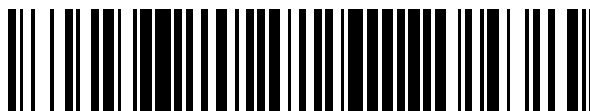


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 017**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2011 PCT/US2011/053462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO2012054194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11767553 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2622293**

54 Título: **Optimización de la nucleación y cristalización en la liofilización utilizando una congelación con intersticios**

30 Prioridad:

28.09.2010 US 387295 P

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

30.06.2017

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

KUU, WEI, Y.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 621 017 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

Optimización de la nucleación y cristalización en la liofilización utilizando una congelación con intersticios.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a métodos y aparatos para liofilizar soluciones líquidas de solutos. La descripción proporciona un método para optimizar la nucleación y cristalización de la solución líquida durante la congelación para producir tortas liofilizadas de solutos con tamaños de poro grandes y uniformes. La descripción proporciona además aparatos para su uso con el método y cámaras de liofilización.

BREVE DESCRIPCIÓN DE TECNOLOGÍA RELACIONADA

- 10 La conservación de materiales incluye diversos métodos. Un método importante, la liofilización, implica la deshidratación por congelación de solutos. Normalmente, se carga una solución en una cámara de liofilización, ésta se congela y el disolvente congelado se elimina por sublimación a presión reducida.

- 15 Un problema bien conocido asociado a la liofilización de materiales (por ejemplo azúcares) es la formación de una o más capas de soluto (materiales disueltos) en la parte superior de la solución congelada. En el peor de los casos, el soluto forma un sólido amorfo que es prácticamente impermeable e impide la sublimación del disolvente congelado. Estas capas de soluto concentrado pueden inhibir la sublimación del disolvente congelado y pueden requerir el uso de temperaturas de secado más altas y/o tiempos de secado más largos.

La DE 22 35 483 describe un dispositivo de liofilización que comprende una cámara de liofilización que aloja tanto estantes de temperatura controlable, provistos de serpentines de refrigeración y de calentamiento, como estantes intermedios sin control de temperatura.

20 SUMARIO

La presente invención proporciona un dispositivo de liofilización de acuerdo con la reivindicación 1. El dispositivo puede incluir un conducto de refrigerante en comunicación térmica con la superficie del disipador de calor y un medio disipador de calor dispuesto entre el conducto de refrigerante y la superficie del disipador de calor.

- 25 El dispositivo puede tener una distancia fija superior a aproximadamente 0,5 mm que separa la superficie del disipador de calor y la superficie de la bandeja. Esta distancia se puede mantener mediante un separador dispuesto entre la superficie del disipador de calor y la superficie de la bandeja, teniendo el separador un espesor superior a, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm. El separador puede soportar una bandeja que porta la superficie de bandeja o el aislante térmico puede portar la superficie de bandeja.

- 30 El dispositivo de liofilización puede incluir múltiples disipadores de calor que tienen en cada caso una superficie de disipador de calor en comunicación térmica con un refrigerante, estando dispuesto al menos uno de dichos disipadores de calor encima de otro, para así definir los disipadores de calor superior e inferior; estando dispuesta la superficie de disipador de calor inferior entre los disipadores de calor superior e inferior; una superficie de bandeja dispuesta entre el disipador de calor superior y una superficie de disipador de calor inferior; y un aislante térmico dispuesto entre la superficie de bandeja y el disipador de calor inferior.

En el dispositivo de liofilización, la distancia entre la superficie del disipador de calor y la superficie de bandeja puede estar fijada por el aislante térmico, el separador, o por un puente fijado en una pared interior del dispositivo de liofilización.

- 40 También se describe un vial que comprende un recipiente de muestras que se puede sellar y que presenta una parte superior y una parte inferior y un soporte aislante térmico fijado a la parte inferior del recipiente de muestras que se puede sellar, teniendo el soporte aislante térmico una conductividad térmica inferior a aproximadamente 0,2 W/mK a 25°C. El recipiente de muestras y el soporte aislante están hechos de materiales diferentes.

- 45 La presente invención también proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 8. El método puede incluir la liofilización de la solución congelada reduciendo la presión ambiente.

El método puede incluir la cámara de liofilización con múltiples disipadores de calor y la carga del recipiente que comprende la solución líquida en la cámara de liofilización entre dos disipadores de calor paralelos.

Mediante la separación del recipiente del contacto directo con el disipador de calor, la solución se puede congelar desde las superficies superior e inferior aproximadamente a la misma velocidad.

5 También se describe una torta liofilizada que comprende un material liofilizado esencialmente seco; y múltiples poros en el material liofilizado que tienen esencialmente el mismo tamaño de poro; donde la torta liofilizada se ha producido mediante el método aquí descrito. La torta liofilizada puede tener un tamaño de poro esencialmente más grande que el tamaño de poro de una torta liofilizada de referencia que comprende el mismo material que la torta liofilizada, pero que ha sido producida mediante un método que consiste en cargar un recipiente que comprende una solución líquida en una cámara de liofilización que comprende un disipador de calor; comprendiendo la solución líquida el material y un disolvente; excluyendo un aislante térmico entre el recipiente y el disipador de calor; bajando la temperatura del disipador de calor y con ello la temperatura ambiente en la cámara de liofilización que comprende el recipiente que contiene la solución líquida a una temperatura suficiente para congelar la solución líquida; congelar la solución líquida; y liofilizar la solución congelada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 Para una comprensión más completa de la invención se hace referencia a la siguiente descripción detallada y a las figuras adjuntas, en las que:

- Figura 1: dibujo del interior de un dispositivo de liofilización que muestra una cámara de liofilización y múltiples disipadores de calor en una disposición vertical;
- Figura 2: dibujo compuesto de un artículo que muestra una disposición de una superficie de disipador de calor y una superficie de bandeja;
- 20 Figura 3: otro dibujo compuesto de un artículo que muestra una disposición de múltiples disipadores de calor y la situación y separación de la superficie de disipador de calor y la superficie de bandeja;
- Figura 4: ilustra recipientes de muestras, en este caso viales (4a) dispuestos sobre una bandeja, (4b) dispuestos directamente sobre un aislante térmico, o (4c) combinados con un soporte aislante térmico;
- 25 Figura 5: dibujo de un vial de muestras que incluye una solución líquida, mostrando la disposición de termopares útiles para medir las temperaturas de la parte superior y la parte inferior de la solución;
- 30 Figura 6: representación gráfica de las temperaturas de la parte superior y la parte inferior de una solución acuosa de sacarosa al 10% en peso congelada utilizando un intersticio de 3 mm entre una superficie de disipador de calor y una bandeja (la bandeja con un espesor de aproximadamente 1,2 mm), que muestra un evento de nucleación, las diferencias de temperatura entre la parte superior y la parte inferior de la solución, y la reducción de la temperatura de la parte superior de la solución después de la meseta del punto de congelación;
- 35 Figura 7: representaciones gráficas de los índices de conversión agua-hielo para una solución acuosa de sacarosa al 5% en peso en función de la distancia desde una superficie de disipador de calor hasta una bandeja (la bandeja con un espesor de aproximadamente 1,2 mm);
- 40 Figura 8: representación gráfica de las temperaturas internas de viales durante un proceso de secado primario, que ilustra el efecto de la congelación con intersticios en la temperatura del producto durante la liofilización;
- Figura 9: representación gráfica de los radios de poro efectivos correspondientes a muestras congeladas sobre una bandeja con un intersticio de 6 mm y muestras congeladas directamente sobre la superficie de disipador de calor; y
- 45 Figura 10: representación gráfica que compara la temperatura interna de viales durante los procesos de secado primario, ilustrando el efecto de un aumento de la temperatura del disipador de calor en el proceso de liofilización.

