos uno de los dispositivos, y un módulo para controlar selectivamente el equipamiento de control de proceso relacionado a un dispositivo de proceso separado.

En realizaciones particulares, la línea de proceso integrada completa (o partes de la misma) puede ser adaptada para CiP y/o SiP. Los puntos de acceso para introducción de un medio de limpieza y/o un medio de esterilización incluyen, pero no están limitados a, uso de boquillas, puntos de acceso de vapor, etc., pueden estar previstos a lo largo de todos los dispositivos y/o de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso. Por ejemplo, puntos de acceso de vapor pueden estar previstos para una SiP a base de vapor. En algunas de estas realizaciones, la totalidad o algunos de los puntos de acceso están conectados a un depósito/generador de medio de limpieza y/o esterilización. Por ejemplo, en una variante, todos los puntos de acceso de vapor están conectados a uno o más generadores de vapor en cualquier combinación; por ejemplo, exactamente un generador de vapor puede estar previsto para la línea de proceso. En casos en donde, por ejemplo, debería requerirse un rozamiento mecánico, este podría ser incluido dentro de un concepto de CiP por ejemplo proporcionando un robot adaptado de manera correspondiente, tal como un brazo robótico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se ha propuesto un proceso para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas realizado por una línea de proceso de acuerdo con la invención, comprendiendo el proceso al menos las siguientes operaciones: generar gotitas de líquido y solidificar por congelación las gotitas de líquido para formar partículas en una cámara de pulverización; transferir el producto bajo condiciones cerradas desde la cámara de pulverización a un liofilizador mediante una sección de transferencia; y secar por congelación las partículas como material a granel en el liofilizador, comprendiendo el liofilizador un tambor giratorio para condiciones cerradas de extremo a extremo, cada uno de los dispositivos y de la sección de transferencia está adaptado por separado para operación preservando la esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención con el fin de proporcionar una línea de proceso adaptable de manera flexible para habilitar el control independiente del modo operativo de cada dispositivo respectivo. La transferencia de producto al liofilizador puede ser realizada opcionalmente en paralelo a la generación de gotitas y a la solidificación por congelación en la cámara de pulverización.

El proceso puede comprender la operación adicional de separar operativamente la cámara de pulverización y el liofilizador después de la terminación de una producción de lote en la cámara de pulverización y la transferencia del producto al liofilizador. Adicional, o alternativamente, el proceso puede comprender una operación de separar operativamente la cámara de pulverización y el liofilizador para realizar CiP y/o SiP en uno de los dispositivos separados. La operación de separar operativamente la cámara de pulverización y el liofilizador puede comprender controlar una válvula hermética al vacío en la sección de transferencia (generalmente, una o más secciones de transferencia) que conecta los dos dispositivos.

#### VENTAJAS DE LA INVENCION

Distintas realizaciones de la presente invención proporcionan una o más de las ventajas descritas en este documento. Por ejemplo, la presente invención proporciona líneas de proceso para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas. La manipulación del producto estéril y/o contenido es habilitada al tiempo que se indica la necesidad de poner la línea de proceso completa en un separador o aislado. En otras palabras, una línea de proceso según la invención adaptada por ejemplo para una operación bajo condiciones estériles puede ser hecha funcionar en un entorno no estéril. Los costes y complejidad relacionados con la utilización de un aislador pueden por ello ser evitados al tiempo que se adaptan aún a requisitos de esterilidad y/o contención, por ejemplo exigencias de GMP. Por ejemplo, puede haber una exigencia analítica de ensayar a intervalos de tiempo regulares (por ejemplo cada hora o cada pocas horas) si las condiciones estériles están aún mantenidas dentro de un aislador. Evitando tales exigencias costosas, los costes de producción pueden ser reducidos considerablemente.

De acuerdo con una realización de la invención, cada uno de los dispositivos de proceso de una línea de proceso tal como una cámara de pulverización y un liofilizador así como cualquier sección o secciones de transferencia que conectan los dispositivos para conseguir un flujo de producto entre los dispositivos bajo condiciones cerradas, son adaptados por separado para el funcionamiento en condiciones cerradas. Cada dispositivo/sección de transferencia puede ser adaptado individualmente y optimizado para conseguir, proteger y/o mantener las condiciones de funcionamiento cerradas.

De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, en una línea de proceso integrada el flujo de producto discurre libre de puntos de contacto de extremidad de extremidad, por ejemplo, desde la entrada de un líquido que ha de ser pelletizado a la línea de proceso para descargar las partículas fuera de la línea. "Libre de puntos de contacto" a este respecto ha de entenderse como que describe un flujo ininterrumpido de productos sin interrupciones tales como, por ejemplo, descarga del producto a uno o más receptáculos intermedios, transferencias del mismo, y vuelta a cargar el producto desde los receptáculos, como sería requerido para una línea de proceso contenida dentro de dos o más aisladores.

Realizaciones de la invención evitan varias de las desventajas de conceptos muy integrados en donde todas las



funciones de proceso son implementadas dentro del dispositivo. La invención permite una operación de línea de proceso flexible. Las secciones de transferencia son adaptadas para separar operativamente uno o más dispositivos conectados permitiendo así el control independiente del modo operativo de cada dispositivo respectivo. Por ejemplo, mientras un dispositivo funciona para producción de partículas, otro dispositivo es hecho funcionar para mantenimiento, por ejemplo, lavado, limpieza o esterilización. La posibilidad de separación operativa proporciona el control en el proceso de parámetros relevantes de proceso y/o de producto.

Adicional, o alternativamente, una realización de una línea de proceso de acuerdo con la invención puede ser operada totalmente o por segmentos (hacia abajo al nivel del dispositivo) en un modo continuo, semi-continuo, o por lotes. Por ejemplo, un proceso de pelletizado (casi) continuo puede dar como resultado un flujo continuo de producto al liofilizador que a su vez es ajustado para realizar el secado del producto recibido en una operación de modo por lotes. Como los funcionamientos de diferentes dispositivos pueden separarse, el control de la línea de proceso preferiblemente es también flexible correspondientemente. Manteniéndose con el ejemplo anterior, el liofilizador puede funcionar en paralelo al funcionamiento del proceso de pelletizado, o comenzar a funcionar solamente después de que haya terminado el proceso de pelletizado. Generalmente, "condiciones cerradas de extremo a extremo" son proporcionadas de acuerdo con la invención independientemente del modo respectivo configurado para la línea de proceso o partes de la misma. En otras palabras, la protección "de extremo a extremo" de esterilidad y/o contención del proceso es proporcionada independientemente de si el producto es procesado en cualquier combinación de operaciones de modo continuo, semi-continuo o por lotes, a lo largo de toda la línea de proceso.

Ciertas realizaciones preferidas de una línea de proceso de acuerdo con la invención permiten un desacoplamiento adicional de los diferentes dispositivos de proceso. Por ejemplo, una sección de transferencia que conecta una cámara de pulverización y un liofilizador puede comprender al menos un componente de almacenamiento temporal. Un flujo de producto continuo desde la cámara de pulverización puede entonces ser terminado en el almacenamiento temporal. El almacenamiento temporal está abierto hacia el liofilizador para permitir la transferencia de producto del producto temporalmente recogido y almacenado en el almacenamiento hacia el liofilizador solamente una vez que se ha descargado un lote previo desde el liofilizador o que el liofilizador está listo de otro modo para tratar el lote recogido y almacenado en el almacenamiento temporal. Tal almacenamiento temporal permite así también controlar (definir, delimitar, etc.) un tamaño de lote.

Dispositivos de procesos separados, aunque siendo accionables bajo condiciones cerradas (opcionalmente de extremo a extremo) pueden ser optimizados por separado por ejemplo para parámetros de eficiencia, robustez, fiabilidad, de proceso físico o de producto, etc. Las operaciones individuales del proceso pueden ser optimizadas por separado. Por ejemplo, el proceso de secado por congelación puede ser optimizado empleando un liofilizador de tambor giratorio para conseguir un proceso de secado muy rápido en comparación con el secado por congelación convencional en "líneas" de proceso de un solo dispositivo muy integradas que incluyen variantes de secado por congelación a base de bandejas. El uso de un liofilizador a granel evita la necesidad de usar viales, recipientes u otro tipo de contenedores específicos. En muchos liofilizadores convencionales, se requieren contenedores (viales, etc.) adaptados específicamente para el liofilizador particular, por ejemplo, pueden requerirse tapones específicos para el paso de vapor de agua. No se requieren tales adaptaciones específicas para realizaciones de la invención.

La invención permite que las líneas de procesos sean fácilmente adaptadas a aplicaciones diferentes. Los dispositivos de proceso separados (pueden ser adaptados para una producción bajo condiciones cerradas) y pueden a continuación ser empleados de acuerdo con la invención. En ciertas realizaciones, los dispositivos pueden estar interconectados permanentemente con secciones de transferencia. Esto permite un diseño rentable de líneas de proceso para producción a granel estéril y/o contenida (por ejemplo de micro-pellets). Es posible proporcionar un "conjunto de construcción" de dispositivos de proceso que incluye, por ejemplo, cámara de pulverización y dispositivos liofilizadores, que son previamente adaptados en general para el funcionamiento bajo condiciones cerradas, y combinar esos dispositivos según se desee para cualquier aplicación específica.

Comparado con el documento WO 2006/008006 A1, por ejemplo, que muestra puertas a través de las cuales el producto ha de ser transportado en cestas o contenedores desde un aislador al siguiente, la presente invención proporciona preferiblemente líneas de proceso específicas que tienen condiciones cerradas herméticamente de extremo a extremo para el flujo de producto, de tal modo que los puntos de contacto entre los dispositivos no requieren transporte intermedio del producto en cestas o contenedores sino que las secciones de transferencia son operables bien para no perturbar el flujo de producto de extremo a extremo, o bien para separar los dispositivos sin afectar a la integridad de la línea de proceso.

En realizaciones particulares, una vez que los dispositivos deseados están ensamblados, y permanentemente interconectados con una o más secciones de transferencia, no hay necesidad de violar la integridad mecánica y/o constructiva de la línea de proceso. Por ejemplo, los dispositivos y secciones de transferencia de la línea de proceso cerrada pueden ser adaptados fácilmente para lavado, limpieza y/o esterilización automáticos in situ (WiP, CiP y/o SiP), evitando por ello la necesidad de una limpieza manual que incluiría el desmontaje de dos o más partes de la línea del proceso.

Una línea de proceso de acuerdo con la invención permite la producción eficiente de partículas secadas por congelación

5 como material a granel. En una realización, el líquido es introducido al comienzo de la línea de proceso y partículas secadas estériles son recogidas al término de la línea de proceso. Esto permite la producción de (micro) partículas calibradas uniformes liofilizadas estériles como material a granel, en donde el producto resultante puede ser de circulación libre, libre de polvo, y homogéneo. El producto resultante llega por ello con buenas propiedades de manipulación y puede ser combinado con otros componentes que podrían ser incompatibles en forma líquida o solamente estables durante un corto período de tiempo y así no adecuados para técnicas de secado por congelación convencionales.

10 La invención permite por ello una separación del llenado final de la forma de dosificación del proceso de secado previo permitiendo así las prestaciones de llenado bajo demanda y/o la dosificación bajo demanda porque la fabricación que consume tiempo de material a granel puede ser realizada antes del llenado y/o dosificación particular de un API. Los costes pueden ser reducidos y las exigencias específicas pueden ser satisfechas más fácilmente por ejemplo, en realizaciones particulares, diferentes niveles de llenado son fácilmente conseguidos ya que las diferentes especificaciones finales no requieren un llenado adicional de líquido y las subsiguientes operaciones de secado.

15 De acuerdo con distintas realizaciones, las líneas de proceso adaptadas para el tratamiento estéril no requieren el contacto directo del producto con un medio de refrigeración (por ejemplo, nitrógeno líquido o gaseoso). Por ejemplo, la cámara de pulverización puede estar adaptada para separar el flujo de producto de circuitos de refrigeración primarios. Consecuentemente, no se requiere un medio de refrigeración estéril. Es posible operar ciertas líneas de proceso sin el uso de aceite de silicona.

20 La invención es aplicable para líneas de proceso para producción de muchas formulaciones/composiciones adecuadas para el secado por congelación. Esto puede incluir, por ejemplo, generalmente cualquier material sensible a la hidrólisis. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, composiciones inmunológicas incluyendo vacunas, sustancias terapéuticas, anticuerpos (por ejemplo monoclonales), porciones y fragmentos de anticuerpos, otros API a base de proteínas (por ejemplo API a base de ADN, y sustancias de célula/tejido), API para formas de dosificación sólida oral (por ejemplo, API con baja solubilidad/bio-disponibilidad), formas de dosificación sólida oral que se pueden dispersar rápidamente o disolver rápidamente (por ejemplo tabletas que se dispersan oralmente ODT), y presentaciones llenas con palito, etc.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

30 La fig. 1 es una ilustración esquemática de una realización de un flujo de producto en una línea de proceso de acuerdo con la invención;

La fig. 2a es una ilustración esquemática de una primera realización de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

35 La fig. 2b es una ilustración esquemática de una segunda realización de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

La fig. 2c es una ilustración esquemática de una tercera realización de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

La fig. 3 ilustra esquemáticamente una realización de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

La fig. 4 es un corte ampliado de la torre de pelletizado de la fig. 3;

40 La fig. 5 es una realización de una sección de transferencia de acuerdo con la invención;

La fig. 6 es una realización de un puesto de descarga de acuerdo con la invención;

La fig. 7a es un diagrama de flujo que ilustra una primera realización de una operación de una línea de proceso de acuerdo con la invención; y

45 La fig. 7b es un diagrama de flujo que ilustra una segunda realización de una operación de una línea de proceso de acuerdo con la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

50 La fig. 1 ilustra esquemáticamente un flujo de producto 100 que se ha asumido que pasa a través de una línea de proceso 102 para la producción de pellets secados por congelación bajo condiciones cerradas 104. Una sección de alimentación del líquido (LF) alimenta dirigido a una cámara/torre de pelletizado (PT) donde es sometido a generación de gotitas y solidificación por congelación. Los pellets congelados resultantes son a continuación transferidos a través de una primera sección de transferencia (1TS) a un liofilizador (FD) en donde las gotitas congeladas son liofilizadas.

Después de liofilización, los pellets producidos son transferidos mediante una segunda sección de transferencia (2TS) a un puesto de descarga (DS) que proporciona un llenado bajo condiciones cerradas en recipientes finales 106 que son a continuación retirados de la línea de proceso.

5 El cierre 104 está destinado a indicar que el flujo de producto 100 desde la entrada a la salida de la línea de proceso 102 es realizado bajo condiciones cerradas, es decir, el producto es mantenido bajo esterilidad y/o contención. En realizaciones preferidas, la línea de proceso proporciona condiciones cerradas sin el uso de un aislador (cuya misión es como la que se ha indicado por la línea discontinua 108 que separa la línea de producción 102 del entorno 110). En su lugar, el cierre 104 separa el flujo de producto 100 del entorno 110, en donde el cierre 104 (condiciones cerradas) es/son implementados individualmente para cada uno de los dispositivos y secciones de transferencia de la línea de proceso 102. Además, el objetivo de la protección de extremo a extremo de esterilidad y/o contención es conseguido sin poner el proceso completo dentro de un solo dispositivo. En su lugar, la línea de proceso 102 de acuerdo con la invención comprende dispositivos de proceso separados (por ejemplo uno o más PT, FD, DS, etc..) que están conectados como se ha indicado en la fig. 1 por una o más secciones de transferencia (por ejemplo 1TS, 2TS, etc..) para formar la línea 102 de proceso integrada que permite un flujo de producto 100 libre de puntos de contacto de extremo a extremo (o de comienzo a final).

