

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 477**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/EP2012/004163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO2013050157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12769022 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2764310**

54 Título: **Tambor giratorio para utilizar en un liofilizador bajo vacío**

30 Prioridad:

06.10.2011 EP 11008109

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

11.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 608 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tambor giratorio para utilizar en un liofilizador bajo vacío

CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere al campo general del secado por congelación o liofilización de, por ejemplo, productos farmacéuticos, bio-farmacéuticos, y vacunas, y otros artículos de gran valor. Más específicamente, la invención se refiere a un tambor giratorio para utilizar en un liofilizador o secador por congelación para la producción a granel de partículas secadas por congelación.

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 de al menos una parte del contenido de agua del producto desde la fase sólida a la fase gaseosa.

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

20 Un liofilizador es generalmente entendido como un dispositivo de proceso empleado en una línea de proceso para la producción de partículas liofilizadas tales como gránulos o pellets con tamaños que oscilan típicamente desde varios micrones a varios milímetros. El secado por congelación puede ser realizado bajo condiciones de presión arbitrarias, por ejemplo, condiciones de presión atmosférica, pero puede ser realizado eficientemente (en términos de escalas de tiempo de secado) bajo condiciones de vacío (es decir, condiciones de baja presión definidas).

25 Secar las partículas como un material a granel puede proporcionar generalmente una mayor eficiencia de secado que secar las partículas después de llenarlas en viales o contenedores. Distintos enfoques para diseños de liofilizador (a granel) comprenden emplear un tambor giratorio para recibir las partículas. La superficie efectiva del producto puede ser incrementada por el tambor giratorio lo que puede conducir, a su vez, a una transferencia de calor y de masa acelerada en comparación con un secado de las partículas en viales o como secado a granel en bandejas estacionarias. Generalmente, el secado a granel basado en un tambor puede conducir a condiciones de secado homogéneas para el lote completo.

30 El documento DE 196 54 134 C2 describe un dispositivo para secar por congelación productos en un tambor giratorio. El tambor es llenado con el producto a granel y es hecho girar lentamente para conseguir una transferencia de calor estacionaria entre producto y pared interior del tambor. La pared interior del tambor puede ser calentada mediante un medio de calefacción previsto en el espacio anular entre el tambor y una cámara que aloja el tambor. El enfriamiento puede ser conseguido mediante un medio criogénico insertado en el espacio anular. El vapor liberado por sublimación a partir del producto es extraído del tambor. En este enfoque se crea un vacío dentro del tambor, lo que conduce a una configuración mecánica compleja en la que, por ejemplo, una bomba de vacío ha de ser conectada de una manera hermética al vacío (sellada al vacío) al interior del tambor giratorio. Además, cualquier equipamiento (o tuberías de alimentación al mismo) relacionado con refrigeración, calefacción, detección de condiciones del proceso, limpieza y esterilización ha de ser adaptado para preservar la propiedad de hermético al vacío del tambor giratorio.

35 Para un secado por congelación eficiente bajo condiciones de vacío, la sublimación del vapor a partir de las partículas puede incluir maximizar el área efectiva del producto mediante rotación de un tambor y ser promovida además proporcionando, por ejemplo, condiciones de proceso optimizadas para las partículas. Por ejemplo, puede preverse un mecanismo de calefacción en la cámara y/o tambor para mantener la temperatura cerca de un valor óptimo durante el secado por congelación.

40 Uno de los problemas que pueden ocurrir durante los procesos de secado por congelación impulsados de manera eficiente es que el vapor que escapa cuando es extraído del tambor/cámara de proceso puede alcanzar perjudicialmente altas velocidades. De hecho, el flujo de vapor de sublimación que escapa puede provocar "condiciones de flujo estrangulado" (también denominadas a veces como "condiciones de flujo de estrangulación"), en que la velocidad del vapor que escapa se aproxima a un valor máximo fijo determinado físicamente, es decir resulta estrangulado, cuando deja el tambor. Sin embargo, en muchos casos la interacción entre el flujo de vapor y las partículas en el tambor resulta

más fuerte cuando las partículas resultan más pequeñas. Como consecuencia, para pellets o gránulos del orden de tamaño inferior al milímetro la interacción resulta lo bastante potente para que el vapor que escapa en o cerca de las condiciones de flujo de estrangulación pueda barrer una fracción indeseablemente grande del producto fuera del tambor. Además de afectar negativamente a la eficiencia de producción en términos de producto perdido, pueden ocurrir problemas asociados con la sequedad del material a granel tales como una cantidad insuficiente de partículas secadas transportadas fuera del tambor mezcladas subsiguientemente durante la descarga con las partículas suficientemente secadas. También pueden ocurrir problemas con la limpieza y/o esterilización.

Algunos de estos problemas pueden ser mejorados disminuyendo la velocidad (o masa) del flujo de vapor, y por ello el momento que es transferido a partículas que atraviesan el flujo dentro del tambor giratorio. Sin embargo, tales enfoques generalmente son a costa de disminuir de manera sustancial la eficiencia de secado en términos de tiempos de secado. Por ejemplo, medidas tales como adaptar las condiciones de vacío para reducir las velocidades de escape del vapor, controlando una temperatura menor dentro del volumen de proceso, y/o reducir la superficie efectiva del producto reduciendo la rotación del tambor, tienden todas ellas a prolongar el tiempo requerido para obtener el nivel deseado de sequedad en el producto.

Como otro ejemplo de la técnica anterior, el documento US 5.655.313 A describe un aparato para secar material en polvo, granular o en copos, cuyo aparato comprende una cámara de vacío con un recipiente de forma cilíndrica hecho de acero resistente térmicamente, en donde la extremidad frontal del recipiente está cerrada por un tamiz amovible que consiste de una malla, y donde la extremidad posterior del recipiente está cerrada y comprende un árbol que se extiende desde él de tal modo que el recipiente puede ser hecho girar. El documento US 3.303.578 A describe un aparato para secar por congelación alimentos y similares, en el que el aparato consiste de una envolvente cilíndrica hermética al vacío, en la que está previsto un tambor giratorio de vapor, cuyo tambor tiene una construcción hermética a los gases con una pared cilíndrica y dos paredes de extremidad. Las partículas que han de ser secadas por congelación son cargadas en un cilindro de alimentación, desde donde son hechas avanzar de manera continua a través de tubos de alimentación perforados a tubos de secado por tornillos, cuyos tubos de secado no están perforados y están dispuestos en una disposición hermética al aire dentro del tambor de vapor, de manera que el vapor caliente dentro del tambor de vapor puede ser utilizado para calentar el exterior de los tubos de secado. Un proceso de sublimación es solamente llevado a cabo dentro de los tubos de secado por medio de las perforaciones de los tubos de alimentación perforados que están en comunicación fluida con los tubos de secado y están dispuestos en ambos extremos de cada tubo de secado. Después del secado por congelación, las partículas son transportadas fuera de los tubos de alimentación por los tornillos sin fin a una rampa de descarga cerrada por una válvula de bloqueo de vacío.

RESUMEN DEL INVENTO

Es un objeto de la presente invención proporcionar un diseño de liofilizador en el que al menos un tambor giratorio abierto está alojado dentro de al menos una cámara de vacío. La presente invención contempla que este enfoque de diseño proporciona un secado por congelación eficiente de partículas de tamaño inferior al milímetro en términos de tiempos de secado disminuidos al tiempo que minimiza la pérdida de partículas desde el tambor debido a la transferencia de momento del vapor de sublimación que escapa.

De acuerdo con la invención, es proporcionado un tambor giratorio para utilizar en un liofilizador para la producción a granel de partículas secadas por congelación, estando adaptado el tambor giratorio para mantener las partículas en el tambor durante el secado por congelación. El tambor está en comunicación abierta con la cámara de vacío y comprende una sección principal terminada por placas frontal y posterior, y la placa posterior está adaptada para conexión con un árbol de soporte giratorio para el soporte giratorio del tambor. Además, la placa posterior es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas.

Se ha descrito adicionalmente un tambor giratorio para utilizar en un liofilizador para la producción a granel de partículas secadas por congelación. El tambor está en comunicación abierta con la cámara de vacío y ocasionalmente comprende una sección principal terminada por placas frontal y posterior, en donde el tambor está adaptado para descargar las partículas secadas por congelación después de que haya acabado el proceso de secado. En este documento, la placa posterior está adaptada para conexión con un árbol de soporte giratorio para el soporte giratorio del tambor. Además, la placa posterior es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas.

Como se ha utilizado aquí, el término "producción" incluye, pero no está limitado a, la producción o tratamiento de partículas secadas por congelación con propósitos comerciales, sino que también incluye la producción con propósitos de desarrollo, propósitos de ensayo, propósitos de investigación, y para la sumisión de datos a cualquier organismo u organización de normalización y similar. En realizaciones particulares, el tratamiento de partículas en el tambor comprende al menos las operaciones de cargar las partículas que han de ser secadas en el tambor, secar por congelación las partículas en el tambor, y descargar las partículas secadas desde el tambor. Las partículas pueden comprender gránulos o pellets, en donde el término "pellets" se refiere preferiblemente a partículas con tendencia a ser redondas, mientras el término "gránulos" se refiere preferiblemente a partículas formadas irregularmente. En un ejemplo, las partículas pueden comprender micro-pellets, es decir, pellets con tamaños del orden del micrón. De acuerdo con un ejemplo específico, un liofilizador está adaptado para la producción de micro-pellets secados por congelación esencialmente redondos con un valor medio para sus diámetros seleccionado de dentro del intervalo de

aproximadamente 200 a 800 micrones (μm), y preferiblemente con una distribución de tamaño de partículas estrecha de aproximadamente, por ejemplo, $\pm 50 \mu\text{m}$ alrededor del valor seleccionado.

Como se ha utilizado aquí, el término "a granel", puede ser ampliamente entendido como que se refiere a un sistema o conjunto 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, por ejemplo, un lote de un producto que ha de ser procesado en un dispositivo del proceso tal como un liofilizador o una línea de proceso que incluye el liofilizador, en donde el material a granel está suelto en el sentido de que no está llenado en viales, contenedores u otros recipientes para transportar las partículas/pellets dentro del dispositivo de proceso o línea del proceso. Un significado similar sigue siendo cierto para el término "a granel".

El material a granel descrito en este documento se referirá normalmente a una cantidad de partículas (pellets, etc.) que exceden de un contenido o dosis (secundario o final) destinado a un solo paciente. 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").

Un liofilizador se entiende generalmente como un dispositivo de proceso que a su vez es un dispositivo que proporciona un volumen de proceso, dentro del cual las condiciones del proceso tales como presión, temperatura, humedad (a saber, contenido de vapor, a menudo vapor de agua, más generalmente vapor de cualquier disolvente que se sublima), etc., son controladas para conseguir valores deseados para un proceso de secado por congelación a lo largo de un periodo de tiempo prescrito (por ejemplo, un ciclo de producción). Específicamente, el término "condiciones de proceso" está destinado a referirse a 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 de un 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.

Las condiciones de proceso deseadas pueden ser conseguidas mediante el control de los parámetros del proceso por medio de implementación de equipamiento de calefacción y/o refrigeración, bombas de vacío, condensadores y similares. En alguna realización, el liofilizador puede además estar adaptado para proporcionar funcionamiento en condiciones cerradas (esterilidad y/o contención). Generalmente, una producción bajo condiciones estériles significa que ningún contaminante procedente del entorno puede alcanzar el producto. La producción en condiciones de contención significa que ni el producto, ni los elementos del mismo incluyendo, pero no estando limitado a, excipientes y similares, dejan el volumen del proceso y alcanzan el entorno.

Como se ha utilizado en algunas de estas realizaciones, las condiciones de contención y/o esterilidad se entiende que incluyen condiciones de contención y/o esterilidad relativas, de tal modo que se consigue una medida relativa de esterilidad del producto, según es determinado por ensayos rutinarios y procedimientos de ensayo en vista de las especificaciones del producto final para niveles de contaminantes mínimos y máximos. Además, para cualquier dispositivo/línea de proceso específico, el término "esterilidad" ("condiciones estériles") y "contención" ("condiciones contenidas") han de ser entendidos como requeridos por las exigencias normativas aplicables para ese caso específico. Por ejemplo, "esterilidad" y/o "contención" pueden entenderse como definidos de acuerdo con las exigencias de una Buena Práctica de Fabricación ("GMP") y similares.

De acuerdo con distintas realizaciones, el tambor está adaptado para utilizar dentro de una cámara de vacío del liofilizador. La cámara de vacío puede comprender una pared de confinamiento que proporciona un recinto hermético, es decir, una separación o aislamiento hermético, del volumen de proceso confinado con relación a un entorno (definiendo por ello el volumen de proceso). El tambor puede estar dispuesto totalmente dentro del volumen de proceso.

En algunas realizaciones, el tambor está generalmente abierto, es decir, la porción del volumen de proceso interna al tambor está en comunicación abierta con esa porción del volumen de proceso externa al tambor. Las condiciones de proceso tales como presión, temperatura, y/o humedad tienden a igualarse entre las porciones interna y externa del volumen de proceso. En particular cualesquiera diferencias de presión entre los volúmenes interno y externo estarán limitadas. Por ello, el tambor no está limitado a formas particulares conocidas típicamente por ejemplo para recipientes de presión. Por ello, la placa frontal y/o la placa posterior pueden ser generalmente cónicas o tener forma de cúpula, por ejemplo, pueden estar formadas como una cúpula o cono cóncavo, o pueden ser de cualquier otra forma apropiada para un escenario de empleo particular. La sección principal del tambor puede ser una forma general apropiada para transportar las partículas, por ejemplo, una forma generalmente cilíndrica.

Con respecto al flujo de producto a granel hacia dentro y hacia fuera del tambor y del liofilizador, generalmente la siguiente notación es adherida a "cargar/descargar" y se refiere a un flujo de partículas hacia dentro/hacia afuera de un liofilizador, mientras que "cargar/descargar" se refiere a un flujo de partículas hacia dentro/hacia fuera del tambor. Sin embargo, en algunas realizaciones y en algunas figuras una abertura en/sobre el tambor prevista para cargar/descargar es también denominada como una abertura de "carga/descarga".

En algunas realizaciones, el árbol de soporte giratorio y un mecanismo de accionamiento para el árbol están dispuestos completamente dentro del liofilizador, por ejemplo, en la cámara de vacío. Esta configuración evita que el árbol atraviese la pared de confinamiento de la cámara de vacío. Esto se considera que evita mucha de la complejidad y muchos de los problemas con el sellado del mecanismo de accionamiento contra el volumen de proceso tal como el potencial para contaminación debida a abrasión, etc. Alternativamente, el árbol del soporte giratorio atraviesa la pared de confinamiento, de tal modo que el mecanismo de accionamiento está previsto fuera del volumen de proceso (cámara de vacío). En el último enfoque, el recorrido a través del árbol del soporte está sellado, por ejemplo, por medio de una o más trampas de vacío para mantener las condiciones cerradas dentro del volumen de proceso (cámara de vacío).

