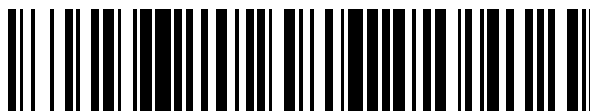


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 045**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)

A23L 3/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2010 PCT/US2010/002167**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12018320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2010 E 10855693 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2601466**

54 Título: **Liofilización a granel mediante congelación por pulverización y secado agitado**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2018

73 Titular/es:
IMA LIFE NORTH AMERICA INC. (100.0%)
2175 Military Road
Tonawanda, NY 14150, US

72 Inventor/es:
DEMARCO, FRANCIS, W. y
RENZI, ERNESTO

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 649 045 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

Liofilización a granel mediante congelación por pulverización y secado agitado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procesos y equipos de liofilización para eliminar la humedad de un producto usando vacío y baja temperatura. Más específicamente, la invención se refiere a la liofilización de polvo a granel y especialmente productos farmacéuticos y otros productos en polvo a granel, que incluyen aquellos que requieren una manipulación aséptica.

Antecedentes

El liofilizado es un proceso que elimina un disolvente o medio de suspensión, normalmente agua, de un producto. Si bien la presente descripción utiliza agua como el disolvente a modo de ejemplo, otros disolventes, tales como alcohol, también se pueden eliminar en procesos de liofilización y se pueden eliminar con los métodos y el aparato descritos en la actualidad.

En un proceso de liofilización para eliminar el agua, el agua en el producto se congela para formar hielo y, bajo vacío, el hielo se sublima y el vapor fluye hacia un condensador. El vapor de agua se condensa en el condensador como hielo y luego se elimina del condensador. La liofilización es particularmente útil en la industria farmacéutica, ya que la integridad del producto se conserva durante el proceso de liofilización y la estabilidad del producto puede garantizarse durante periodos de tiempo relativamente largos. El producto liofilizado es, ordinariamente, pero no necesariamente, una sustancia biológica.

La liofilización farmacéutica a menudo es un proceso aséptico que requiere condiciones estériles dentro de la cámara de liofilización. Es fundamental asegurar que todos los componentes del sistema de liofilización que entran en contacto con el producto sean estériles.

La mayoría de liofilización a granel en condiciones asépticas se realiza en un liofilizador diseñado para viales, en el que el producto a granel se coloca en bandejas diseñadas para soportar viales. En un ejemplo de un sistema de liofilización de la técnica anterior 100 mostrado en la figura 1, un lote de producto 112 se coloca en las bandejas de liofilización 121 dentro de una cámara de liofilización 110. Las estanterías de liofilización 123 se usan para soportar las bandejas 121 y para transferir calor hacia y desde las bandejas y el producto según lo requiera el proceso. Un fluido de transferencia de calor que fluye a través de los conductos dentro de las estanterías 123 se usa para eliminar o agregar calor.

Bajo vacío, el producto congelado 112 se calienta ligeramente para provocar la sublimación del hielo dentro del producto. El vapor de agua resultante de la sublimación del hielo fluye a través de un pasaje 115 a una cámara de condensación 120 que contiene bobinas de condensación u otras superficies 122 mantenidas por debajo de la temperatura de condensación del vapor de agua. Se pasa un refrigerante a través de las bobinas 122 para eliminar el calor, haciendo que el vapor de agua se condense como hielo en las bobinas.

Tanto la cámara de liofilización 110 y la cámara de condensación 120 se mantienen bajo vacío durante el proceso por una bomba de vacío 150 conectada a los gases de escape de la cámara de condensación 120. Los gases no condensables contenidos en las cámaras 110, 120 son eliminados por la bomba de vacío 150 y expulsados en una salida de presión más alta 152.

Los secadores de bandejas están diseñados para el secado aséptico de viales y no están optimizados para manipular productos a granel. El producto debe cargarse manualmente en las bandejas, congelarse y luego extraerse manualmente de las bandejas. Manejar las bandejas es difícil y crea el riesgo de un derrame de líquido. Las resistencias de transferencia de calor entre el producto y las bandejas, y entre las bandejas y los estantes, a veces provocan una transferencia de calor irregular. El producto seco debe eliminarse de las bandejas después del procesamiento, lo que da como resultado la pérdida de manejo del producto.