La fig. 2a ilustra esquemáticamente una configuración de una línea de proceso 200 para la producción de pellets (micro-pellets) secados por congelación bajo condiciones cerradas. Brevemente, el producto fluye como se ha indicado por la flecha 202 y es mantenido preferiblemente estéril y/o contenido haciendo funcionar consecuentemente cada uno de los dispositivos separados incluyendo LF, PT, FD y la sección de transferencia 1TS bajo condiciones de esterilidad/contención, que está destinada a ser indicada por cierres 204, 206, 208, y 210. El puesto de descarga DS, aunque no actualmente bajo funcionamiento, está también adaptado para proteger la esterilidad/proporcionar contención 214. En la configuración ejemplar de la línea de proceso 200, como se ha ilustrado en la fig. 2a, la primera sección de transferencia (1TS) está configurada en una posición abierta no para limitar o interferir con el flujo de producto 202, mientras que la segunda sección de transferencia (2TS) está configurada para separar de modo hermético el liofilizador (FD) y el puesto de descarga (DS), es decir, la 2TS opera para sellar el FD y proporciona condiciones cerradas 212 a este respecto. Cada uno de los dispositivos, por ejemplo PT, FD, etc., y las secciones de transferencia, por ejemplo, 1TS y 2TS, son adaptados y optimizados por separado para su funcionamiento bajo condiciones cerradas, en donde "funcionamiento" se refiere al menos a un modo de funcionamiento que incluye pero no está limitado a, producción de pellets secados por congelación, o modos de mantenimiento (por ejemplo, una esterilización de un dispositivo de proceso o sección de transferencia naturalmente también requiere que el dispositivo /sección sea adaptado para mantener la esterilidad/contención).

Los detalles de cómo los dispositivos de proceso tales como los PT o los FD pueden proteger la esterilidad / proporcionar contención para los productos procesados en ellos dependen de la aplicación específica. Por ejemplo, en una realización, la esterilidad de un producto es protegida/mantenida esterilizando los dispositivos de proceso y secciones de transferencia implicados. Ha de observarse que un volumen de proceso confinado dentro de una pared herméticamente cerrada después de un proceso de esterilización es considerada estéril durante un tiempo dado bajo condiciones de tratamiento particulares, tales como, pero no limitadas a, tratamiento del producto bajo una presión ligeramente en exceso (positiva) comparado con un entorno 215. La contención puede ser considerada como conseguida procesando el producto bajo una presión ligeramente reducida comparado con el entorno 215. Estas y otras condiciones de tratamiento apropiadas son conocidas por el experto en la técnica.

Como observación general, las secciones de transferencia tales como ITS y 2TS representadas en la fig. 2a están diseñadas para asegurar que el flujo de producto a través de ellas es conseguido bajo condiciones cerradas; esto incluye el aspecto de que las condiciones cerradas han de ser aseguradas/mantenidas también durante una transición de producto hacia dentro y hacia fuera de la sección de transferencia; en otras palabras, una unión o montaje de una sección de transferencia a un dispositivo para conseguir una transferencia de producto ha de preservar las condiciones cerradas deseadas.

La fig. 2b ilustra la línea de proceso 200 de la fig. 2a en una configuración operativa diferente 240, que puede ser controlada llegada a una secuencia de tiempo después de la configuración representada en la fig. 2a. Ambas secciones de transferencia 1TS y 2TS son conmutadas para separar operativamente los dispositivos de proceso interconectados correspondientes entre sí. La sección de alimentación de líquido (LF) 204 y la torre de pelletizado (PT) 206 forman por ello un subsistema cerrado que está separado bajo condiciones de esterilidad y/o contención, (1) del entorno 215, y (2) de aquellas partes de la línea de proceso 200 separadas por la 1TS 208.

Similarmente, el FD 210 forma otro subsistema cerrado que está separado: (1) del entorno 215; y (2) de los otros dispositivos de proceso adjuntos separados por la 1TS 208 y la 2TS 212. Se ha asumido que los dispositivos de proceso de la línea de proceso 200 están optimizados para cumplir con los procedimientos de limpieza y/o esterilización CiP/SiP. De manera correspondiente, se ha previsto un sistema 216 de CiP/SiP que incluye un sistema de tubos para proporcionar un medio de limpieza/esterilización a cada uno de los dispositivos de proceso. El sistema de tubos está indicado con líneas discontinuas en la fig. 2a. Las líneas continuas del sistema 216 en la fig. 2b están destinadas a indicar que en la configuración operativa de la línea de proceso 200 en la fig. 2b, la PT 206 es sometida a un proceso de CiP/SiP. Al mismo tiempo, el liofilizador FD procesa un lote de material (producto a granel), como se ha indicado por la

flecha cerrada 218. La descarga de los pellets secados por congelación de FD a DS puede ocurrir de manera discontinua, que es por lo que la sección de transferencia 2TS está también cerrada durante la operación de secado del liofilizador FD en la fig. 2a.

5 Como se ha indicado esquemáticamente en las figuras, los cierres 204 - 214 proporcionan una "envolvente exterior" 222 totalmente cerrada que abarca la línea de proceso 200. Las secciones de transferencia 208 y 212 interconectan los dispositivos de proceso al tiempo que mantienen condiciones cerradas para la transferencia de producto a lo largo de toda la línea de proceso 200. La envolvente 222 permanece sin cambios desde la fig. 2a a la fig. 2b, es decir, la envolvente 222 es mantenida independiente de cualesquiera configuraciones de línea de proceso específicas tales como las configuraciones 220 o 240 y de este modo implementa el objetivo simbolizado por el cierre 104 en la fig. 1. La línea de proceso 200 está diseñada de tal modo que las interconexiones implementadas por las secciones de transferencia 10  
208 y 212 son permanentes en el sentido de que no se requiere la desconexión (por ejemplo, desmontaje o retirada) de una o más de las secciones de transferencia de uno o más de los dispositivos de proceso adjuntos conectados a ellas para cualquier configuración y operación de la línea de proceso. Así, en algunas realizaciones, puede pretenderse que una o más conexiones a dispositivos de proceso de una o más de las secciones de transferencia sea permanente durante la vida útil pretendida de la línea de proceso. Por ejemplo, una conexión permanente puede incluir fijaciones/montajes mecánicos permanentes, por ejemplo mediante conexiones soldadas, conexiones remachadas, adhesivos industriales, etc. Por ejemplo, como se ha simbolizado por el sistema 216 de CiP/SiP en las figs. 2a , 2b, la limpieza/esterilización de un dispositivo de proceso o sección de transferencia puede no requerir ninguna intervención mecánica o manual porque es realizada automáticamente en su sitio a lo largo de toda la línea de proceso o en partes  
20 (por ejemplo, dispositivos) de la misma. El control automático de las válvulas (o medios de separación similares) proporcionado en asociación con las secciones de transferencia (preferiblemente por acceso remoto a ellas) también contribuye a la capacidad de configuración de la línea de proceso 200 para configuraciones operativas diferentes sin intervención mecánica y/o manual.

25 Ha de observarse además que la envolvente de cierre 222 de la línea de proceso 200 representada en las figs. 2a, 2b y 2c resulta de cada uno de los dispositivos de proceso (por ejemplo, LF 204, PD 206, FD 210, y DS 214) y secciones de transferencia (por ejemplo, 1TS 208 y 2TS 212) de la línea de proceso 200 que son individualmente adaptados para operación cerrada en donde uno o más de los dispositivos/secciones puede ser optimizado individualmente para condiciones/operaciones de esterilidad y/o de contención. Como resultado, no existe la exigencia de utilizar uno más aisladores, como se requiere típicamente en los enfoques convencionales para proporcionar esterilidad y/o contención en combinación con dispositivos de proceso tales como PT 206, FD 210, y DS 214. Las optimizaciones individuales descritas en este documento proporcionan soluciones más rentables para proteger la esterilidad y/o proporcionar contención en comparación con sistemas a base de aisladores convencionales. Al mismo tiempo, de acuerdo con la invención, los dispositivos de proceso, tales como PT, FD y DS son previstos como dispositivos de proceso separados y pueden por ello funcionar de manera separada uno de otro. Estas y otras realizaciones de la invención permiten una mayor rentabilidad en comparación con enfoques convencionales tales como los dispositivos individuales diseñados específicamente y muy integrados que han de ser diseñados de nuevo para nuevas exigencias del proceso.  
30  
35

La fig. 2c ilustra otra configuración operativa 260 de la línea de proceso 200. La sección 204 de alimentación de líquido (LF) y la torre de pelletizado (PT) 206 funcionan para producir producto congelado, por ejemplo micro-pellets, que son transferidos mediante la gravedad a la sección de transferencia (1TS) 208. Sin embargo, en oposición a la configuración 220 de la fig. 2a, la sección de transferencia 1TS recibe el producto, pero no reenvía el producto al liofilizador FD. En su lugar, la 1TS 208 es conmutada para separar operativamente la PT 206 y el FD 210 uno de otro. La sección de transferencia (1TS) 208 puede estar equipada con un componente de almacenamiento intermedio para recibir los pellets congelados procedentes de la PT 206 (un ejemplo detallado de un componente de almacenamiento intermedio está ilustrado en la fig. 5). De este modo, la producción de la torre de pelletizado (PT) 206 puede ser almacenada intermitentemente dentro de la sección de transferencia 1TS 208.  
40  
45

La configuración ilustrada en la fig. 2c ilustra que el liofilizador (FD) 210 ha terminado la liofilización de un lote de productos (por ejemplo micro-pellets). La segunda sección de transferencia (2TS) 212 se ha abierto y así permite la transferencia 264 del producto secado por congelación desde el liofilizador (FD) 210 al puesto de descarga (DS) 214 para su descarga. Ha de comprenderse que en realizaciones preferidas los ciclos de producción separados en la torre de pelletizado (PT) 206 (ilustrado como flujo de producto 262) y en el liofilizador (FD) 210, respectivamente, son realizados cada uno bajo condiciones cerradas respectivamente para los diferentes productos manipulados en ellos. Como la sección de transferencia ITS está adaptada para separar operativamente la torre de pelletizado (PT) 206 y el liofilizador (FD) 210 uno de otro, diferentes productos pueden ser procesados en ambos dispositivos de proceso. Antes de una transferencia de los pellets congelados desde el almacenamiento intermedio de la sección de transferencia (1TS) 208, el liofilizador (FD) 210 sería preferiblemente limpiado y/o esterilizado (por ejemplo, mediante CiP/SiP).  
50  
55

Generalmente, en la línea de proceso 200 como se ha representado de manera distinta en las figs. 2a-2c ilustra una realización de una línea de proceso integrada para la producción de producto secado por congelación (por ejemplo micro-pellets) bajo condiciones cerradas de extremo a extremo en donde los distintos dispositivos de proceso están permanentemente conectados entre sí, y en donde puede ser alimentado líquido al sistema en un final de la línea de proceso, y el producto liofilizado puede ser recogidos en el otro final de la línea de proceso. Si el material fluido (por  
60

ejemplo de líquidos y/o pastas) ha sido esterilizado y la línea de proceso 200 ha sido hecha funcionar bajo condiciones de esterilidad, el producto secado será también estéril.

5 En distintas realizaciones preferidas, la línea de proceso 200 está integrada mecánicamente de forma permanente, negando así las exigencias para el desmontaje de los distintos dispositivos de proceso, que se requiere convencionalmente, por ejemplo, después de un ciclo de producción para realizar una limpieza/esterilización de la línea de proceso.

10 Los principios de diseño de la línea de proceso 200 permiten también el control en proceso de parámetros del proceso/producto relevantes ya que los dispositivos pueden ser separados operativamente uno de otro (por ejemplo, mediante la operación de una o más secciones de transferencia) y pueden ser hechos funcionar en diferentes modos operativos y/o modos de control de proceso/producto pueden ser realizados y optimizados individualmente para los dispositivos de procesos separados. Las instalaciones de control de la línea de proceso 200 están preferiblemente adaptadas para accionar por separado modos operativos para cada uno de los dispositivos de proceso y secciones de transferencia de la línea.

15 La fig. 3 ilustra una realización específica de una línea de proceso 300 diseñada de acuerdo con los principios de la invención para la producción de micro-pellets secados por congelación bajo condiciones cerradas. La línea de proceso 300 comprende generalmente una sección 301 de alimentación del líquido, una torre de pelletizado 302, como una realización específica de una cámara de pulverización o equipamiento de congelación por pulverización, un liofilizador 304, y un puesto de descarga 306. En una realización preferida, la torre de pelletizado 302 y el liofilizador 304 están permanentemente conectados entre sí mediante una primera sección de transferencia 308, mientras el liofilizador 304 y el puesto de descarga 306 están conectados permanentemente entre sí mediante una segunda sección de transferencia 310. Cada una de las secciones de transferencia 308 y 310 proporciona transferencia de productos entre los dispositivos de proceso conectados.

25 La sección 301 de alimentación de líquido indicada sólo esquemáticamente en la fig. 3 es para proporcionar el producto líquido a la torre de pelletizado 302. La generación de gotitas en la torre de pelletizado 302 es afectada por el caudal, la viscosidad a una temperatura dada, y otras propiedades físicas del líquido así como por las condiciones de procesamiento del proceso de atomización, tales como las condiciones físicas del equipo de pulverización incluyendo frecuencia, presión, etc. Por ello la sección 301 de alimentación del líquido está adaptada para entregar de manera controlable el líquido y para entregar generalmente el líquido en un flujo regular y estable. Con este fin, la sección de alimentación del líquido puede incluir una o más bombas. Puede emplearse cualquier bomba que permita una dosificación o calibrado precisos. Ejemplos de bombas apropiadas incluyen, pero no están limitados a, bombas peristálticas, bombas de membrana, bombas del tipo de pistón, bombas excéntricas, bombas de cavidad, bombas de cavidad progresiva, bombas Mohn, etc. Tales bombas pueden ser previstas separadamente y/o como parte de dispositivos de control tales como dispositivos de amortiguación de presión, que pueden ser previstos para un flujo y presión uniformes en el punto de entrada al componente de generación de gotitas de la torre de pelletizado 302 (o más generalmente el dispositivo de pulverización). Alternativa, o adicionalmente, la sección de alimentación de líquido puede comprender un dispositivo de control de temperatura por ejemplo, un intercambiador de calor, para enfriar el líquido con el fin de reducir las capacidades de congelación requeridas dentro de la torre de pelletizado. El dispositivo de control de temperatura puede ser empleado para controlar la viscosidad del líquido y a su vez en combinación con la tasa de alimentación y la tasa de tamaño/formación de gotitas. La sección de alimentación del líquido puede incluir uno o más caudalímetros, por ejemplo, un caudalímetro por cada boquilla de un sistema de generación de gotitas de múltiples boquillas, para detectar la tasa de alimentación. Pueden preverse uno o más componentes de filtrado. Ejemplo de tales componentes de filtrado incluyen, pero no están limitados a, filtros de malla, filtros de tejido, filtros de membrana, y filtros de adsorción. La sección de alimentación de líquido puede estar también configurada para proporcionar esterilidad del líquido; adicional o alternativamente, el líquido puede ser proporcionado a la sección de alimentación de líquido previamente esterilizado.

45 La congelación de gotitas en un dispositivo de pulverización tal como la torre de pelletizado 302 puede ser conseguida, por ejemplo, de tal modo que la composición diluida, es decir, el producto líquido formulado, es pulverizado y/o pelletizado. "Pelletizado" puede ser definido como (por ejemplo, inducido por la frecuencia) la rotura de un flujo de líquido constante en gotitas discretas. Pelletizado no excluye el uso de otras técnicas de generación de gotitas tales como el uso de boquillas hidráulicas, boquillas de dos componentes, etc. Generalmente, el objetivo de pulverizar y/o pelletizar es generar gotitas calibradas con rangos de diámetro por ejemplo de desde 200  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$ , con una distribución estrecha de tamaño de +/-25%, más preferiblemente +/-10%. Las gotitas caen en la torre de pelletizado en la que un perfil de temperatura espacial es mantenido con, por ejemplo un valor de entre -40 °C a -60 °C, preferiblemente de entre -50 °C y -60 °C, en un área superior y de entre -150 °C a -192 °C, por ejemplo de entre -150 °C y -160 °C, en un área inferior de la torre. Pueden obtenerse intervalos de temperatura inferiores en la torre mediante sistemas de refrigeración alternativos por ejemplo, un sistema de refrigeración que utiliza helio. Las gotitas se congelan durante su caída con el fin de formar partículas congeladas calibradas, preferiblemente redondas (es decir, micro-pellets).