"Permeabilidad" puede entenderse como que es permeable para vapor de sublimación (en general vapor de agua, y/o cualquier otro vapor o disolvente), en donde la menor abertura que permite el paso de vapor y que proporciona por ello "permeabilidad" puede verse como una abertura de un tamaño igual o superior a los tamaños de las moléculas u otros constituyentes del vapor. Por razones prácticas se puede considerar la menor abertura razonable (en una malla, tejido, o material similar) de un tamaño en donde una viscosidad del vapor no desempeña un papel considerable para impedir el recorrido a través del vapor. Con el fin de proporcionar una capacidad de retención de partículas adecuada del material elegido, las aberturas en el material deberían ser menores que el corte de tamaño mínimo de la distribución de partículas (tamaño deseado o teórico).

De acuerdo con distintas realizaciones, tanto las placas posterior como frontal son permeables para el vapor de sublimación. En algunas realizaciones, la placa frontal, por ejemplo, comprende una o más aberturas de carga para cargar y descargar opcionalmente las partículas. En estas y otras realizaciones, la placa posterior está adicional, o alternativamente, implicada en la carga y/o descarga. Por ejemplo, la carga (cargar) puede ser conseguida mediante una o más aberturas en la placa frontal, y la descarga (descargar) puede ser conseguida mediante una o más aberturas en la placa posterior. Aunque en algunas otras realizaciones, tales aberturas de carga/descarga pueden estar diseñadas para ser impermeables al vapor de sublimación, en otras realizaciones la permeabilidad de la placa frontal (y/o posterior) al vapor de sublimación es conseguida al menos en parte mediante la apertura real de la abertura de carga/descarga.

En realizaciones preferidas, la permeabilidad de al menos una o bien de la placa posterior o bien de la placa frontal es adaptada de modo que evite limitaciones del flujo estrangulado durante el proceso de secado por congelación. Si ocurren las condiciones de limitación de flujo estrangulado (o "limitación de flujo de estrangulación"), esto significa que una velocidad (o caudal de masa) de vapor de sublimación extraído del tambor por una bomba de vacío se aproxima a su valor máximo físicamente permitido. Para partículas del orden del micrón, cuando las velocidades del vapor se aproximan a las condiciones del flujo de estrangulación (es decir condiciones del flujo de estrangulación no han sido aún establecidas o no han sido completamente establecidas), generalmente las velocidades son lo bastante grandes para transportar algunas micropartículas fuera del tambor. En otras palabras, el efecto resulta cada vez más importante con la disminución del tamaño de las partículas. Por ello, la producción de pequeñas partículas (que se aproximan, por ejemplo, a escalas por debajo de 100 μm o incluso nanoescalas) debería evitarse y una distribución estrecha de tamaño de partículas con un límite de tamaño inferior es típicamente ventajosa a este respecto. Con el fin de evitar la reducción de la eficiencia del proceso de secado por congelación, en realizaciones preferidas, la permeabilidad de una o de ambas placas posterior y frontal del tambor está diseñada de tal modo que pueden evitarse las condiciones de flujo de estrangulación para los regímenes de proceso planificados.

Generalmente, la permeabilidad de la placa frontal y/o posterior es elegida para maximizar la abertura/área permeable para ventilar vapor desde el tambor y mantener sustancialmente las partículas dentro del tambor de manera fiable durante la carga y secado incluyendo sustancialmente el mantenimiento de las partículas dentro del tambor mientras está girando. En realizaciones que comprenden una placa posterior permeable, la placa posterior puede llevar a cabo dos funciones: en primer lugar, la placa proporciona la conexión al árbol de soporte giratorio, y en segundo lugar, la placa es permeable al vapor de sublimación. Cuando se considera cómo proporcionar un tambor dado con las propiedades de permeabilidad deseadas para evitar así las condiciones de flujo de estrangulación, las placas frontal y posterior del tambor son las estructuras principales que pueden ser adaptadas a este respecto, ya que la sección principal del tambor (al menos en el caso de un tambor alineado esencialmente de forma horizontal y giratorio) está cubierta por producto. La permeabilidad deseada de las placas de terminación (placas frontal y/o posterior) puede en algunas realizaciones ser conseguida previendo simplemente uno o más agujeros de ventilación apropiados en una o ambas placas.

En casos en los que tanto la placas frontal como la posterior son permeables al vapor de sublimación, en algunas realizaciones, la permeabilidad de la placa posterior y la permeabilidad de la placa frontal son adaptadas relativamente entre sí de acuerdo con las longitudes del trayecto de flujo respectivo del vapor de sublimación a una bomba de vapor y/o condensador previsto para mantener el vacío dentro de la cámara de vacío. Aunque hay varias opciones de diseño para establecer, las longitudes de trayecto de flujo relativo que se extienden a través de la cámara de vacío y/o del condensador, por ejemplo, la colocación de una abertura hacia la bomba de vacío, la permeabilidad relativa de las placas posterior y frontal debería ser también considerada a este respecto. Esta opción de característica/diseño es contemplada como que contribuye a una flexibilidad de diseño general. Por ejemplo, en el caso en que una de las longitudes del trayecto es más corta que la otra, la permeabilidad de la placa correspondiente puede ser diseñada para que sea mayor (más permeable) con el fin de evitar las limitaciones de flujo de estrangulación que podrían ocurrir de otro modo a lo largo de este trayecto más corto.

De acuerdo con distintas realizaciones, la placa posterior puede comprender al menos un agujero de ventilación para eliminar el vapor de sublimación desde el tambor giratorio, por tanto, al menos en parte, proporcionar el nivel deseado de permeabilidad de la placa posterior. La placa posterior puede, por ejemplo, comprender un agujero de ventilación concéntrico. De acuerdo con algunas realizaciones, la permeabilidad de las placas frontal y posterior están diseñadas para que sean idénticas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más agujeros de ventilación como se ha previsto en las placas posterior y frontal son idénticos en posición y tamaño. Por ejemplo, el tambor puede estar diseñado simétricamente, por ejemplo, con una sección principal puramente cilíndrica. El agujero de ventilación de la placa frontal puede al mismo tiempo servir como una abertura de carga y/o descarga. En realizaciones particulares, por tanto, la placa posterior tiene dos funciones asignadas, en especial para proporcionar conexión al árbol de soporte, y para proporcionar la permeabilidad deseada para el escape del vapor de sublimación, mientras que la placa frontal tienen las dos funciones asignadas, para proporcionar una funcionalidad de carga/descarga, y también para proporcionar una permeabilidad deseada del vapor. Tales situaciones pueden ser asignadas de manera diferente a las placas frontal y posterior en otras realizaciones. Por ejemplo, es posible asignar a una placa sólo cualquiera de las funciones de conectar al árbol de soporte, proporcionar carga/descarga, y proporcionar permeabilidad al vapor. En casos en los que todas estas funciones son asignadas a la placa posterior, por ejemplo, el tambor formaría con su placa frontal un extremo libre totalmente cerrado y desconectado. Son posibles otras opciones de diseño.

Con referencia de nuevo a realizaciones que comprenden un agujero de ventilación sobre la placa posterior sirviendo también una abertura de carga como un agujero de ventilación sobre la placa frontal, el tamaño de estas aberturas/agujeros puede estar correlacionado de acuerdo con trayectos de flujos respectivos al condensador y/o bomba de vacío.

De acuerdo con distintas realizaciones, la placa posterior (y/o la placa frontal) puede comprender una pluralidad de agujeros de ventilación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los agujeros de ventilación están previstos en forma de un diseño regular de, por ejemplo, cortes, rebajes, y/o ranuras. Adicional, o alternativamente, la placa posterior (y/o la placa frontal) puede comprender una malla que es permeable al vapor de sublimación. Preferiblemente, la malla está adaptada para retener las partículas dentro del tambor. Una malla con aberturas dimensionadas en o por debajo de, por ejemplo, alrededor de 100 µm, es contemplada para proporcionar una elevada permeabilidad al vapor mientras al mismo tiempo retiene de manera fiable las partículas en el tambor giratorio.

De acuerdo con distintas realizaciones de la invención, la placa posterior está adaptada para conectar centralmente con el árbol del soporte. Por ejemplo, la placa posterior puede comprender una unidad de conexión central para conectar con el árbol del soporte. Aún pueden haber previstas centralmente áreas permeables al vapor, como se describirá a continuación en los ejemplos, o pueden estar previstas de una manera concéntrica, pero descentralizada. Por ejemplo, dos, tres, cuatro o más, aberturas o agujeros de ventilación concéntricos por ejemplo en forma de anillo o anulares, pueden estar previstos alrededor de una unidad de conexión central.

Adicional, o alternativamente, la placa posterior puede estar adaptada para conectar con el árbol de soporte mediante una o más barras de soporte que se extienden lateralmente. Estas barras pueden extenderse desde una sección anular de la placa posterior y/o una unidad de conexión. En una realización, las barras de soporte que se extienden lateralmente llevan la unidad de conexión central, de tal manera que el área entre las barras que no está cubierta por la unidad de conexión puede ser adaptada para una permeabilidad deseada, es decir, tal o tales áreas pueden comprender aberturas, agujeros de ventilación, mallas, etc., según se desee. En una realización, la placa posterior comprende un collarín circunferencial para retener las partículas dentro del tambor giratorio durante la carga y/o el secado por congelación, es decir, la rotación del tambor. Las barras de soporte pueden extenderse desde el collarín circunferencial para soportar la unidad de conexión central. De acuerdo con esta u otras configuraciones, una abertura central abarcada por el collarín circunferencial está cubierta en parte por la unidad de conexión, en donde de acuerdo con la permeabilidad deseada de la placa posterior un tamaño de cobertura de la unidad de conexión es seleccionado apropiadamente y la unidad de conexión puede ser desplazada ocasionalmente en un cierto grado con respecto al collarín a lo largo de un eje perpendicular a la placa posterior.

La unidad de conexión puede comprender uno o más conectores previstos para conectar con al menos uno o más de las siguientes: circuitos de control de temperatura, tubos para transportar el líquido y/o gases/vapor, tales como tubos para transportar medios de limpieza/esterilización, y circuitos de detección. Los circuitos de detección, la tubería o conductos (los términos "tubo" y "conducto" son utilizados de manera generalmente intercambiable en este documento, y pueden generalmente referirse como "tuberías de conexión") son guiados preferiblemente a lo largo del árbol de soporte. Por ejemplo, las tuberías de conexión pueden ser guiadas opcionalmente dentro de un árbol hueco que pasa a través de las paredes de confinamiento de un liofilizador, de tal modo que las tuberías de conexión entran/dejan el volumen de proceso a través de la unidad de conexión.

En algunas realizaciones, los conectores proporcionan una conexión de las tuberías de conexión a circuitos o tuberías correspondientes asociados con el tambor. Por ejemplo, los circuitos de control de temperatura pueden comprender tuberías/conductos para un medio de calefacción y/o refrigeración, y/o pueden comprender circuitos eléctricos para calefacción o refrigeración eléctricas, tales como mediante elementos de Peltier, calentamiento por microondas, etc. El equipamiento de calefacción/refrigeración correspondiente puede estar previsto en asociación con la placa posterior, la sección principal, y/o la placa frontal.

De manera similar, aún en otras realizaciones, puede haber previstos tubos para medios de limpieza y/o esterilización en el tambor y conectados a depósitos externos a través de la unidad de conexión. Por ejemplo, el tambor giratorio puede estar adaptado para "limpieza in situ" ("CiP"), y/o "esterilización in situ" ("SiP"). Adicional o alternativamente, el tambor puede estar equipado con circuitos de detección tales como elementos sensores conectados con alimentación de corriente externa y circuitos de control externos a través de líneas correspondientes. En realizaciones particulares, la sección principal del tambor comprende dobles paredes, en donde tuberías de conexión para calefacción, refrigeración, detección, limpieza, esterilización, etc., pueden ser guiadas dentro de las paredes. Por ejemplo, pueden preverse tubos de calefacción/refrigeración dentro de las paredes para calentar y/o enfriar una pared interior del tambor.

En algunas realizaciones, al menos una de la placa frontal, placa posterior, y sección principal del tambor comprende uno o más deflectores o tabiques para al menos o bien el mezclado dentro del tambor giratorio y el transporte de las partículas al tambor (carga) o fuera del tambor (descarga), o bien dentro del tambor (por ejemplo, para la distribución de las partículas dentro del tambor). Por ejemplo, puede haber previstos deflectores que actúan como deflectores de retención con el fin de mantener las partículas dentro del tambor, y/o conseguir el mezclado y así una superficie de producto "efectiva" optimizada (la superficie de producto de hecho expuesta y por tanto disponible para la transferencia de calor y masa, en donde la transferencia de masa puede incluir en particular una evaporación de vapor de sublimación), y homogeneidad del producto. Adicional, o alternativamente, estos u otros deflectores pueden estar previstos para retener las partículas en el tambor si el tambor es hecho girar en un sentido de rotación particular, mientras los deflectores soportan una descarga de las partículas cuando el tambor es hecho girar en otro sentido de rotación.

De acuerdo con distintas realizaciones, al menos una de las placas frontal y/o posterior está equipada con medios de refrigeración/calefacción, medios de esterilización/limpieza, y/o medios de detección. De acuerdo con una de estas realizaciones, la placa posterior está adaptada para implementar uno o más de los objetivos anteriores. El tambor puede comprender una sección principal terminada en una extremidad posterior por la placa posterior. La placa posterior está opcionalmente adaptada para conexión con un árbol de soporte giratorio para el soporte giratorio del tambor. Al mismo tiempo, la placa posterior es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas en el tambor giratorio. Realizaciones específicas de tales placas posteriores son descritas en este documento.

De acuerdo aún con otras realizaciones de la invención, hay previsto un dispositivo que comprende un tambor giratorio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones esquematizadas en este documento, y un árbol de soporte giratorio montado en el tambor. De acuerdo con distintas realizaciones de este dispositivo, el árbol de soporte puede ser un árbol giratorio hueco. En algunas realizaciones, el árbol de soporte lleva medios (líneas de conexión) a lo largo y/o dentro del mismo para transportar al menos uno de entre un medio de control de temperatura, un medio de limpieza, y un medio de esterilización. Tales medios pueden comprender, por ejemplo, tuberías o conductos. Adicional, o alternativamente, el árbol de soporte puede llevar por ejemplo circuitos de alimentación de corriente y/o líneas de señal tales como circuitos de control para controlar el equipamiento del tambor o circuitos de detección que se conectan a elementos de detección sobre el árbol y/o el tambor.

En casos en los que el árbol hueco está conectado de manera hermética con una unidad de conexión del tambor (y/u otros elementos de la placa posterior), el interior del árbol hueco puede estar separado del volumen de proceso dentro del liofilizador, lo que simplifica la previsión de un medio de control de temperatura, alimentación de corriente, etc., en el tambor giratorio dentro del volumen de proceso, pero preferiblemente requiere que los conectores en la unidad de conexión estén adaptados para cerrar herméticamente de manera fiable el volumen de proceso del interior del árbol hueco. En tales configuraciones, el árbol giratorio que atraviesa un confinamiento de volumen de proceso del liofilizador está sellado, y los conectores para atravesar las líneas de conexión mediante la unidad de conexión están sellados en donde, sin embargo, las líneas de conexión y la unidad de conexión están inmóviles respectivamente entre sí simplificando por ello las exigencias de cierre hermético.