Debido a que el proceso se realiza en una gran masa de producto, a menudo se produce la aglomeración en una "torta", y se requiere de molido para lograr un polvo adecuado y un tamaño de partícula uniforme. Los tiempos de ciclo pueden ser más largos de lo necesario debido a la resistencia de la gran masa de producto al calentamiento y las malas características de transferencia de calor entre las bandejas, el producto y las estanterías.

La liofilización por pulverización se ha sugerido, en el que una sustancia líquida se pulveriza en una temperatura baja, un medio ambiente de baja presión, y el agua en las partículas congeladas resultantes se sublima por exposición de las partículas que caen a calor radiante (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos n.º 3.300.868) Ese proceso se limita a los materiales a partir de los cuales se puede eliminar el agua rápidamente, mientras las partículas están en el aire, y requiere calentadores radiantes en un entorno de baja temperatura, lo que reduce la eficiencia.

La liofilización por pulverización de un producto por atomización el producto junto con nitrógeno líquido (LN2) o un gas frío se ha sugerido en conjunción con la liofilización atmosférica usando un gas desecante tal como nitrógeno. Un ejemplo se muestra en Patente de los Estados Unidos n.º 7.363.726. Las partículas congeladas se recogen en un recipiente de secado que tiene un fondo con una placa de filtro de metal poroso. El gas desecante se pasa a través del producto, creando una presión parcial de vapor de agua del producto sobre el gas desecante seco, causando sublimación y/o evaporación del agua contenida en el producto. Tal proceso no se adapta fácilmente para el procesamiento aséptico, porque tanto el gas frío para la congelación como el gas desecante deben ser estériles. El proceso puede consumir grandes cantidades de nitrógeno. El secado atmosférico es normalmente más lento que el secado al vacío de un polvo equivalente.

Los secadores congelados agitados realizan la etapa de congelación y la etapa de sublimación al vacío bajo condiciones de agitación. El calor se introduce a través de la camisa del recipiente durante la etapa de sublimación. Un liofilizador agitado ha sido comercializado, por ejemplo, por Hosokawa Micron Powder Systems de Summit, NJ.

Hay una necesidad de una técnica mejorada para el procesamiento de grandes cantidades de materiales asépticos que no están contenidos en viales. La técnica debe mantener un entorno aséptico para el proceso y minimizar el manejo del producto en bandejas, con el potencial de derrames. El proceso debe evitar operaciones secundarias como el molido para producir tamaños de partícula uniformes. El proceso debe evitar los problemas de transferencia de calor asociados con el secado del producto a granel en las bandejas. El proceso debe ser lo más continuo posible, evitando la transferencia de productos entre equipos siempre que sea posible.

El documento US 5208998 divulga en combinación todas las características en el preámbulo de las reivindicaciones 1 y 6. El documento US 3396475 propone un sistema de liofilización caracterizado por un contacto de liofilización directo entre la alimentación de líquido y un gas portador enfriado a presión subatmosférica. El gas portador recircula a través de un ciclo en el cual el gas portador y los vapores que se desarrollan por liofilización se comprimen, luego se enfrían progresivamente hasta un nivel de temperatura de subcongelación. Los vapores evolucionados se condensan durante el proceso de enfriamiento, ya sea siendo eliminados como un condensado líquido o depositados en estado congelado en el sistema. El gas portador comprimido enfriado se expande para reducir aún más el nivel de temperatura, luego se emplea para enfriar el gas portador comprimido por intercambio de calor indirecto con el mismo y para liofilizar la alimentación de líquido por contacto directo con el mismo. Periódicamente, la alimentación se detiene, y el sistema se regenera haciendo fluir gas relativamente caliente directamente desde el compresor a través de las porciones cargadas de hielo del sistema para fundir el condensado congelado.

El documento US 3266169 propone un aparato para liofilizar productos líquidos y semilíquidos que comprende, en combinación: (a) una cámara de vacío; (b) medios para mantener dicha cámara de vacío a una presión que no exceda aproximadamente 0,457 cm (0,180 pulgadas) de mercurio absoluto; (c) medios exteriores a dicha cámara de vacío para reducir el producto a un polvo fino congelado que incluye un recipiente, medios para pulverizar el producto en el recipiente, una fuente de gas inerte, medios para refrigerar dicho gas, medios para efectuar un flujo ascendente del gas refrigerado a través de dicho recipiente para contactar y congelar dicho producto, y un separador de tipo ciclón para separar el producto congelado del gas; (d) un transportador de funcionamiento continuo dispuesto en la cámara de vacío; (e) medios para suministrar dicho polvo a un extremo de dicho transportador y extenderlo sobre el mismo en una capa fina de espesor sustancialmente uniforme; (f) medios para aplicar calor al producto congelado en dicho transportador para sublimar el agua del mismo; y (g) medios para eliminar dicho producto y el vapor de agua sublimado de dicho producto de la cámara.