60 Específicamente, la torre de pelletizado 302 comprende preferiblemente paredes laterales 320, una cúpula 322 y un fondo 324. La cúpula 322 está equipada con un sistema 326 de generación de gotitas de acuerdo con uno o más de los aspectos descritos anteriormente y puede comprender por ejemplo una o más boquillas para la generación de gotitas a

partir de un líquido (por ejemplo, mediante "atomización") proporcionado al sistema 326 desde la sección 301 de alimentación de líquido. Las gotitas son congeladas en su camino hacia abajo al fondo 324.

Una ilustración en corte de una realización particular de la pared 320 de la torre de pelletizado está representada en la fig. 4. Preferiblemente, la pared 320 comprende una doble pared que comprende la pared exterior 402 y la pared interior 404 con el volumen interior 403 definido entre ellas. La pared interior 404 tiene una superficie interior 406 que abarca el volumen interior 328 de la torre de pelletizado 302 (véase la fig. 3). Para enfriar el volumen 328, la pared interior 404 (más precisamente la superficie 406 de la pared interior) es enfriada por un circuito de refrigeración 408, que, como se ha mostrado en la fig. 4, comprende preferiblemente un sistema de tubo 410 que se extiende a lo largo de al menos una parte del volumen interior 403 y que está conectado entre una entrada 412 del medio de refrigeración y una salida 414 del medio de refrigeración. La entrada 412 y la salida 414 pueden ser conectadas a un depósito externo de medio de refrigeración que a su vez comprende otro equipamiento tal como bombas, válvulas, y circuitos de control 415 y/o instrumentación (que puede ser por ejemplo controlada por ordenador) según se requiera para un proceso específico. El circuito de control 415 comprende un equipo sensor 416 dispuesto en la pared interior 404 para detectar condiciones dentro del volumen interior 328, el equipo 416 conectado a través de revestimientos de sensor (líneas) 418 (por ejemplo, uno o más cables de conducción eléctrica, cables de fibra óptica, etc.) a componentes de control remotos del circuito de control.

Como se ha mostrado generalmente en la fig. 4, el volumen interno 403 dentro de la doble pared 320 aloja el circuito de refrigeración 408, el sensor (revestimientos) 418, y opcionalmente la tubería de esterilización 420 que proporciona alimentación de un medio de esterilización para los puntos de acceso 422 del medio de esterilización. Puede utilizarse vapor como medio de esterilización que es alimentado mediante la tubería 420 y entra en el volumen interior 328 de la torre de pelletizado para esterilización de, por ejemplo, la superficie 406 de la pared interior a través de una o más cabezas 424 previstas de manera apropiada (esterilización) en puntos de acceso 422. Las cabezas de esterilización 424 pueden, por ejemplo, comprender una pluralidad de boquillas (o chorros) 426 que permite la introducción de uno o más medios de esterilización apropiados y potencialmente otros fluidos o gases a la torre de pelletizado 302. Los revestimientos 418, tubos 408, y/o conducto 420 que discurren dentro de la doble pared 320 están diseñados para minimizar el número de aberturas 426 en la pared exterior 402 y contribuir con ello a mantener de manera eficiente condiciones cerradas, es decir esterilidad y/o contención dentro de la torre de pelletizado 302 y así del volumen interno 328.

Una refrigeración del volumen interior 328 de la torre de pelletizado 302 suficiente para congelar las gotitas que caen 323 (véase la fig. 3) puede ser conseguida por un medio de refrigeración de la superficie 406 de la pared interior mediante una tubería 408 que conduce un medio de refrigeración y previendo la torre de pelletizado 302 con una altura apropiada. Por ello, se evita un flujo a contracorriente o a favor de corriente de gas enfriado en el volumen interno 328 u otra medida para la refrigeración directa de las gotitas que caen 323. Evitando el contacto de un medio de refrigeración primario en circulación tal como un flujo de gas a contracorriente o a favor de corriente con el producto que cae 323 en el volumen interno 328 de la torre de pelletizado 302, se evita la necesidad de prever un medio de refrigeración estéril costoso cuando se desean ciclos de producción estériles. En medio de refrigeración que circula fuera del volumen interior 328, por ejemplo en la tubería 408, no necesita ser estéril. La presente invención contempla que la torre de pelletizado de doble pared y los aparatos de refrigeración descritos en algunas de las realizaciones preferidas en este documento permitirán que los operadores consigan ahorros de coste considerables sobre los diseños de torre de pelletizado existentes. De este modo, la torre de pelletizado 302 puede ser adaptada para separar el flujo de producto, es decir, las gotitas 323 que pasan a través del volumen interior 328, desde el circuito de refrigeración (primaria) realizado como una tubería 408 y el medio de refrigeración que circula en ella para solidificar por congelación las gotitas de líquido 323. Sin embargo, aún en otras realizaciones, se ha contemplado también la refrigeración directa y la solidificación por congelación de las gotitas 323 mediante un medio de refrigeración (estéril) utilizando esquemas de pelletizado típicos. Por ejemplo, un medio de refrigeración directo podría ser hecho recircular en un bucle cerrado con el fin de limitar la necesidad de proporcionar una gran cantidad de medio de refrigeración estéril.

El medio de refrigeración que circula dentro de los serpentines 408 puede generalmente ser líquido y/o gaseoso. El medio de refrigeración que circula dentro del tubo 408 puede comprender nitrógeno, por ejemplo puede comprender una mezcla de nitrógeno/aire, y/o salmuera/aceite de silicona, que es introducida en el sistema de serpentín 408 a través de la entrada 410. La presente invención no está limitada, sin embargo, a los medios de refrigeración ejemplares mencionados anteriormente.

El sistema 326 de generación de gotitas dispuesto con la cúpula 322 puede por ejemplo comprender una o más boquillas de alta frecuencia para transformar el material fluido (por ejemplo líquidos y/o pastas) para ser pelletizado en gotitas. Con respecto a valores numéricos ejemplares, las boquillas de alta frecuencia pueden tener un intervalo operativo de entre 1 - 4 kHz a un rendimiento de 5-30 g/min por boquilla con un líquido de contenido sólido que oscila desde 5-50% (peso/peso).

Las gotitas 323 son congeladas en su caída inducida por la gravedad dentro de la torre de pelletizado 302 debido al enfriamiento producido por la pared 320 de temperatura controlada de la torre de pelletizado 302 y una atmósfera no circulante apropiada prevista dentro del volumen interno 328, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno y/o aire (opcionalmente estéril). En una realización ejemplar, en ausencia de otros mecanismos de refrigeración, la formación de

gotitas por congelación en micro-pellets redondos con tamaños/diámetros del orden de 100 - 800  $\mu\text{m}$  y una altura apropiada de la torre de pelletizado de entre 1 - 2 m (metros) mientras que para formar gotitas por congelación en pellets con un tamaño que oscila hasta 1500  $\mu\text{m}$  (micrones) la torre de pelletizado es de entre aproximadamente 2 - 3 m en donde el diámetro de la torre de pelletizado puede ser de entre aproximadamente 50 -150 cm para una altura de 200 - 300 cm. Las temperaturas en la torre de pelletizado pueden ser mantenidas o variadas/en ciclo opcionalmente en su totalidad entre aproximadamente -50 °C a -190 °C.

Las gotitas/micro-pellets 323 congelados alcanzan el fondo 324 de la torre de pelletizado 302. En la realización descrita aquí, el producto es a continuación transferido automáticamente por gravedad hacia y adentro de la sección de transferencia 308.

La sección de transferencia 308 como se ha ilustrado en la fig. 3 comprende una entrada 332, una salida 334, y un componente 336 de separación intermedio. Cada una de la entrada 332 y la salida 334, respectivamente, puede comprender al menos un tubo de doble pared, en donde la doble pared puede ser configurada similarmente como se ha descrito para las dobles paredes 320 de la torre de pelletizado 302 en la fig. 4. Específicamente, las dobles paredes de la entrada 332 y de la salida 334 pueden comprender opcionalmente circuitos de refrigeración para enfriar la pared interior, circuitos sensores, y/o puntos de acceso para limpieza/esterilización. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, una temperatura constante/creciente/decreciente con relación al volumen interior de la sección de transferencia y al producto solidificado/congelado en él puede ser mantenida a lo largo de toda la sección de transferencia 308.

Como se ha ilustrado en la fig. 3, los componentes de entrada 332 y de salida 334 están dispuestos para conseguir una transferencia del producto desde la torre de pelletizado 302 al liofilizador 304 por gravedad (en otras realizaciones adicional, o alternativamente, hay previsto un transporte mecánico activo que comprende, por ejemplo, un componente transportador, componente vibratorio, etc.). Para mantener las condiciones cerradas tales como esterilidad y/o contención para la transferencia del producto entre dispositivos de proceso, la sección de transferencia 308 está conectado de manera permanente opcionalmente a la torre de pelletizado 302 y al liofilizador 304, respectivamente, mediante partes de fijación 338 indicadas esquemáticamente. Las partes de fijación mecánica 338 permiten la protección de esterilidad y/o de contención en la transición desde el dispositivo de proceso respectivo a una sección de transferencia y en la transición desde una sección de transferencia al siguiente dispositivo de proceso. El experto conoce las opciones de diseño disponibles a este respecto.

Pueden conseguirse conexiones permanentes con soldadura. En otras realizaciones, conexiones permanentes que están destinadas a ser permanente durante ciclos de producción, limpieza, esterilización, etc., pero que pueden ser desmontadas con propósitos de inspección, revisión, validación, etc., pueden ser conseguidas mediante atomillado y/o empernado. Tecnologías de sellado que pueden ser aplicadas en combinación con las técnicas antes mencionadas para proporcionar el requisito previo para "condiciones cerradas" (condiciones estéril y/o de contención) incluyen, pero no están limitadas a, cierres herméticos o juntas planas, o conexiones de brida, y similares. Cualquier material de cierre hermético debería ser resistente a la absorción y debería resistir bajas temperaturas para evitar la fragilidad y/o abrasión con riesgo de contaminación del producto resultante de ellas. También puede emplearse unión mediante adhesivo en tanto en cuanto el adhesivo esté libre de emisiones.

Ha de observarse que una propiedad de "cierre hermético" se entiende como "libre de fugas" para las, líquidos, y sólidos, que han de ser mantenidos para diferencias de presión por ejemplo, de condiciones atmosféricas en un lado y condiciones de vacío en el otro lado, en donde el vacío puede significar una presión tan baja como 10 milibares, o 1 milibar, o 500 micro bares, o 1 micro bar.

El componente de separación 336 está adaptado para proporcionar de manera controlable una separación operativa entre la torre de pelletizado 302 y el liofilizador 304. Por ejemplo, el componente de separación 336 puede comprender un dispositivo de cierre para cerrar un dispositivo de transferencia tal como un tubo. Realizaciones de dispositivos de cierre incluyen, pero no están limitadas a, medios de separación que se pueden sellar, tales como una puerta de faldón, capa, o válvula. Ejemplos no limitativos para tipos de válvula adecuados comprenden válvula de mariposa, válvulas de aprieto, y válvulas de puerta de cuchilla y similares.

Condiciones cerradas pueden ser preservadas no solamente con respecto a un entorno de la línea de proceso 300, el requisito de "separación operativa" puede también incluir la existencia de un cierre estéril/contenido entre los dispositivos 302 y 304. Por ejemplo, un cierre hermético o bloqueo al vacío puede ser previsto en el componente de separación 336 a este respecto. Esto puede permitir, por ejemplo, un ciclo de producción en modo de lote secado por congelación en el liofilizador 304 bajo vacío, mientras que una presión más elevada, por ejemplo, presión atmosférica o presión hiperbárica, es mantenida en un componente separado (por ejemplo, la torre de pelletizado 302) de la línea de proceso mientras está aplicado en otro modo operativo tal como pelletizado, limpieza, o esterilización. Generalmente, pueden adaptarse medios de separación 336 para separar distintos modos operativos entre sí, de tal modo que la separación operativa incluye la separación que se puede sellar de condiciones operativas tales como presión (con condiciones de vacío o de sobrepresión en un lado), temperatura, humedad, etc.

La fig. 5 ilustra otra realización ejemplar de la sección de transferencia 500 que puede ser empleada en lugar de la sección de transferencia 308 (y/o la sección de transferencia 310) en la línea de proceso 300 ilustrada en la fig. 3. De

manera similar a las secciones de transferencia 308 y 310, la sección de transferencia 500 comprende una entrada 502 y una salida 504. Sin embargo, en lugar de solamente un medio separador tal como una válvula, la sección de transferencia 500 proporciona dos de tales medios separadores 506 y 508. Además, la sección de transferencia 500 comprende un componente 510 de almacenamiento temporal interconectado entre medios separadores 506 y 508. Se han contemplado realizaciones, en las que la sección de transferencia 500 de la fig. 5 reemplaza la sección de transferencia 308 en la fig. 3. Por consiguiente, el componente de almacenamiento 510 puede estar adaptado opcionalmente para almacenar pellets congelados recibidos desde la torre de pelletizado 302, en donde el componente de almacenamiento 510 puede recibir y recoger el producto de un ciclo de producción (semi)continuo procedente de la torre de pelletizado 302, o una fracción de un ciclo de él, como controlado y/o dosificado por la apertura y cierre de los medios separadores 506. Similarmente, la apertura y cierre de los medios separadores 508 controla el flujo adicional del producto almacenado dentro del componente de almacenamiento 510 a liofilizador 304.

La previsión de los dos medios separadores, 506 y 508, con el componente 510 de almacenamiento intermedio proporciona por ello otras opciones de configuración sobre las de la transferencia directa obligatoria del producto desde la torre de pelletizado 302 al liofilizador 304 como con la sección de transferencia 308 en la fig. 3. Además, la flexibilidad de este enfoque y las realizaciones correspondientes proporcionan el desacoplamiento adicional del funcionamiento de la torre de pelletizado 302 y del liofilizador 304, respectivamente, y en consecuencia proporcionan oportunidades para funcionamientos independientes ventajosos de los respectivos dispositivos de proceso.

Generalmente, la sección de transferencia 500 está diseñada para preservar condiciones cerradas (es decir, condiciones estéril y/o de contención) durante la transferencia (y almacenamiento) de producto entre los dispositivos de proceso conectados en la entrada 502 y en la salida 504, respectivamente. De este modo, la sección 500 contribuye a preservar las condiciones cerradas de extremo a extremo de la línea de proceso. Esta característica particular de la sección de transferencia 500 está ilustrada en la fig. 5 por las fijaciones mecánicas 522 que proporcionan un medio para unir mecánicamente de manera permanente la sección de transferencia 500 en el dispositivo de proceso respectivo.