De acuerdo aún con otra realización de la invención, un liofilizador para la producción a granel de partículas secadas por congelación bajo vacío está previsto para conseguir uno o más de los objetivos anteriormente indicados. El liofilizador puede comprender un tambor giratorio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones esquematizadas en este documento, para recibir las partículas congeladas, y una cámara de vacío estacionaria que aloja el tambor giratorio. El tambor comprende una sección principal terminada por una placa frontal y una placa posterior. La placa posterior está conectada con un árbol de soporte giratorio para el soporte giratorio del tambor. Además, la placa posterior es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas. El tambor giratorio puede estar diseñado de acuerdo con una o más de las distintas realizaciones descritas en este documento. La cámara de vacío está adaptada preferiblemente para operación cerrada.

De acuerdo con distintas realizaciones, el liofilizador comprende al menos una trampa de vacío para cerrar herméticamente un paso del árbol giratorio que se extiende desde el exterior al interior de la cámara de vacío (el volumen de proceso) para soportar el tambor. El liofilizador puede comprender una bomba de vacío, que está prevista en una segunda cámara en comunicación con la cámara de vacío a través de un tubo de comunicación. El tubo de comunicación puede estar equipado con una válvula de cierre hermético. La segunda cámara puede también comprender un condensador.

De acuerdo con de acuerdo con realizaciones particulares del liofilizador, un trayecto de flujo de vapor de sublimación desde una placa frontal permeable del tambor al tubo de comunicación y un trayecto de flujo de vapor de sublimación desde la placa posterior permeable al tubo de comunicación son aproximadamente de igual longitud. Esta característica del diseño particular puede, en un aspecto, ser conseguida previendo una abertura del tubo en una pared de la cámara de vacío, en una posición apropiada en relación al tambor. En estos casos, la permeabilidad de la placa frontal y de la posterior puede también ser adaptada para que sea aproximadamente igual. Esta característica no requiere sin embargo la configuración idéntica de aberturas, agujeros de ventilación, mallas, etc., en las placas posterior y frontal. De acuerdo con un ejemplo, la placa frontal comprende una única abertura o agujero de ventilación empleado también como una abertura de carga/descarga, mientras la placa posterior comprende una pluralidad de agujeros de ventilación que proporcionan en total una permeabilidad similar.

De acuerdo con otras realizaciones del liofilizador, los trayectos de flujo desde la placa frontal y posterior, respectivamente, al condensador y/o bomba de vacío difieren en longitud y en la permeabilidad de la placa frontal y posterior, respectivamente.

Un eje de simetría y/o de rotación del tambor puede estar alineado esencialmente de modo horizontal, al menos durante un proceso de secado por congelación. Tal configuración puede ser ventajosa para mejorar las limitaciones de flujo de estrangulación como una solución de diseño para la permeabilidad deseada en las placas frontal y/o posterior. De acuerdo con realizaciones particulares de tambores preparados para alineación horizontal, pueden preverse una o más aberturas o agujeros de ventilación por placa, preferiblemente de una manera concéntrica y opcionalmente de un modo similar tanto para la placa frontal como para la placa posterior. Por otro lado, en algunas realizaciones, un tambor puede ser preparado para una inclinación permanente o temporal, que puede requerir dependiendo, por ejemplo, del nivel de llenado máximo deseado y del grado de inclinación, previsiones para mantener las partículas dentro del tambor giratorio mientras al mismo tiempo se consigue una permeabilidad al vapor elevada. Pueden utilizarse mallas y/o tejidos o medios similares.

La alineación horizontal del eje de rotación/simetría del tambor durante, por ejemplo, el secado por congelación, no impide que el tambor esté inclinado durante otros procesos o fases del proceso, por ejemplo, durante los procesos de carga/descarga, limpieza y/o esterilización. Por ejemplo, el tambor puede estar previsto para ser inclinado o poderse inclinar durante al menos un proceso tal como el drenaje de un líquido de limpieza en el proceso de limpieza, el drenaje de un condensado en el proceso de esterilización, y/o la descarga del producto en el proceso de descarga. De acuerdo con realizaciones específicas, el liofilizador puede estar adaptado para CiP y/o SiP. Generalmente, el tambor puede estar adaptado para una inclinación permanente (ligera) desde aproximadamente, por ejemplo, 1,0 - 5,0 grados. Una ligera inclinación es contemplada para que no dificulte o impida el empleo de tambores por ejemplo, con placas frontal y posterior idénticas, dependiendo del nivel de llenado deseado del tambor.

De acuerdo aún con otras realizaciones de la invención, una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelación en condiciones cerradas está prevista con el fin de conseguir uno o más de los objetivos antes indicados. La línea de proceso puede comprender una sección de transferencia que está prevista para una transferencia de producto entre un dispositivo de proceso separado y el liofilizador bajo condiciones cerradas como se ha descrito en este documento. Cada uno del liofilizador y de la sección de transferencia pueden estar adaptados por separado para la operación cerrada de tal modo que es innecesario un aislador común. La sección de transferencia puede comprender un embudo de carga que sobresale al tambor giratorio sin aplicación con el mismo. Por ejemplo, la protuberancia puede extenderse a través de una abertura de carga en la placa frontal del tambor.

De acuerdo con otra realización de la invención, un proceso para la producción a granel de partículas secadas por congelación bajo vacío es proporcionado con el fin de conseguir uno o más de los objetivos anteriores, en donde el proceso es realizado utilizando una realización de un liofilizador como se ha descrito en este documento, con un tambor giratorio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones esquematizadas en este documento. La operación de secado por congelación de las partículas en el tambor giratorio del liofilizador comprende controlar el flujo del vapor de sublimación fuera del tambor giratorio a través de la placa posterior permeable y, opcionalmente, una placa frontal permeable de tal modo que las partículas son retenidas dentro del tambor. En particular, el proceso puede ser controlado preferiblemente para evitar las condiciones de flujo de estrangulación que pueden conducir a que las partículas sean transportadas fuera del tambor. En algunas realizaciones, el proceso es estrictamente controlado para evitar condiciones de flujo de estrangulación. Por ejemplo, el proceso puede ser controlado de tal manera que las velocidades del vapor de sublimación que escapa son mantenidas por debajo de un valor de umbral que es elegido para que sea del orden de o inferior a las velocidades de flujo de estrangulación conocidas, calculadas, u observadas.

Con el fin de controlar el proceso en las condiciones de flujo de estrangulación o por debajo de ellas, por ejemplo, una o más de las siguientes condiciones de proceso puede ser controlada consecuentemente: la temperatura dentro del volumen de proceso, la presión dentro del volumen de proceso, y/o la rotación del tambor. La última opción influye sobre el área del producto efectiva que está disponible para sublimación. El proceso puede ser controlado por consiguiente controlando los parámetros de proceso apropiados asociados con el equipo de proceso tal como, por ejemplo, equipo de calefacción/refrigeración, la actividad de la bomba o bombas de vacío, el accionamiento del tambor (el árbol del soporte del mismo). Por ejemplo, puede ser establecido un sistema de control de realimentación que incluye evaluación automática del equipamiento del sensor dentro del volumen de proceso.

Controlar un régimen de proceso para proseguir en las condiciones de flujo de estrangulación o por debajo de ellas abre la posibilidad de minimizar el tiempo de secado para propiedades óptimas del producto tales como el grado de sequedad deseado (nivel de humedad residual). En los casos en que se emplea un tambor con una permeabilidad optimizada de acuerdo con la invención, las condiciones de flujo de estrangulación ocurren solamente a niveles de intensidad mayores del secado por congelación comparado con emplear tambores convencionales. Por ello, el proceso puede ser controlado (optimizado) en ciertas realizaciones para proporcionar una sublimación más intensa y tiempos de secado más cortos.

En algunas realizaciones, el proceso realizado bajo condiciones cerradas, es decir, bajo condiciones y/o de contención estériles. Por ejemplo, para la producción o tratamiento de las partículas bajo condiciones cerradas la cámara de vacío puede ser adaptada para operación cerrada durante el tratamiento de las partículas mientras que el tambor está en comunicación abierta con la cámara de vacío.

La cámara de vacío puede comprender una pared de confinamiento, en la que la pared de confinamiento está separando o aislando herméticamente el volumen de proceso de un entorno, definiendo por ello el volumen del proceso. La cámara de vacío puede estar adaptada para la operación cerrada durante la carga del tambor con las partículas, secado por congelación de las partículas, limpieza del liofilizador, y/o esterilización del liofilizador. Además, el tambor puede estar confinado dentro del volumen de proceso, es decir, el tambor giratorio puede estar dispuesto totalmente dentro del volumen de proceso.

De acuerdo con distintas realizaciones, la pared de confinamiento de la cámara de vacío puede al menos contribuir para establecer y/o mantener condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso durante, por ejemplo, un ciclo de producción y/u otras fases operativas (operaciones del proceso) tales como una operación de limpieza y/o esterilización.

Tanto la cámara de vacío como el tambor pueden contribuir a proporcionar condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso. Por ejemplo, el tambor puede ser adaptado para ayudar a establecer y/o mantener condiciones de proceso deseadas. A este respecto, pueden preverse uno o más medios de refrigeración y/o calefacción en el tambor y/o en asociación con el mismo para la calefacción y/o refrigeración del volumen de proceso.

VENTAJAS DE LA INVENCION

La invención proporciona conceptos de diseño para tambores giratorios en liofilizadores. El empleo de tambores giratorios en liofilizadores reduce significativamente los tiempos de secado comparados con técnicas de secado basadas en viales y/o bandejas. La presente invención no está destinada a ser limitada a ningún mecanismo o acción particular, sin embargo, se ha contemplado que la transferencia de masa y calor es acelerada debido a la superficie efectiva de producto incrementada conseguida durante la rotación del tambor. La transferencia de calor no necesita tener lugar a través del producto congelado, y las capas para difusión del vapor de agua son menores comparadas, por ejemplo, con el secado en viales. Pueden preverse condiciones de secado homogéneas para el lote completo.

Sin embargo, ciertos problemas potenciales y complejidades de diseño pueden plantearse al emplear un tambor giratorio en el secado por congelación, incluyendo, prever un soporte adecuado (accionamiento) para el tambor, prever medios de calefacción y/o refrigeración, prever un equipo de detección para detectar las condiciones del volumen de proceso dentro del tambor giratorio, prever equipamiento para procesos de limpieza y/o esterilización del tambor giratorio, y similares. Adicionalmente, el potencial para la ocurrencia de condiciones de flujo de estrangulación, puede limitar la eficiencia del proceso en el caso en donde un tambor esté alojado dentro de un volumen de proceso de una cámara de vacío. La invención proporciona realizaciones y conceptos de diseño aplicables generalmente para tambores y liofilizadores que proporcionan soluciones ventajosas a uno o más de estos problemas al tiempo que reducen la complejidad de diseño total.

Las limitaciones de flujo de estrangulación ocurren en un proceso de secado por congelación debido a que partículas cada vez menores (por ejemplo, partículas del orden inferior al milímetro) resultan más propensas a ser extraídas del tambor por el vapor de sublimación que escapa cuando el proceso es realizado bajo condiciones de vacío (es decir baja presión). La invención proporciona opciones de diseño del tambor que permiten una permeabilidad incrementada del tambor en relación al vapor de sublimación que escapa, de tal modo que las limitaciones de flujo de estrangulación de los procesos de secado por congelación típicos son minimizadas o incluso totalmente evitadas. Así, en ciertas realizaciones, el proceso de secado puede impulsado a niveles más intensos hasta justo antes del punto donde ocurre la limitación del flujo de estrangulación o hasta, más generalmente, donde las partículas son transportadas con el vapor de sublimación que escapa fuera del tambor. Como resultado, en realizaciones particularmente preferidas, los tiempos de secado son reducidos en comparación a ciertas técnicas de secado por congelación.

De acuerdo con un aspecto de la invención, con el fin de abordar las limitaciones del flujo de estrangulación, se ha propuesto considerar la permeabilidad del tambor para el vapor de sublimación con respecto no solamente a una de las placas o bridas terminales (frontal y posterior) del tambor, sino considerar ambas placas a este respecto; en otras palabras, se ha propuesto considerar diseñar tanto las placas frontal como posterior, específicamente con una visión sobre una permeabilidad suficiente para abordar las limitaciones de flujo de estrangulación. En contraste, los diseños de tambor convencionales a menudo tienen solamente una abertura en la placa frontal para cargar/descargar. Simples modificaciones de conceptos de diseño convencionales no superan de manera adecuada las limitaciones del flujo de

estrangulación.

La presente invención contempla que optimizar la permeabilidad de una o ambas placas posterior y frontal minimizará el riesgo de flujo de estrangulación reduciendo localmente la velocidad máxima del vapor de sublimación extraído del tambor. En una configuración ejemplar, hay prevista una abertura de carga en la placa frontal y opcionalmente hay prevista una abertura adicional en la placa posterior, que funcionan para reducir la velocidad del vapor en la abertura de carga y por ello el riesgo de condiciones de flujo de estrangulación.

Se contemplan diseños de tambor descritos en este documento que contribuyen a la utilidad y aplicabilidad del enfoque general de disponer un tambor abierto dentro de un volumen de proceso, es decir, bajo condiciones de vacío. Un diseño correspondiente a su vez permite evitar muchas de las complejidades que están implicadas típicamente en las condiciones de confinamiento del proceso de vacío dentro de un tambor giratorio. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, no se requiere el equipo de cierre hermético complejo para administrar el volumen de proceso dentro del tambor del exterior con propósitos de carga/descarga al tiempo que se protege la esterilidad y/o la contención del producto. Tal equipamiento de cierre hermético complejo incluye a menudo o bien un medio para cerrar herméticamente de manera fiable una disposición permanente tal como un tubo de carga (no giratorio) que sobresale al tambor (giratorio), como un medio para cerrar herméticamente de manera fiable una disposición temporal para carga/descarga a través de una abertura que se puede sellar del tambor. La presente invención contempla que prever un tambor giratorio dentro de una cámara de vacío produce una configuración en la que el tambor puede simplemente permanecer abierto, es decir no se requiere cerrar herméticamente el tambor giratorio durante la carga o descarga.

La invención proporciona adicionalmente una mayor flexibilidad en términos de soluciones de diseño con respecto a un trayecto de flujo de vapor desde la placa frontal y/o posterior a través del volumen de proceso exterior al tambor a la bomba de vacío, ya que la permeabilidad de las placas puede ser diseñada, adaptada, y controlada consecuentemente.

Adicional, o alternativamente, aún otra realizaciones de la invención proporcionan un diseño "en voladizo" para el tambor, donde el tambor está soportado por un único árbol de soporte giratorio. En ciertas de esta realizaciones, prever un único soporte minimiza los problemas potenciales tales como problemas de cierre hermético o problemas con la abrasión potencial vista en casos en los que dos o más aplicaciones de soporte están previstas para un tambor giratorio. En particular, se han descrito configuraciones de acuerdo con realizaciones de la invención en las que una abertura para cargar/descargar el tambor está prevista en la placa frontal, opuesta al único soporte de tambor en la placa posterior, de tal modo que evita una fuente potencial de contaminación cerca del flujo de producto. Además, un único soporte implementado como un árbol giratorio que lleva el tambor permite generalmente evitar mecanismos de accionamiento basados en, por ejemplo, cadenas o cintas, que pueden ser propensos a abrasión e introducción subsiguiente de contaminación al volumen de proceso y/o producto. Realizaciones que evitan estos y otros de tales mecanismos, que requerirían la inclusión de características complejas para minimizar la contaminación invento del volumen de proceso, son otros ejemplos de la complejidad reducida y de los menores costes de diseño que puede ser conseguidos de acuerdo con la presente invención.

