(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 639 731**

(51) Int. Cl.:
F26B 5/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2011** **E 11170465 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2498035**

(54) Título: **Método de liofilización y liofilizador correspondiente**

(30) Prioridad:

11.03.2011 US 201113045639

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

(73) Titular/es:

LINDE AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Klosterhofstrasse 1
80331 München, DE

(72) Inventor/es:

CHAKRAVARTY, PRERONA y
LEE, RON C.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 639 731 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

Método de liofilización y liofilizador correspondiente

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para formar una niebla de núcleos hielo en un liofilizador y a un liofilizador correspondiente.

Antecedentes de la presente invención; técnica anterior

La variabilidad intervial en la congelación puede ser un problema ampliado significativo en la liofilización farmacéutica debido a que un procedimiento de congelación optimizado en el laboratorio no se puede transferir exactamente a una escala de fabricación, donde el aire está virtualmente libre de impurezas en partículas.

Esta variabilidad resulta debido a la sobre-refrigeración de agua en entornos muy limpios, que puede causar que el agua permanezca como líquido, incluso a temperaturas tan bajas como -40ºC. Por lo tanto, un vial lleno con producto acuoso que es refrigerado en una atmósfera libre de partículas se puede congelar en cualquier lugar entre aproximadamente 0ºC y -40ºC.

Un sistema de liofilización farmacéutica típico implica la congelación y posterior liofilización de cientos a moles de viales pequeños que contienen el producto típicamente de base acuosa a procesar. Debido a los entornos de producción extremadamente limpios, todos o casi todos los viales podrían estar sometidos a sobre-refrigeración y cada uno congelarse a diferentes temperaturas por debajo de 0ºC.

Los viales que se congelan a temperaturas más altas tienen estructuras preferidas de hielo y tiempo de secado primario más corto comparado con viales que se congelan a temperaturas más bajas. Por lo tanto, la optimización del tiempo del ciclo es muy difícil debido a que es difícil controlar o eliminar la incertidumbre a temperaturas de congelación de vial a vial y la falta posterior de comportamiento de secado común.

Una manera de reducir la sobre-refrigeración y/o de provocar que todos los viales sobre-refrigerados se congelen al mismo tiempo consiste en inducir la congelación introduciendo núcleos de hielo en la solución sobre-refrigerada. La presencia de núcleos de hielo proporciona un sustrato adecuado e inicial para que el agua sobre-refrigerada cristalice y se congele en hielo.

Si todos los viales refrigerados a la misma temperatura son sometidos a tal sustrato de congelación aproximadamente a la misma temperatura, entonces todos los viales de congelarán en ese tiempo. Esto a su vez eliminará la variabilidad de vial-a-vial que resulta de viales que se congelan a diferentes grados de sobre-refrigeración y conduce a control mejorado del producto y del proceso.

La estabilidad y el tamaño de los núcleos de hielo se consideran factores críticos en inducir la congelación de en viales por dos razones. Primero, los núcleos de hielo formados deben permanecer en el estado sólido y no disiparse, sublimarse o fundirse antes de que puedan realizar su camino en los viales y dentro de la solución. Segundo, los núcleos deben superar y penetrar la región de la superficie dentro del vial y causar la perturbación necesaria para inducir la congelación de la solución sobre-refrigerada.

Se prefieren partículas de nucleación de hielo más grandes, para que puedan perturbar la solución para causar la orientación estructural necesaria para la cristalización o actuar como un sustrato para que la solución sobre-refrigerada se congele, en oposición a que permanezca suspenda por encima de la superficie de la solución.

La generación de cristales de hielo de tamaño preferido requiere una compresión de la microfísica implicada. Por naturaleza, los cristales de nieve cuando están sobre-refrigerados forman gotitas de agua congeladas sobre partículas de polvo suspendidas que sirven como núcleos de congelación. Una vez que se forma un cristal de huelo, su crecimiento o decaimiento dependerá de las condiciones de humedad alrededor del mismo. La fuerza de impulsión para el crecimiento del cristal de hielo es la sobre-saturación, que es una función de la temperatura del hielo.

Puesto que la presión del vapor de agua saturado del hielo es más baja que la del agua sobre-refrigerada a la misma temperatura, el vapor de agua se sobre-satura con respecto al hielo, causando que los cristales crezcan a costa de otras gotitas de agua a través de deposición de vapor (el proceso de Bergeron). Los cristales pueden crecer también por colisión con gotitas de agua sobre-refrigeradas que se congelan posteriormente.

Dependiendo del grado de sobre-saturación y temperatura, se pueden desarrollar cristales de diferente tamaño y geometrías y esto ha sido soportado por varios estudios, tales como

- "The Physics of Snow Crystals", Kenneth G. Libbrecht, 2005 Rep. Prog. Phys. 68, o
- "Microphysics of Clouds and Precipitation", Capítulo 2, Volumen 17, 2006 Springer.

Si esta fuerza de impulsión no es suficientemente alta, los cristales de hielo se pueden sublimar en vapor o fundirse en agua líquida antes de alcanzar un tamaño crítico.

Con respecto a los antecedentes tecnológicos de la presente invención se hace referencia al estudio "Heat and Mass Transfer Scale-up Issues during Freeze Drying: II. Control and Characterization of the Degree of Supercooling" de Shailaja Rambhatla, Roee Ramot, Chandan Bhugra, y Michael J. Pikal; AAPS PHARMSCITECH, vol. 5, no. 4, 1 Diciembre 2004, páginas 54 a 62, ISSN 1530-9932, que se pueden descargar bajo http://dx.doi.org/10.1208/pt050458.