Sumario

La presente descripción se dirige a las necesidades descritas anteriormente proporcionando un sistema de liofilización para el producto a granel liofilizado mediante la eliminación de un líquido. El sistema incluye una cámara de liofilización para contener el producto durante el proceso de liofilización, y al menos una boquilla de pulverización de producto a granel conectada a una fuente del producto a granel. La al menos una boquilla de pulverización de producto a granel se dirige a un interior de la cámara de liofilización para pulverizar el producto a granel en la cámara de liofilización.

El sistema, además, incluye al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación aséptico conectado a una fuente de un agente de congelación. La al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación se dirige al interior de la cámara de liofilización para pulverizar el agente de congelación en la cámara de liofilización. La al menos una boquilla de pulverización de producto a granel y la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación se dirigen adicionalmente a las respectivas pulverizaciones en el interior de la cámara de liofilización para crear un producto congelado por pulverización.

El sistema también incluye un mecanismo de agitación en una porción inferior de la cámara de liofilización para agitar el producto en aerosol congelado acumulado en la porción inferior de la cámara, un calentador para calentar al menos las paredes inferiores de la cámara de liofilización, una cámara de condensación en comunicación con la cámara de liofilización y que comprende superficies para condensar un vapor del gas de escape recibido desde la cámara de liofilización, y una bomba de vacío en comunicación con la cámara de condensación.

El sistema también puede incluir medios de introducción de esterilizante para introducir un esterilizante en la cámara de liofilización. El esterilizante puede seleccionarse del grupo que consiste en vapor y peróxido de hidrógeno vaporizado.

5 El mecanismo de agitación puede incluir un agitador accionado de forma giratoria para mover partículas de producto de pulverización congelado a las paredes de la cámara para la calefacción. El agitador accionado de forma giratoria puede ser accionado por un árbol de accionamiento que pasa a través de la pared de la cámara, o puede ser accionado de forma magnética desde el exterior de la pared de la cámara. El mecanismo de agitación puede ser
10 alternativamente un mecanismo de vibración montado externamente en la pared de la cámara.

El agente de congelación puede ser nitrógeno líquido estéril. Una porción inferior de la cámara de liofilización puede ser de forma cónica. El calentador puede ser un calentador eléctrico, o puede ser una camisa para hacer circular un fluido calentado. El fluido calentado puede calentarse al menos en parte por el calor extraído del agente de
15 congelación.

Otra realización de la invención es un método para la liofilización de un producto a granel que contiene un líquido. El producto a granel se pulveriza en un recipiente de congelación, y un agente de congelación se pulveriza en el recipiente de congelación, el agente de congelación se entremezcla con el producto a granel pulverizado para
20 congelar el líquido contenido en el producto a granel para formar un polvo congelado antes de que el producto caiga a la porción inferior del recipiente de congelación.

El polvo congelado se somete a vacío, se agita y se calienta para provocar la sublimación del líquido congelado en el producto a granel para formar un producto liofilizado. El producto liofilizado se devuelve luego a la presión
25 atmosférica.

Someter el polvo congelado al vacío, agitar el polvo congelado y calentar el polvo congelado se puede realizar en el recipiente de congelación, o se puede realizar en un recipiente de secado separado del recipiente de congelación.

30 El agente de congelación puede ser nitrógeno líquido estéril. El producto a granel y el agente de congelación se pueden pulverizar desde boquillas separadas en el recipiente de congelación. La pulverización del producto a granel y la pulverización del agente de congelación se pueden realizar al mismo tiempo. Calentar el polvo congelado puede incluir transferir calor desde las paredes de un recipiente.

35 El método puede incluir adicionalmente condensar el vapor de la sublimación del líquido congelado en un recipiente de condensación.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de la técnica anterior.
La figura 2 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de acuerdo con una realización de la divulgación.
La figura 3 es una vista recortada de un liofilizador de acuerdo con una realización de la divulgación.
45 La figura 4 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de acuerdo con una realización de la divulgación.
La figura 5 es un diagrama de flujo que muestra un método de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

Descripción

50 La presente descripción describe sistemas y métodos para secar materiales a granel de congelación de una manera eficiente. En los casos en que se procesen materiales a granel asépticos, esos materiales pueden procesarse sin comprometer las cualidades asépticas del producto. Más específicamente, los sistemas y métodos de la presente descripción están dirigidos a un liofilizador de polvo a granel que está optimizado para congelar y secar el producto en forma de polvo.