La presente invención contempla que el diseño en voladizo descrito aquí simplifica la limpieza y esterilización en comparación con disposiciones complejas de tambor con soporte de múltiples puntos, por ejemplo, un tambor soportado por múltiples cojinetes de bloque de rodillos con accionamiento por cadena, en los que por ejemplo la abrasión puede afectar negativamente a una calidad del producto. Además, la presente invención contempla que el diseño en voladizo descrito aquí permite la optimización del lado frontal (placa) del tambor, por ejemplo, para descargar/cargar, una permeabilidad al vapor, etc. Aún más, el diseño en voladizo permite proporcionar medios para inclinar/declinar el tambor con uno o más medios simples (en comparación con cualquier tipo de soporte de múltiples puntos), en donde solamente el árbol de soporte giratorio necesita estar dispuesto de tal manera que el tambor esté o bien permanentemente inclinado, o se pueda inclinar temporalmente. La inclinación puede, por ejemplo, ser ajustable a través de distintas posiciones continua / inclinación discreta / declinación para facilitar mejor distintos procesos ejemplares que incluyen, pero no están limitados a, carga, secado por congelación, descarga, limpieza, y/o esterilización.

Además, el diseño en voladizo ofrece un medio favorable para suministrar un medio de refrigeración y limpieza o cableado al tambor giratorio. Específicamente, pueden preverse distintos dispositivos en asociación con el tambor, que pueden estar relacionados por ejemplo, con detección, calefacción, refrigeración, limpieza, y/o esterilización. Las líneas de conexión para el equipamiento tales como alimentaciones de corriente, líneas de señalización, y/o tubos o conductos pueden ser encaminados a lo largo, o incluso a través, del árbol del soporte y pueden así entrar y dejar el volumen de proceso a través del árbol giratorio. En casos en los que el interior del árbol es exterior o está fuera del volumen del proceso, se requiere un cierre hermético (hermético al vacío) en el árbol para protección de la esterilidad y/o contención del volumen de proceso, incluyendo problemas para cualquier línea de conexión que lo atraviese. Un cierre hermético estático solamente se requiere para las líneas de conexión cuando entran/dejan el volumen de proceso en tanto en cuanto el árbol y el tambor están montados en relación mecánica fija entre sí. Las líneas de conexión necesitan ser adaptadas a la propiedad giratoria del árbol y del tambor, lo que puede sin embargo esperarse que se haga por separado (y en particular fuera del volumen de proceso, lo que puede significar que cualquier acoplamiento a un equipo estacionario a través de conectores y similares puede ser realizado, por ejemplo, bajo condiciones atmosféricas normales).

La realizaciones descritas en este documento y otra realizaciones ejemplares que ejemplifican estos enfoques proporcionan así una flexibilidad considerable en términos de opciones de diseño disponibles para emplear dispositivos de tambor giratorio en dispositivos liofilizadores y líneas de proceso, en que estos dispositivos pueden ser empleados. Dependiendo de los objetivos del proceso relacionados con una combinación optimizada de uno o más de, por ejemplo, la sequedad deseada (nivel de humedad residual) del producto, tiempos de secado, y los volúmenes de lotes que han de ser procesados, etc., la permeabilidad del tambor puede ser controlada previendo medios para la permeabilidad apropiada de una o ambas de las placas posterior y frontal. Otras funciones tales como carga y descarga del tambor, conexión con un soporte, etc., pueden ser asignadas a las placas frontal y posterior dependiendo de la aplicación específica deseada. El tambor puede también ser diseñado/optimizado con vistas a las exigencias relacionadas con otras partes de un liofilizador, por ejemplo, la posición de la bomba de vacío, un mecanismo de carga/descarga empleado en combinación con el liofilizador, una inclinación deseada de uno o ambos de la cámara de vacío y del tambor para diferentes fases del proceso, etc.

Generalmente, los enfoques de diseño de la invención permiten también una habilitación completa para CiP/SiP para el tambor y el liofilizador que integra el tambor. Por ello, en tanto no se requiere interacción manual, el liofilizador puede ser cerrado herméticamente de manera permanente, por ejemplo, el tambor puede estar integrado permanentemente dentro del liofilizador, por ejemplo en una cámara de vacío, y el árbol de soporte giratorio puede estar diseñado para atravesar permanentemente la pared o paredes de la cámara de vacío. Consecuentemente, medios relativamente simples tales como conexiones por pernos pueden ser utilizadas para cerrar de manera fiable (sellar) la cámara de vacío (el volumen de proceso) lo que a su vez contribuye a capacidades de diseño y producción rentables de dispositivos / líneas de proceso diseñados de acuerdo con la invención en comparación con dispositivos que requieren intervención manual, por ejemplo, desmontaje para limpieza y/o esterilización, y así están correspondientemente restringidos en el diseño.

BREVE 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:

La fig. 1 es una ilustración esquemática de una primera realización de un tambor giratorio de acuerdo con la invención.

La fig. 2 es una ilustración esquemática de una realización de una línea de proceso que incluye un liofilizador en una vista lateral.

La fig. 3 es una vista en sección transversal esquemática que ilustra el tambor giratorio soportado dentro del liofilizador de la fig. 2.

La fig. 4 ilustra en más detalle el tambor de la fig. 3.

La fig. 5 ilustra en detalle la placa posterior del tambor de la fig. 4.

La fig. 6 ilustra esquemáticamente distintos perfiles de placa posterior para un tambor giratorio de acuerdo con la invención, y

La fig. 7 es un diagrama de flujo que ilustra una operación de un liofilizador que comprende un tambor giratorio de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

La fig. 1 es una ilustración esquemática de nivel elevado de una realización 100 de un tambor giratorio que está destinado a ser utilizado en un liofilizador de vacío para la producción a granel de partículas secadas por congelación, por ejemplo micropartículas tales como micro-pellets. El tambor 100 comprende como componentes genéricos una sección principal 102, una placa frontal 104 sobre una extremidad frontal y una placa posterior (placa trasera) 106 sobre una extremidad posterior del tambor 100. Los términos "frontal" y "posterior" son asignados más o menos arbitrariamente a las secciones de extremidad (secciones de terminación) 104 y 106. Las secciones 102 y 104 pueden ser conectadas mediante la unión 107 y las secciones 102 y 106 pueden ser conectadas mediante la unión 105, en donde las articulaciones 105 y 107 pueden comprender soldaduras, bridas, pernos, etc., que pueden conectar las secciones de manera permanente (o de manera desmontable) entre sí.

El tambor 100 está alineado esencialmente de forma horizontal a lo largo de un eje 115 de simetría/rotación. A lo largo de esta orientación, la sección principal 102 tiene una forma de cilindro puro como se ha ilustrado en la fig. 1. Otras realizaciones del tambor pueden tener una estructura generalmente cilíndrica o pueden comprender, por ejemplo, (simétrica axialmente) un perfil en forma de diamante o de rombo, o un perfil en forma de cono con un diámetro que disminuye hacia una o más de las secciones de terminación 104 o 106, o puede comprender un perfil en dientes de sierra, etc.

En la realización descrita en la fig. 1, un liofilizador que aloja el tambor 100 proporciona un volumen de proceso 108 en el que condiciones de proceso tales como presión, temperatura, y/o humedad pueden ser controladas para conseguir

valores deseados. El volumen de proceso comprende el subvolumen 110 interno al tambor 100 y el subvolumen 112 externo al tambor 100. El volumen de proceso 108 puede estar confinado dentro de una cámara de vacío 114 indicada esquemáticamente.

5 Las siguientes tareas son asignadas al dispositivo que aloja el tambor 100 (es decir, en este ejemplo, a la cámara de vacío 114) en lugar de al tambor 100. En primer lugar, la tarea de proporcionar condiciones herméticamente cerradas. Esto puede incluir proporcionar esterilidad, es decir que no pueda entrar contaminación en el producto, en donde "contaminación" puede ser definido de modo que incluya al menos contaminación microbiana, y puede generalmente ser definido de acuerdo con requisitos normativos tales como la GMP. Esto puede incluir adicional o alternativamente proporcionar contención, es decir, que ni el producto, ni los elementos del mismo ni ningún material auxiliar suplementario pueden dejar el volumen de proceso 108 y/o entrar en un entorno del liofilizador. En segundo lugar, la tarea de proporcionar volumen de proceso 108 y por ello las tareas de proporcionar condiciones de proceso de acuerdo con un régimen de proceso deseado dentro del volumen 108. Como resultado de que la cámara de vacío 114 tiene asignadas tareas 1) y 2), el propio tambor 100 no necesita estar herméticamente cerrado, sino que está diseñado para estar abierto. esto entre otras características proporciona que las condiciones de proceso pueden ser controladas eficientemente (costes) por la cámara de vacío estacionaria 114 o el equipamiento asociado con ella y puede ser comunicado (a través de medios, transportado) desde el volumen 112 de proceso exterior al volumen 110 de proceso interior, lo que puede contribuir a simplificar un diseño de tambor 100.

20 En una realización preferida, la sección principal 102 del tambor 100 tiene asignada la tarea 116 de transportar partículas, en donde la tarea 116 incluye (comprende) preferiblemente que la sección 102 esté dimensionada apropiadamente y diseñada para recibir y mantener una cantidad de partículas de un lote deseada. La tarea 116 puede también incluir que una inclinación permanente o ajustable (es decir para ser controlada de manera activa) del tambor 100/sección principal 102 sea proporcionada para permitir que uno o más de los procesos o fases del proceso (operaciones, modos operativos) de carga, secado, y/o descarga de las partículas. La tarea 116 puede incluir además detectar propiedades de tamaño de las partículas, lo que a su vez puede incluir la percepción/detección de un nivel de carga, un grado de aglomeración de partículas durante la carga y/o el secado, y la detección de propiedades de partículas tales como temperatura, humedad/sequedad, etc.

30 La velocidad giratoria del tambor durante el secado por congelación puede esperarse que tenga una influencia indirecta sobre el efecto del flujo de estrangulación debido a un incremento potencial en la superficie efectiva de producto y en la sublimación de vapor resultante. La tarea 116 de transportar partículas puede además comprender controlar (en el sentido de optimizar) una superficie efectiva de producto del producto a granel (es decir la superficie del producto expuesta para estar disponible para transferencia de calor y masa) que puede a su vez incluir controlar una rotación del tambor en términos de frecuencia y reorientación de rotación.

35 En algunas realizaciones, maximizar la superficie efectiva del producto durante el secado por congelación comprende controlar la velocidad de rotación apropiada del tambor durante el secado por congelación. Puede también comprender controlar la velocidad de rotación apropiada del tambor durante la carga, para impedir la aglomeración de las partículas durante la carga. Consecuentemente, diferentes esquemas de rotación pueden ser sustituidos en diferentes procesos o fases del proceso. Por ejemplo, mientras se carga el tambor 100 con partículas, la tarea 116 puede impartir una rotación (relativamente lenta) del tambor 100 con el fin de impedir la aglomeración de las partículas congeladas que han de ser secadas, mientras que durante un proceso de secado por congelación, la tarea 116 puede impartir una rotación (relativamente rápida) del tambor 100 con el fin de proporcionar un mezclado eficiente de las partículas a granel. Otras medidas para maximizar el área efectiva del producto incluye cambios en la dirección de rotación, y/o optimizar el estado de las partículas previendo uno o más medios de mezclado apropiados tales como deflectores de mezclado y similares. Las distintas medidas para conseguir la tarea 116 como se ha descrito aquí pueden también aplicarse a las placas frontal y/o posterior.

45 Volviendo ahora a las placas frontal 104 y posterior 106, ambas placas están diseñadas preferiblemente para cumplir las tareas generales 118 y 120 de terminar el tambor 100 y mantener (retener) así las partículas dentro. En particular, las tareas 118 y 120 incluyen, pero no están limitadas a mantener las partículas en el tambor 100 durante una carga del tambor con las partículas y durante un secado por congelación de las partículas, teniendo en cuenta que el tambor puede estar en una configuración diferente en diferentes procesos/fases del proceso con respecto a, por ejemplo, una rotación que incluye velocidad de rotación, un ángulo de inclinación, etc.

50 En algunas realizaciones, las placas frontal 104 y posterior 106 están optimizadas para las tareas 118 y 120, por ejemplo, previendo un collarín, brida, o adaptación estructural similar para retener el producto a granel en el tambor 100 hasta el nivel de llenado deseado del mismo. Tales adaptaciones pueden ser simétricas con respecto al eje 115 de simetría, lo que no excluye collarines con secciones alternativas de estructuras diferentes tales como secciones macizas que alternan con aberturas o malla. El ancho y el ángulo del collarín o collarines con respecto al eje 115 y otros detalles del diseño de uno o más collarines pueden ser seleccionados dependiendo de las velocidades de escape máximas deseadas del vapor de sublimación, velocidades de rotación del tambor, tendencia de las partículas congeladas a pegarse unas a otras y a las paredes del tambor, y/o tendencia de las partículas a moverse hacia un lado de terminación del tambor durante la rotación debido a deflectores de transporte, etc. Ejemplos para placas frontal/posterior del tipo collarín son conocidos.

La tarea 124 de proporcionar un soporte giratorio para el tambor 100 es implementada con/asignada al árbol 122 de soporte giratorio. La tarea 124 puede también incluir proporcionar una inclinación permanente o ajustable del tambor 100. La placa posterior 106 tiene la tarea 126 asignada de proporcionar una conexión al árbol 122 de soporte. Cualquier montaje de la placa 106 con el árbol 122 necesita soportar un peso máximo incluyendo el peso del tambor 100 vacío más, por ejemplo, el peso del líquido de limpieza y/o condensados de esterilización que pueden llenar el tambor durante la limpieza/esterilización (en donde el tambor puede o no comprender una instalación de drenaje). El peso de las partículas puede ser a menudo despreciable a este respecto, es decir, en la mayoría de los casos será menor que el peso del líquido que llena el tambor. En realizaciones preferidas, la conexión o montaje tiene también que conseguir una transferencia de rotación desde el árbol al tambor. Como ejemplo, el árbol 122 puede estar conectado de manera fija (rígidamente) a la placa 106. En otra realizaciones, puede ser implementada una conexión flexible previendo un mecanismo de engranaje y/o un mecanismo de accionamiento tal como un motor para accionar una rotación del tambor, en donde uno o más engranajes y/o motores pueden estar previstos sobre un árbol de soporte fijo. Una conexión flexible puede también incluir un pivote que proporciona una inclinación permanente o ajustable del tambor 100.

La placa frontal 104 tiene asignada la tarea 128 de proporcionar la carga y descarga del tambor 100 con partículas. Como el tambor 100 está enteramente alojado dentro del volumen del proceso 108, no se requiere cierre hermético o aislamiento a lo largo del flujo de producto hacia dentro y hacia fuera del tambor. Por ello, como ejemplo, la placa frontal 104 puede estar provista con una simple abertura suficiente para permitir la entrada del flujo de producto que puede ser guiado por medios de guiado del producto (por ejemplo embudos de carga) con el fin de conseguir un flujo libre al tambor 100 o que pueda sobresalir por sí mismo al tambor 100.