50 Aunque los métodos y artículos descritos se pueden realizar de diversas formas, en los ejemplos y figuras se muestran realizaciones específicas (que se describirán más abajo) de los métodos y artículos, entendiéndose que la descripción está concebida para ser ilustrativa y no para limitar la invención a las realizaciones específicas aquí descritas e ilustradas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55 Un problema bien conocido asociado a la liofilización de materiales (por ejemplo azúcares) es la formación de una o más capas de soluto (materiales disueltos) sobre la parte superior de la solución congelada. Estas capas se forman durante la congelación de la solución porque, normalmente, las soluciones se disponen dentro de la cámara de liofilización sobre un disipador de calor cuya temperatura disminuye rápidamente y

hace que la solución se congele de abajo arriba. Esta congelación de abajo arriba empuja el soluto en la fase líquida acercándolo a la parte superior de la solución y aumenta la concentración de soluto en la solución todavía líquida. La alta concentración de soluto puede formar una masa sólida que puede inhibir el flujo de gases a su través. En el peor de los casos, el soluto forma un sólido amorfo que es prácticamente impermeable e impide la sublimación del disolvente congelado. Estas capas de soluto concentrado pueden inhibir la sublimación del disolvente congelado y pueden requerir el uso de temperaturas de secado más altas y/o tiempos de secado más largos.

Se describen aquí un aparato y un método para congelar un material, por ejemplo para una liofilización posterior, que puede evitar la formación de dichas capas y así proporcionar una sublimación eficiente del disolvente congelado.

La liofilización o deshidratación por congelación de solutos es la sublimación de líquidos congelados, dejando un material que no se sublima como producto resultante. En esta memoria, el material que no se sublima se denomina en general soluto. Un procedimiento de liofilización común incluye la carga de una cámara de liofilización con un recipiente que contiene una solución líquida de al menos un soluto. Después, la solución líquida se congela. Tras la congelación, la presión en la cámara se reduce lo suficiente para sublimar el disolvente congelado, como agua, de la solución congelada.

El dispositivo o cámara de liofilización está adaptado para liofilizar muestras en recipientes mediante la inclusión de al menos una bandeja para soportar el recipiente y medios para reducir la presión en la cámara (por ejemplo una bomba de vacío). Existen muchos dispositivos y cámaras de liofilización comerciales.

Con referencia a las Figuras 1-3, la cámara de liofilización incluye un disipador de calor 101 que facilita la disminución de la temperatura dentro de la cámara. El disipador de calor 101 incluye una superficie de disipador de calor 102 que está expuesta al volumen interior de la cámara de liofilización y en comunicación térmica con un refrigerante 103. El refrigerante 103 puede ser transportado en el disipador de calor 101 dentro de un conducto de refrigerante 104. El conducto de refrigerante 104 puede portar la superficie del disipador de calor 102 o puede estar en comunicación de fluido con la superficie de disipador de calor 102, por ejemplo a través de un medio de disipador de calor 105. El medio de disipador de calor 105 es un conductor térmico, no aislante, y preferiblemente tiene una conductividad térmica superior a aproximadamente 0,25, 0,5 y/o 1 W/mK a 25°C.

De acuerdo con el nuevo método aquí descrito, los recipientes de muestras 106 no están dispuestos sobre el disipador de calor 101 ni en conductividad térmica directa con éste. Los recipientes de muestras 106 están dispuestos sobre una superficie de bandeja 107, o son portados por ésta, que está aislada térmicamente con respecto al disipador de calor 101. En otra realización, los recipientes de muestras 106 están suspendidos por encima del disipador de calor 101.

La superficie de bandeja 107 está aislada térmicamente con respecto al disipador de calor 101 con un aislante térmico 108. El aislante térmico 108 tiene una conductividad térmica inferior a aproximadamente 0,2, inferior a 0,1 y/o inferior a 0,05 W/mK a 25°C. El aislante térmico 108 puede ser un gas, un vacío parcial, un papel, una espuma (por ejemplo una espuma flexible a temperaturas criogénicas), un material polimérico o una mezcla éstos. El material polimérico puede estar libre o esencialmente libre de células abiertas, o puede ser una espuma polimérica (por ejemplo una espuma endurecida). Tal como se utiliza aquí, el aislante térmico 108 se refiere al material, objeto y/o espacio que proporciona aislamiento térmico con respecto al disipador de calor 101. El aire también se considera un aislante térmico en un método o aparato en el que la presión del aire disminuye debido a la evacuación de la cámara de liofilización.

El nivel de aislamiento térmico proporcionado por el aislante térmico 108 puede depender del espesor del aislante térmico 108. Este espesor se puede medir en relación a la distancia 109 desde la superficie de disipador de calor 102 hasta la superficie de bandeja 107, por ejemplo. Esta distancia 109, limitada por el tamaño interno de la cámara de liofilización, puede oscilar entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mm, por ejemplo. Esta distancia 109 se puede optimizar para volúmenes de cámara de liofilización específicos y preferiblemente es superior a aproximadamente 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 mm. Si bien la distancia 109 puede ser superior a aproximadamente 10 mm, el volumen dentro del dispositivo de liofilización normalmente se utiliza mejor optimizando las distancias por debajo de aproximadamente 20 mm. En particular, la distancia entre la superficie de disipador de calor 102 y la superficie de bandeja 107 solo está limitada por la distancia entre la superficie de disipador de calor 102 y el disipador de calor 101 superior menos la altura de un vial 106. La distancia 109 preferente puede depender del modelo específico y de la condición de la cámara de liofilización, el disipador de calor, el refrigerante y similares, y puede ser optimizada fácilmente por el experto medio una vez conocida la presente invención.

En una realización en la que la superficie de bandeja 107 está térmicamente aislada del disipador de calor 101 con un gas, un vacío parcial o un vacío completo, la superficie de bandeja 107 está soportada por una bandeja 110, preferiblemente una bandeja rígida. En particular, la superficie de bandeja 107 puede ser un aislante térmico (por ejemplo poliuretano expandido) o un conductor térmico (por ejemplo acero inoxidable).