En este estudio, se describe el efecto de la temperatura de nucleación del hielo sobre el proceso de secado primario utilizando técnica de niebla de hielo para nucleación controlada en la temperatura.

La referencia WO 2011/034980 A1 (que es un documento conforme al Art. 54 (3) EPC) describe la alimentación de un fluido criogénico tal como nitrógeno líquido a través de un dispositivo Venturi para formar una niebla de hielo que se distribuirá uniformemente a través de la cámara y en viales que están presentes en bandejas en la cámara.

Descripción de la presente invención: objeto, solución, ventajas

Partiendo de los inconvenientes y desventajas como se han descrito anteriormente y teniendo en cuenta la técnica anterior como se ha descrito, un objeto de la presenta invención es solucionar estos inconvenientes y desventajas, es decir, proporcionar una niebla de núcleos de hielo que tienen un tamaño definido y/o preferido.

Este objeto se consigue por un método que comprende las características de la reivindicación 1 así como por un liofilizador que comprende las características de la reivindicación 14. Las formas de realización ventajosas y las mejoras convenientes de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes respectivas.

Más particularmente, la presente invención proporciona un método para producir una niebla de núcleos de hielo en o dentro de un liofilizador de la presente invención por introducción controlada de un fluido criogénico y una corriente de gas húmedo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para producir una niebla de núcleos de hielo que comprende introducir un fluido criogénico y una corriente de gas húmedo en un liofilizador de la presente invención.

En el método de la presente invención, los núcleos de hielo son estables debido a la introducción controlada del fluido criogénico y la corriente de gas húmedo. Esto da como resultado núcleos de hielo que son de un tamaño definido y/o preferido para introducir en los viales. El liofilizador donde se realiza la presente invención contiene viales que contienen contenido que debe congelarse.

El fluido criogénico está contenido dentro de un gas portador. El fluido criogénico se selecciona del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, aire y argón. El gas portador puede ser el mismo o diferente del fluido criogénico.

La corriente de gas húmedo comprende vapor de agua en nitrógeno. La corriente de gas húmedo se puede seleccionar también del grupo que consta de inyección de vapor en nitrógeno, rociado de nitrógeno en un baño de agua y pulverizado o atomizado de agua en una corriente de nitrógeno.

Cuando el fluido criogénico y la corriente de gas húmedo se introducen en el liofilizador, se crea una zona mixta.

En otra forma de realización de la presente invención, se describe un método de formación de una niebla de núcleos de hielo en un liofilizador que comprende las etapas de:

[a] introducir un gas portador húmero en el liofilizador, formando de esta manera una región de vapor de agua ;
[b] introducir un fluido criogénico en el liofilizador, contactando de esta manera con el gas portador húmedo y formando una región de niebla de hielo rodeada por la región de vapor de agua, donde la región de niebla de hielo contiene núcleos de hielo;
[c] introducir un gas portador húmedo en el liofilizador, formando de esta manera una segunda región de vapor de agua y la región de vapor de agua y la región de niebla de hielo se mezclan para formar una región de crecimiento mixta; y
[d] introducir un fluido criogénico en el liofilizador, contactado de esta manera con la segunda región de vapor de agua para producir una segunda región de niebla de hielo dentro de la segunda región de vapor de agua y la región de crecimiento mixto.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la presente invención, el liofilizador comprende al menos un medio para introducir material y al menos un medio para purgar material.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la presente invención, el liofilizador contiene placas frías y viales sobre las placas frías.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención se crea una zona de mezcla en la entrada del liofilizador.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la región de niebla de hielo contiene núcleos de hielo.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la presente invención, el fluido criogénico está seleccionado del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, aire y argón.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la presente invención, la corriente de vapor húmedo comprende vapor de agua en nitrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la corriente de gas húmedo se selecciona del grupo que consta de inyección de vapor en nitrógeno, rociado de nitrógeno en un baño de agua y pulverizado o atomizado de agua en una corriente de nitrógeno.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, los núcleos de hielo crecen en tamaño en la región de crecimiento mixto.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la presente invención, la segunda región de niebla de hielo contiene núcleos de hielo generados nuevos.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la presente invención, los núcleos de hielo generados nuevos son dispersados de manera uniforme en la segunda región de niebla de hielo.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la presente invención, el liofilizador, en particular al menos una cámara de congelación del liofilizador, es presurizada para asistir en la introducción de los núcleos de hielo en los viales.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, el fluido criogénico está a una temperatura de -20ºC a -180ºC.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la presente invención, el gas portador está a una temperatura a ambiente a -70ºC.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la presente invención, se repiten las etapas anteriores [c] y [d].

Con más detalle, el liofilizador en el que se emplea la presente invención comprende al menos un medio para introducir material y al menos un medio para purgar material. El liofilizador puede contener placas frías y los viales que contienen el material a liofilizar contenidas allí.

Se crea una zona de mezcla en la entrada del liofilizador. Los núcleos de hielo que son generados en la niebla de hielo en la etapa [a] crecerán en tamaño en la región de crecimiento mixto de la etapa [c]. Los núcleos de hielo generador nuevos estarán presentan en la segunda región de niebla de hielo; estos núcleos de hielo generador nuevos se dispersarán uniformemente en la segunda región de niebla de hielo.