La sección de transferencia 500, como se ha ilustrado en la fig. 5, comprende una entrada 502, salida 504, y almacenamiento 510 de doble pared. Aunque las dobles paredes 512 de la entrada 502 y de la salida 504 pueden ser enfriadas pasivamente, por ejemplo, por aislamiento, la doble pared 514 del almacenamiento temporal 510 puede estar adaptada para proporcionar una pared interior de temperatura controlada, es decir, enfriamiento activo de la pared interior. A este respecto, el número de referencia 516 indica circuitos de refrigeración previstos dentro de las dobles paredes 514 del componente de almacenamiento 510. Específicamente, las dobles paredes 514 del componente de almacenamiento 510 pueden estar configuradas similarmente como se ha descrito anteriormente para las dobles paredes 320 de la torre de pelletizado 302 (véase la fig. 4). En particular, además de los circuitos de refrigeración 516 para hacer circular un medio de refrigeración, la doble pared 514 (y/o las dobles paredes 512) pueden también encerrar en ellas uno o más sistemas de tubería adicionales para transportar fluidos y/o gases, tales como medios de limpieza y/o medios de esterilización. En algunas realizaciones preferidas, estos sistemas de tubos adicionales están conectados a punto de acceso 518 en la sección de transferencia 500. Aún en otras realizaciones, el circuito sensor para elementos sensores 520 puede también recibir dentro/atrasar las dobles paredes 512 y/o 514. Los elementos sensores 520 puede comprender uno o más sensores de temperatura, sensores de presión, y/o sensores de humedad, etc.

Aunque las secciones de transferencia ejemplares ilustradas en las figs. 3 y 5 contemplan el flujo del producto ayudado por la gravedad, pueden emplearse opcionalmente otros mecanismos de transferencia, tales como la combinación de la gravedad y uno o más de otros mecanismos de transferencia. Por ejemplo, otros mecanismos para el transporte de producto incluyen, pero no están limitados a, mecanismos a base de tornillos sin fin, cintas transportadoras, mecanismos accionados por presión, mecanismos soportados por gas, mecanismos accionados neumáticamente, mecanismos a base de pistón, mecanismos electrostáticos, y similares.

Con referencia de nuevo a la fig. 3, la operación de secado del producto puede ser realizada por liofilización, es decir, la sublimación de hielo y la retirada del vapor de agua resultante. El proceso de liofilización puede ser conducido en un dispositivo de proceso de tambor giratorio bajo vacío. A este respecto, una vez que el liofilizador es cargado con producto, se crea un vacío en la cámara de secado por congelación para iniciar el secado por congelación de los pellets. Las condiciones de baja presión denominadas como "vacío" en este documento pueden comprender presiones de 10 milibares o inferiores, preferiblemente por debajo de 1 milibar, particularmente preferiblemente a 500 micro bares o inferiores. En un ejemplo, el intervalo de temperatura en la unidad de secado es mantenido entre aproximadamente -20 °C a -55 °C, o generalmente en o dentro de un intervalo de temperatura según sea requerido para el secado adecuado de acuerdo con las especificaciones definidas previamente.

Consecuentemente, el liofilizador 304 está equipado con un tambor giratorio 366 que debido a su rotación proporciona una gran superficie de secado efectiva del producto y por ello un secado rápido comparado con el secado a base de viales y/o a base de bandejas. Realizaciones de dispositivos de secado de tambor giratorio, que pueden ser adecuadas dependiendo del caso individual, incluyen pero no están limitadas a, secadores de tambor bajo vacío, secadores de tambor por contacto-bajo vacío, secadores de tambor por convección, etc. Se ha descrito un secador de tambor giratorio específico por ejemplo, en el documento DE 196 54 134 C2.

El término "superficie efectiva de producto" se entiende en este documento como que se refiere a la superficie del



producto que está de hecho expuesta y por ello disponible para la transferencia de calor y masa durante el proceso de secado, en donde la transferencia de masa puede incluir en particular una evaporación de vapor de sublimación. Aunque la presente invención no está limitada a ningún mecanismo particular de acción o metodología, se ha considerado que la rotación del producto durante el proceso de secado expone más área de producto (es decir, aumenta la superficie efectiva de producto) que las metodologías de secado convencionales a base de viales y/o a base de bandejas (incluyendo, por ejemplo, secado en bandeja que se hace vibrar). Así, la utilización de uno o más dispositivos de secado a base de tambor giratorio puede conducir a tiempos de ciclo de secado más cortos que las metodologías de secado convencionales a base de viales o a base de bandejas.

En realizaciones preferidas, además de los dispositivos de proceso tales como la torre de pelletizado 302 y las secciones de transferencia tales como la sección de transferencia 308, el liofilizador 304 está también configurado por separado para funcionamiento bajo condiciones cerradas. El liofilizador 304 está adaptado para realizar al menos las operaciones de secado por congelación de pellets, limpieza automática opcionalmente del liofilizador in situ, y esterilización automática del liofilizador in situ.

Específicamente, en ciertas realizaciones, el liofilizador 304 comprende una primera cámara 362 y una segunda cámara 364, en donde la primera cámara 362 comprende un tambor giratorio 366 para recibir el producto procedente de la torre de pelletizado 302, y la segunda cámara 364 comprende un condensador 368 y una bomba de vacío para proporcionar un vacío en el volumen interior 370 de la cámara 362 y en el volumen interior 372 del tambor 366. La válvula 371 está prevista para separar las cámaras 362 y 364 de acuerdo con diferentes modos operativos del liofilizador 304. Las cámaras 362 y/o 364 pueden ser denominadas como "cámaras de vacío" como es utilizado y en virtud de su funcionamiento.

En realizaciones preferidas, la cámara de vacío 362 comprende una estructura de doble pared que tiene una pared exterior 374 y una pared interior 376 que está construida de manera similar a como se ha ilustrado en la fig. 4 para la estructura 320 de doble pared de la torre de pelletizado 302. Específicamente, las dobles paredes 374 y 376 comprenden opcionalmente circuitos de refrigeración para enfriar el interior 370 de la cámara de vacío 362 y en particular el volumen interior 372 del tambor giratorio 366, y adicionalmente puede comprender además uno o más medios de calefacción tales como tubos de calefacción para ser utilizables durante el proceso de liofilización, el proceso de limpieza, y/o el proceso de esterilización. Adicional, o alternativamente, el equipo para transferencia de calor a las partículas durante la liofilización tal como, por ejemplo, medios de conducción de calor, por ejemplo tubos para transportar un medio de calefacción a su través, medios para calentamiento óhmico, por ejemplo, bobinas de calentamiento, y/o medios para calentamiento por microondas, por ejemplo uno o más magnetrones, pueden estar previstos en cualquier lugar en asociación con el tambor 366 y/o la cámara 362. La cámara de vacío 362 y la pared exterior 374 y la pared interior 376 de la misma pueden comprender adicionalmente una o más líneas de sensor y/o tubos para conducir medios de limpieza y/o esterilización. Los elementos sensores relacionados con la detección de temperatura, presión, y similares, e instalaciones 378 para la limpieza/esterilización automática in situ pueden estar dispuestos en la pared interior 376.

El tambor 366 está soportado en su movimiento de giro por elementos de soporte 380. El tambor 366 tiene una abertura libre 382 de modo que las condiciones de presión (tales como condiciones de vacío), condiciones de temperatura, etc., son promovidas entre volúmenes internos 370 y 372. En la operación de secado por congelación, por ejemplo, el vapor resultante de la sublimación es extraído del volumen 370 de transporte 366 que contiene los pellets que han de ser secados por congelación en el volumen 370 de la cámara de vacío 362 y además a la cámara 364.

La salida 334 de la sección de transferencia 308 comprende una protuberancia 384 que sobresale al tambor 386 del liofilizador 304 para guiar el producto al tambor 366. Como el tambor 366 está contenido completamente dentro de la cámara de vacío 362, no es necesario aislar o separar adicionalmente el tambor 366; en otras palabras, la función de proporcionar condiciones cerradas para el tratamiento dentro del dispositivo 304 es realizada por la cámara de vacío 362. Por ello, en ciertas realizaciones la salida 334 de la sección de transferencia 308 puede estar conectada permanentemente a la cámara de vacío 362 de este modo. No se requiere un montaje complejo o disposición de carga/descarga entre la sección de transferencia estacionaria 308 del tambor giratorio 366. De acuerdo con las distintas realizaciones de la presente invención una transferencia de producto estéril y/o contenido desde la torre de pelletizado 302 al tambor giratorio 366 del liofilizador 304 es implementada de modo fiable y rentable.

Otra realizaciones proporcionan un liofilizador 304 que está adaptado específicamente para operación cerrada (es decir para operación preservando esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención) en donde las cámaras 382 y 364 están diseñadas para implementar un alojamiento apropiadamente cerrado. Los medios de fijación 386 pueden estar previstos en el liofilizador 304 para conectar de manera permanente con la sección de transferencia 308, en particular el medio de fijación 338 de la sección de transferencia 308, en donde los medios de fijación 338 y 386 están adaptados para asegurar, cuando son fijados entre sí, esterilidad y/o contención para la transición del producto desde la sección de transferencia 308 al liofilizador 304. La fijación de los medios 338 y de los medios 386 juntos puede comprender soldadura, remachado, empernado, etc.

La sección de transferencia 310, el liofilizador 304 y el puesto de descarga 306. La descarga del tambor 166 puede ser conseguida, por ejemplo, previendo uno más de los siguientes: 1) una abertura de descarga (cualquier abertura 382 y/o una abertura en una sección cilíndrica del tambor 366); 2) prever un medio de guiado de descarga; y 3) inclinar el tambor

366. Los pellets descargados pueden a continuación fluir con/sin la ayuda de la gravedad y/o de uno o más transportes mecánicos desde la cámara 362 a través de la sección de transferencia 310 al puesto de descarga 306.

El puesto de descarga 306 comprende uno o más medios de llenado 390 previstos para dispensar el producto recibido desde el liofilizador 304 a los recipientes 392. Los recipientes 392 puede comprender recipientes finales tales como viales o recipientes intermedios tales como Contenedores Intermedios a Granel ("IBC"). De manera similar a otros dispositivos de proceso (por ejemplo, dispositivos 302 y 304), el puesto de descarga 306 está adaptado para funcionamiento bajo condiciones cerradas, de tal modo que, por ejemplo, un producto estéril puede ser llenado en un recipiente 392 bajo condiciones estériles. El puesto de descarga 306 en la realización mostrada en la fig. 3 tiene dobles paredes 394. Dependiendo de los productos destinados a ser procesados utilizando la línea 300, la doble pared 394 puede albergar internamente instalaciones tales como las descritas en la fig. 4 con referencia a la doble pared 320 de la torre de pelletizado 302. Por ejemplo, la doble pared 394 puede estar equipada con circuito de refrigeración y/o calefacción, pero puede estar equipada con revestimientos sensores que se conectan a sensores dispuestos en la pared interior del puesto de descarga 306 para detectar temperatura, humedad, etc. La doble pared 394 puede estar equipada además con tuberías para proporcionar puntos de acceso 396 con medios de limpieza/esterilización. Además de los recipientes de carga 392, el puesto de descarga 306 puede estar adaptado adicionalmente para tomar muestras de producto y/o manipular el producto bajo condiciones cerradas.

El liofilizador 304 y el puesto de descarga 306 están conectados permanentemente a través de la sección de transferencia 310. La sección de transferencia 310 comprende entrada 3102, salida 3104 y medios de separación 3106. La sección de transferencia 310 puede ser similar en diseño a la sección de transferencia 308. Sin embargo mientras la sección de transferencia 310 puede estar provista con dobles paredes, los circuitos de refrigeración pueden ser omitidos bien en la salida 3104 o bien tanto en la entrada 3102 como en la salida 3104, ya que en muchos casos el producto secado listo para descarga no requiere ya refrigeración. Aún entonces, pueden utilizarse dobles paredes para instalar/encerrar revestimientos de sensor y tuberías para limpieza y/o esterilización (por ejemplo, que conducen medios de limpieza y/o de esterilización), y/o pueden ser utilizados para implementar de manera fiable las condiciones cerradas para proteger la esterilidad y/o proporcionar contención para el flujo de producto desde el liofilizador 304 al puesto de descarga 306.

La fig. 6 ilustra en una parte pertinente una realización alternativa de un liofilizador 600 de acuerdo con la invención. El liofilizador 600 comprende la cámara de vacío 602 que aloja un tambor giratorio interno 604, la construcción del mismo puede ser similar a lo que se ha descrito para el liofilizador 304 en la fig. 3. El liofilizador 600 está adaptado para una descarga directa del producto, dentro de la cámara de vacío 602, a recipientes 606 bajo condiciones cerradas, es decir, por ejemplo, bajo protección de la esterilidad del producto.

Una cámara de esterilización 608 puede ser cargada con uno o más IBC 606 mediante una puerta 610 que se puede sellar. La cámara 608 tiene otra puerta 612 que se puede sellar que cuando se abre permite la transferencia de los IBC entre la cámara de vacío 602 y la cámara de esterilización 608. Después de cargar los IBC 606 desde el entorno a través de la puerta 610, a la cámara 608, los IBC 606 pueden ser esterilizados por medio de un equipo de esterilización 616, que puede, por ejemplo, ser conectado a un medio de esterilización suministrando también medio de esterilización a un equipo de SiP del liofilizador 600. Después de esterilización de los IBC 606, la puerta 612 es abierta y los IBC 606 son movidos a la cámara de vacío 602 del liofilizador 600 mediante el uso de transporte mecánico (por ejemplo un sistema de tracción) 618.

El tambor giratorio 604 puede estar equipado opcionalmente con una abertura periférica 620 como se ha indicado esquemáticamente en la fig. 6, que puede ser controlada automáticamente para abrir después del secado por congelación de un lote de productos que ha sido completado para descargar el producto desde el tambor 604 a uno o más de los IBC 606. El sistema de tracción 618 puede mover los IBC 606 de nuevo a la cámara 608 para sellado estéril apropiado de los IBC 606, antes de descargarlos desde la cámara 608. El sellado apropiado de los IBC 606 llenados puede también ser realizado alternativamente en la cámara de vacío 602.

Secciones de transferencia tales como las secciones 308 y 310 descritas en la línea de proceso 300 (fig. 3) están previstas para un grupo de producto a granel entre dispositivos de proceso bajo la preservación de condiciones cerradas. Como no hay flujo de material a granel entre la cámara de vacío 602 y la cámara de esterilización 608, no es necesaria ninguna otra sección de transferencia en esta realización. Sin embargo, la cámara de esterilización 608 está integrada con la cámara de vacío 602 de tal modo que las condiciones cerradas de extremo a extremo puedan ser preservadas en caso de recipientes vacíos que han de ser introducidos en la cámara de vacío 602. Preferiblemente, cuando la puerta 612 se cierra preserva la esterilidad y/o contención del producto procesado en el liofilizador 600.

Ha de observarse que los liofilizadores ilustrados en las figs. 3 y 6, no están limitados a técnicas de secado por congelación bajo vacío. Generalmente, el secado por congelación incluyendo la sublimación, puede ser realizado con distintos regímenes de presión y puede ser realizado, por ejemplo, bajo presión atmosférica. Por ello, un liofilizador empleado en una línea de proceso de acuerdo con la invención puede ser un liofilizador de vacío, un liofilizador adaptado para secar por congelación a otro régimen de presión (que aún tendría que ser adaptado para operación cerrada, es decir, para proteger la esterilidad y/o preservar la contención), o un liofilizador que puede ser hecho funcionar bajo regímenes de presión variables, por ejemplo, vacío o presión atmosférica.