- 5 Preferentemente la bandeja 110 mantiene una distancia fija entre la superficie de disipador de calor 102 y la superficie de bandeja 107 durante la congelación. La bandeja 110 puede estar separada de la superficie de disipador de calor 102 por un separador 111 dispuesto entre la bandeja 110 y la superficie de disipador de calor 102 o puede estar separada de la superficie de disipador de calor 102 apoyándose sobre una escuadra 112 fijada a una superficie interior 113 (por ejemplo una pared) de la cámara de liofilización. En una
10 realización en la que un separador 111 soporta la bandeja 110, la distancia entre la superficie de disipador de calor 102 y la superficie de bandeja 107 es el espesor del separador 111 más el espesor de la bandeja 110. De acuerdo con las distancias dadas conocer más arriba, el separador 111 puede tener un espesor en un rango de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 9 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 8 mm, y/o de aproximadamente 3
15 mm a aproximadamente 7 mm, por ejemplo. La bandeja 110 puede estar soportada por o uno o más separadores 111 dispuestos entre la superficie de disipador de calor 102 y la bandeja 110.

- En otra realización, la bandeja 110 puede estar soportada por un aislante térmico rígido. Por ejemplo, la bandeja 110 puede ser un conductor térmico (por ejemplo acero inoxidable) y estar soportada por (por ejemplo apoyada sobre) un aislante térmico (por ejemplo poliuretano expandido). El aislante térmico rígido
20 puede estar combinado con separadores para portar la bandeja. De acuerdo con las distancias dadas conocer más arriba, el aislante térmico rígido (con o sin el separador) puede tener un espesor en un intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 10 mm, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 9 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 8 mm, y/o de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 7 mm, por ejemplo.

- 25 El dispositivo de liofilización puede incluir múltiples disipadores de calor 101 que tienen en cada caso una superficie de disipador de calor 102 en comunicación térmica con un refrigerante 103. En este dispositivo de liofilización, los disipadores de calor 101 pueden estar dispuestos verticalmente en la cámara de liofilización respectivamente entre sí, formando los disipadores de calor 101 superior e inferior (véase la Figura 1). Convencionalmente, la superficie de disipador de calor 102 está dispuesta entre los disipadores de calor
30 superior e inferior y la superficie de bandeja 107 está dispuesta entre el disipador de calor 101 superior y la superficie de disipador de calor 102 inferior. En esta disposición, el aislante térmico 108 está dispuesto entre la superficie de bandeja 107 y el disipador de calor 101 inferior.

- En otra realización, cada recipiente de muestras 106 individual puede estar dispuesto sobre un aislante térmico 108 o estar soportado por éste (véase por ejemplo la Figura 4b). Por ejemplo, cuando el recipiente de
35 muestras es un vial con una parte superior y una parte inferior, puede haber un soporte aislante térmico 114 fijado a la parte inferior del vial 115 (véase por ejemplo la Figura 4c). El soporte aislante térmico 114 puede tener una conductividad térmica inferior a aproximadamente 0,2 W/mK, inferior a aproximadamente 0,1 W/mK y/o inferior a aproximadamente 0,05 W/mK a 25°C, por ejemplo. En una realización, el vial 106 y el soporte aislante 114 son de materiales diferentes (por ejemplo, el vial puede ser de vidrio y el soporte aislante de
40 espuma o polímero). El vial puede ser un vial que se puede sellar.

- La invención también incluye un método para congelar una solución líquida para su posterior liofilización. En dicho método, la cámara de liofilización tal como se describe más arriba se carga con una solución líquida contenida en un recipiente que incluye un soluto (por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo) y un disolvente. La solución líquida tendrá una superficie superior 116 y una superficie inferior, estando la
45 superficie inferior 117 más cerca del disipador de calor 101 (véase la Figura 5). El recipiente está separado del disipador de calor 101 mediante la disposición de un aislante térmico entre el recipiente y el disipador de calor 101, teniendo el aislante térmico las características aquí descritas. Una vez cargada en la cámara de liofilización, la solución líquida se puede congelar bajando la temperatura del disipador de calor 101 y, por consiguiente, la temperatura ambiente en la cámara de liofilización. La solución líquida se congela desde las
50 superficies superior e inferior aproximadamente a la misma velocidad para formar una solución congelada. Otra ventaja es que la conversión simultánea de agua en hielo en la parte superior e inferior de la solución evita la problemática concentración de congelación y la formación de piel observadas cuando la parte inferior de la solución se congela más rápidamente que la parte superior. Una vez congelada, la solución líquida (ahora la solución congelada) puede ser liofilizada para producir una torta liofilizada.

- 55 En esta realización, el aislante térmico permite la congelación fácil de la solución líquida desde la parte superior y la parte inferior aproximadamente a la misma velocidad dentro de la cámara de liofilización. La congelación de la solución líquida desde la parte superior e inferior se puede determinar midiendo la temperatura de la solución durante el proceso de congelación. La temperatura se puede medir insertando al

menos dos termopares en un vial que contiene la solución. Un primer termopar 118 se puede disponer en la parte inferior de la solución, aproximadamente en el centro del vial, por ejemplo y un segundo termopar 119 se puede disponer en la parte superior de la solución, justo por debajo de la superficie de la solución, aproximadamente en el centro del vial, por ejemplo.

- 5 El aislante térmico puede permitir además un índice de conversión agua-hielo entre un valor de aproximadamente -2°C y aproximadamente 2°C , entre aproximadamente -1°C y aproximadamente 1°C y/o entre aproximadamente $-0,5^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $0,5^{\circ}\text{C}$. Preferiblemente, el índice de conversión agua-hielo es cero o tiene un valor positivo. El índice de conversión agua-hielo se determina mediante un método que incluye realizar primero un gráfico de las temperaturas de los termopares en la parte superior (T_1) y en la parte inferior (T_b) de la solución en función del tiempo. El índice de conversión agua-hielo es el área entre las curvas, en $^{\circ}\text{C}\cdot\text{minuto}$, entre un primer evento de nucleación y el final de la conversión de agua-hielo dividido entre el tiempo de conversión agua-hielo, en minutos. El tiempo de conversión agua-hielo es el tiempo necesario para que la temperatura en la parte superior (T_1) de la solución se reduzca a un valor por debajo de la meseta del punto de congelación para la solución.
- 10
- 15 Los datos de temperatura se recogen cargando viales rellenos de solución en una cámara de liofilización. Después, la bandeja de liofilización, en $t = 0$ minutos, se enfría a aproximadamente -60°C . La temperatura se puede registrar entonces hasta un tiempo después del cual la parte superior y la parte inferior de la solución se enfría a una temperatura por debajo de la meseta del punto de congelación.