55 Los procedimientos y aparatos se pueden usar ventajosamente en el secado de los productos farmacéuticos que requieren procesamiento aséptico o estéril, tales como los inyectables. Los métodos y aparatos también se pueden usar, sin embargo, en materiales de procesamiento que no requieren procesamiento aséptico, pero requieren eliminación de humedad a la vez que se preserva la estructura, y requieren que el producto seco resultante esté en
60 forma de polvo. Por ejemplo, los productos cerámicos/metálicos usados como superconductores o para formar nanopartículas o disipadores de calor de microcircuitos se pueden producir usando las técnicas descritas.

Los sistemas y métodos descritos en este documento pueden realizarse en parte por un controlador y/o un ordenador industrial usado en conjunción con el equipo de procesamiento se describe a continuación. El equipo está
65 controlado por un controlador de lógica de planta (PLC) que tiene lógica de funcionamiento para válvulas, motores, etc. Se proporciona una interfaz con el PLC a través de una PC. La PC carga una receta o programa definido por el

usuario al PLC para que se ejecute. El PLC cargará los datos históricos de la PC de la ejecución para su almacenamiento. La PC también puede usarse para controlar manualmente los dispositivos, operando pasos específicos como congelamiento, descongelamiento, vapor en el lugar, etc.

5 El PLC y la PC incluyen unidades centrales de procesamiento (CPU) y memoria, así como interfaces de entrada/salida conectados a la CPU a través de un bus. El PLC está conectado al equipo de procesamiento a través de las interfaces de entrada/salida para recibir datos de los sensores que monitorean varias condiciones del equipo tales como temperatura, posición, velocidad, flujo, etc. El PLC también está conectado para operar dispositivos que son parte del equipo.

10 La memoria puede incluir una memoria de acceso aleatorio (RAM) y la memoria de sólo lectura (ROM). La memoria también puede incluir medios extraíbles tales como una unidad de disco, unidad de cinta, etc., o una combinación de los mismos. La RAM puede funcionar como una memoria de datos que almacena los datos utilizados durante la ejecución de programas en la CPU, y se utiliza como área de trabajo. La ROM puede funcionar como una memoria
15 de programa para almacenar un programa que incluye las etapas ejecutadas en la CPU. El programa puede residir en la ROM, y puede almacenarse en el medio removible o en cualquier otro medio utilizable por computadora no volátil en el PLC o la PC, como instrucciones legibles por ordenador almacenadas para su ejecución por la CPU u otro procesador para realizar los métodos divulgados en este documento.

20 Los métodos y aparatos descritos actualmente utilizan congelación por pulverización mediante la combinación del producto líquido atomizado (a través de boquillas de pulverización) con nitrógeno líquido atomizado (LN2). En los casos en que los sistemas y métodos descritos actualmente se usan en el procesamiento de productos que requieren un procesamiento estéril o aséptico, se usa LN2 estéril. Una técnica para la producción de nitrógeno líquido estéril se describe en la Publicación Internacional PCT n.º WO 2009/029749A1, de Linde, Inc. de Murray Hill,
25 Nueva Jersey, EE. UU.

Un sistema 200 a modo de ejemplo de acuerdo con una realización descrita se muestra en la figura 2. Las toberas de pulverización 212 están conectadas a una fuente 211 de producto líquido. Las boquillas están dispuestas para atomizar el producto dentro de un recipiente de liofilización 210. El producto líquido puede ser una solución o una
30 suspensión de un sólido biológico en agua u otro líquido. La atomización del producto da como resultado una dispersión de partículas finas dentro del recipiente de liofilización 210.

Tanto el tamaño de las partículas y la distribución de tamaños de las partículas dependen de la tecnología de la pulverización. Por ejemplo, la geometría de la boquilla, la velocidad del flujo del producto y la colocación de la
35 boquilla dentro de la cámara pueden influir en las salidas del proceso. El tamaño de partícula y la distribución del tamaño son importantes para la aplicación del producto. Por ejemplo, para el manejo de polvo, es preferible tener tamaños de partículas superiores a 100 micras, mientras que, para aplicaciones pulmonares, el tamaño de partícula debe ser de alrededor de 6 micras.