Con referencia de nuevo a la fig. 3, como un aspecto de proporcionar una línea de proceso integrada permanentemente fiable y rentable que preserve las condiciones de tratamiento cerradas de extremo a extremo, la línea de proceso completa 300 está adaptada para CiP y/o SiP, tal como se ha indicado por los puntos de acceso 330 del medio de limpieza/esterilización ejemplares en la torre de pelletizado 302, los puntos de acceso 340 en la sección de transferencia 308, los puntos de acceso 378 en el liofilizador 304, y los puntos de acceso 396 en el puesto de descarga 306. Cada uno de estos puntos de acceso puede estar provisto con un medio de esterilización tal como vapor a través de la tubería 3302 en comunicación de fluido preferiblemente con un único depósito 3304 de medio de esterilización (y en otras realizaciones: varios), que comprende opcionalmente, por ejemplo, un generador de vapor. El sistema de depósito 3304 y tubería 3302 puede ser controlado consecuentemente de tal modo que la limpieza y/o esterilización es realizada para la línea completa 300, o para una o más partes o sub-secciones individuales de la línea de proceso. Tal situación está ilustrada de manera ejemplar en la fig. 2b, en donde solamente la torre de pelletizado PT es limpiada y esterilizada, mientras que otros dispositivos tales como FD y DS están en modos operativos diferentes (es decir no aplicados en mantenimiento de CiP y/o SiP o de otro modo). Con respecto a una sección de transferencia adaptada para separar operativamente un primer dispositivo de proceso de un segundo dispositivo de proceso, se ha observado que opcionalmente solo una parte de esta sección de transferencia puede ser sometida a limpieza/esterilización, en particular en el caso de que el primer (o segundo) dispositivo de proceso es sometido a limpieza/esterilización; a continuación (solamente) la entrada o salida de la sección de transferencia conectada al primer (o segundo) dispositivo de proceso puede también ser sometida a limpieza/esterilización.

La fig. 7a ilustra una realización 700 de tratamiento operativo ejemplar de la línea de proceso 300 de la fig. 3, como tal se tomará referencia a la línea de proceso y a los dispositivos de tratamiento de la misma según sea necesario. Generalmente, el proceso está relacionado con la producción de pellets secados por congelación bajo condiciones cerradas 702. En la operación 704, la torre de pelletizado 302 es alimentada con material fluido (por ejemplo líquidos y/o pastas) que ha de ser pelletizado y opera para generar gotitas a partir del material y para congelar/solidificar las gotitas de líquido/licuadas para formar cuerpos congelados (por ejemplo, producto, partículas, micropartículas, pellets, micro-pellets). En la operación 706, que puede ser realizada después de la operación 704 como se ha mostrado en la fig. 7a, pero puede también ser realizada al menos en paralelo a la operación 704, el producto es transferido desde la torre de pelletizado 302 a través de la sección de transferencia 308 al liofilizador 304 (eventualmente a su tambor giratorio 366) bajo condiciones cerradas. Por ejemplo, en caso de que el ciclo de producción 700 comprende la producción de micro-pellets estériles, la transferencia en la operación 706 ocurre bajo protección de la esterilidad del producto.

Cuando el proceso de pelletizado en la torre de pelletizado 302 es finalizado y los pellets congelados generados en ella han sido transferidos totalmente al liofilizador 304, como se ha ilustrado operativamente en la operación 708 de la fig. 7a, la torre de pelletizado 302 y el liofilizador 304 están separados operativamente de modo preferible y son controlados independientemente por la válvula 336 de la sección de transferencia 308 con el fin de separar de manera que se pueda sellar (por ejemplo bajo condiciones de hermeticidad al vacío) los dispositivos 302 y 304 uno de otro. En ciertas realizaciones, pueden realizarse operaciones subsiguientes 710 y 712 al menos parcialmente en paralelo. En la operación 712, el liofilizador 304 es controlado operativamente para secar por congelación los pellets transferidos previamente en la operación 706 como material a granel. En la operación 710 se realizan un CiP y/o SiP en la torre de pelletizado 302, por ejemplo, para preparar la torre de pelletizado para un ciclo de producción subsiguiente.

En la operación 714 el producto secado por congelación es descargado desde el liofilizador 304 al puesto de descarga 306. La operación 714 puede ser realizada después de que se haya completado la operación 712, pero puede ser también realizada en paralelo a la operación 710. La operación de descarga 714 puede comprender la apertura de la sección de transferencia 310. Con el fin de conseguir una preservación de las condiciones cerradas, por ejemplo, esterilidad, el puesto de descarga 306 puede ser limpiado y/o esterilizado antes de abrir la sección de transferencia 310.

Después de que se ha completado la descarga en la operación 714 y toda la producción del lote (o una parte del mismo) es llenada en uno o más recipientes 392, la sección de transferencia 310 puede ser configurada para separar operativamente el liofilizador 304 del puesto de descarga 306. En la operación 716, puede entonces realizarse CiP y/o SiP en el liofilizador 304. Después de descargar los recipientes llenados 392 desde el puesto de descarga 306, también puede ser realizado CiP/SiP en el puesto de descarga 306 bien en paralelo a las operaciones 716 y/o 710 en el liofilizador 304, o bien subsiguientemente. Tan pronto como se han finalizado las operaciones 710 y 716, la operación 700 de la línea de proceso 300 ha finalizado y la línea de proceso 300 puede estar disponible para el siguiente ciclo de producción. Las operaciones de limpieza y/o esterilización 710 y 716 pueden ser realizadas en cualquier momento, pero son realizadas preferiblemente antes del comienzo de un ciclo de producción.

Sin embargo, en otras realizaciones, los ciclos de producción subsiguientes pueden comenzar sin que se haya finalizado la limpieza y/o esterilización del liofilizador 304 (como en la operación 716 en la fig. 7), ya que en la línea de proceso que es separable operativamente, los ciclos de producción subsiguientes pueden comenzar tan pronto como se haya completado la limpieza y/o esterilización de la torre de pelletizado.

Un esquema operativo ejemplar 730, está ilustrado de modo similar en la fig. 7b. La operación 732 comprende la alimentación de líquido, la generación de gotitas a partir del mismo y la solidificación por congelación de las gotitas de líquido para formar pellets congelados en la torre de pelletizado 302. La operación 734 comprende la limpieza y/o esterilización del liofilizador 304, es decir, es idéntica a la operación 716. En ciertas realizaciones, las operaciones 732 y

734 pueden ser realizadas en paralelo. Así, la operación 732 puede también ser insertada en el esquema 700 de la fig. 7a para ser realizada después de la operación 710 y en paralelo a la operación 716.

Después de que se haya finalizado la operación 734, la sección de transferencia 308 puede ser abierta en la operación 736 permitiendo un flujo de producto de los pellets congelados producidos en la operación 732 y la carga de los mismos en el tambor giratorio 366. Aunque la operación 736 tiene que seguir a la operación 734 en orden para protección de la esterilidad del producto, la operación 732 puede ser realizada con cualquier relación de tiempo a la operación 736, por ejemplo, el pelletizado puede comenzar antes o después de la apertura de la sección de transferencia en la operación 736. Dependiendo de las configuraciones y parámetros de la línea de proceso, puede ser ventajoso llenar con los pellets congelados un tambor que gira lentamente, como se ha contemplado para ayudar a evitar aglomeraciones de partículas (por ejemplo pellets o micro-pellets). Por ello, en ciertas realizaciones, en la operación 706 y/o en la operación 736 el tambor giratorio 366 es mantenido girando. Además, la transferencia de producto realizada en la operación 706 y/o en la operación 736 puede ser realizada continuamente durante (es decir, en paralelo con) la congelación por pulverización en la operación 704 y/o en la operación 732.

En una realización modificada de la línea de proceso 300, la sección de transferencia 500 de la fig. 5 es empleada entre la torre de pelletizado 302 y el liofilizador 304 de tal modo que los pellets congelados producidos en la torre de pelletizado 302 pueden ser almacenados temporalmente en el almacenamiento 512 de la sección de transferencia 500 hasta que la válvula de transferencia 508 es abierta en la operación 736 para cargar los pellets congelados al tambor giratorio 366. Esta secuencia es contemplada para desacoplar además la operación de los dispositivos 302 y 304 uno de otro mientras se mantienen condiciones cerradas, es decir, esterilidad y/o contención. Después de cargar los pellets en el liofilizador 304, los pellets son secados por congelación en la operación 738. El proceso 730 en la fig. 7b puede, por ejemplo, continuar con las operaciones (710 y) 714 y 716.

En otra realización modificada, la torre de pelletizado continuar pelletizando y alimentando el almacenamiento temporal 512 de la sección de transferencia 500 con pellets congelados, mientras que los pellets congelados son descargados a modo de lote desde el almacenamiento 512 al liofilizador 304 de acuerdo con la capacidad del liofilizador 304. Así, las tasas de producción de la torre de pelletizado 302 y del liofilizador 304, respectivamente, pueden ser desacopladas en algún grado incluyendo modos operativos (casi)continuos y modos operativos en forma de lote de los dispositivos de proceso pueden ser acoplados dentro de la línea de proceso en casos de secciones de transferencia adaptadas y/o controlables consecuentemente. Las secciones de transferencia pueden estar o no equipadas con almacenamiento temporal como se ha ilustrado en la fig. 5. Una sección de transferencia tal como la sección 308 en la fig. 3 puede simplemente ser controlada para "almacenar temporalmente" pellets congelados en el área inferior 324 de la torre de pelletizado 302 manteniendo los medios separadores 336 cerrados.

Las realizaciones ejemplares descritas en este documento están destinadas a ilustrar la flexibilidad en los conceptos de la línea de proceso de acuerdo con la invención. Por ejemplo, proporcionar condiciones cerradas de extremo a extremo por dispositivos de proceso adaptados cada uno específicamente para el funcionamiento bajo condiciones cerradas e interconectar permanentemente estos dispositivos con secciones de transferencia también adaptadas para protección de esterilidad y/o preservación de contención, evita la necesidad de emplear uno o más aisladores para conseguir condiciones cerradas. Una línea de proceso de acuerdo con la invención puede ser hecha funcionar en un entorno no estéril para fabricar un producto estéril. Esto conduce a ventajas correspondientes en las exigencias analíticas y en los costos asociados. Además, realizaciones preferidas evitan las dificultades experimentadas en líneas de proceso típicas entre múltiples aisladores que se plantean durante la manipulación del producto mientras se plantean los puntos de contacto entre los distintos aisladores. Las líneas de proceso de acuerdo con la invención no están así limitadas por el tamaño disponible del aislador, y en principio no hay límites de tamaño sobre las líneas de proceso adaptadas para el funcionamiento bajo condiciones cerradas. La invención contempla que son posibles considerables reducciones de coste en la conformación completamente típica de GMP, GLP (Buena Práctica de Laboratorio), y/o GCP (Buena Práctica Clínica), y equivalentes internacionales, procesos y operaciones de fabricación, evitando la necesidad de utilizar una pluralidad de aisladores costosos.

En estas u otras realizaciones, mientras los conceptos de línea de proceso de la invención proporcionan un sistema integrado, por ejemplo, en el sentido de condiciones cerradas de extremo a extremo, los dispositivos de procesos tales como la torre de pelletizado (u otro dispositivo de cámara de pulverización) y el liofilizador son mantenidos claramente separados unos de otros y también son separables operativamente por función de las secciones de transferencia interconectadas. De este modo, se evitan las desventajas de sistemas muy integrados en donde el proceso completo es realizado dentro de un único dispositivo adaptado específicamente. Mantener múltiples dispositivos de proceso como unidades separadas permite optimizar por separado cada uno de los dispositivos de proceso con respecto a su funcionalidad específica. Por ejemplo, de acuerdo con una realización de la invención, se ha contemplado que una línea de proceso que comprende un liofilizador que comprende un tambor giratorio proporciona tiempos de secado relativamente más rápidos que las metodologías convencionales. En otras realizaciones, la optimización separada de dispositivos de procesos tales como la torre de pelletizado y/o el liofilizador permite la utilización separada de los mecanismos de refrigeración aplicados. Como se ha ilustrado en los ejemplos, es posible prever líneas de acceso que no necesitan un medio de refrigeración estéril tal como nitrógeno (mezclas) líquido/gaseoso, lo que reduce correspondientemente los costos de producción. Como los conceptos de la invención son aplicables a la producción de

material a granel, las líneas de proceso no necesitan estar adaptadas a un recipiente específico tal como IBC o viales, y, en otro ejemplo, no se requieren tapones específicos para secar en viales. Si se desea, una línea de proceso puede ser adaptada a recipientes específicos, pero esto puede concernir simplemente al dispositivo en cuestión con la descarga, por ejemplo, un puesto de descarga de la línea.

5 Los productos resultantes de las líneas de proceso adaptadas de acuerdo con la invención pueden comprender virtualmente cualquier formulación en estado líquido o pastoso fluido que sea adecuada también para procesos de secado por congelación convencionales (por ejemplo de tipo estantería),, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, API a base de proteínas, API a base de ADN, sustancias de célula/tejido, vacunas, API para formas de dosificación sólida oral, tales como API con baja solubilidad/bio-disponibilidad, formas de dosificación sólida oral que se puede dispersar como  
10 ODT, tabletas que se pueden dispersar oralmente, adaptaciones rellenas con palito, etc., así como distintos productos en las industrias de sustancias químicas finas y productos alimenticios. En general, materiales fluidos adecuados para pelletizar incluyen composiciones que pueden ser conducidas a los beneficios del proceso de secado por congelación (por ejemplo estabilidad incrementada una vez que se ha secado por congelación).

15 La invención permite la generación de, por ejemplo, partículas liofilizadas estériles y uniformemente calibradas, por ejemplo, micro-pellets, como material a granel. El producto resultante puede ser de circulación libre, libre de polvo y homogéneo. Tales productos tienen buenas propiedades de manipulación y pueden ser fácilmente combinados con otros componentes, en donde los componentes podrían ser incompatibles en estado líquido o solamente estables durante un corto periodo de tiempo y así no adecuados de otro modo para el secado por congelación convencional. Ciertas líneas de proceso pueden así proporcionar una base para una separación de procesos de llenado y procesos de secado  
20 anteriores, es decir el llenado bajo demanda resulta prácticamente factible. La fabricación relativamente consumidora de tiempo de material a granel puede ser fácilmente realizada incluso si la dosificación del API ha de ser aún definida. Diferentes composiciones/niveles de llenado pueden ser conseguidos fácilmente sin la exigencia de otra composición líquida, pulverización, secado y llenado subsiguiente. El tiempo de aparición en el mercado puede ser reducido de manera correspondiente.

25 Específicamente, la estabilidad en la variedad de productos puede ser optimizada (por ejemplo incluyendo, pero no estando limitado a, vacunas individuales o de multi-variantes con o sin adyuvantes). Convencionalmente, se ha sabido que el secado por congelación es realizado como una operación final en la industria farmacéutica que convencionalmente sigue al llenado del producto en viales, jeringuillas, o contenedores mayores. El producto secado ha de ser rehidratado antes de su utilización. El secado por congelación en forma de partículas, concretamente en forma de  
30 micro-pellets permite una estabilización similar a la de, por ejemplo, un producto de vacuna secado como es conocido para un simple secado por congelación en solitario, o puede mejorar la estabilidad para el almacenamiento. El secado por congelación de material a granel (por ejemplo vacunas o micro-pellets químicos finos) ofrece varias ventajas en comparación con el secado por congelación convencional; por ejemplo, pero no limitado a, lo siguiente: permite el mezclado de los productos secados antes de llenar permite que los títulos sean ajustados antes de llenar, permite  
35 minimizar la interacción o interacciones entre cualesquiera productos, de tal manera que la única interacción entre productos ocurre después de la rehidratación, y permite en muchos casos una mejora en la estabilidad.

De hecho, el producto que ha de ser secado por congelación a granel, puede resultar de un líquido que contiene, por ejemplo, antígenos junto con un adyuvante, el secado separado de los antígenos y del adyuvante (en ciclos de  
40 producción separados, que pueden, sin embargo, ser realizados en la misma línea de proceso de acuerdo con la invención), seguido por el mezclado de los dos ingredientes antes del llenado o por un llenado secuencial. En otras palabras, la estabilidad puede ser mejorada generando micro-pellets de antígenos y adyuvante, por ejemplo. La formulación de estabilización puede ser optimizada independientemente para cada antígeno y el adyuvante. Los micro-pellets de antígeno y adyuvante pueden posteriormente ser llenados en los recipientes finales o pueden ser mezclados antes de llenar en los recipientes. El estado sólido separado permite evitar interacciones de almacenamiento en todo el  
45 proceso (incluso a mayor temperatura) entre antígenos y adyuvante. Así, podrían alcanzarse configuraciones, en donde el contenido del vial puede ser más estable que cualesquiera otras configuraciones. Las interacciones entre componentes pueden ser normalizadas cuando ocurren solamente después de la rehidratación de la combinación seca con uno o más agentes de rehidratación tales como un diluyente adecuado (por ejemplo, agua o solución salina de tampón).