- 20 Las áreas positiva y negativa se miden desde el primer evento de nucleación (observable en el gráfico de temperaturas, por ejemplo como en la Figura 6) 122 hasta que los dos valores de temperatura se enfrían por debajo de la meseta del punto de congelación 123. La suma de estas áreas proporciona el área entre las curvas. Cuando se calcula el área entre las curvas, el valor es positivo cuando la temperatura en la parte inferior del vial (T_b) es mayor que la temperatura en la parte superior del vial (T_1) 120, y el valor es negativo cuando la temperatura en la parte superior del vial (T_1) es mayor que la temperatura en la parte inferior del vial (T_b) 121. Preferiblemente, el índice de conversión agua-hielo es cero o tiene un valor positivo. Esta condición evitará la consecuencia de que la velocidad de congelación en la parte inferior de la solución sea significativamente mayor que la de la parte superior de la solución. Para una solución y una configuración de recipiente particulares, la velocidad de enfriamiento, la temperatura de la bandeja y el aislante térmico se pueden optimizar para obtener un área entre las curvas igual o aproximadamente igual a $0^{\circ}\text{C}\cdot\text{minuto}$. Por ejemplo, la Figura 7 muestra los índices de conversión agua-hielo para soluciones acuosas de sacarosa al 5% en viales sobre una bandeja de acero inoxidable en función de la distancia desde la superficie de disipador de calor hasta la bandeja de acero inoxidable, con aire como aislante térmico proporcionado por un intersticio entre la superficie de disipador de calor y la parte inferior de la bandeja de acero inoxidable. La bandeja tenía un espesor de aproximadamente 1,2 mm.

- 35 La torta liofilizada producida mediante el método descrito en esta memoria puede incluir un material liofilizado esencialmente seco y múltiples poros en el material liofilizado de esencialmente el mismo tamaño de poro. Una torta liofilizada tiene un tamaño de poro que es esencialmente más grande que el tamaño de poro de una torta liofilizada de referencia que comprende el mismo material que la torta liofilizada pero que ha sido producida mediante un proceso de liofilización estándar (por ejemplo, disponiendo un vial 106 que comprende una solución líquida sobre un disipador de calor 101 dentro de una cámara de liofilización, excluyendo un aislante térmico entre el vial y el disipador de calor 101, bajando la temperatura del disipador de calor 101 y congelando así la solución líquida, y liofilizando después la solución congelada). El área de sección transversal de los poros cilíndricos de la torta liofilizada es preferiblemente al menos 1,1, 2 y/o 3 veces mayor que el área de sección transversal de la torta liofilizada de referencia. En otra realización, la torta liofilizada tiene un tamaño de poro esencialmente uniforme en toda ella.
- 40
- 45

- El tamaño de los poros de la torta liofilizada se puede medir con un analizador de área superficial BET. El radio de poro efectivo (r_e), una medida del tamaño de poro, se puede calcular a partir del área superficial medida de los poros (SSA) suponiendo que se trata de poros cilíndricos. El radio de poro efectivo r_e se puede determinar mediante la ecuación $r_e = 2\varepsilon/\text{SSA}\cdot\rho_s\cdot(1-\varepsilon)$, donde SSA es el área superficial de los poros, ε es la fracción de volumen vacío o porosidad ($\varepsilon = V_{\text{vacío}}/V_{\text{total}} = n\cdot r_e^2/V_{\text{total}}$), $(1-\varepsilon)$ es la concentración de soluto en las unidades de fracción de volumen y ρ_s es la densidad del sólido.
- 50

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, pero no están concebidos para limitar su alcance.

- 55 **Ejemplo 1: Efecto de la congelación con intersticios en la disminución de la temperatura del producto y en el aumento del tamaño de poro**

Aquí se estudió el efecto de la congelación con intersticio en el aumento del tamaño de poro en una solución acuosa de sacarosa al 10% liofilizada. Múltiples viales de tubo Schott se llenaron con 7 ml de una solución acuosa de sacarosa al 10%. Estos viales rellenos se dispusieron en un liofilizador LyoStar II[tm] (FTS SYSTEMS, INC. Stone Ridge, NY) bien directamente en contacto con un estante superior (superficie de disipador de calor), bien sobre una bandeja con un intersticio de 6 mm. Véase, por ejemplo, la Figura 1. Se produjeron múltiples viales con sonda insertando dos termopares en las soluciones, uno en el centro de la parte inferior del vial y el otro aproximadamente 2 mm por debajo de la superficie del líquido. Véase la Figura 5. Los viales rellenos se liofilizaron después mediante el siguiente procedimiento:

1. el estante se enfrió a 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos; a continuación
2. el estante se enfrió a -70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 200 minutos (las temperaturas internas de los viales que contenían termopares se registraron durante la congelación);
3. después de la congelación, se retiró la bandeja con intersticio de 6 mm y los viales se dispusieron directamente sobre el estante inferior (de este modo se proporcionaba a los viales de los estantes superior e inferior el mismo coeficiente de transferencia de calor de estante durante la liofilización, y así se podía realizar una comparación directa del efecto de los diferentes métodos de congelación); a continuación
4. la cámara de liofilización se evacuó a un valor de ajuste de 9,3 Pa (70 mTorr); y
5. se inició un ciclo de secado primario, durante el cual se registraron las temperaturas internas de las muestras congeladas. El ciclo de secado primario incluía (a) mantener las muestras durante 10 minutos a -70°C y 9,3 Pa (70 mTorr), después (b) aumentar la temperatura a una velocidad de 1°C/min hasta -40°C manteniendo 9,3 Pa (70 mTorr), después (c) mantener las muestras durante 60 minutos a -40°C y 9,3 Pa (70 mTorr), después (d) aumentar la temperatura a una velocidad de 0,5°C/min a -25°C manteniendo 9,3 Pa (70 mTorr), y después (e) mantener las muestras durante 64 horas a -25°C y 6,67 Pa (50 mTorr); y
6. después siguió un secado secundario, que incluía aumentar la temperatura a una velocidad de 0,5°C/min hasta 30°C y 13,3 Pa (100 mTorr), y después mantener las muestras durante 5 horas a 30°C y 13,3 Pa (100 mTorr).

La Figura 8 muestra las temperaturas de producto medias de las muestras congeladas en viales sobre los estantes superior e inferior (bandeja con intersticio), durante el secado primario. Se puede ver que el perfil de temperaturas de las muestras sobre el estante inferior es mucho más bajo que el de las muestras sobre el estante superior, lo que implica que el tamaño de poro en la capa seca de las muestras del estante inferior es mucho más grande que el de las muestras del estante superior, debido al efecto de la "congelación con intersticio". Teóricamente, las temperaturas son diferentes a las temperaturas de valor de ajuste debido a la refrigeración por evaporación y/o al efecto aislante de tamaños de poro más grandes.