En la presente invención, el núcleo de hielo es generado directamente a partir de vapor, tal como vapor de agua sin estado líquido intermedio. Sin gotitas y sin núcleos de condensación, el paso de moléculas de vapor a una disposición ordenada de cristal requerirá velocidades de ultra-rápidas de congelación y una masa de vapor crítica necesaria para facilitar esta disposición molecular. De esta manera es necesario controlar la humedad relativa del gas, las velocidades de enfriamiento y las temperaturas finales para crear condiciones para nucleación de hielo directamente desde vapor.

Una vez que se ha creado un cristal de hielo a través de enfriamiento ultra-rápido de vapor, el entorno que rodea el cristal de hielo se volverá extremadamente seco debido a la congelación de todos los vapores disponibles. Esto podría causa, por consiguiente que el hielo se sublimase o se fundiese para mantener la presión parcial de equilibrio a medida que la corriente se calienta en el liofilizador.

Para prevenir esto, el vapor de agua enfriado o calentado a la temperatura preferida debe rellenarse constantemente para que se mantenga la fuerza de impulsión para supervivencia y crecimiento del cristal de hielo. La presente

invención trata de abordar este problema generando núcleos de hielo estables directamente desde vapor y particularmente para limpiar y esterilizar extremadamente procesos de liofilización.

El fluido de enfriamiento criogénico y el gas portador pueden ser un fluido seleccionado del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, aire, argón u otro fluido que puede actuar o bien como fluido de enfriamiento o gas portador. Para fines de la presente invención, el fluido de enfriamiento y el gas portador pueden ser iguales o diferentes.

El fluido de enfriamiento y gas portador puede introducirse en la cámara de liofilización a una variedad de temperaturas, presiones y niveles de humedad. Para enfriar gras se prefieren temperaturas en el rango de -20ºC a -180ºC y para gas portador el rango de temperaturas está con preferencia entre temperatura ambienta hasta -70ºC.

Rango preferido para presión es desde 0,1 bar a 2 bares, y para humedad desde cincuenta por ciento hasta cien por ciento.

El fluido de enfriamiento, el gas portador, el vapor y cualquier fluido introducido en la cámara de liofilización se pueden procesar adecuadamente antes de la introducción por medios tales como filtración para producir fluidos estériles. Estos vapores se pueden inyectar también en la cámara de liofilización a una variedad de puntos de inyección.

La corriente de gas húmedo, tal como vapor de agua en nitrógeno se puede formar por una variedad de técnicas conocidas y en un rango amplio de temperaturas. Varias corrientes de gas húmedo se seleccionan del grupo que consta de inyección de vapor en nitrógeno, rociado de nitrógeno en un baño de agua y pulverización o atomización de agua en una corriente de nitrógeno.

Los cristales de hielo de nucleación se pueden formar a partir de cualquier vapor condensable adecuado, incluyendo agua u otros gases. El vapor condensable se puede introducir en la cámara de liofilización por una variedad de medios incluyendo vapor.

La presión del proceso de enfriamiento y/o la etapa de hielo de nucleación se pueden variar para conseguir el entorno adecuado para congelar durante la aplicación.

Los productos que se pueden liofilizar por los métodos de la presente invención pueden ser de cualquier tipo que son liofilizados y pueden estar contenidos en cualquier configuración dentro de la cámara de enfriamiento, incluyendo viales, bandejas u otros tipos o combinaciones de viales.

En una forma de realización de la presente invención, el liofilizador, que está previsto para realizar el método como se ha descrito anteriormente, comprende

- al menos una cámara de congelación o cámara de liofilización,
- al menos una placa fría,
- al menos un vial sobre la placa fría
- al menos un medio para introducir material,
- al menos un medio para purgar material.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa del liofilizador,

- el medio para la introducción de material comprende
  - -- al menos un tubo que está asignado al liofilizador, en particular a la cámara de congelación o a la cámara de liofilización,
  - -- al menos una primera línea que conecta el tubo con al menos una primera válvula de entrada o válvula de introducción, y
  - -- al menos una segunda línea que conecta el tubo con al menos una segunda válvula de entrada o válvula de introducción, y/o
- los medios para purgar material comprenden al menos una línea que conecta al menos una válvula de purga con el liofilizador, en particular con la cámara de congelación o con la cámara de liofilización.

La presente invención se refiere finalmente al uso de un método como se ha descrito anteriormente y/o de un liofilizador como se ha descrito anteriormente para formar una niebla de núcleos de hielo.

Breve descripción de los dibujos

Como ya se ha descrito anteriormente, existen varias opciones para incorporar así como para mejorar las enseñanzas de la presente invención de una manera ventajosa. Con esta finalidad, se hace referencia a las reivindicaciones, respectivamente, dependientes de la reivindicación 1 y de la reivindicación 14; otras mejoras, características y ventajas de la presente invención se explican a continuación con más detalle con referencia a la

forma de realización preferida por medio de un ejemplo no limitativo y a los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 es una ilustración esquemática de una forma de realización ejemplar de una primera etapa del método de la presente invención, a saber, de la introducción de vapor de agua en una forma de realización ejemplar de un liofilizador de acuerdo con la presente invención, trabajando este liofilizador de acuerdo con el método de la presente invención.

La figura 2 es una ilustración esquemática de una forma de realización ejemplar de una segunda etapa del método de la presente invención, a saber, que muestra una región de niebla de hielo y una región de vapor de agua en el liofilizador de la figura 1.