La descarga puede ser también conseguida por medios relativamente simples tales como un medio para conseguir una inclinación suficiente del tambor, una abertura de descarga adicional (que puede también estar prevista en un medio que se puede cerrar en la sección principal 102), deflectores de transporte, deflectores de descarga, o embudos y similares. Uno o más medios de guiado del producto para cargar y y/o descargar pueden estar dispuestos de una manera estacionaria en la cámara de vacío 114 en lugar de estarlo en el tambor giratorio 100 (por ejemplo embudos de descarga/carga), en donde tales medios estacionarios pueden evitar la aplicación con el tambor giratorio 100. Adicional, o alternativamente, los medios de guiado de descarga/carga (tales como deflectores o embudos) pueden también estar previstos con el tambor 100 o el árbol giratorio 122, es decir de una manera giratoria. Esto puede sin embargo aumentar ligeramente el peso soportado por el árbol 122. La tarea de cargar/descargar las partículas hacia dentro y hacia fuera del volumen de proceso 108, que incluye mantener condiciones cerradas durante la carga y descarga, es asignada a la cámara de vacío 114. Se ha observado que la separación de esta tarea del tambor giratorio contribuye en general a simplificar una construcción no solamente del tambor giratorio, sino también del diseño completo del liofilizador basado en un tambor.

A cada una de las placas frontal y posterior 104 y 106 se les ha asignado tareas respectivas 130 y 132 de permitir un paso de vapor de sublimación. Aunque la extracción eficiente del vapor es un requisito general para minimizar los tiempos de secado, deberían considerarse otras condiciones límite tales como transportar de manera fiable las partículas en el tambor y evitar la ocurrencia de condiciones de flujo de estrangulación o condiciones más generalmente que podrían conducir a que las partículas sean transportadas fuera del tambor con el vapor que escapa.

Por ello, no es suficiente en general mantener la placa posterior 106 cerrada y proporcionar a la placa frontal 104 con una abertura de carga dimensionada de manera arbitraria que es a continuación utilizada también para extraer el vapor de sublimación. Dependiendo de los detalles de los procesos planificados, los diseños que implementan una única abertura de carga pueden causar un "cuello de botella" para el vapor que escapa, dando como resultado mayores velocidades de vapor en el área próxima a la abertura. Con propósitos de ilustración, se ha indicado esquemáticamente con la flecha 134 en la fig. 1, un área que estaría "cerca de" una abertura de carga en la placa frontal 104. Puede ocurrir que partículas en movimiento inducido por una rotación del tambor durante un proceso de secado por congelación atraviesen el área 134 y puedan entonces experimentar una transferencia de momento desde el vapor lo que da como resultado que las partículas sean transportadas fuera del tambor a través de la abertura de carga. Ha de observarse que el efecto de que el vapor que escapa transporte partículas fuera del tambor durante el secado por congelación es llamado flujo de estrangulación. Sin embargo, el efecto puede también ocurrir ya a velocidades de vapor por debajo de las condiciones de flujo de estrangulación.

El efecto de flujo de estrangulación puede afectar de manera adversa no solamente al rendimiento del producto en casos en los que una fracción esencial de partículas es extraída del tambor durante un ciclo de producción sino que puede adicional, o alternativamente, conducir a un alargamiento de los tiempos de secado en casos en los que la eficiencia de secado ha de ser reducida con el fin de evitar este efecto.

Aún en otra realización ejemplar, la placa posterior 106 es completamente impermeable al vapor de sublimación (es decir, la placa 106 no tendría una tarea 132 asignada) y la placa frontal 104 comprende una abertura para cargar partículas al tambor (tarea 128). Esta abertura sería también responsable de la tarea 130, es decir, en la que el vapor de sublimación es extraído del tambor 100 a través de la abertura. Prever una abertura en la placa frontal 104 lo bastante grande para evitar el efecto de cuello de botella (condiciones de flujo de estrangulación), puede plantear otros problemas tales como mantener un tamaño de lote deseable dentro del tambor, lo que puede ser complicado cuando se considera una posible inclinación del tambor y una posible acumulación de partículas cerca de la abertura (grande) por medio de

deflectores de transporte requeridos para una descarga posterior, etc.

En realizaciones preferidas, la flexibilidad de enfoques de diseño es incrementada proporcionando una permeabilidad adecuada para el vapor de sublimación en una o ambas de la placa frontal 104 y/o placa posterior 106. Maximizar la permeabilidad de las placas frontal y/o posterior puede ser conseguido cubriendo, por ejemplo, una parte de la abertura en la placa frontal y/o posterior con una malla permeable para el vapor pero con aberturas lo bastante pequeñas para retener las partículas (por ejemplo micropartículas) en el tambor sin embargo aún bastante grandes de modo que los efectos de la viscosidad del vapor sean mínimos o no existan.

Las tareas 130 y/o 132 incluyen cada una prever una o más aberturas en la placa frontal 104 o placa posterior 106 para permitir el paso del vapor desde el volumen interno 110 hacia el volumen externo 112 y además a la bomba de vacío. La asignación de la tarea 132 a la placa posterior 106 se refiere al grado particular de permeabilidad requerido de la placa posterior bajo uno o más regímenes de proceso deseados. El diseño específico de la placa posterior puede ser optimizado de acuerdo con las distintas tareas adicionales 120 y 126 asignadas a la placa posterior 106 y de acuerdo con requisitos generales tales como rentabilidad.

Considerando la forma general y el diseño de las placas frontal 104 y posterior 106, como el tambor 100 está incluido totalmente dentro del volumen de proceso 108 (es decir, hay una diferencia de presión relativamente pequeña entre el volumen interior 110 y el exterior 112) en algunas realizaciones, no hay necesidad práctica de formas resistentes a la presión tales como soluciones "extremo cóncavo" (o "cúpula cóncava") para los recipientes de presión respectivos. Por ello, aunque las placas 104 y 106 pueden estar conformadas generalmente como conos o cúpulas pueden también seleccionarse otras formas incluyendo, pero no estando limitado a, formas con extremidad plana y similares.

La fig. 2 es una ilustración esquemática ejemplar de una línea de proceso 200 para la producción de partículas secadas por congelación (que pueden comprender, por ejemplo, micropartículas) bajo condiciones cerradas. La línea de proceso 200 comprende un generador 202 de partículas, un liofilizador 204, y un puesto de llenado 206. Una sección de transferencia 208 está prevista para transferencia de producto entre el generador 202 y el liofilizador 204 bajo condiciones cerradas. Otra sección de transferencia 210 (sólo indicada esquemáticamente) está prevista opcionalmente para el flujo de producto desde el secador 204 al puesto de llenado 206 bajo condiciones cerradas. En el puesto de llenado 206, el producto es llenado bajo condiciones cerradas en recipientes finales tales como viales o contenedores intermedios.

En algunas realizaciones cada uno de los dispositivos de proceso 202, 204 y 206 y de las secciones de transferencia 208 y 210 son adaptados por separado para operación cerrada, es decir, protección de esterilidad y/o contención. Por ello, en realizaciones preferidas, no hay necesidad de proporcionar uno o más aisladores adicionales alrededor de estos dispositivos y/o secciones de transferencia. Y la línea de proceso 200 puede ser hecha funcionar para la producción de un producto estéril en un entorno que al contrario no es estéril.

Con referencia con más detalle al liofilizador 204, el dispositivo comprende una cámara de vacío 212 y un condensador 214 interconectados con un tubo 216 equipado con la válvula 217 para separar de modo controlable la cámara 212 y el condensador 214 uno de otro. En alguna de estas realizaciones, una bomba de vacío está prevista opcionalmente en asociación con el condensador 214 y/o el tubo 216. Aún en otras realizaciones, tanto la cámara de vacío 212 como el condensador 214 tienen forma generalmente cilíndrica. Específicamente, la cámara de vacío 212 comprende una sección principal cilíndrica 218 terminada por secciones de extremidad 220 y 222 que están formadas como conos, como se ha visto en el ejemplo ilustrado en la fig. 2. Las secciones de terminación pueden estar montadas permanentemente con la sección principal 218, como se ha mostrado ejemplarmente para el cono 220, o pueden estar montadas de manera fija, pero desmontable como se ha mostrado ejemplarmente para el cono 222 montado con una pluralidad de sujeciones por pernos 224 a la sección principal 218.

La sección de transferencia 208 está conectada de manera permanente en algunas realizaciones al cono 222 para guiar el flujo de productos desde el generador 202 a la cámara de vacío 212 bajo condiciones cerradas. Además, cada uno de la sección principal 218 y del cono 222 comprenden un puerto 220 y 222, respectivamente, para guiar el producto desde la cámara de vacío 212 a través de la sección de transferencia 210 hacia el puesto de descarga 206.

La fig. 3 es un corte en sección transversal ejemplar del liofilizador 204 de la fig. 2 que muestra el interior de la cámara de vacío 212. Específicamente, la cámara 212 aloja un tambor giratorio 302 adaptado para recibir y transportar partículas congeladas para su secado por congelación. El tambor 302 es de forma generalmente cilíndrica con una sección principal cilíndrica 304 terminada por placas frontal y posterior 306 y 308, respectivamente. La sección de transferencia 208 comprende un embudo de carga 310 que atraviesa la envolvente exterior 311 de la sección de transferencia 208 de una manera herméticamente cerrada a través del cono frontal 222 a la cámara de vacío 212 y sobresale a través de la placa frontal 306 al interior del tambor 302 para guiar el flujo de producto al tambor.

La fig. 4 es otra ilustración ejemplar en sección transversal aislada del tambor 302 de la fig. 3 que muestra la sección principal 304 y las placas frontal y posterior 306 y 308 con más detalle. Las secciones 304, 306, y 308 pueden estar conectadas o montadas permanentemente entre sí mediante conexiones con pernos 402. La placa frontal 306 está diseñada en forma de un cono que comprende la abertura central 404, es decir, la placa frontal 306 comprende un

collarín 406 inclinado hacia fuera estando la brida interior concéntrica 408 del mismo desplazada de la brida exterior 410 (que conecta a la sección principal 304) estando el desplazamiento proyectado a lo largo de un eje 412 de simetría del tambor 302.

5 La sección principal 304 del tambor 302 puede ser implementada como una única pared, como se ha mostrado en la fig. 4, o al menos en parte como una doble pared con una pared maciza (interior) para transportar las partículas durante la carga y el secado por congelación. Los distintos aspectos que pueden estar relacionado con el transporte de partículas han sido descritos de manera suficiente para la tarea 116 en la fig. 1.

10 Con referencia a las figs. 3 y 4, la abertura 404 permite la prominencia del embudo de carga 310 desde la sección de transferencia 208 al tambor 302 sin aplicación con ellos. Con respecto al menos al tamaño de la abertura 404, la placa frontal 306 está adaptada para permitir la carga del tambor 302 de acuerdo con la tarea 128 como se ha descrito con referencia a la fig. 1.

15 En ciertas realizaciones, la placa posterior 308 está formada similarmente a la placa frontal 306 como un cono abierto con collarín 414 que comprende una brida interior 416 inclinada hacia fuera desplazada de la brida exterior 418 a lo largo del eje de simetría 412. Por la placa posterior 308 está ilustrada además en la fig. 5 en forma de una vista superior sobre la placa 308 a lo largo del eje 412 indicado en las figs. 3 y 4. La brida interior 416 de la placa 308 abarca la abertura 420 que (como puede verse en la fig. 4) puede ser similar de tamaño a la abertura 404 de la placa frontal 306. De hecho, en casos en los que se requiere una abertura máxima para proporcionar permeabilidad para el vapor de acuerdo con las tareas 130 y 132 (fig. 1) el tamaño máximo de una única abertura central 404 y 420 en las placas frontal 304 y posterior 306, respectivamente, está limitado solamente por la capacidad de carga deseada del tambor 302.

20 Con el fin de mantener las partículas dentro del tambor 302, el tamaño de las aberturas 404 y 420 en las placas frontal y posterior 306 y 308 está suficientemente limitado. En algunas realizaciones, cada una de las placas frontal y posterior 306 y 308 está provista con un collarín 406 y 414, respectivamente, en donde los collarines tienen una anchura 426 que es medida perpendicular al eje de rotación horizontal 412 como se ha ilustrado en la fig. 4. El ancho 426 ha de entenderse como la profundidad del tambor giratorio 302 orientado esencialmente de forma horizontal en el sentido de determinar un nivel de llenado máximo del producto a granel. Por ello, el ancho o profundidad 426 ha de ser seleccionado como se ha descrito con respecto a las tareas 118 y/o 120 de la fig. 1, para proporcionar un tamaño de lote deseado, y con respecto a las tareas 130 y/o 132 de modo que las aberturas 404 y 420 proporcionen una permeabilidad deseada suficiente para evitar limitaciones del flujo de estrangulación.

30 La placa posterior 308, como se ha mostrado en las figs. 4 y 5, puede ser fabricada opcionalmente como una estructura separada para un montaje permanente o desmontable en otros componentes del tambor 302 tales como la sección principal 304. Por ejemplo, un tambor puede estar equipado con una placa tomada de un conjunto de placas posteriores diseñadas de forma diferente de acuerdo con un soporte deseado, número y tipos de conectores, permeabilidad para el vapor de sublimación, nivel de llenado con partículas, etc. Adicional o alternativamente, la placa frontal 306 puede estar prevista como una entidad separada.

35 Las placas posterior 306 y/o frontal 308 pueden comprender medios tales como deflectores, embudos de guiado, etc., para contribuir a mezclar y/o transportar partículas dentro del tambor, y/o descargar las partículas desde el tambor, etc.

40 Con referencia generalmente a la realización del liofilizador 204 que aloja al tambor giratorio 302 ilustrado en las figs. 2-5, la cámara de vacío 212 es generalmente operativa para proporcionar un volumen de proceso 314 durante un proceso de secado por congelación. El volumen de proceso 314 comprende una porción 316 interna al tambor 302 y una parte 318 externa al tambor. Como el tambor 302 está totalmente incluido dentro del volumen de proceso 314, la tarea de proporcionar condiciones de vacío así como proporcionar condiciones cerradas (esterilidad y/o contención) es asignada a la cámara de vacío 212 (y a la unidad de conexión 424 en caso de un árbol hueco 312, descrito adicionalmente a continuación).

45 En algunas realizaciones, el tambor 302 está soportado (solamente) por el árbol 312 dentro de la cámara de vacío 212. El árbol del soporte 312 está soportado por sí mismo por el cojinete 226 (vista proyectada en la fig. 2), 320 (vista en sección transversal de la fig. 3). Se requiere un sellado para el árbol giratorio que atraviesa la cámara de vacío, en donde la trampa de vacío 228 y 322 está prevista para mantener el cierre hermético del volumen de proceso 314 con respecto a un entorno 230. La trampa de vacío 228 y 322 es mantenida bajo condiciones de vacío bajas (por debajo de las del volumen de proceso 314) en caso de que una fuga del cojinete 226 evite una contaminación del volumen de proceso 314.

50 Un mecanismo de accionamiento 324 indicado esquemáticamente proporciona la rotación controlable del árbol 312. Por medio de un montaje rígido del árbol 312 con el tambor 302 a través de la unidad de conexión 424 la rotación es transportada al tambor 302. El árbol 312 es hueco, en donde un volumen interior 326 del árbol 312 puede ser utilizado para guiar líneas de conexión tales como circuitos, tuberías, etc., para propósitos ejemplares tales como, proporcionar un medio de calefacción, medio de refrigeración, medio de limpieza, y/o medio de esterilización al tambor 302, proporcionando una alimentación de corriente y/o líneas de señal para el equipo de detección dispuesto en asociación con el tambor 302 (tal como sondas de temperatura, sondas de humedad, etc.).