El radio de poro efectivo r_e de las tortas liofilizadas individuales se determinó mediante un modelo de difusión de poros. Véase Kuu et al. "Product Mass Transfer Resistance Directly Determined During Freeze-Drying Using Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (TDLAS) and Pore Diffusion Model." Pharm. Dev. Technol. (2010) (disponible en línea en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20387998>). Los resultados se muestran en la Figura 9, donde se puede ver que el radio de poro de las tortas del estante inferior es mucho mayor que el de las tortas del estante superior. Los resultados demuestran que la bandeja con intersticio de 6 mm es muy eficaz para aumentar el tamaño de poro.

Ejemplo 2: Aceleración de la velocidad de secado para la bandeja con intersticio mediante el aumento la temperatura de estante

Se desarrolló un procedimiento de liofilización alternativo para aumentar la velocidad de liofilización y el rendimiento del método actualmente descrito. Unas muestras de las soluciones preparadas en el Ejemplo 1 se colocaron sobre una bandeja con intersticio de 6 mm y se liofilizaron sobre la bandeja de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. el estante se enfrió a 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos; a continuación
2. el estante se enfrió a -70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 70 minutos (las temperaturas internas de los viales que contenían termopares se registraron durante la congelación);
3. el estante se calentó después a -50°C y se mantuvo a esa temperatura durante 100 minutos; a continuación
4. la cámara de liofilización se evacuó a un valor de ajuste de 6,67 Pa (50 mTorr); y
5. se inició un ciclo de secado primario, durante el cual se registraron las temperaturas internas de las muestras congeladas. El ciclo de secado primario incluía (a) mantener las muestras durante 10 minutos a -50°C y 6,67 Pa (50 mTorr), después (b) aumentar la temperatura a una velocidad de 1°C/min hasta -40°C manteniendo 6,67 Pa (50 mTorr), después (c) mantener las muestras durante 60 minutos a -40°C y 6,67

- Pa (50 mTorr), después (d) aumentar la temperatura a una velocidad de 0,5°C/min manteniendo 6,67 Pa (50 mTorr), y después (e) mantener las muestras durante 40 horas a -5°C y 6,67 Pa (50 mTorr); y
- 5 6. después siguió un secado secundario, que incluía aumentar la temperatura a una velocidad de 0,5°C/min hasta 35°C y 13,3 Pa (100 mTorr), y después mantener las muestras durante 7 horas a 35°C y 13,3 Pa (100 mTorr).

10 La Figura 10 muestra el perfil de temperaturas medias de producto de las muestras congeladas con intersticio en el ejemplo 1 y el ejemplo 2. Los dos perfiles indican que cuando la temperatura de estante aumenta a -5°C desde -25 °C, la velocidad de secado es mayor. Esto indica que el coeficiente de transferencia de calor desde el estante inferior a los viales sobre la bandeja con intersticio se puede acelerar fácilmente aumentando la temperatura del estante. El nuevo coeficiente de transferencia de calor de la bandeja con intersticio, K_s , se puede determinar y se puede obtener rápidamente un ciclo optimizado, equilibrando tanto la temperatura de estante óptima como la presión en la cámara.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de liofilización, que comprende:
una cámara de liofilización que contiene al menos un disipador de calor (101) que comprende una superficie de disipador de calor (102) en comunicación térmica con un refrigerante (103);
5 estando dispuesta una bandeja (110) que proporciona una superficie de bandeja (107) encima de todas y cada una de las superficies de disipador de calor y estando dispuesto un aislante térmico (108) entre todas y cada una de las superficies de disipador de calor y la bandeja, de modo que los recipientes que contienen una solución líquida a liofilizar están soportados por la(s) superficie(s) de bandeja y no pueden estar dispuestos sobre el o los disipadores de calor ni en conductividad térmica
10 directa con los mismos.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el disipador de calor o cada disipador de calor (101) comprende un conducto de refrigerante (104) en comunicación térmica con la superficie de disipador térmico (102).
3. Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado porque el disipador de calor o cada disipador de calor (101) comprende además un medio disipador de calor (105) dispuesto entre el conducto de refrigerante (104) y la superficie de disipador de calor (102).
4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la superficie de disipador de calor o cada superficie de disipador de calor (102) está separada de la superficie de bandeja (107) asociada a la misma por una distancia fija superior a aproximadamente 0,5 mm.
- 20 5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un separador (111) dispuesto entre la superficie de disipador de calor o cada superficie de disipador de calor y la superficie de bandeja (107) asociada a la misma.
6. Dispositivo según la reivindicación 5, caracterizado porque el separador o cada separador (111) soporta la bandeja (110) a la que está asociado.
- 25 7. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el aislante térmico o cada aislante térmico (108) porta la superficie de bandeja (107) a la que está asociado.
8. Método que comprende:
proporcionar un dispositivo de liofilización según la reivindicación 1;
30 cargar múltiples recipientes que contienen una solución líquida que comprende un soluto y un disolvente sobre una superficie de bandeja, teniendo la solución líquida una superficie superior y una superficie inferior; y
disminuir la temperatura del o de los disipadores de calor, y por ello la temperatura ambiente en la cámara de liofilización que contiene los recipientes, hasta una temperatura suficiente para congelar la solución líquida desde las superficies superior e inferior aproximadamente a la misma velocidad y
35 formar una solución congelada.
9. Método según la reivindicación 8, que además incluye reducir la presión ambiente en la cámara para liofilizar la solución congelada.
10. Método según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque los recipientes (106) son viales.
- 40 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque la cámara de liofilización incluye al menos dos disipadores de calor (101) paralelos y el método incluye además cargar los recipientes (106) que contienen la solución líquida sobre la superficie de bandeja (107) dentro de la cámara de liofilización entre los dos disipadores de calor paralelos.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque el dispositivo de liofilización es como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.
- 45