La figura 3 es una ilustración esquemática de una forma de realización ejemplar de una tercera etapa del método de la presente invención, a saber, que muestra una región de vapor de agua y una región de crecimiento mixto en el liofilizador de la figura 1; y

La figura 4 es una ilustración esquemática de una forma de realización ejemplar de una cuarta etapa o etapa siguiente del método de la presente invención, a saber, que muestra una región de niebla de hielo, una región de vapor de agua y una región de crecimiento mixto que entra en el liofilizador de la figura 1.

En los dibujos, el equipo está rotulado con los mismos números de referencia a través de toda la descripción de las figuras 1 a 4.

Descripción detallada de los dibujos; mejor modo de realización de la presente invención

Básicamente, las figuras 1 a 4 se refieren a una forma de realización ejemplar de un método de liofilización, en particular para producir una niebla de núcleos de hielo introduciendo un fluido criogénico y una corriente de gas húmedo en una forma de realización ejemplar de un liofilizador A que trabaja de acuerdo con este método de la presente invención. El fluido criogénico y la corriente de gas húmedo forman núcleos de hielo que tienen un tamaño definido y/o preferido para introducción en viales contenidos en el liofilizador A.

Más particularmente, el método mencionado de acuerdo con la presente invención proporciona la generación de una dispersión estable de cristales de hielo de nucleación que tienen un tamaño para inducir nucleación durante la liofilización. Los cristales de hielo se forman utilizando el fluido criogénico y el gas portador saturado con vapor, tal como vapor de agua. Se utiliza un método de inyección secuencial para facilitar el crecimiento de cristales de hielo más grandes para mejor rendimiento de nucleación durante la liofilización.

Las figuras 1 a 4 ilustran este método de la presente invención en un liofilizador A de la presente invención. Los viales que contienen el producto a liofilizar están colocados sobre placas frías B dentro de la cámara de enfriamiento. La fase inicial del proceso de enfriamiento se realiza generalmente a presión atmosférica y los viales son enfriados generalmente hasta una temperatura adecuada en o por debajo de temperatura máxima de punto de congelación, que es típicamente 0ºC.

Existen dos válvulas de entrada o válvulas de introducción V1 y V2 a la cámara de congelación A, con

- la primera válvula V1 para inyectar el fluido de enfriamiento criogénico, tal como gas nitrógeno, y
- la segunda válvula V2 para inyectar gas portador de vapor de agua, tal como gas nitrógeno húmedo. La válvula V3 es una válvula de purga para mantener la presión atmosférica preferida dentro de la cámara.

Se pueden emplear otros métodos para controlar el flujo de gas de enfriamiento, tal como el flujo de movimiento proporcionado por un eyector o un soplante.

Se crea una zona de mezcla en o antes de la entrada de la cámara de enfriamiento A para facilitar la transferencia de calor y de masa entre las dos corrientes. La temperatura y la humedad de la corriente portadora, la temperatura del fluido de enfriamiento y la temperatura de la congelación se ajustan a valores deseados por el uso de lógica de control apropiada.

Para gas de enfriamiento, las temperaturas están con preferencia en el rango de -20ºC a -180ºC y para gas portador el rango de temperatura está con preferencia entre temperatura ambiento hasta -70ºC. El rango preferido para presiones es de 0,1 bar a 2 bares, y para humedad el rango es de cincuenta por ciento hasta cien por ciento. La generación de la niebla de hielo estable se realiza entonces por la siguiente secuencia de etapas 1 a 4:

En la etapa 1, como se muestra en la figura 1, una cámara de liofilización A contiene placas frías B, donde están colocados viales que contienen el producto a liofilizar. La válvula V2 se abre se abre mientras la válvula V1 está cerrada, de manera que no entra fluido criogénico en el tubo 4 a través de la línea 1 y se introduce gas portador húmedo relativamente caliente a través de la línea 2 y el tubo 4 durante un periodo de tiempo t1 en el liofilizador A

para formar una región de vapor de agua C. La válvula V3 se puede abrir y cerrar para mantener la presión apropiada en la cámara del liofilizador A.

En la etapa 2, como se muestra en la figura 2, se abre la válvula V1 y se mantiene abierta la válvula V2. El fluido criogénico es alimentado a través de la línea 1 al tubo 4 y entra en contacto con el gas húmedo alimentado a través de la línea 2 al tubo 4. La combinación entra en la cámara del liofilizador A y enfría el vapor de agua y genera una dispersión uniforme de núcleos de hielo pequeños.

Se permite realizar esto durante el tiempo t2 y al final del tiempo t2, se ha creado una región de niebla de hielo D que contiene núcleos de hielo generador nuevos. Esta región de niebla de hielo D está rodeada por la región de vapor de agua G que se ha formado en la etapa 1.

La figura 3 muestra la siguiente etapa en el método. La etapa 3 comienza con la válvula V1 cerrada y la válvula V2 mantenida abierta, de manera que sólo entra gas húmedo en la cámara A a través de la línea 2 y el tubo 4 durante un tiempo t3. Esto resulta en la formación de una nueva región de vapor de agua F. La región de niebla de hielo D de la etapa 2 se mezcla naturalmente en la región de vapor de agua G para formar una región de crecimiento mixta E.

La región de crecimiento mixta E es donde se mezclan los núcleos de hielo pequeños con el vapor de agua no congelado en la región de vapor de agua inicial y tiene lugar el crecimiento de los núcleos de hielo, como se ha descrito anteriormente.

En la etapa 4, que se ilustra en la figura 4, se abre la válvula V1 mientras la válvula V2 permanece abierta. El fluido criogénico es alimentado a través de la línea 1 al tubo 4 y entra en contacto con el gas húmedo a través de la línea 2, donde se congela el vapor de agua y genera una dispersión uniforme de núcleos de hielo pequeños.