La unidad de conexión 424 está preparada para una conexión rígida y permanente del tambor 302 al árbol 312 constituyendo por ello un medio simple que permite el soporte general del tambor, transportar la rotación al tambor, y permitir una inclinación fija o ajustable del tambor (tareas 126 descrita con referencia a la fig. 1). Las figs. 4 y 5 muestran la unidad de conexión 424 con cuatro conectores 428 y 502-508 en donde, por ejemplo, los conectores 502 y 506 pueden estar previstos para conectar tubería para guiar un medio de refrigeración y/o calefacción hacia dentro y hacia fuera del tambor. El conector 508 puede ser utilizado para conectar una tubería para alimentar un medio de limpieza/esterilización al tambor 302, y el conector 504 puede ser utilizado para conectar líneas de detector. Los conectores 428 están adaptados para conectarse a líneas de conexión correspondientes en ambos lados, es decir, hacia el interior 326 del árbol 312 y hacia otros componentes del tambor 302. En este caso el interior 326 del árbol 312 es considerado externo al volumen de proceso 314, la unidad de conexión 424 cuando está montada en el árbol 312 proporciona preferiblemente un cierre hermético que incluye que los conectores 428 proporcionan un cierre hermético del volumen de proceso 314, en el sentido de condiciones cerradas que incluyen al menos una de entre una protección de esterilidad en el volumen de proceso 314 y provisión de contención. Los conectores cierran herméticamente de manera opcional cualquiera/todas las líneas de conexión que atraviesan tales como tuberías, tubos, circuitos de alimentación de corriente, y similares.

Como se ha mostrado en la realización ejemplar ilustrada en la fig. 3 en el ángulo 328 del eje 412 del tambor 302 con respecto a una línea horizontal 329, el tambor 302 puede estar inclinado permanentemente (o que se pueda inclinar), lo que puede por ejemplo ser provisto con el fin de incrementar las propiedades de auto-limpieza (CiP) y/o auto-esterilización (SiP) para el tambor 302. Otros beneficios potenciales resultantes de la inclinación 328 incluyen, pero no están limitados a, la tendencia para que las partículas cargadas se agrupen cerca de la abertura 404 de la placa 306 para su descarga, etc. La inclinación del tambor 302, si está presente durante la carga y/o secado por congelación, tiende a limitar ligeramente la capacidad de carga del tambor 302. Esto puede dirigir el diseño de la abertura 404 de la placa frontal 306 para que sea menor que la abertura 420 en la placa posterior 308.

Las aberturas 404 y 420 sirven como agujeros de ventilación para conseguir las tareas 130 y 132 (véase la fig. 1) de permitir el paso del vapor de sublimación fuera del tambor 302. Comparado con un tambor convencional que tiene solamente una única abertura de carga del mismo tamaño (o casi del mismo tamaño) en una placa frontal, el tambor 302 puede estar configurado para proporcionar dos veces la abertura disponible para ventilar vapor para el mismo nivel 426 de llenado máximo.

Para la placa posterior 308 ilustrada en las figuras, los requisitos de proporcionar permeabilidad al vapor al tiempo que conecta al árbol 312 y al mismo tiempo que proporciona suficiente estabilidad mecánica al tambor, han sido conseguidos mediante barras 422 diseñadas apropiadamente y siendo desplazada la unidad de conexión 424 de la abertura 420 de tal manera que la abertura 420 esté completamente disponible para permitir el paso del vapor de sublimación. Con respecto al requisito de conseguir una conexión fiable al árbol de soporte 312, las barras 422 y la unidad de conexión 424 están adaptadas para diseñar parámetros relevantes tales como el peso del tambor 302 y velocidades de rotación deseadas y similares. Así, en lugar de cuatro barras 422 como se ha ilustrado en la fig. 5, pueden preverse más o menos barras en otras realizaciones. Similarmente, la unidad de conexión 424 puede ser diseñada de mayor o menor tamaño (también, por ejemplo, en respuesta a un número de conectores deseados), y también el desplazamiento de la misma puede ser ajustado de acuerdo con los requisitos del soporte frente a los requisitos de permeabilidad.

Aunque las aberturas 404 y 420 están ilustradas para que sean de tamaño similar a la figura 4, en otras realizaciones se han previsto únicos agujeros de ventilación centrales en las placas frontal y posterior, respectivamente, que son de tamaño diferente. Por ejemplo, la abertura 420 puede estar diseñada menor o mayor que la abertura 404. De acuerdo con realizaciones específicas, el tamaño de la abertura 420 puede ser diseñado dependiendo del nivel 426 de llenado máximo deseado, una estabilidad mecánica requerida de la placa posterior 308, etc. El requisito de permeabilidad al vapor ha de ser también considerado. A este respecto, los trayectos de flujo relativos del vapor de sublimación desde cada una de las aberturas 420 y 404, respectivamente, a la bomba de vacío (es decir, a través del volumen de proceso 318 hacia la abertura 332 del tubo 216) deberían ser considerados. Por ejemplo, para la configuración del liofilizador ilustrada en las figs. 2 y 3, el trayecto de flujo de vapor de agua desde los agujeros de ventilación 420 y 404 hacia la abertura 332 es de longitud desigual. Esto se ha ilustrado con propósito de claridad en la fig. 4 indicando la flecha 430 un trayecto de flujo desde el agujero de ventilación 420 hacia la abertura 332 e indicando la flecha 432 un trayecto de flujo desde el agujero de ventilación 404 hacia la abertura 332.

Aunque la presente invención no pretende estar limitada a ningún mecanismo particular, se ha contemplado que la longitud desigual de los trayectos de flujo 430 y 432 puede dar como resultado una tendencia a que la abertura 420, que está situada más cerca de la bomba de vacío comparada con la abertura 404, sea más propensa a condiciones de flujo de estrangulación que la abertura 404. En vista de esta observación potencial, el tambor 302 puede ser adaptado opcionalmente aumentando el tamaño de la abertura 420 en comparación con el tamaño de la abertura 404. En realizaciones preferidas, aumentar el tamaño de la abertura 420 no reduce el nivel 426 de llenado máximo en vista de la inclinación 328 del tambor 302 como se ha ejemplificado en la fig. 3.

En otras realizaciones, donde se desean agujeros de ventilación de tamaño idéntico, una configuración ejemplar está indicada en la fig. 4 por flechas 431 y 433 de línea discontinua. En esta realización, la conexión a la bomba de vacío está prevista de tal modo que las longitudes de trayecto de flujo (y curvaturas del mismo) desde las aberturas 420 y 404 son

más o menos iguales. Con referencia a la configuración ilustrada en la fig. 3, el tubo 216 se conectaría por ejemplo a la cámara de vacío 212 centralmente desde debajo o desde encima según sea apropiado.

De acuerdo con otras realizaciones ejemplares, una o más secciones del collarín 414 pueden ser hechas permeables. Con el fin de conservar el nivel de llenado máximo deseado puede preverse una malla o material de tejido en las secciones de collarín correspondientes a este respecto. Generalmente, las aberturas en la malla o tejido no deberían ser mayores de lo requerido para conservar al menos partículas con un tamaño mínimo deseado (por ejemplo micropartículas) dentro del tambor, lo que puede ser más fácil de conseguir para micro-pellets esencialmente redondos en contraste con micro-gránulos formados de manera irregular.

En algunas realizaciones, uno o más elementos de estabilidad similares a las barras 422 están previstos de modo que se extienden a la brida 418 de la placa posterior 308. Una o más secciones del collarín o collarines 414 son reemplazadas con una malla o tejido como se ha descrito anteriormente. La malla o tejido puede ser estirada o extendida entre las barras respectivas. Incluso aunque la malla/tejido pueda no proporcionar mucha estabilidad mecánica funciona para mantener las partículas dentro del tambor.

En otras realizaciones, la estabilidad mecánica es proporcionada por placas (posteriores) que comprenden una disposición de aberturas, por ejemplo un patrón de aberturas (con tamaños mayores que las partículas, es decir, no es una malla) además de o como alternativa a un agujero de ventilación central. Las aberturas pueden comprender agujeros, ranuras, o cortes. En un ejemplo, la ranuras pueden estar constituidas por los espacios libres entre una pluralidad de barras desde un punto central similar a los espacios entre los radios de una rueda de bicicleta fijada a un cubo central. Las figuras muestran el tambor 302 equipado con la unidad de conexión central 424 para conectar con el árbol de soporte 312. Otras realizaciones comprenden dos o más de tales unidades de conexión para conectar por ejemplo, con un número múltiple correspondiente de barras que se extienden desde un árbol de soporte o que forman al árbol de soporte.

Las aberturas 404 y 420 en las placas frontal y posterior 306 y 308, respectivamente, están descritas como de un tamaño/diámetro fijo. En otras realizaciones, las placas frontal y/o posterior comprenden aberturas tales como agujeros de ventilación centrales que tienen un tamaño/diámetro ajustable. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un tambor está provisto con aberturas fijas, que pueden ser cubiertas temporalmente por una membrana, tapa, malla o tejido, etc., en donde el nivel de cobertura puede variar entre una cobertura total, una cobertura parcial, y sin cobertura. Por ejemplo, puede emplearse un tejido flexible o elástico y ser estirado o extendido consecuentemente según se requiera de acuerdo con el nivel de llenado deseado, la inclinación del tambor, y/o según se requiera para evitar condiciones de flujo de estrangulación (por ejemplo, en casos en los que el tejido no es permeable o es solamente permeable parcialmente al vapor de sublimación). Generalmente, áreas permeables tales como agujeros de ventilación son controlables de manera automática preferiblemente, y/o pueden ser preparados manualmente para distintas ejecuciones de producción. Un tambor con permeabilidad ajustable y opcionalmente controlable proporcionaría una flexibilidad mejorada con respecto a la aplicabilidad del tambor, por ejemplo para diferentes tamaños del lote, etc.

Cada una de las placas frontal 404 y posterior 420 pueden estar configuradas como de una sola pared, como se ha ilustrado, o pueden ser de doble pared o de cualquier combinación de configuraciones, por ejemplo, mientras un área de una placa puede ser de una sola pared, otra área de una placa puede ser de doble pared. En una realización ejemplar, un primer collarín circunferencial con un radio mayor con referencia a un eje central de simetría comprende una estructura de doble pared que incluye equipamiento de calefacción y/o refrigeración y equipamiento de limpieza/esterilización, mientras que un segundo collarín circunferencial está dispuesto a radios menores y comprende una estructura de una sola pared sin ningún otro equipo de calefacción, etc. El collarín interior comprende entonces una malla u otra estructura permeable al vapor adaptada para retener partículas dentro del tambor mientras el collarín exterior puede ser impermeable.

La fig. 6 proporciona una ilustración esquemática de distintas opciones de diseño que son contempladas para la disposición de conexión entre un tambor 600 y un árbol de soporte 602, en donde se ha mostrado que el tambor 600 comprende una placa posterior 604 y una sección principal 606, y se conecta al árbol 602 a través de la placa posterior 604. En una realización, la parte superior de la fig. 6 muestra barras 608 que forman parte y se extienden desde el árbol 602 para conectar con múltiples unidades de conexión 610 y 611 previstas sobre la placa posterior 604, en donde la placa posterior 604 se ha mostrado aquí que se extiende lateralmente de forma perpendicular desde el eje de rotación/simetría 616, pero puede también extenderse lateralmente en ángulos agudos u obtusos. Dependiendo de la disposición de las unidades de conexión 610 en un círculo o círculos y/o en otro patrón sobre la superficie exterior de la placa posterior 604, puede haber distribuidas áreas permeables sobre la placa posterior 604 teniendo en cuenta el nivel de llenado deseado.

En un ejemplo, hay previstas unidades de conexión 610 dispuestas circunferencialmente a lo largo de la periferia de la placa posterior 604, es decir, las unidades de conexión 610 están dispuestas sobre un collarín macizo, mientras que la parte interior de la placa posterior comprende uno o más rebajes o aberturas que funcionan como agujeros de ventilación. Cualquier tipo de líneas de conexión 612 tales como alimentación de corriente, líneas de señal, tubería, conductos, etc., puede extenderse a lo largo (dentro de) barras 608 hacia el tambor 600.

En la mitad inferior de la fig. 6 se han ilustrado distintas opciones de diseño para formas de barras de una placa posterior o de un cuerpo principal de una propia placa posterior. El árbol de soporte 602 está montado en una unidad de conexión central 614. Perfiles 622-632 que se extienden entre la unidad de conexión 614 y la brida 618/619/620 están destinados a ilustrar posibles formas de placas posteriores correspondientes, en donde las formas pueden también variar de acuerdo con el desplazamiento de la brida 618, 619, y 620 a lo largo del eje 616 con respecto a la unidad de conexión 614. En casos en los que el tambor 600 es empleado dentro de un vacío, es decir, en ausencia de diferencias de presión sustanciales entre el interior y el exterior del tambor, no hay un requisito particular relacionado para la estabilidad mecánica del tambor.

El perfil 628 de barra recta/placa posterior coincide con la realización mostrada en las figs. 3-5. Otras configuraciones, tales como 622 y 624, pueden también comprender un perfil recto, pero difieren en desplazamiento. El perfil 624 muestra que no hay desplazamiento, mientras que el perfil 622 tiene un desplazamiento negativo, es decir, el árbol 602 se extiende al tambor 600 con respecto a la sección principal 606. Esta última opción de diseño ofrece una permeabilidad al vapor potencialmente grande debido al gran área disponible para proporcionar permeabilidad, mientras que una capacidad de carga del tambor permanece esencialmente sin perturbar por el árbol 602 que sobresale al tambor 600. Este diseño ofrece por ejemplo la posibilidad de mejorar la estabilidad mecánica previendo barras de soporte adicionales entre el árbol 602 y la sección principal 606.

Manteniendo el desplazamiento 618 fijo, además del perfil recto 628 otros perfiles, por ejemplo curvados pueden ser considerados como se ha indicado ejemplarmente en la fig. 6 con perfiles cóncavo 626 o convexo 630, 632. Los perfiles curvados permiten mayores áreas de abertura permeables para el vapor de sublimación y por ello pueden actuar para reducir las velocidades del flujo de salida del vapor, en donde el vapor fluye de manera no necesariamente paralela al eje 616, sino en direcciones arbitrarias.

Ha de observarse que dos o más de las distintas opciones de diseño, por ejemplo las representadas por los perfiles 626-632, pueden también ser combinadas lo que permite una flexibilidad adicional con respecto a una abertura grande al tiempo que proporcionan suficiente estabilidad mecánica así como un soporte fiable del tambor por el árbol de soporte.

La fig. 7 es un diagrama de flujo que ilustra una operación 700 del liofilizador 204 que incluye el tambor 302 de las figs. 2-5. Generalmente, el liofilizador 204 puede ser empleado en un proceso para la producción de material a granel de partículas secadas por congelación bajo vacío (702). En la operación 704, el liofilizador 204 es cargado con partículas. Específicamente, las partículas son cargadas mediante la sección de transferencia 208 al tambor 302. Las partículas que son secadas por congelación son cargadas al tambor y el proceso de carga continúa hasta que un nivel de llenado deseado tal como el nivel de llenado máximo 426 es alcanzado. Con el fin de impedir la aglomeración de las partículas congeladas cargadas, el tambor 302 está siendo hecho girar preferiblemente durante el procedimiento de carga.