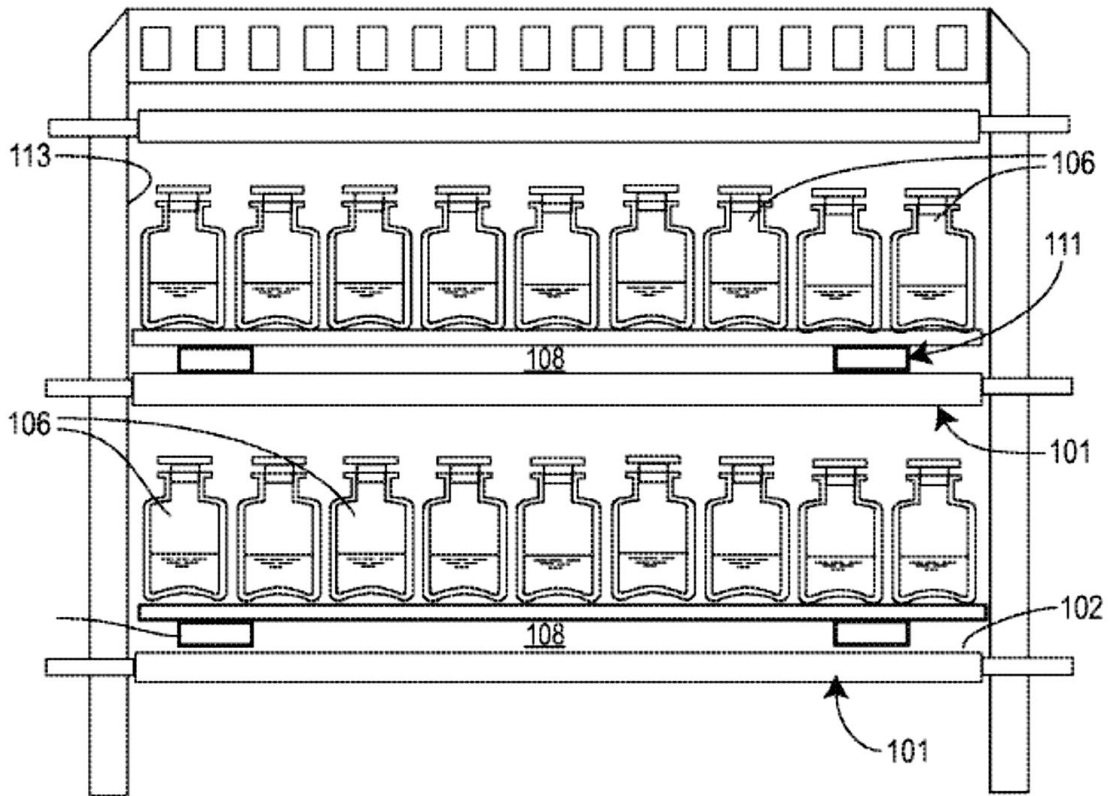


FIG. 1

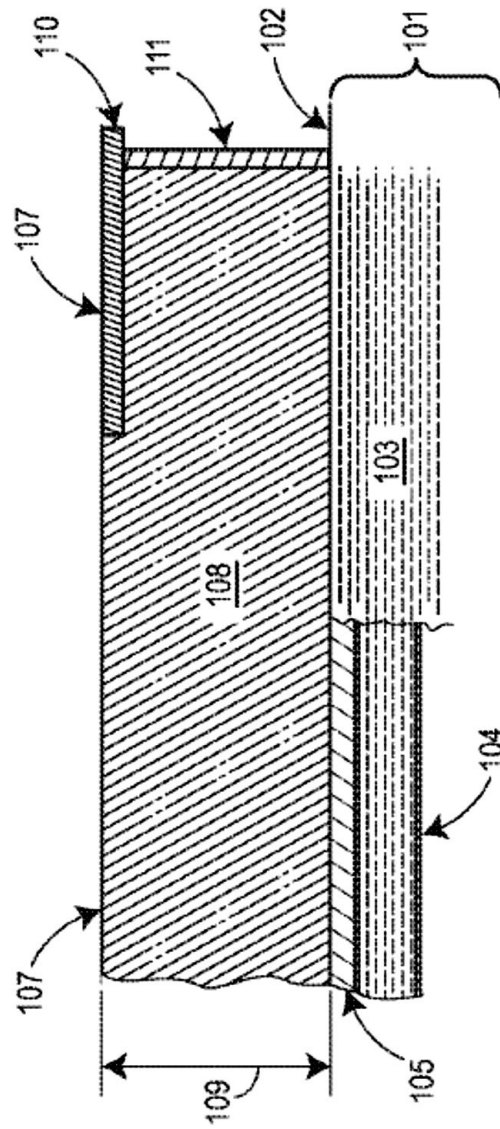


FIG. 2

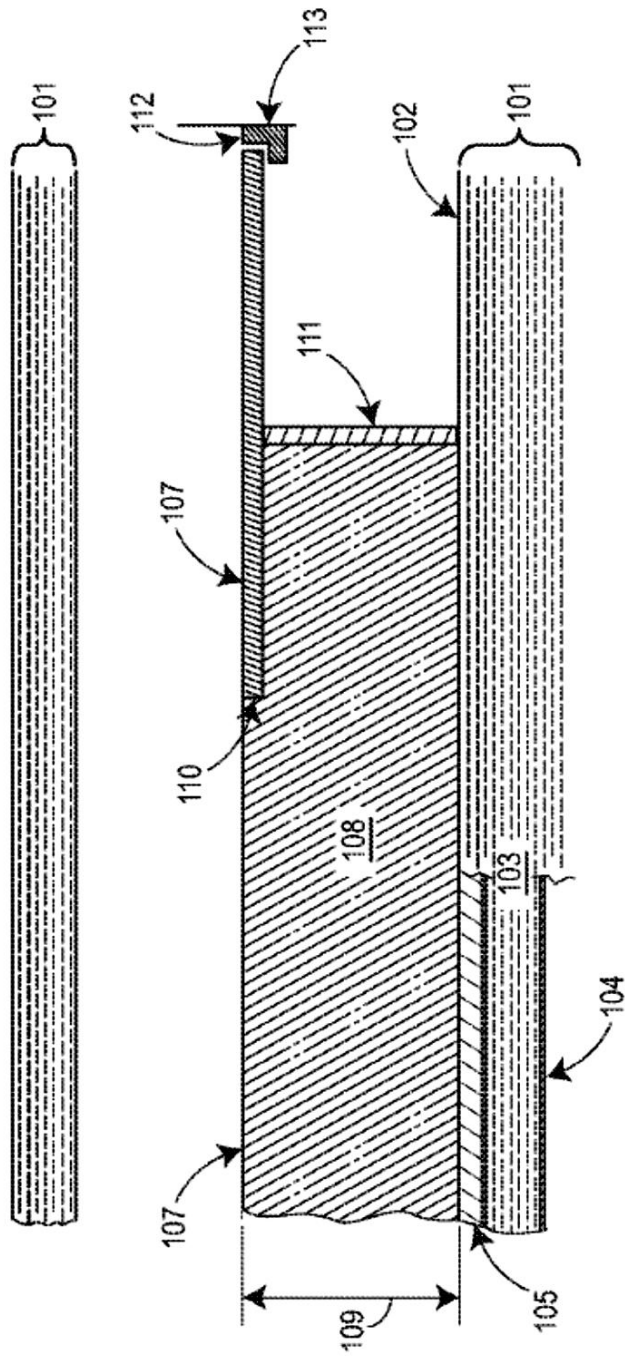


FIG. 3

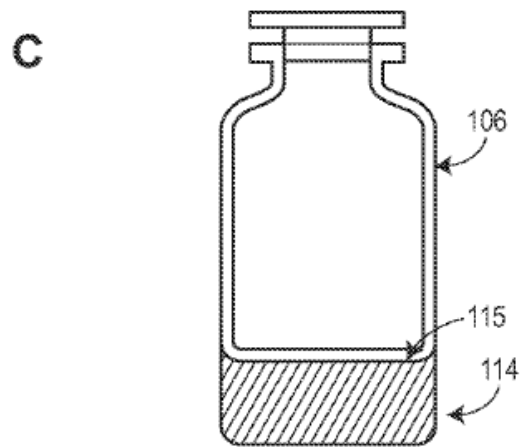