Esto permite continuar durante el tiempo t4 y al final de t4, se ha creado una segunda región de niebla de hielo H que contiene núcleos de hielo generados nuevos. La región de vapor de agua I y la región de crecimiento mixto J han sido expandidas hacia fuera dentro de la cámara de liofilización A a través de la acción de crear la región de niebla de hielo H.

Una vez que se han conseguido el tamaño y concentración de núcleos de hielo y se han distribuidos dentro de la niebla de hielo, se puede facilitar la introducción de los núcleos dentro de los viales presurizando la cámara A forzando el gas que contiene los cristales de hielo del tamaño definido y/o preferido en cada vial sobre las placas frías B.

La presurización sería producida típicamente cerrando la válvula V3 y dejando una cualquiera o ambas válvulas V1 y V2 abiertas. Los parámetros físicos, tales como la temperatura de las corrientes a través de V1 y V2 y la cámara de congelación, los niveles de humedad para producir el grado necesario de sobre saturación, los tiempos t1, t2, t3 y t4 dependerán de las propiedades de los cristales de hielo consideradas óptimas para el componente particular a liofilizar.

La secuencia de crear la región de crecimiento mixto seguida por la región de niebla de hielo se puede repetir las veces necesarias para generar la densidad deseada de núcleos de hielo de tamaño preferido dentro de la cámara.

La configuración para mezclar el fluido de enfriamiento criogénico y el gas portador puede variar de la mostrada en las figuras 1 a 4. Se pueden emplear múltiples puntos de inyección y configuraciones de flujo alternativas para conseguir varias técnicas de mezcla de transferencia de calor y de masa. Se pueden emplear técnicas de inyección Venturi o de eyector para mejorar la formación, circulación y distribución de niebla de hielo.

Lista de signos de referencia

1	Línea, en particular primera línea, desde la primera válvula de entrada o válvula de introducción V1 en el tubo 4
2	Línea, en particular segunda línea, desde la segunda válvula de entrada o válvula de introducción V2 en el tubo 4
3	Línea desde el liofilizador A hasta la válvula de ventilación V3
4	Tubo en (dentro) del liofilizador A
A	Liofilizador, en particular cámara de congelación
B	Placa fría
C	Región de vapor de agua, en particular primera región de vapor de agua
D	Región de niebla de hielo
E	Región de crecimiento mixto
F	Nueva o segunda región de vapor de agua

G	Región de vapor de agua, en particular correspondiente a la región de vapor de agua C
H	Nueva o segunda región de niebla de hielo
I	Región de vapor de agua
J	Región de crecimiento mixto
V1	Primera válvula de entrada o válvula de introducción al liofilizador A
V2	Segunda válvula de entrada o válvula de introducción al liofilizador A
V3	Válvula de escape del liofilizador A

REIVINDICACIONES

1.- Un método para formar una niebla de núcleos de hielo en un liofilizador (A) que comprende las etapas de:

[a] introducir un gas portador húmero en dicho liofilizador (A), formando de esta manera una región de vapor de agua (C);
[b] introducir un fluido criogénico en dicho liofilizador (A), contactando de esta manera con el gas portador húmedo y formando una región de niebla de hielo (D) rodeada por dicha región de vapor de agua (G);
[c] introducir un gas portador húmedo en dicho liofilizador (A), formando de esta manera una segunda región de vapor de agua (F) y dicha región de vapor de agua (G) y la región de niebla de hielo (D) se mezclan para formar una región de crecimiento mixta (E); e
[d] introducir un fluido criogénico en dicho liofilizador (A), contactado de esta manera con dicha segunda región de vapor de agua (F) para producir una segunda región de niebla de hielo (H) dentro de dicha segunda región de vapor de agua (I) y la región de crecimiento mixto (J).

2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho liofilizador (A)
- comprende:
-- al menos un medio (1, V2; 2, V2; 4) para introducir el gas portador húmedo y el fluido criogénico y
--al menos un medio (3, V3) para purgar material, y/o
- contiene placas frías (B) y viales sobre dichas placas frías (A).

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que se crea una zona de mezcla en la entrada de dicho liofilizador (A).

4.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha región de niebla de hielo (D) contiene núcleos de hielo.

5.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho fluido criogénico se selecciona del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, aire y argón.

6.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha corriente de gas húmedo comprende vapor de agua en nitrógeno.

7.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha corriente de gas húmedo se selecciona del grupo que consta de inyección de vapor en nitrógeno, rociado de nitrógeno en un baño de agua y pulverización o atomización de agua en una corriente de nitrógeno.

8.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dichos núcleos de hielo crecen en tamaño en la región de crecimiento mixta (E).

9.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha segunda región de niebla de hielo (H) contiene núcleos de hielo generados nuevos, en particular siendo dispersados dichos núcleos de hielo generados nuevos uniformemente en dicha segunda región de niebla de hielo (H).

10.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho liofilizador (A), en particular al menos una cámara de congelación de dicho liofilizador (A), es presurizada para asistir en la introducción de dichos núcleos de hielo en dichos viales.

11.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho fluido criogénico está a una temperatura de -20ºC a -180ºC.

12.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho gas portador está a una temperatura de ambienta a -70ºC.

13.- El método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que se repiten las etapas [c] a [d].