En la operación 706, las partículas cargadas son secadas por congelación. En realizaciones preferidas, el proceso de secado por congelación es controlado (operación 708) de modo que maximice la sublimación de vapor y por ello minimice el tiempo de secado, al tiempo que evita que las partículas sean llevadas fuera del tambor. El tambor 302 está provisto con aberturas optimizadas 404 y 420 que actúan como agujeros de ventilación suficiente para mantener las velocidades de flujo del vapor de sublimación por debajo de un límite crítico para pérdida de partículas, es decir, para evitar condiciones referidas como limitaciones de flujo de estrangulación. Sin embargo, aún en otros lotes el proceso puede ser impulsado cerca, pero ligeramente por debajo, de las condiciones de flujo de estrangulación. Las condiciones de proceso específicas (regímenes de proceso) dependen de las especificaciones de producto elegidas. Por ejemplo una pequeña pérdida de micropartículas con tamaños inferiores a un umbral mínimo puede ser tolerada o incluso beneficiosa en algunos casos. Incluso si la eficiencia del proceso ha de ser reducida para evitar la pérdida de partículas (pérdida excesiva), el empleo de los dispositivos de tambor optimizados descritos en este documento conduce sin embargo a eficiencias de proceso superiores de lo que podría alcanzarse con diseños de tambor convencionales.

En la operación 710, el proceso de secado ha terminado, es decir el lote de producto ha alcanzado el nivel deseado de sequedad. Las partículas son a continuación descargadas desde el tambor 302 y descargadas desde el liofilizador 204 a través de la sección de transferencia 210 al puesto de llenado 206 para llenar en recipientes finales. En la operación 712, el proceso 700 es terminado, por ejemplo, realizando una limpieza y/o esterilización (por ejemplo CiP y/o SiP) del liofilizador 204 incluyendo la cámara de vacío 212 y el tambor giratorio 302.

Realizaciones de dispositivos de acuerdo con la invención pueden ser empleados para la generación de partículas estériles, liofilizadas y uniformemente calibradas tal como material a granel. El producto resultante puede ser de circulación libre, libre de polvo y homogéneo. Tal producto tiene buenas propiedades de manipulación y puede ser fácilmente combinado con otros componentes, en donde los componentes podrían ser incompatibles en un estado líquido o solamente estable durante un corto tiempo, y así inadecuados de otro modo para técnicas de secado por congelación convencionales.

Los productos resultantes de los liofilizadores y de las líneas de proceso equipadas de acuerdo con la invención pueden comprender virtualmente cualquier formulación en estado líquido o pastoso fluido que sea adecuado también para procesos de secado por congelación convencionales (por ejemplo de tipo estante), por ejemplo, anticuerpos monoclonales, API a base de proteínas, API a base de ADN, sustancias célula/tejido; vacunas; API para formas de

5 dosificación sólida oral tal como API con baja solubilidad/bio-disponibilidad; formas de dosificación sólida oral que se pueden dispersar rápidamente como ODT, tabletas que se pueden dispersar oralmente, adaptaciones rellenas de pegamento, etc., así como distintos productos en la industrias de sustancias químicas finas y productos alimenticios. En general, materiales fluidos adecuados incluyen composiciones que pueden conducir a beneficios del proceso de secado por congelación (por ejemplo estabilidad incrementada una vez secado por congelación).

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

REIVINDICACIONES

1. Un tambor giratorio (302) para utilizar dentro de una cámara de vacío (212) en un liofilizador de vacío (204) para la producción a granel de partículas secadas por congelación, en donde el tambor (302) está adaptado para mantener las partículas en el tambor (302) durante el secado por congelación, y en donde
- 5 el tambor (302) está en comunicación abierta con la cámara de vacío (212) y comprende una sección principal (304) terminada por una placa frontal (306) y una placa posterior (308); y
- la placa posterior (308) está adaptada para conexión con un árbol de soporte giratorio (312) para el soporte a rotación del tambor (302),
- caracterizado por que
- 10 la placa posterior (308) es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas.
2. El tambor (302) según la reivindicación 1, en donde el tambor (302) está adaptado para utilizarlo dentro de la cámara de vacío (212) del liofilizador (204).
3. El tambor (302) según la reivindicación 1 o 2, en donde la placa frontal (306) es permeable para el vapor de sublimación procedente del secado por congelación de las partículas.
- 15 4. El tambor (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la permeabilidad de al menos una de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306) está adaptada de modo que evite limitaciones del flujo de estrangulación durante un proceso de secado por congelación.
5. El tambor (302) según la reivindicación 3 o 4, en donde la permeabilidad de una de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306) está adaptada con relación a la permeabilidad y a la longitud del trayecto de flujo (430, 432) de la otra de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306), que es la longitud de un trayecto de flujo (430, 432) de vapor de sublimación desde la otra de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306) a una bomba de vacío prevista para mantener el vacío dentro de la cámara de vacío (212).
- 20 6. El tambor (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la placa posterior (308) comprende al menos un agujero de ventilación (420) para ventilar el vapor de sublimación procedente del tambor giratorio (302).
7. El tambor (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la placa posterior (308) comprende una malla que es permeable para el vapor de sublimación.
8. El tambor (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la placa posterior (308) está adaptada para conectarse con el árbol de soporte (312) a través de barras de soporte (422) que se extienden lateralmente.
- 30 9. El tambor (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sección principal (304) del tambor (302) es terminada en una extremidad posterior por la placa posterior (308).
10. Un dispositivo que comprende un tambor giratorio (302) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un árbol (312) de soporte giratorio montado en el tambor (302).
11. El dispositivo según la reivindicación 10, en donde el árbol del soporte (312) es un árbol giratorio hueco.
- 35 12. Un liofilizador (204) para la producción a granel de partículas secadas por congelación bajo vacío, comprendiendo el liofilizador (204)
- un tambor giratorio (302) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para recibir las partículas congeladas; y
- una cámara de vacío estacionaria (212) que aloja el tambor giratorio (302),
- 40 en donde la placa posterior (308) está conectada con un árbol de soporte giratorio (312) para el soporte giratorio del tambor (302).
13. El liofilizador (204) según la reivindicación 12, en donde la cámara de vacío (212) está adaptada para operación cerrada.
14. Una línea de proceso (200) para la producción de partículas secadas por congelación bajo condiciones cerradas, comprendiendo la línea de proceso (200) un liofilizador (204) según la reivindicación 12 o 13.
- 45 15. Un proceso (700) para la producción a granel de partículas secadas por congelación bajo vacío realizado utilizando un liofilizador (204) según la reivindicación 12 o 13 con un tambor giratorio (302) según una de las reivindicaciones 3 a 9, en donde la operación de secado por congelación de las partículas en el tambor giratorio (302) del liofilizador (204)

- 5 comprende controlar el flujo de vapor de sublimación fuera del tambor giratorio (302) a través de una placa posterior permeable (308) y a través de una placa frontal permeable (306) adaptando la permeabilidad de una de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306) con relación a la permeabilidad y a la longitud de trayecto de flujo (430, 432) de la otra de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306), que es la longitud de un trayecto de flujo (430, 432) de vapor de sublimación desde la otra de la placa posterior (308) y de la placa frontal (306) a una bomba de vacío prevista para mantener el vacío dentro de la cámara de vacío (212) de tal modo que las partículas sean retenidas dentro del tambor (302).