50 Para soportar un sistema integrado mecánicamente de manera permanente que proporciona esterilidad y/o con intención de extremo a extremo, adicionalmente, se contempla un concepto de limpieza específico para toda la línea de proceso. En una realización preferida, está previsto un único generador de vapor, o generador/depósito similar para un medio de limpieza/esterilización que mediante tuberías apropiadas sirve a los distintos procesos incluyendo las secciones de  
55 transferencia de la línea. El sistema de limpieza/esterilización puede estar configurado para realizar CiP/SiP automáticos para partes de la línea o para toda la línea, lo que evita la necesidad de procesos de limpieza/esterilización complejos y consumidores de tiempo que requieren el desmontaje de la línea de proceso y/o que han de ser realizados al menos en parte manualmente. En ciertas realizaciones, la limpieza/esterilización de aisladores no se requiere o se evita completamente. La limpieza/esterilización de sólo una parte de la línea de proceso puede ser realizada, mientras otras partes de la línea están en modos operativos diferentes, incluyendo, la ejecución a capacidad de tratamiento completa.  
60 Sistemas convencionales, muy integrados normalmente ofrecen sólo la posibilidad de limpiar y/o esterilizar el sistema

completo de una vez.

Por consiguiente, el objeto de la invención está relacionado con un proceso para preparar una composición de vacuna que comprende uno o más antígenos en forma de partículas secadas por congelación que comprende:

5           Secado por congelación de una solución a granel líquida que comprende uno o más antígenos de acuerdo con el proceso de la invención, y

Llenado de un recipiente con las partículas secadas por congelación obtenidas.

En otro aspecto la invención se refiere a un proceso para preparar una composición de vacuna que contiene un adyuvante que comprende uno o más antígenos en forma de partículas secadas por congelación que comprende:

10           Secado por congelación de una solución a granel líquida que comprende un adyuvante y uno más antígenos de acuerdo con el proceso de acuerdo con la invención, y

Llenado de un recipiente con las partículas secadas por congelación obtenidas.

Alternativamente cuando uno o más antígenos y el adyuvante no están en la misma solución, el proceso para preparar un adyuvante que contiene una composición de vacuna comprende:

15           Secado por congelación de manera separada de una cantidad a granel líquida de adyuvante y una solución a granel líquida que comprende uno o más antígenos de acuerdo con el proceso de la invención,

Mezclado de las partículas secadas por congelación de dichos uno o más antígenos con las partículas secadas por congelación de dicho adyuvante, y

Llenado de un recipiente con la mezcla de partículas secadas por congelación.

20           La solución líquida a granel de antígenos puede contener por ejemplo virus muertos, o activos atenuados o componente antígeno de virus como por ejemplo el virus de la Gripe, el Rotavirus, el Flavivirus (incluyendo por ejemplo los serotipos 1, 2, 3, y 4 del virus del dengue (DEN), el virus de la encefalitis japonesa (JE), el virus de la fiebre amarilla (YF) y el virus del Nilo del Oeste (WN) así como el flavivirus quimérico), el virus de la hepatitis A y B, el virus de la Rabia. Las soluciones líquidas a granel de antígenos pueden también contener bacterias muertas, o activas atenuadas, o un componente antígeno de bacterias tal como proteína bacteriana o antígenos polisacáridos (conjugados o no conjugados), por ejemplo a partir de serotipo b de la Gripe Hemofílica, meningitis Neisseria, tétanos Clostridium, difteria Corynebacterium, Bordetella pertussis, Clostridium botulinum, difficile Clostridium.

30           Una solución líquida a granel que comprende uno o más antígenos significa una composición obtenida al final del proceso de producción de antígenos. La solución líquida a granel de antígenos puede ser una solución de antígenos purificada o no purificada dependiendo de si el proceso de producción de antígenos comprende una operación de purificación o no. Cuando la solución líquida a granel comprende varios antígenos, pueden originarse a partir de los mismos o a partir de especies diferentes de microorganismos. Usualmente, la solución líquida a granel de antígenos comprende un tampón y/o un estabilizador que puede ser por ejemplo un monosacárido tal como manosa, un oligosacárido tal como sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, un alcohol de azúcar tal como sorbitol, manitol, o inositol, o una mezcla de dos o más diferentes de estos estabilizadores antes mencionados tales como una mezcla de sacarosa y trehalosa. Ventajosamente, la concentración de monosacárido, oligosacárido, alcohol de azúcar o mezcla de los mismos en la solución líquida a granel de antígenos oscila desde un 2% (peso/volumen) al límite de solubilidad en el producto líquido formulado, más particularmente oscila desde un 5% (peso/volumen) a un 40% (peso/volumen), 5% (peso/volumen) a 20% (peso/volumen) o 20% (peso/volumen) a 40% (peso/volumen). Composiciones de soluciones líquidas a granel de antígenos que contienen estabilizadores están descritas en particular en el documento WO 2009/109550.

Cuando la composición de vacuna contiene un adyuvante puede ser por ejemplo:

45           1) un adyuvante en partículas tal como: liposomas y en particular liposomas catiónicos (por ejemplo, DC-Chol, véase por ejemplo el documento US 2006/0165717, liposomas de DOTAP, DDAB, y 1,2-Dialcanoil-sn-glicero-3-etilfosfolina (EtiIIPC), véase el documento US 7.344.720), micelas del líquido o detergente u otras partículas de líquido (por ejemplo Iscomatrix de CSL, o de Isconova, virosomas y proteococleatos), nanopartículas o micropartículas de polímero (por ejemplo nano o micropartículas de PLGA y PLA, partículas de PCPP, partículas de Alginato/chitosan) o polímeros solubles (por ejemplo PCPP, chitosan), partículas de proteínas tales como los protosomas de meningitis Neisseria, geles minerales (adyuvantes de aluminio estándar: AlOOH, AlPO<sub>4</sub>), micropartículas o nanopartículas (por ejemplo Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), nanohíbridos de polímero/aluminio (por ejemplo nanopartículas de PMMA-PEG/AlOOH y PMMA-PEG/AlPO<sub>4</sub>) emulsiones de O/W (por ejemplo MF59 de Novartis, AS03 de GlaxoSmithKline Biologicals) y emulsión de W/O (por ejemplo ISA51 e ISA720 de Seppic, o como se ha descrito en el documento WO 2008/009309). Por ejemplo, una emulsión de adyuvante adecuada para el proceso de acuerdo con la presente invención es la descrita en el documento WO 2007/006939.

2) extractos naturales tales como: extracto de saponina QS21 y sus derivados semi-sintéticos tales como los desarrollados por Avantogen, extractos de pared de célula bacteriana (por ejemplo esqueleto de pared de célula micobacteriana desarrollado por Corixa/GSK y factor de cord micobacteria y su derivado sintético, dimicolato de trehalosa).

- 5 3) un estimulador de Receptores Tipo Toll (TLR). Son antagonistas de TLR natural o sintético en partículas (por ejemplo, lipopéptidos sintéticos que estimulan los heterodímeros TLR2/1 o TLR2/6, ARN de doble cadena que estimula el TLR3, LPS y su derivado MPL que estimula el TLR4, E6020 y RC-529 que estimula el TLR4, flagellina que estimula el TLR5, ARN de una sola cadena e imidazoquinolinas sintéticas de 3M que estimulan el TLR7 y/o el TLR8, ADN CpG que estimula el TLR9, agonistas de NOD natural o sintético (por ejemplo dipéptidos de Muramil), agonistas de RIG natural o  
10 sintético (por ejemplo ácidos nucleicos virales y en particular fosfato 3' de ARN).

15 Cuando no hay incompatibilidad entre el adyuvante y la solución líquida a granel de antígenos puede ser añadida directamente a la solución. La solución líquida a granel de antígenos y el adyuvante puede ser por ejemplo una solución líquida a granel de una anatoxina absorbida sobre una sal de aluminio (alun, fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio) que contiene un estabilizador tal como manosa, un oligosacárido tal como sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, un alcohol de azúcar tal como sorbitol, manitol, o inositol, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de tales composiciones están descritos en particular en el documento WO 2009/109550.

20 Las partículas secadas por congelación de la composición de vacunas sin adyuvante o con adyuvante tienen usualmente la forma de partículas esféricas que tienen un diámetro medio de entre 200  $\mu\text{m}$  y 1500  $\mu\text{m}$ . Además como la línea del proceso de acuerdo con la invención ha sido diseñada para la producción de partículas bajo "condiciones cerradas" y puede ser esterilizada, ventajosamente, las partículas secadas por congelación de las composiciones de vacuna obtenidas son estériles.

Aunque la presente invención ha sido descrita en relación a distintas realizaciones de la misma, ha de comprenderse que esta descripción es con propósitos ilustrativos solamente.

## REIVINDICACIONES

1. Una línea de proceso (300) para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas, comprendiendo la línea de proceso (300) al menos los siguientes dispositivos separados:
- 5 una cámara de pulverización (302) para generación de gotitas y solidificación por congelación de las gotitas de líquido (323) para formar partículas; y
- un liofilizador (304) a granel para secar por congelación las partículas; comprendiendo el liofilizador (304) un tambor giratorio (366) para recibir las partículas; en donde
- 10 una sección de transferencia (308; 500) está prevista para una transferencia de producto desde la cámara de pulverización (302) al liofilizador (304), en donde la sección de transferencia (308; 500) interconecta permanentemente los dos dispositivos (302, 304) para formar una línea de proceso integrada (300) para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, y;
- 15 para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos (302, 304) y de la sección de transferencia (308; 500) es adaptado por separado para la operación preservando la esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención con el fin de proporcionar una línea de proceso (300) adaptable de manera flexible para habilitar el control independiente del modo operativo de cada dispositivo respectivo (302, 304).
2. La línea de proceso (300) según la reivindicación 1, en donde la sección de transferencia (308; 500) comprende medios (336; 506, 508) para separar operativamente los dos dispositivos conectados (302, 304) uno de otro de tal manera que al menos uno de los dos dispositivos (302, 304) es operable bajo condiciones cerradas por separado del otro dispositivo sin afectar a la integridad de la línea de proceso (300).
- 20 3. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, al menos uno de los dispositivos de proceso (302, 304) y la sección de transferencia (308; 500) comprende una pared de confinamiento (320; 374, 376; 394) que está adaptada para proporcionar condiciones de proceso predeterminadas dentro de un volumen de proceso confinado (328; 370, 372), en donde la pared de confinamiento (320; 374, 376; 394) está adaptada para aislar el volumen de proceso (328; 370, 372) y un entorno del dispositivo de proceso (302, 304) uno o de otro.
- 25 4. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los dispositivos de proceso (302, 304) y la sección de transferencia (308; 500) forman una línea de proceso integrada (300) que proporciona protección de extremo a extremo de esterilidad del producto y/o de contención de extremo a extremo del producto.
- 30 5. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el liofilizador (304) está adaptado para el funcionamiento por separado bajo condiciones cerradas, incluyendo la operación separada al menos una de entre secado por congelación de partículas, limpieza del liofilizador (304), y esterilización del liofilizador (304).
- 35 6. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la línea de proceso integrada (300) comprende como otro dispositivo un dispositivo (306) de manipulación del producto adaptado para al menos una de entre la descarga del producto desde la línea de proceso (300), toma de muestras del producto, y manipulación del producto bajo condiciones cerradas.
7. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cámara de pulverización (302) comprende al menos una pared (404) de temperatura controlada para solidificar las gotitas de líquido (323).
8. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el liofilizador (304) es un liofilizador de vacío.
- 40 9. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una de una o más secciones de transferencia (308, 310; 500) de la línea de proceso (300) comprende al menos una pared de temperatura controlada.
10. La línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la línea de proceso completa (300) está adaptada para Limpieza in Situ "CiP" y/o Esterilización In situ "SiP".
- 45 11. Un proceso (700) para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas realizado por una línea de proceso (300) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo el proceso (700) al menos las siguientes operaciones de proceso (704, 706, 712):
- generar (704) gotitas de líquido (323) y solidificar por congelación las gotitas de líquido (323) para formar partículas en una cámara de pulverización (302);
- 50 transferir (706) el producto bajo condiciones cerradas desde la cámara de pulverización (302) a un liofilizador (304) mediante una sección de transferencia (308; 500) ; y



secar por congelación (712) las partículas como material a granel en el liofilizador (304), comprendiendo el liofilizador (304) un tambor giratorio (366) para recibir las partículas;

5 en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos (302, 304) y de la sección de transferencia (308; 500) está adaptado por separado para operación preservando la esterilidad del producto que ha de ser secado por congelación y/o contención con el fin de proporcionar una línea de proceso (300) adaptable de manera flexible para habilitar el control independiente del modo operativo de cada dispositivo respectivo (302, 304).

10 12. El proceso (700) según la reivindicación 11, en donde la transferencia del producto (706, 736) al liofilizador (304) es realizada en paralelo a la generación de gotitas y solidificación por congelación (704, 732) en la cámara de pulverización (302).

13. El proceso (700) según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, que comprende una operación de separar operativamente (708) la cámara de pulverización (302) y el liofilizador (304) para realizar CiP y/o SiP (710, 734) en uno de los dispositivos separados (302, 304).

15 14. Un proceso para preparar una composición de vacuna que comprende uno o más antígenos en forma de partículas secadas por congelación que comprende:

secar por congelación una solución líquida a granel que comprende dichos uno o más antígenos de acuerdo con el proceso (700) como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13; y

llenar un recipiente con las partículas secadas por congelación obtenidas.

20 15. Un proceso para preparar una composición de vacuna que contiene un adyuvante que comprende uno más antígenos en forma de partículas secadas por congelación que comprende:

a. Secar por congelación una solución líquida a granel que comprende dicho adyuvante y dichos uno o más antígenos, de acuerdo con el proceso (700) como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, y

b. Llenar un recipiente con las partículas secadas por congelación obtenidas; o alternativamente cuando la solución líquida a granel de a) no comprende dicho adyuvante,

25 c. Secar por congelación por separado un material líquido a granel de dicho adyuvante y una solución líquida a granel que comprende dichos uno o más antígenos, de acuerdo con el proceso (700) como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,

d. Mezclar las partículas secadas por congelación de dichos uno o más antígenos con las partículas secadas por congelación de adyuvante, y

30 e) Llenar la mezcla de partículas secadas por congelación en un recipiente.

16. El proceso según la reivindicación 14 o 15, en donde todas las operaciones del proceso son llevadas a cabo en condiciones estériles.

17. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde las partículas secadas por congelación son estériles.