14.- Un liofilizador (A) para realizar el método de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho liofilizador (A)
- al menos una cámara de congelación o cámara de liofilización,
- al menos una placa fría (B),
- al menos un vial sobre dicha placa fría (B),
- al menos un medio (1, V1; 2, V2; 4) para introducir el gas portador húmedo y el fluido criogénico, comprendiendo dicho medio (1, V1; 2, V2; 4) al menos un tubo (4) que está asignado al liofilizador (A), en particular a la cámara de congelación o a la cámara de liofilización, conectando al menos una primera línea (1) el tubo (4) con

al menos una primera válvula de entrada o válvula de introducción (V1) y al menos un segunda línea (2) que conecta el tubo (4) con al menos una válvula de entrada o válvula de introducción (V2), y

- al menos un medio (3, V3) para purgar material.

15.- El liofilizador de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho medio para purgar material comprende al menos una línea (3) que conecta al menos una válvula de purga (V3) con el liofilizador (A), en particular con la cámara de congelación o con la cámara de liofilización.

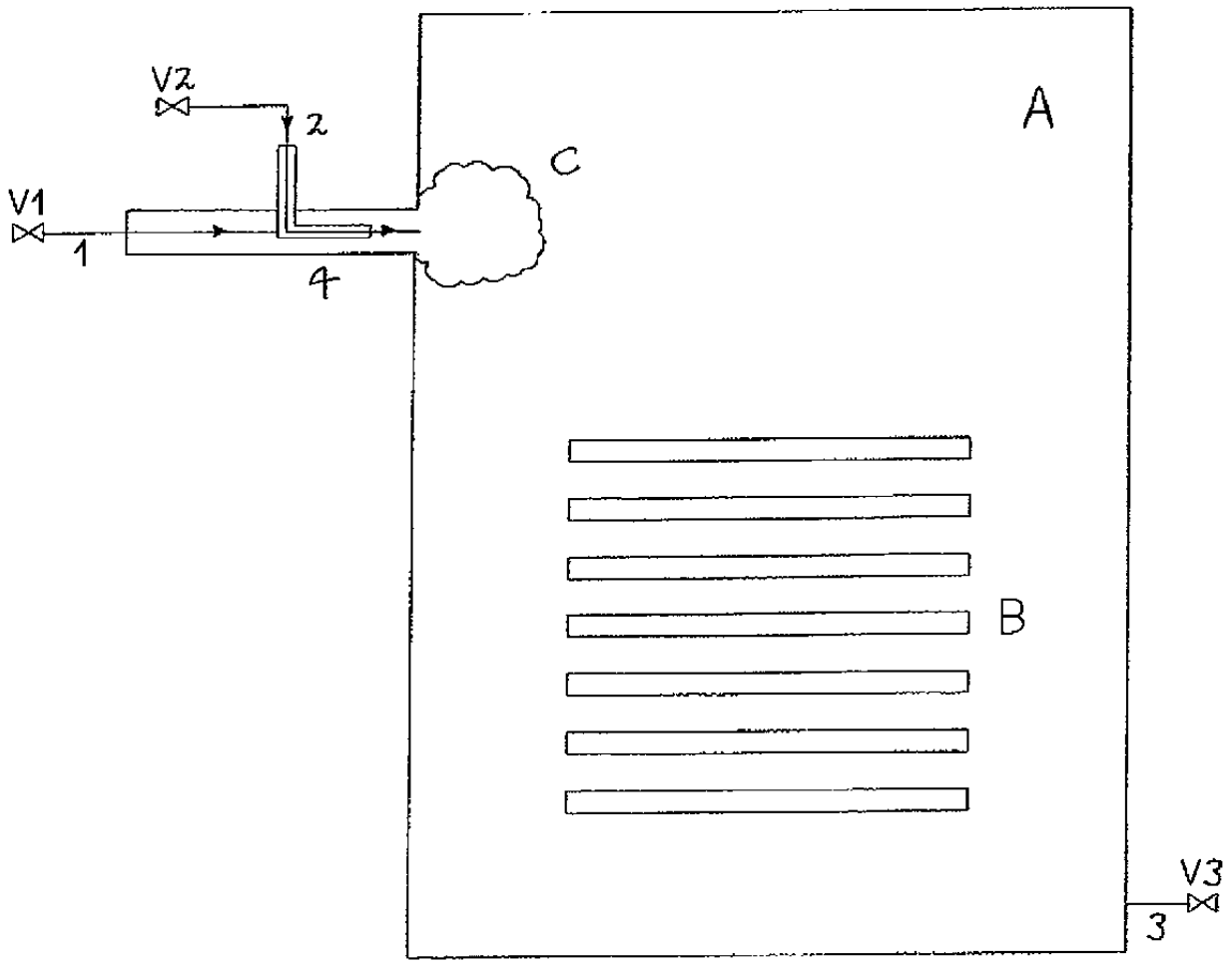

Fig. 1

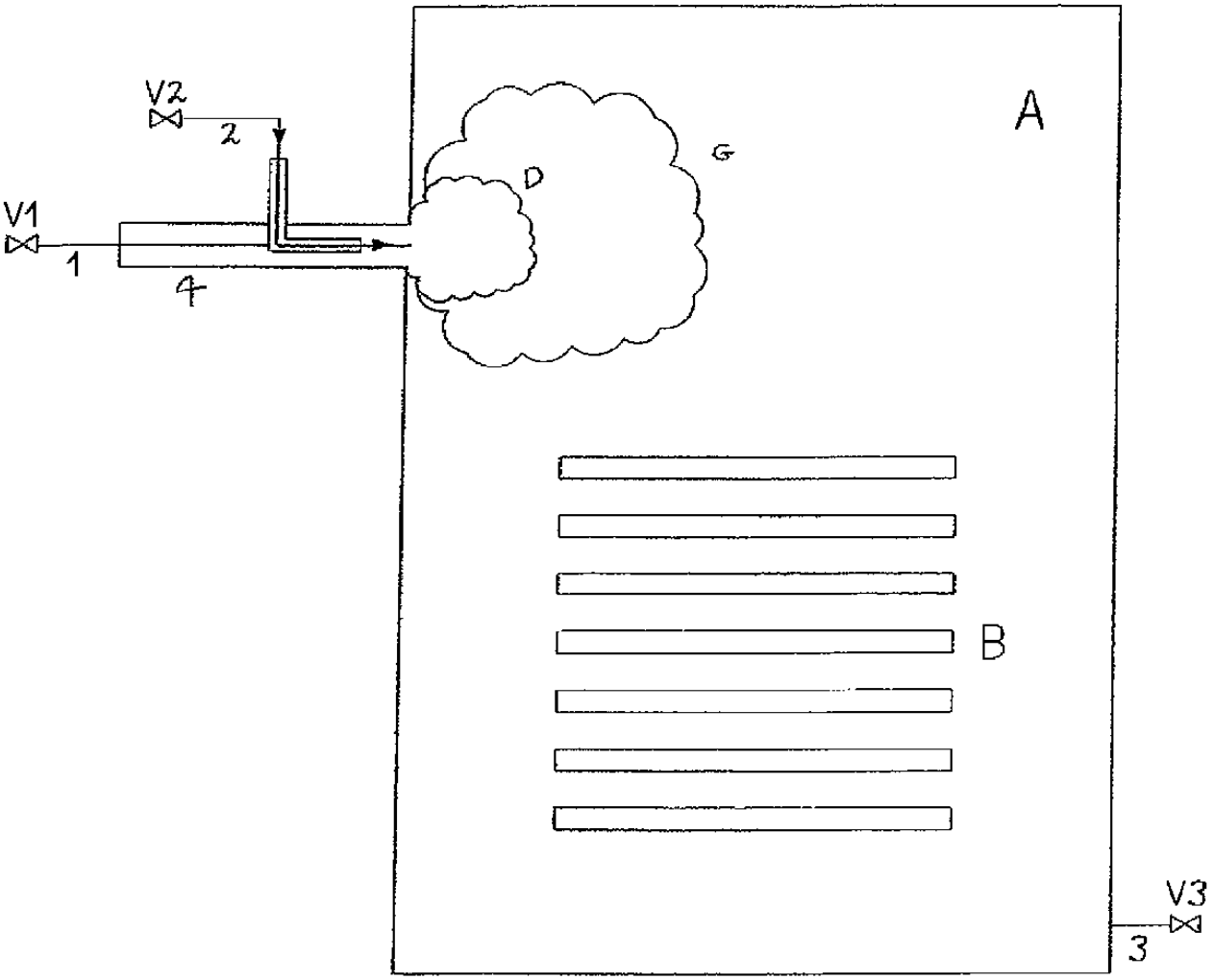

Fig. 2

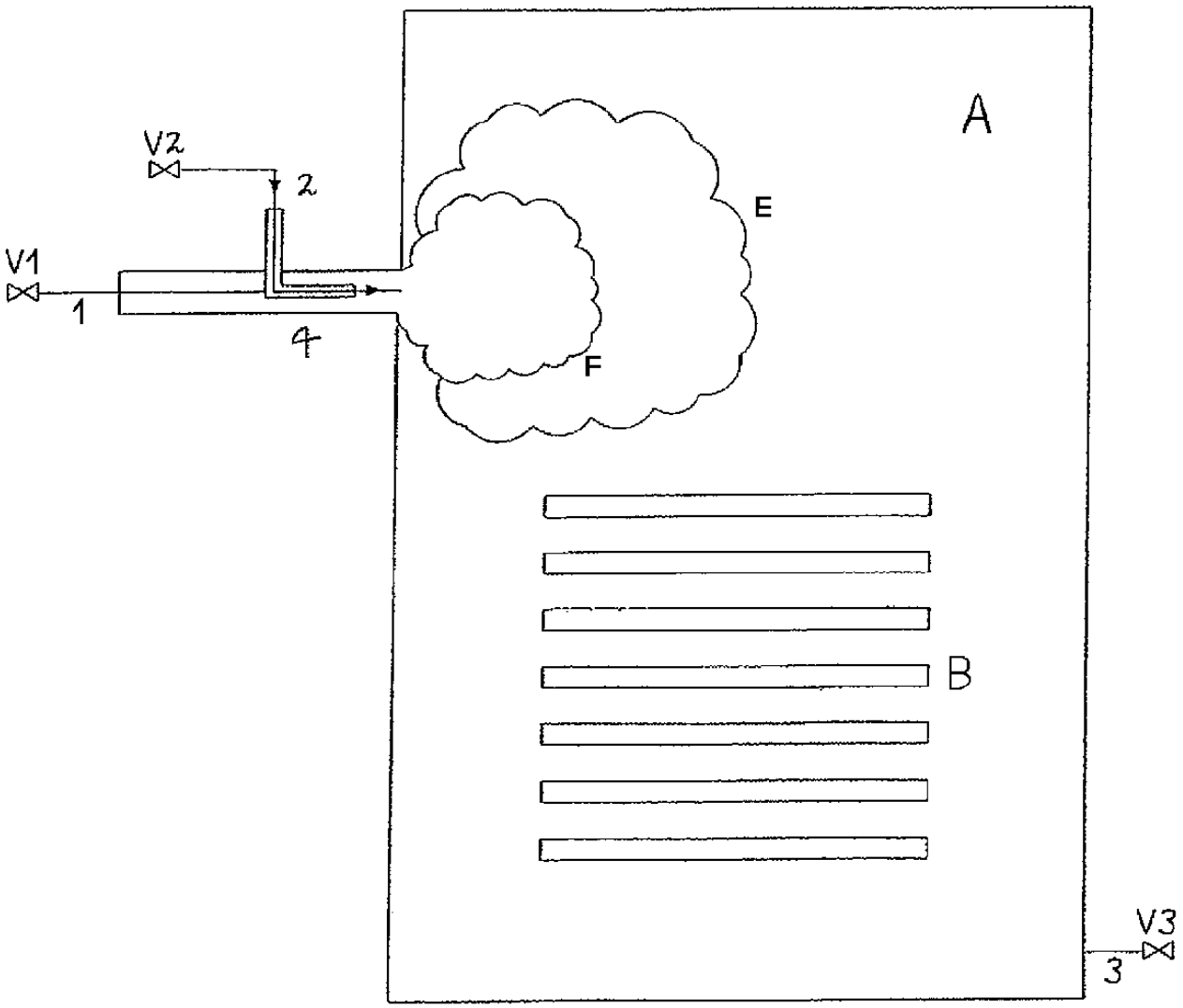

Fig. 3

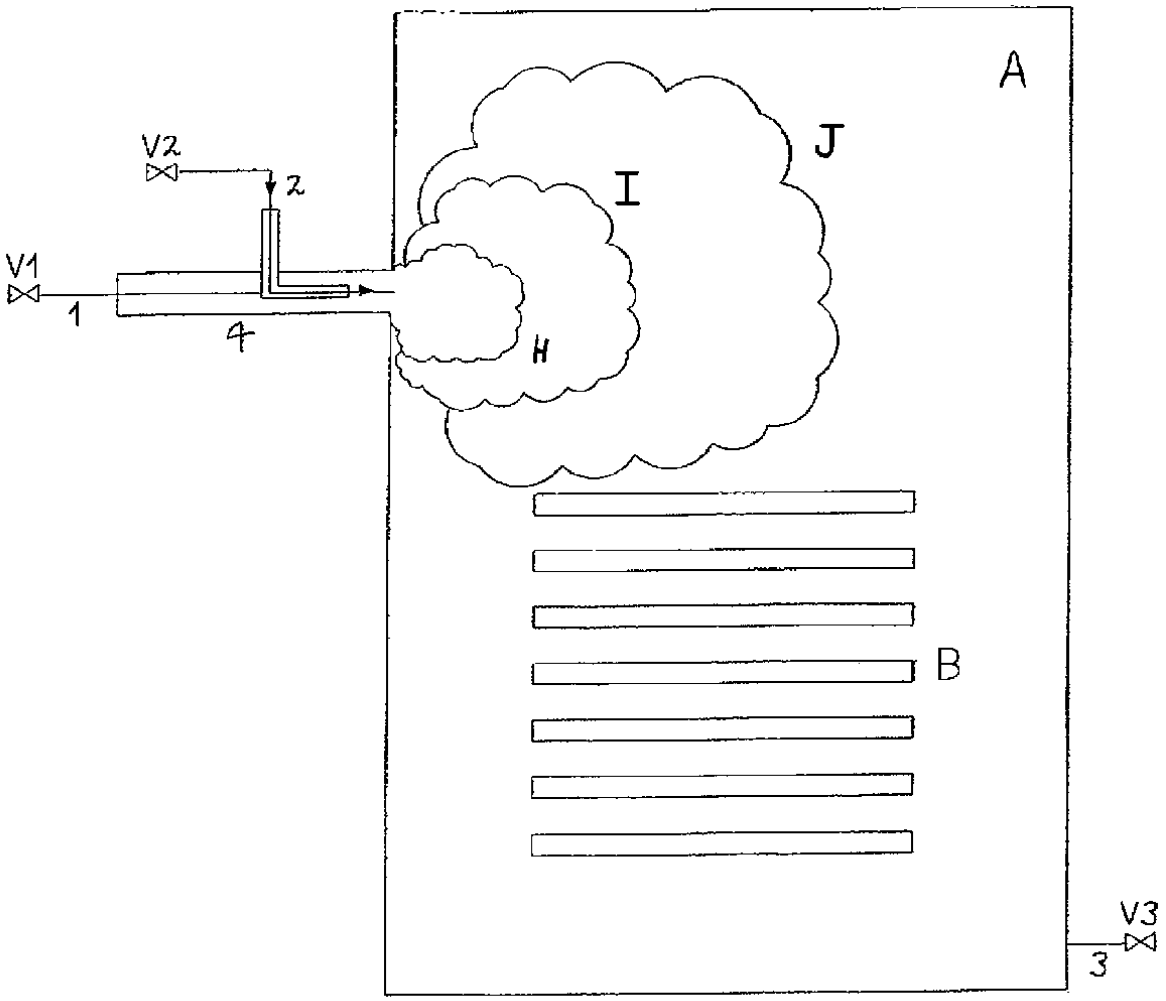

Fig. 4