40 Otro conjunto de boquillas de pulverización 214 está dispuesto para mezclar un aerosol de un agente de congelación aséptica tales como LN2 estéril con el producto líquido atomizado. El producto líquido atomizado se congela cuando el LN2 estéril se vaporiza y absorbe calor del producto líquido dentro del recipiente de liofilización 210. Las boquillas de pulverización 214 están conectadas a una fuente 213 del agente de congelación aséptico. En el ejemplo que se muestra, se usa LN2 esterilizado. El uso de LN2 estéril como fuente fría hace posible el contacto directo del producto
45 atomizado aséptico con la fuente fría o agente de congelación, sin contaminación. En otra realización, se usa nitrógeno gaseoso estéril frío en lugar de LN2.

Las dimensiones de la cámara de congelación son tales que se permite que una cantidad suficiente de tiempo para que el producto esté en contacto con el agente de congelación para permitir congelación del producto antes de que alcance el fondo de la cámara. El producto líquido congelado por pulverización se recoge en el fondo del recipiente de liofilización 210 como un polvo congelado, mientras que el agente de congelación gaseoso se expulsa del
50 recipiente. Los deflectores pueden usarse en el recipiente de liofilización para permitir que las partículas se sedimenten en el fondo sin quedar atrapadas en el gas ventilado. El proceso de congelación por pulverización produce pequeñas partículas de producto que se congelan rápidamente porque las partículas más pequeñas tienen una relación de área de superficie a masa mucho mayor y, por lo tanto, una resistencia mínima al aporte de calor. Esa propiedad también acelera el proceso de secado.

El recipiente de liofilización 210 puede ser pre-enfriado para evitar que las partículas congeladas se descongelen tras el contacto con las paredes del recipiente o partes auxiliares. El recipiente de liofilización 210 también se puede
60 enfriar durante la pulverización y las etapas subsiguientes para mantener el polvo congelado a medida que se pulveriza y congela el producto adicional en el recipiente. El recipiente puede enfriarse, al menos en parte, haciendo pasar un fluido de intercambio de calor enfriado 219 tal como aceite a través de intercambiadores de calor 230 colocados para calentar o enfriar el recipiente de secado 210. El fluido de intercambio de calor se enfría en el intercambiador de calor 218 mediante un escape de N2 frío desde el condensador 216. El recipiente puede tener
65 además una sección inferior cónica para facilitar la manipulación del producto. La etapa de congelación se completa cuando una cantidad suficiente de producto líquido se congela por pulverización y se ha recogido en la parte inferior

del recipiente 210. Entonces se pone un vacío en el recipiente de liofilización 210. Una bomba de vacío 260 puede estar en comunicación con un condensador 250 que, a su vez, puede estar conectado al recipiente de liofilización 210 abriendo una válvula 256. En ese caso, el recipiente de liofilización 210 se somete a presión de vacío haciendo funcionar la bomba de vacío 260 y abriendo la válvula 256 entre el condensador 250 y el recipiente de liofilización 210.

Después se evacua la cámara, el calor se introduce en las paredes del recipiente. Los mismos intercambiadores de calor 230 o diferentes intercambiadores de calor pueden colocarse en la parte inferior del recipiente para aplicar calor a través de las paredes del recipiente al polvo congelado. En la realización mostrada, el fluido de transferencia de calor 219 que pasa a través de los intercambiadores de calor 230 se calienta mediante un calentador de aceite 271. Alternativamente, el recipiente puede calentarse directamente usando resistencia eléctrica u otras técnicas.

Para mover las partículas del producto congelado a las paredes del tambor para la calefacción, mientras que se previene que se produzca la aglomeración producto, se agita el polvo congelado. En una realización, un mecanismo de agitación a baja velocidad incluye un agitador 235 en la parte inferior del recipiente. El mecanismo de agitación a baja velocidad incluye además un motor 236 y un árbol de accionamiento 237. El eje de accionamiento pasa a través de una abertura sellada en el recipiente 210, permitiendo que el motor se instale en el exterior del recipiente, manteniendo el entorno aséptico dentro. En otra realización, el mecanismo de agitación está acoplado magnéticamente a un motor de accionamiento externo, evitando el uso de sellos.