35

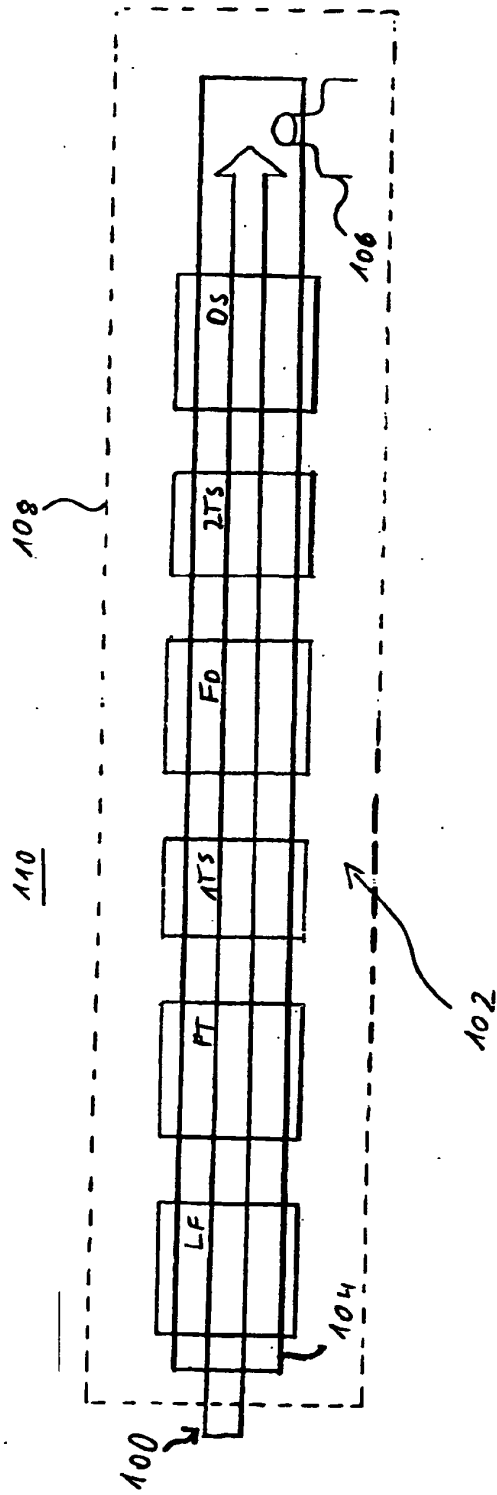


Fig. 1

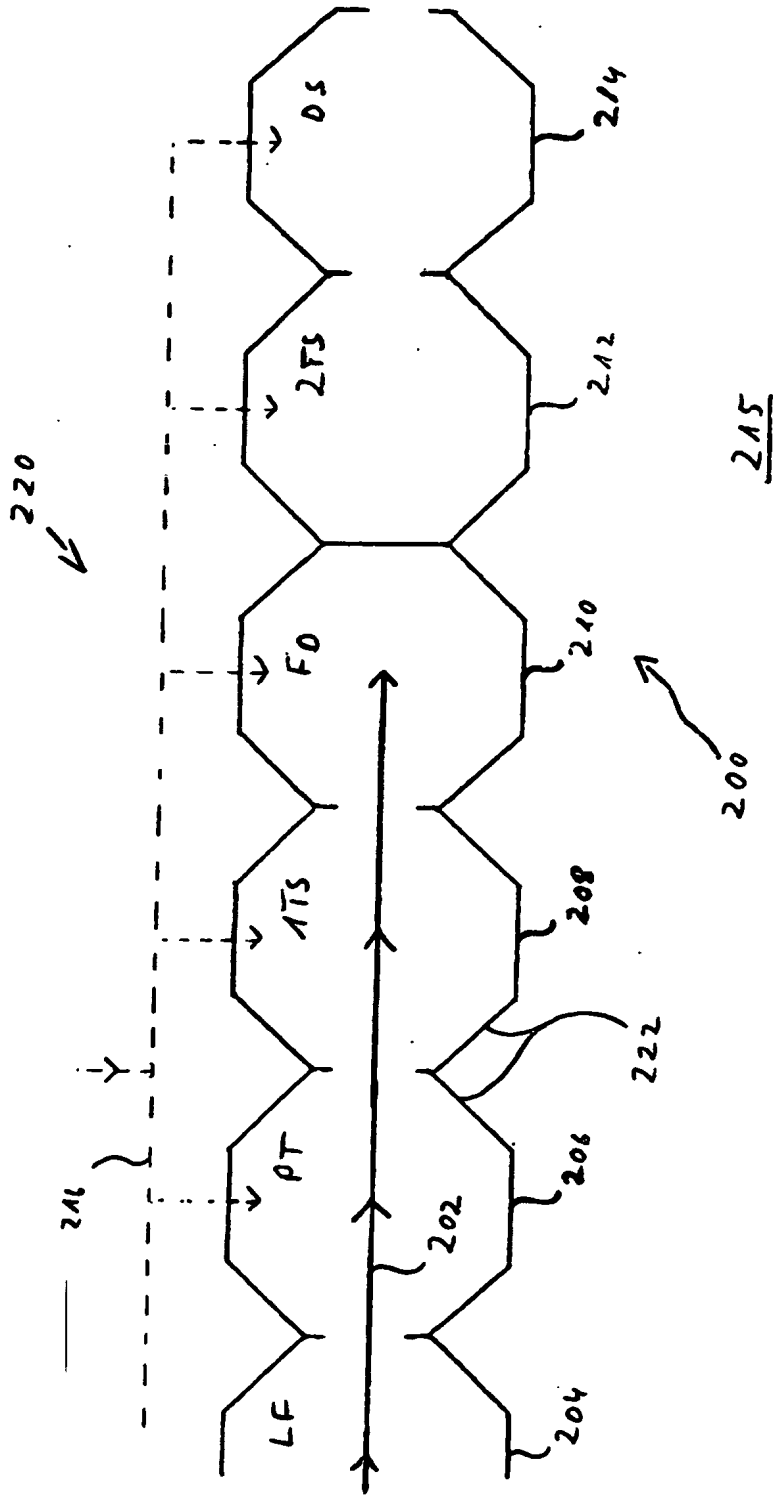


Fig. 2a

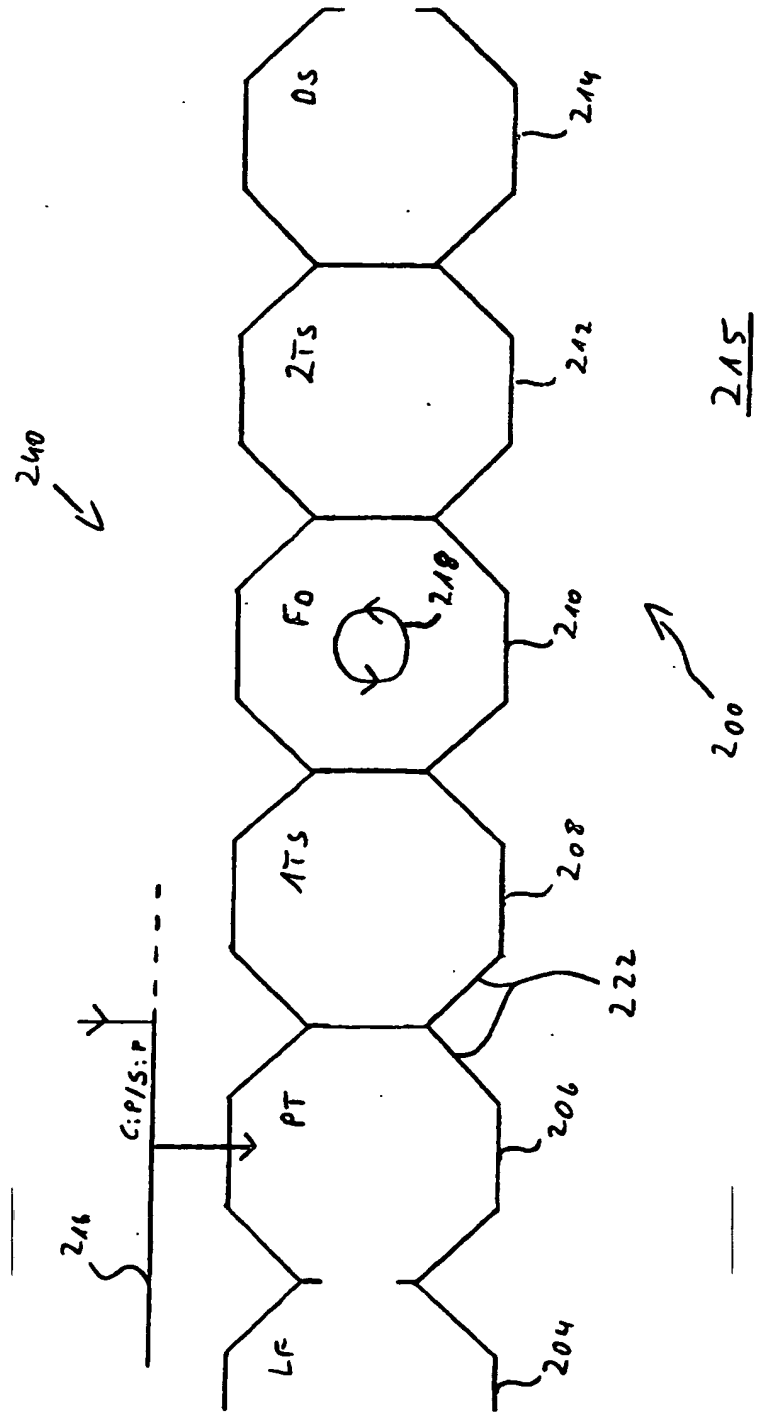


Fig. 2b

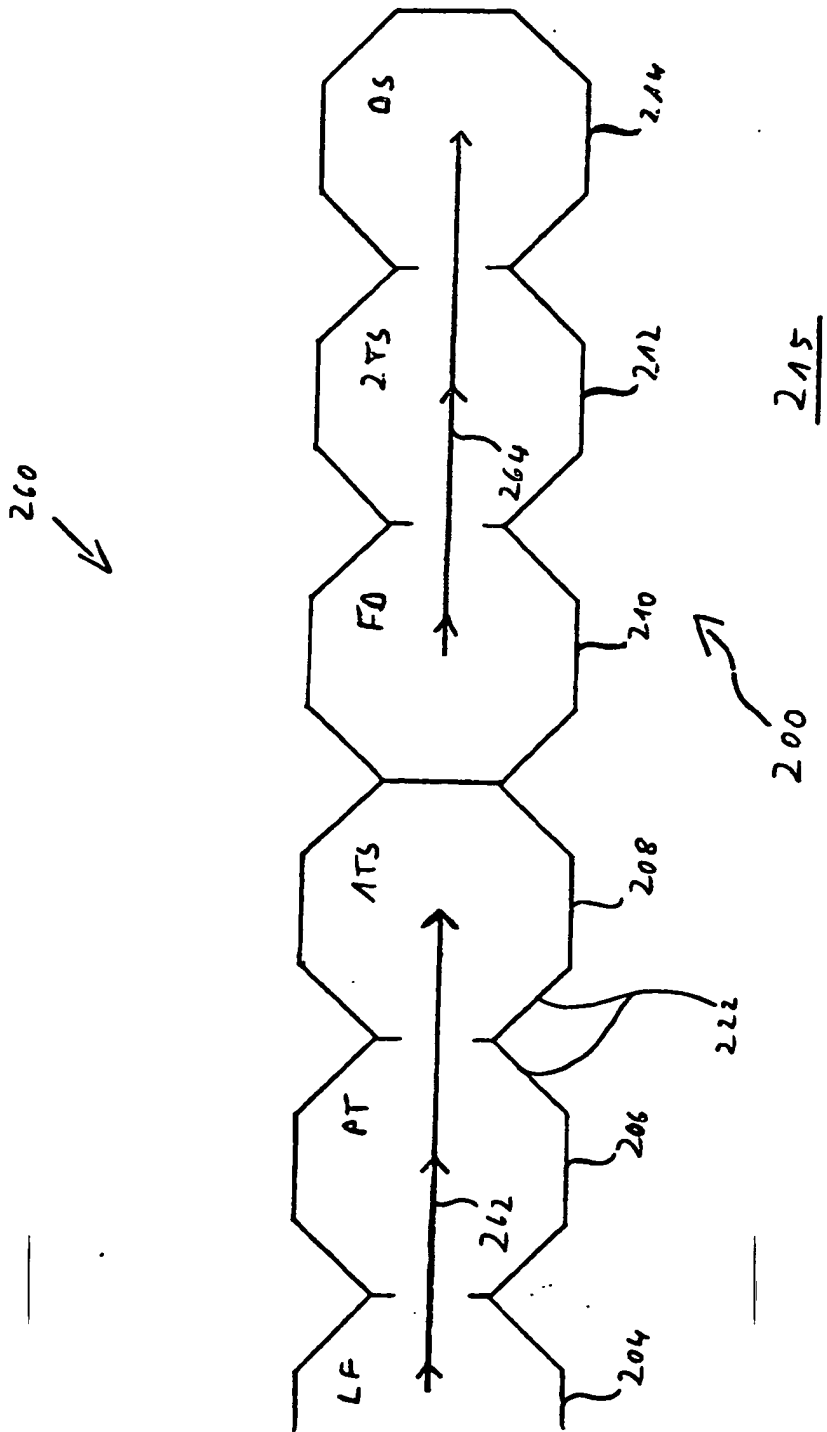


Fig. 2c

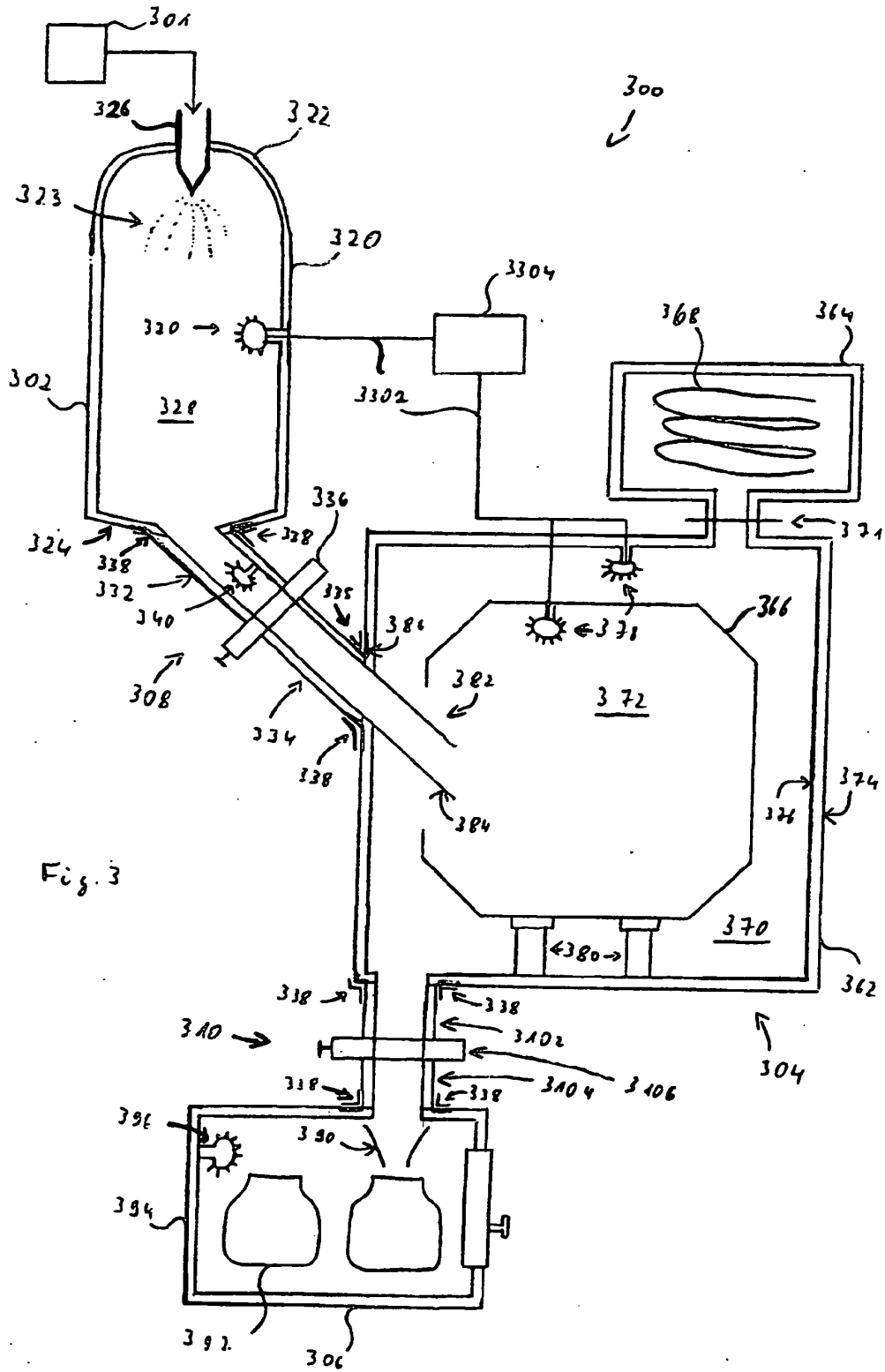


Fig. 3