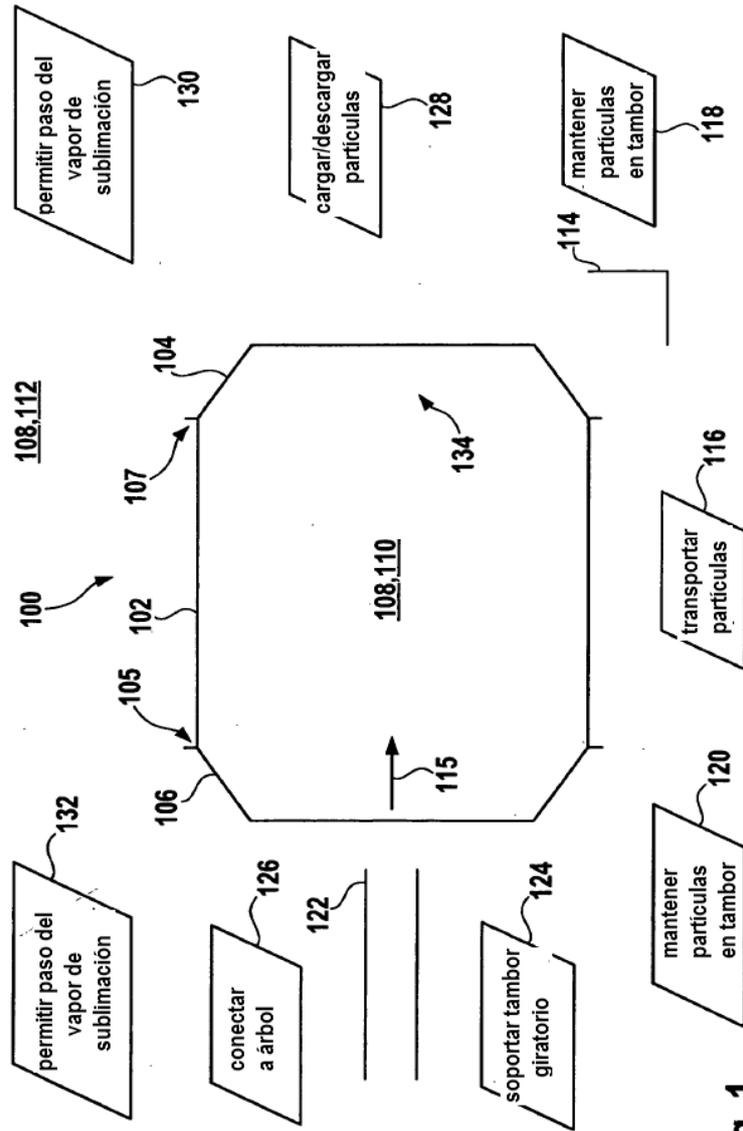


Fig. 1

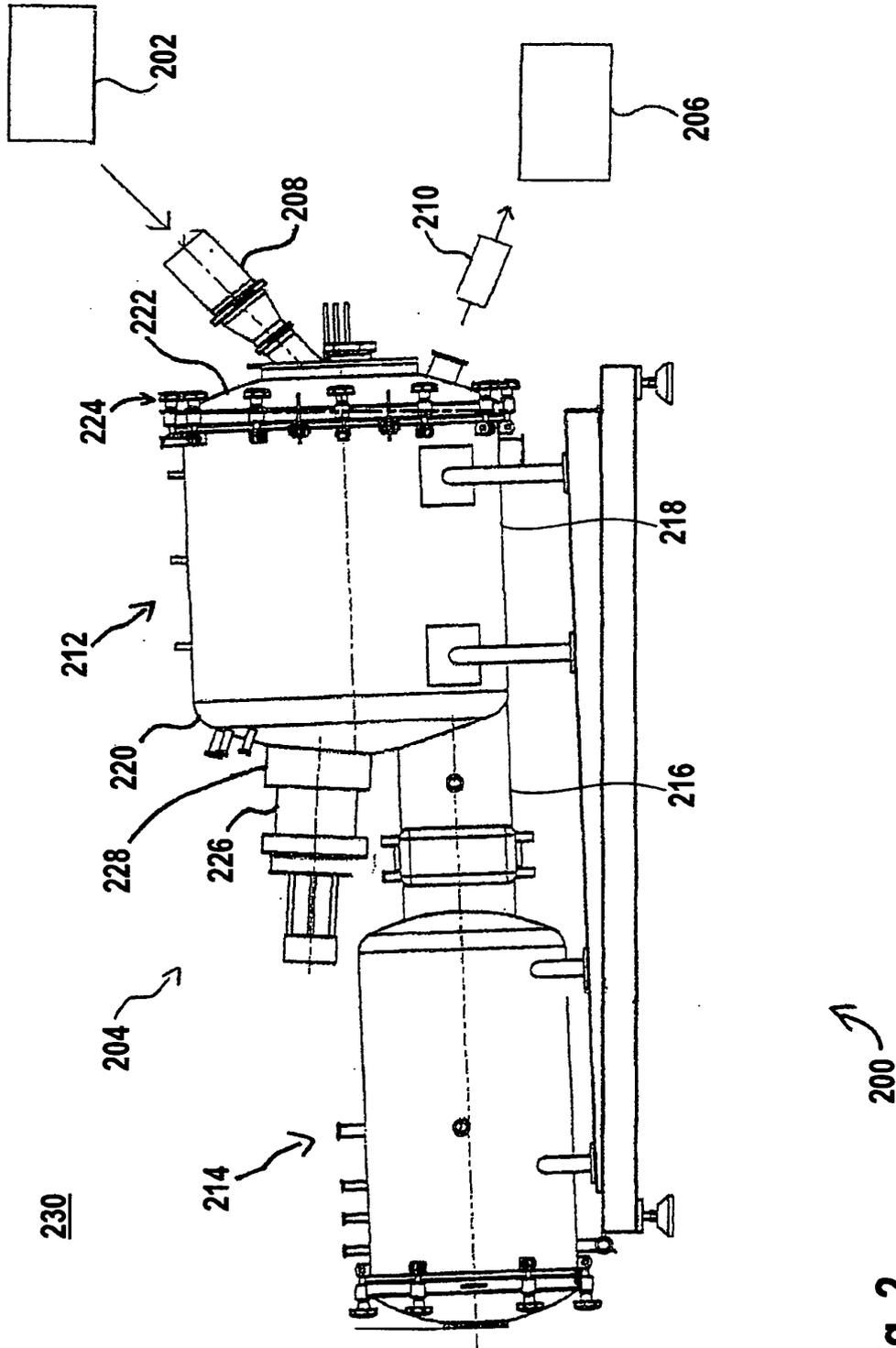


Fig. 2

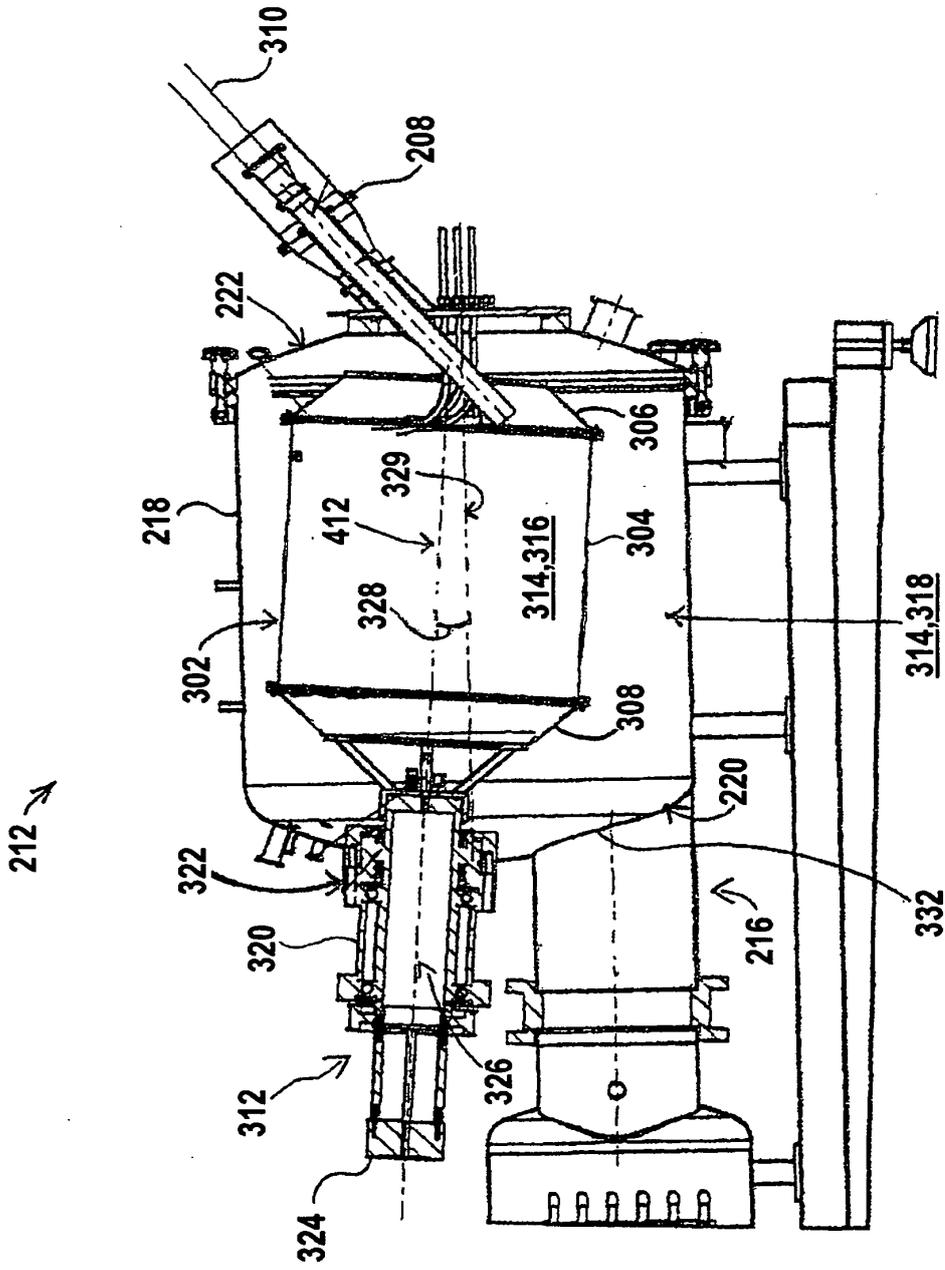


Fig. 3 200

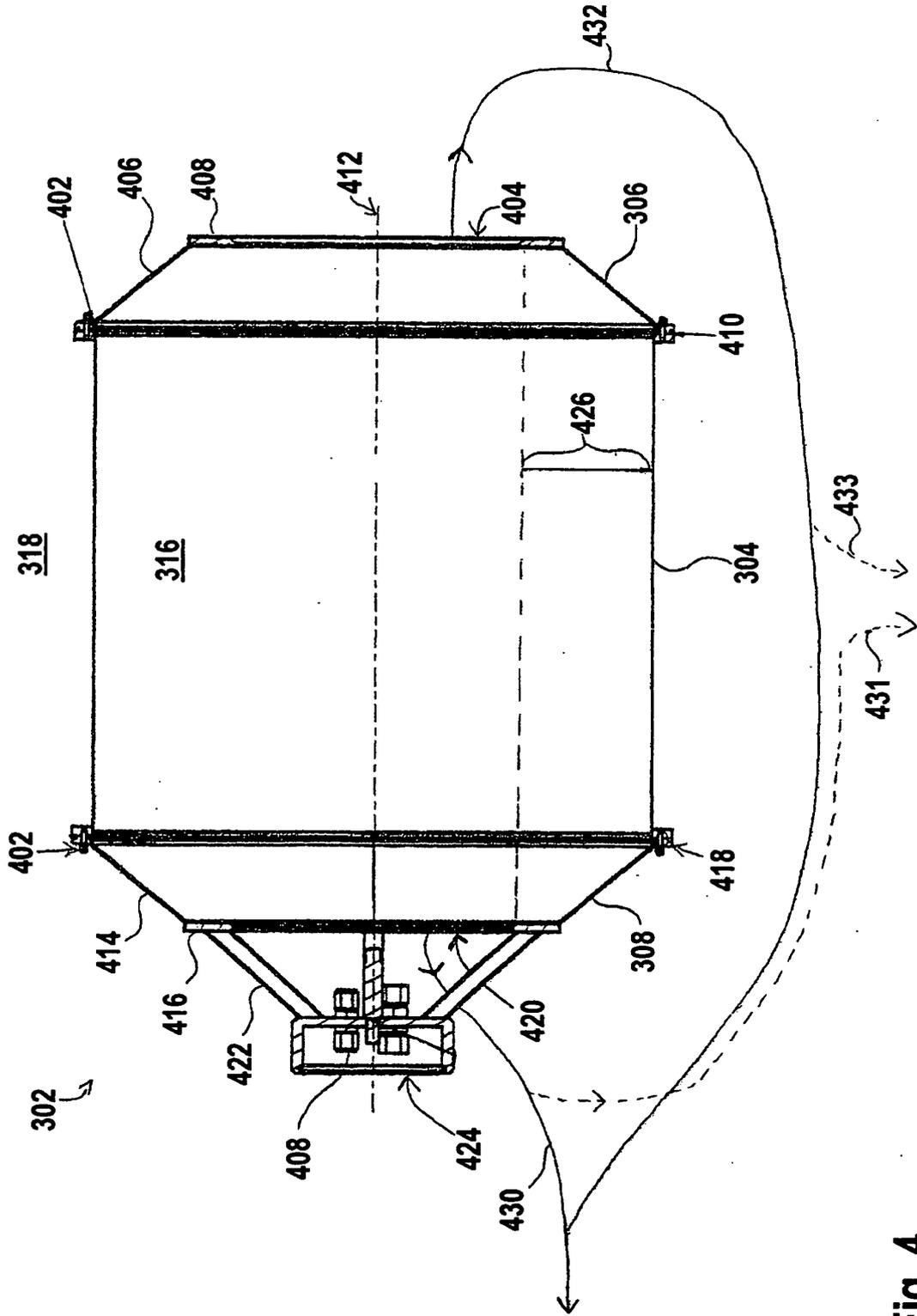


Fig. 4

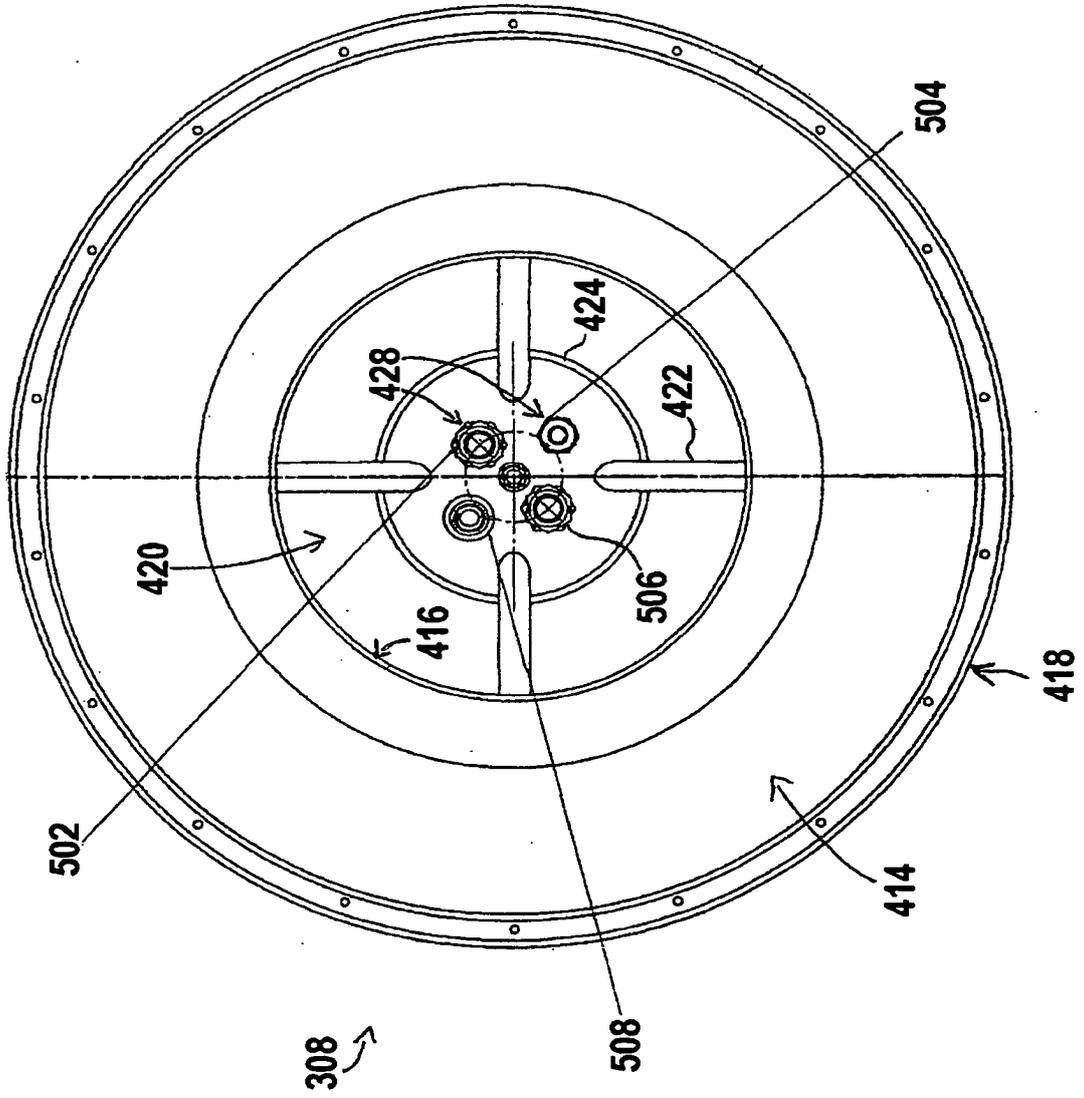


Fig. 5

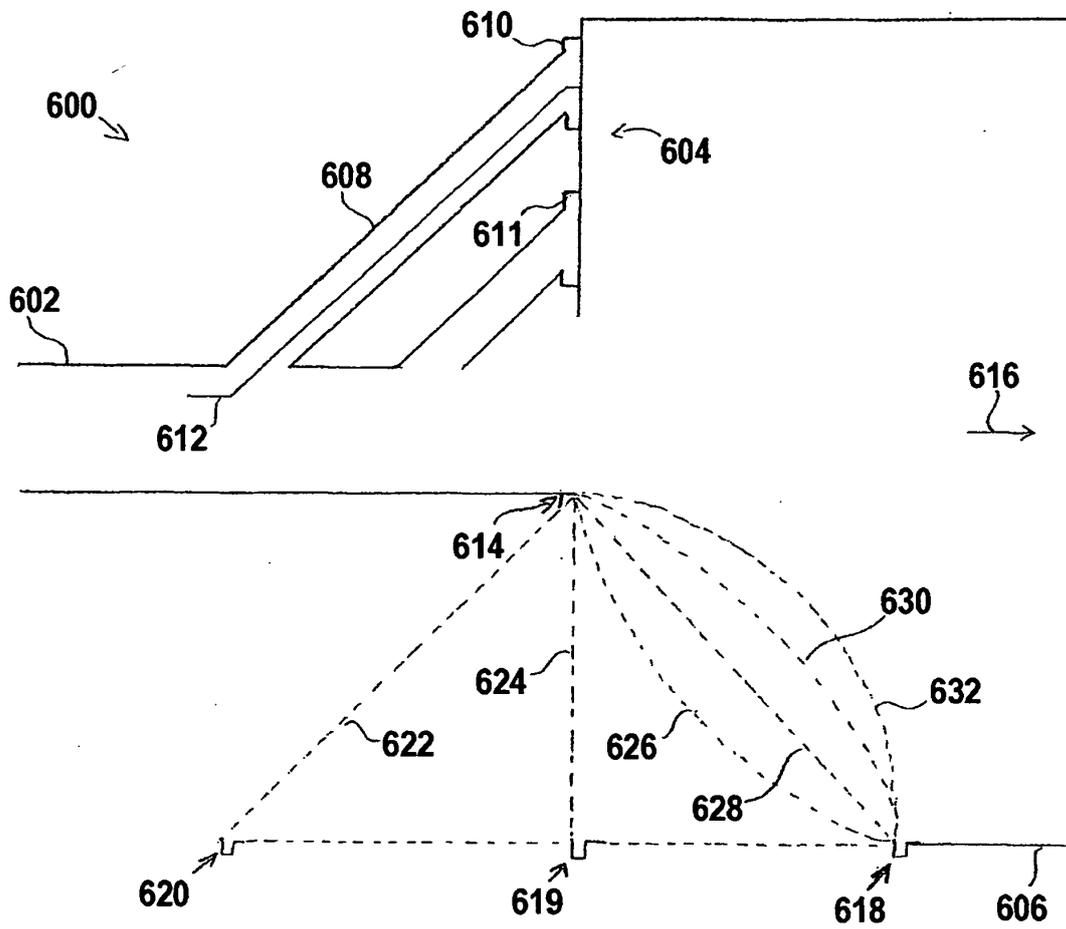


Fig. 6

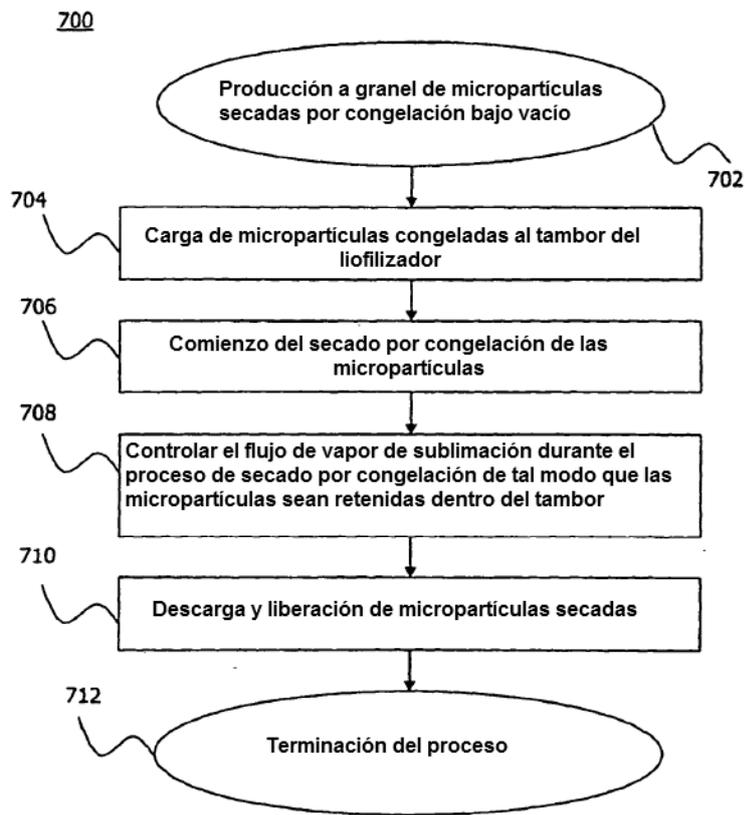


Fig. 7