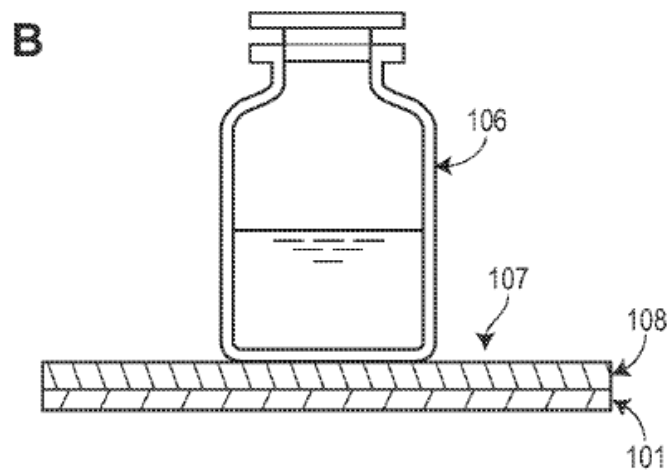
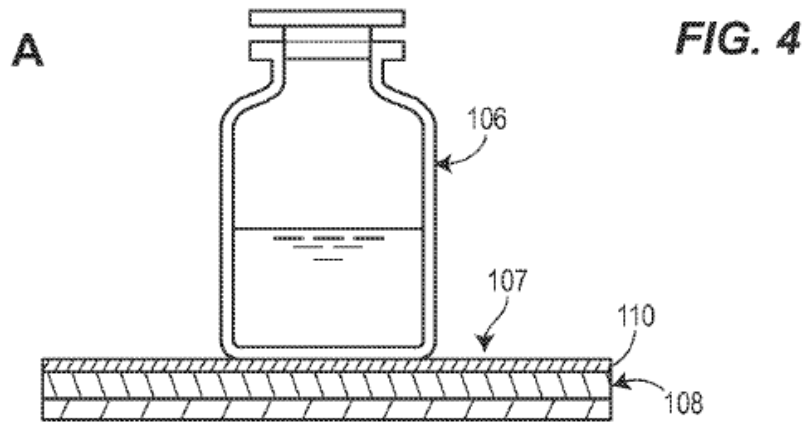


FIG. 5

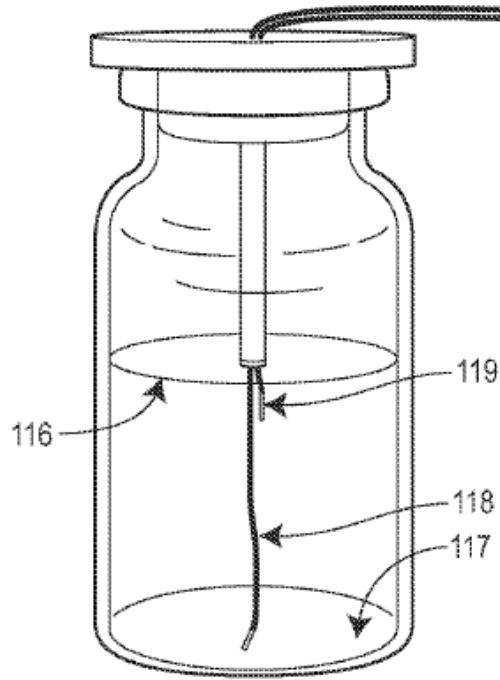


FIG. 6

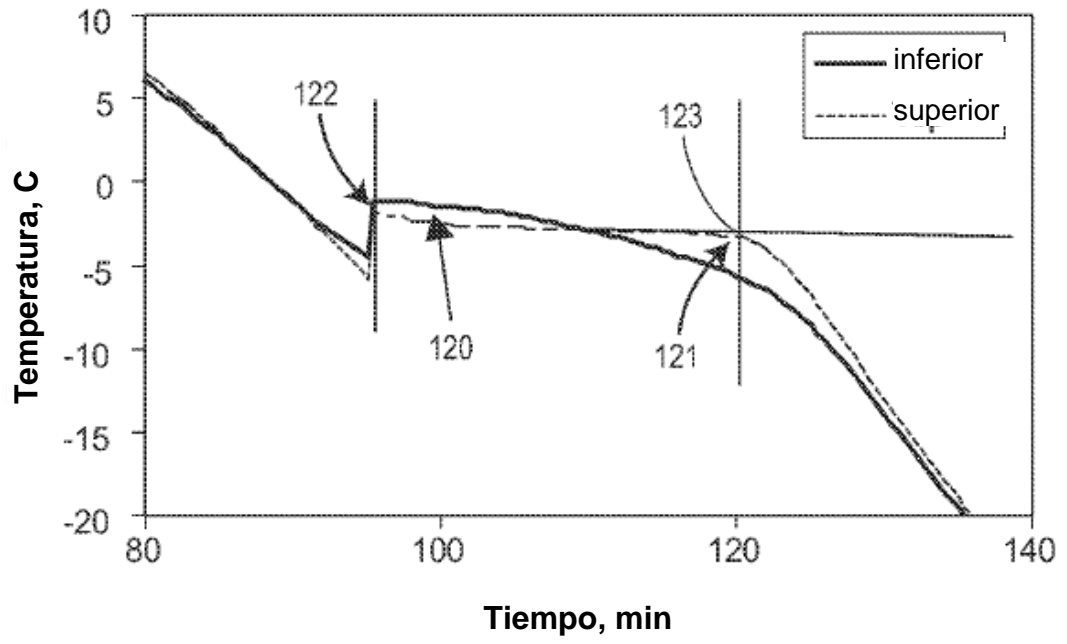
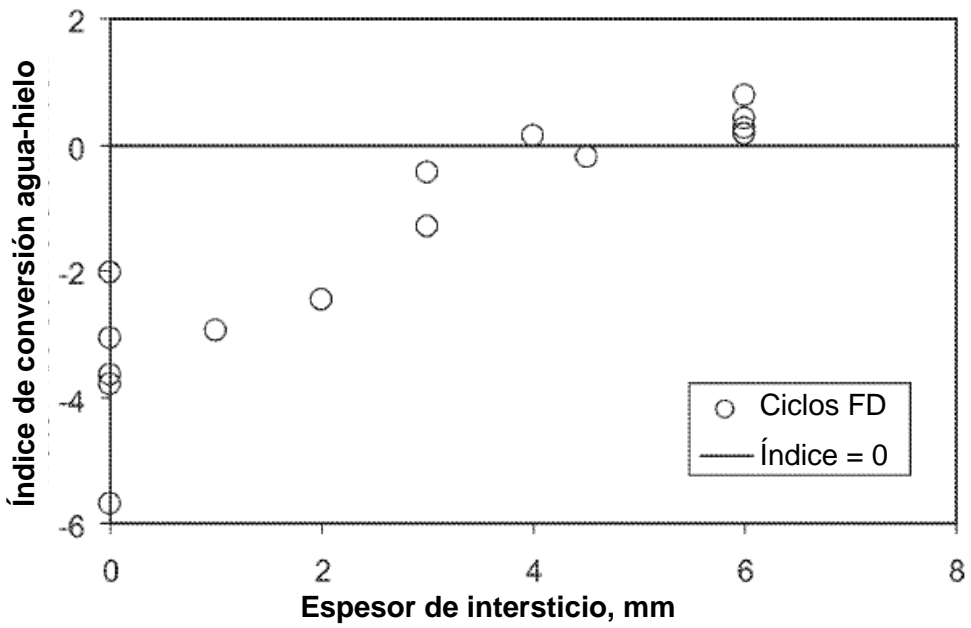