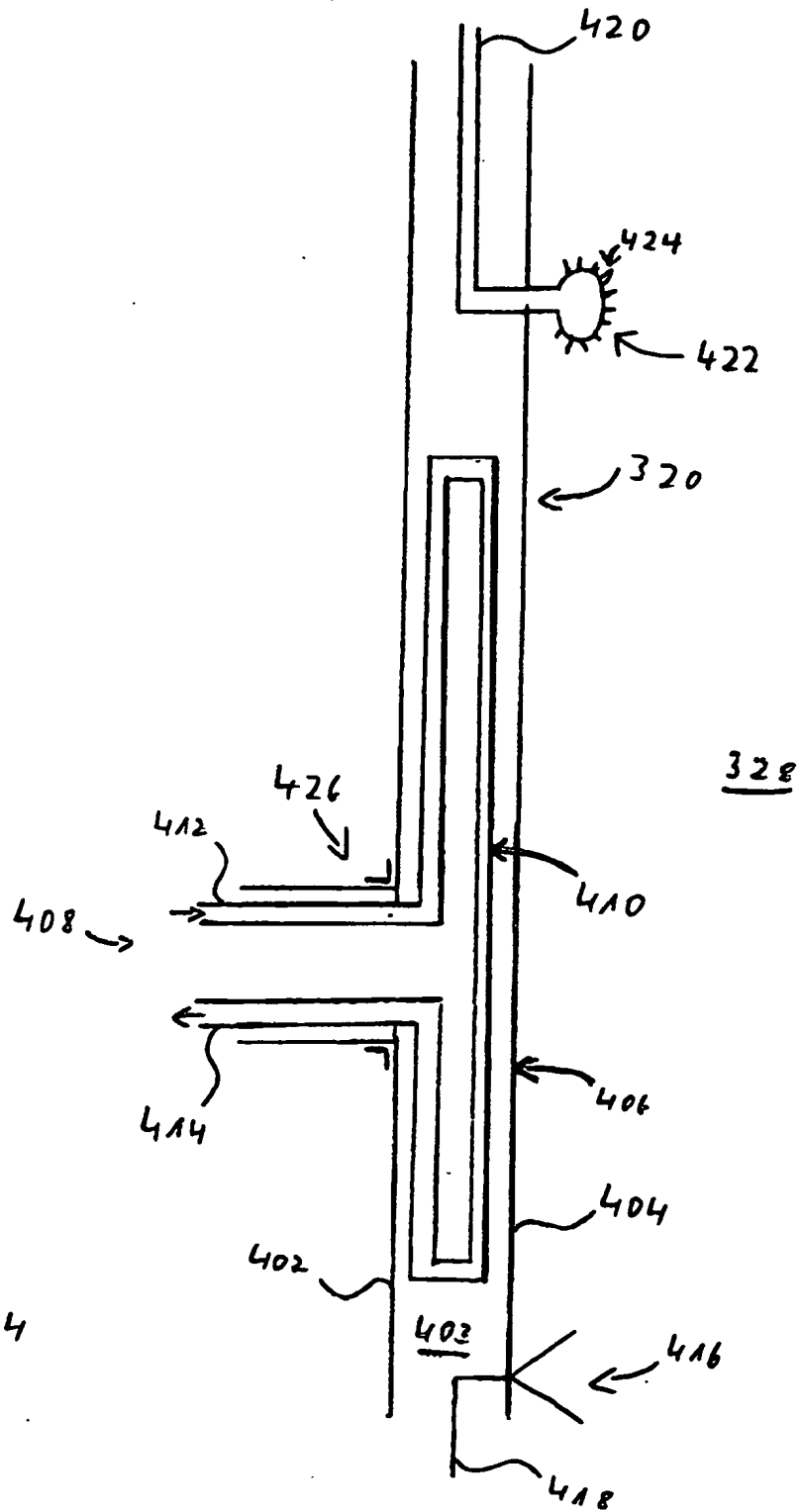


Fig. 4

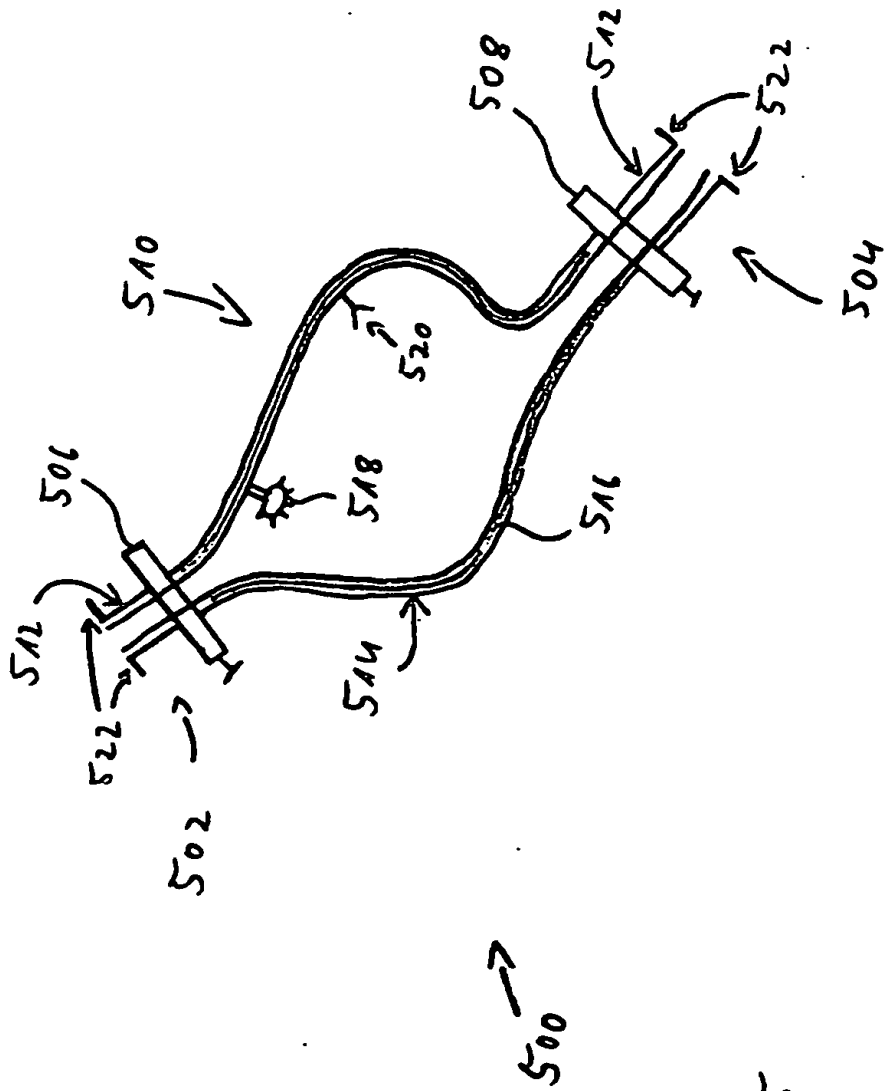


Fig. 5



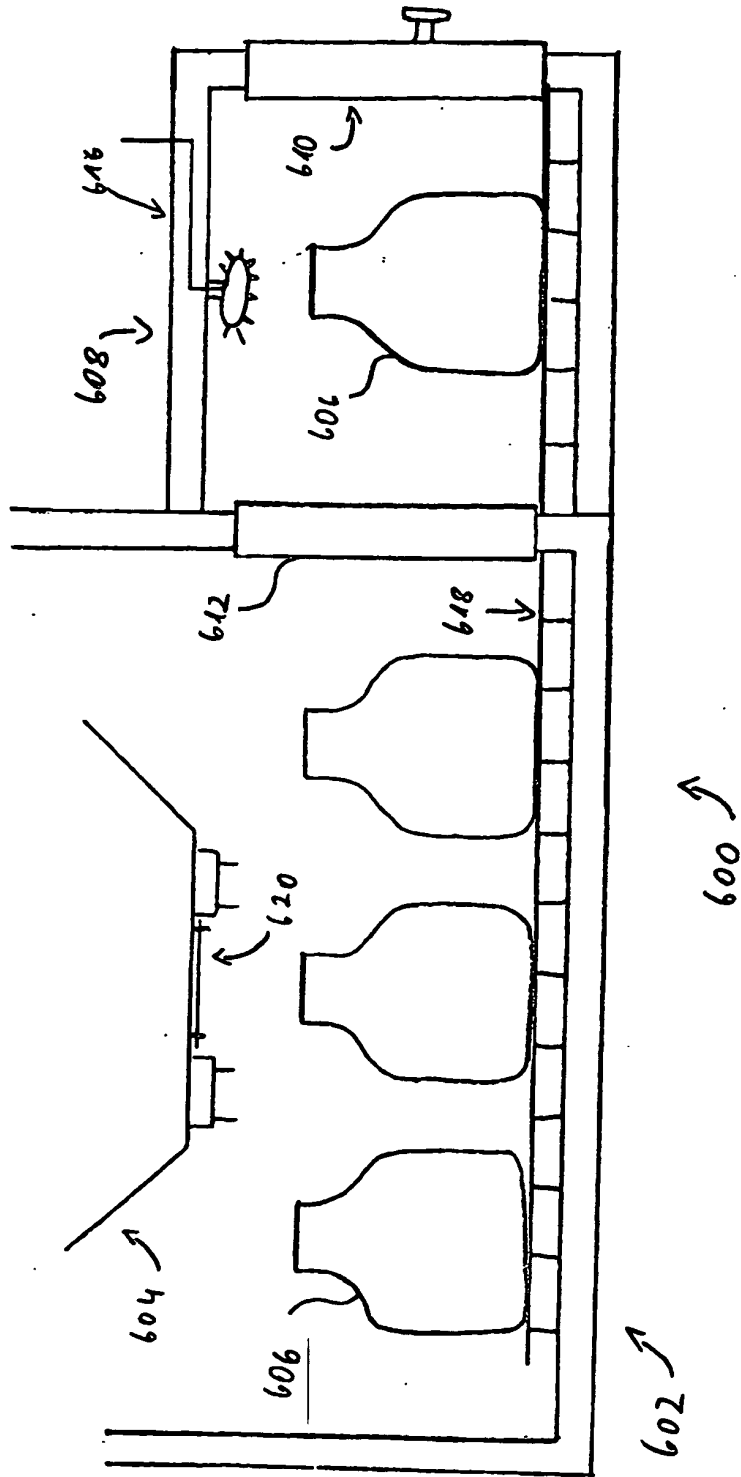


Fig. 6

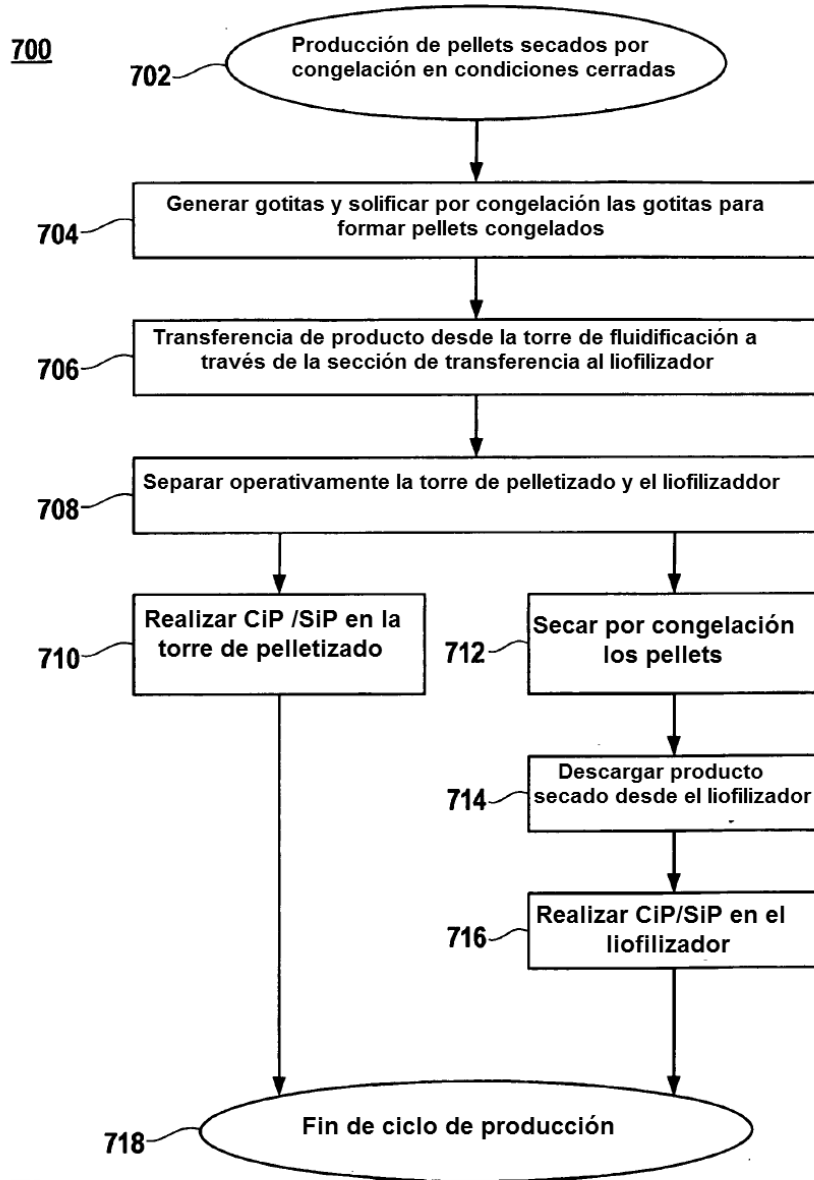


Fig. 7a

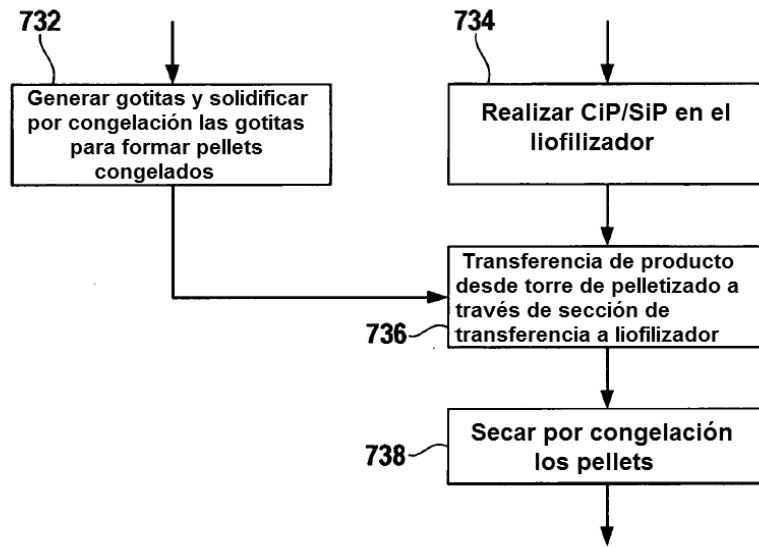


Fig. 7b