FIG. 7A



FIG. 7B



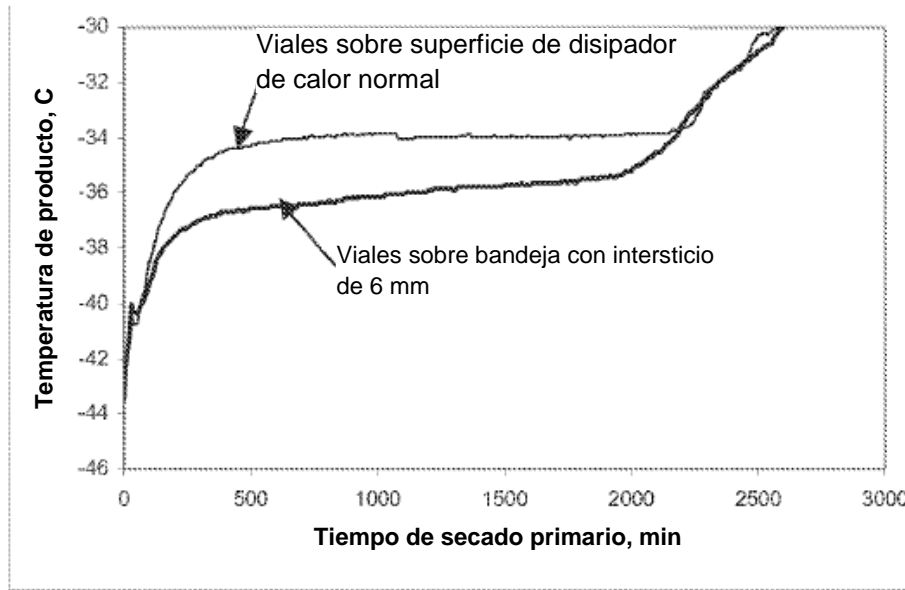


FIG. 8

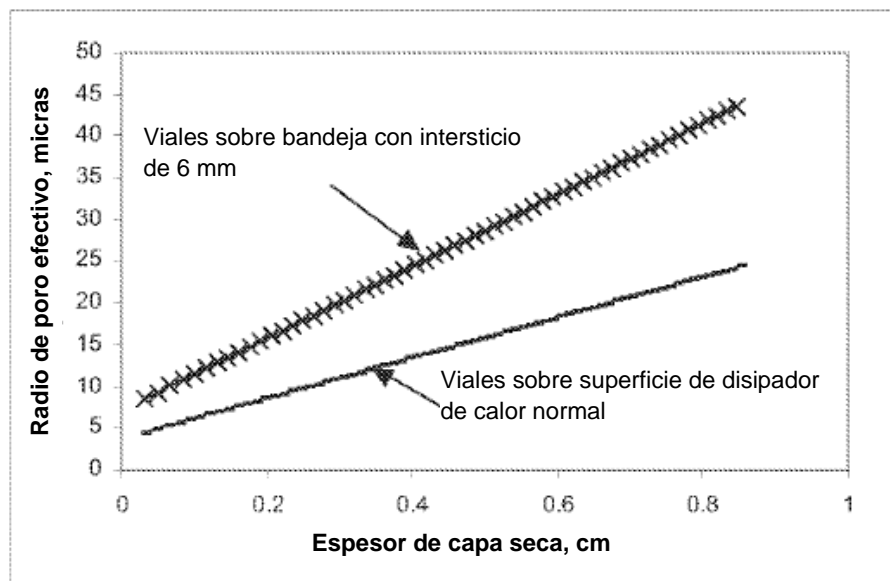


Fig. 9

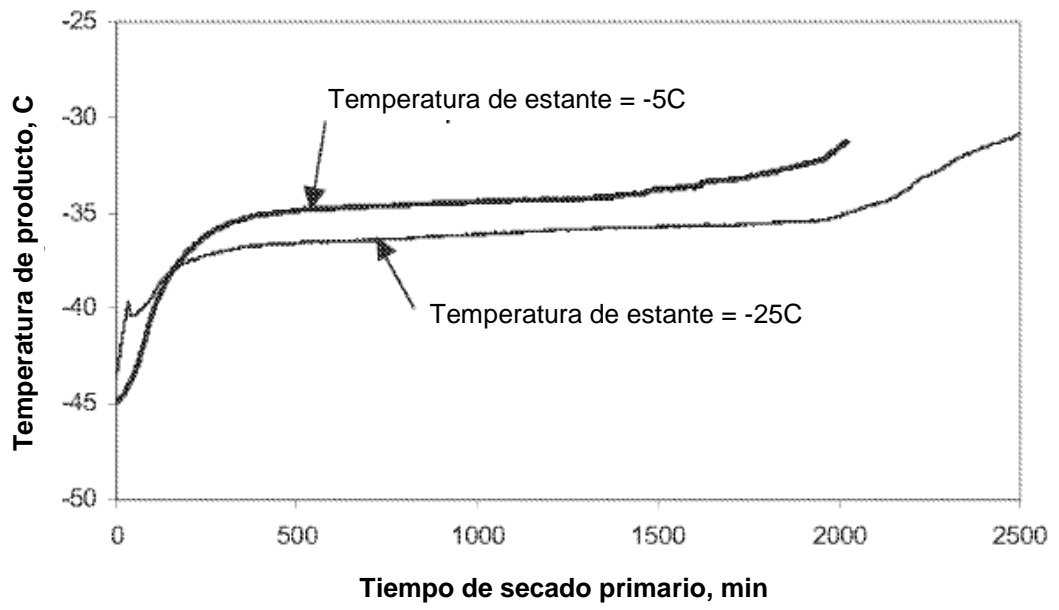


Fig. 10