Alternativamente, un mecanismo de vibración 339 (figura 3) montado externamente en la pared del recipiente 300 induce vibraciones en la pared del recipiente, haciendo que el polvo congelado circule hacia y desde la pared del recipiente. El mecanismo de vibración puede ser, por ejemplo, un vibrador de impacto de pistón neumático o puede ser una masa compensada accionada por un motor eléctrico. La vibración puede estar montada alternativamente en una pata de soporte (no mostrada) del recipiente de liofilización. En otra realización, el recipiente se tambalea, lo que induce la circulación del polvo.

Volviendo a la figura 2, cuando el líquido congelado en el producto se sublima, el vapor se transporta a través de la válvula 256 al recipiente de condensación 250. Las superficies de condensación enfriadas 257 en el recipiente de condensación recogen el vapor condensado. En el caso del vapor de agua, el vapor se condensa en forma de hielo. El hielo condensado debe retirarse periódicamente del recipiente de condensación.

Después de la terminación de la etapa de secado, el recipiente de liofilización 210 se devuelve a la presión atmosférica y una válvula 245 en la parte inferior de la cámara de secado se abre para permitir que el producto secado se mueva a través de una válvula o placa de colección a un recipiente colector extraíble 240. A diferencia de un sistema tradicional de liofilización de bandejas, el manejo del producto liofilizado se minimiza, y la transferencia del recipiente al recipiente de recolección puede tener lugar en un ambiente controlado y aséptico.

El sistema de liofilización 200 proporciona un liofilizador a granel que tiene un rendimiento más grande y más fácil de recogida de producto que las soluciones de liofilización anteriores, tales como secadores de bandejas. La técnica permite la congelación por pulverización del producto en una operación de liofilización estéril. No se conocen métodos previos de liofilización estéril que utilicen la congelación por pulverización.

Un recipiente de liofilización 300, que se muestra en la figura 3, incluye varias características a modo de ejemplo discutidas anteriormente. El recipiente incluye una pared de recipiente superior 302 que tiene una forma cilíndrica y una pared de recipiente inferior 301 que tiene, en la realización mostrada, una forma cónica. Una placa superior 303 está sellada a la pared superior del recipiente y se retira solo para procedimientos de ensamblaje y reparación, y no durante el procesamiento o mantenimiento normal.

En la realización en la que el producto se agita por agitación, la placa superior 303 puede soportar un motor 336 y un tren de accionamiento 337 para el accionamiento de un agitador que comprende una cuchilla en espiral 335. La cuchilla 335 está conformada para mover el producto que está próximo a la pared del recipiente superior 302 y a la pared del recipiente inferior 301. La cuchilla gira muy cerca de las paredes, minimizando el espacio muerto entre la cuchilla y las paredes. El agitador está soportado desde arriba, obviando la necesidad de un conjunto de cojinete en el fondo del recipiente donde el producto liofilizado se descarga al final de un ciclo.

Una boquilla de lavado de rotación 340 dirige un desinfectante líquido sobre las paredes del recipiente interior y la placa superior a medida que gira la boquilla. El conjunto completo puede esterilizarse mediante vapor, peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP) u otro esterilizante. Debido a que todos los componentes que entran en contacto con el producto están encerrados dentro del recipiente de liofilización, y no es necesario abrir el recipiente después de cada ciclo, la esterilización puede no ser necesaria después de cada ciclo.

También montado en la placa superior 303 hay boquillas 212 (figura 2) para pulverizar el producto líquido y las boquillas 214 para pulverizar el agente de congelación estéril. Las boquillas 212, 214 pueden estar montadas al ras, o ligeramente rebajadas, en la superficie interna de la placa superior 303, para despejar una porción superior de la cuchilla en espiral 335 cuando esa cuchilla está girando. Alternativamente, las boquillas 212, 214 pueden extenderse

hacia el interior del recipiente 300, y la cuchilla en espiral 335 puede estar configurada para proporcionar espacio libre para las boquillas. En otra realización más, el proceso de congelación por pulverización tiene lugar en un recipiente separado, y el polvo congelado se transfiere al recipiente 300.

5 Una placa o válvula de descarga 345 en el extremo inferior del recipiente se abre después de cada ciclo para descargar el producto liofilizado. Cuando está cerrada, la placa o válvula de descarga está muy cerca de la trayectoria de rotación de la cuchilla en espiral 335 para eliminar cualquier espacio muerto que se crearía de otro modo. De forma similar, se puede proporcionar una puerta de inspección (no mostrada) en una abertura de la pared superior del recipiente 302 y se puede configurar para proporcionar una superficie interna que esté a nivel con la superficie interna de la pared superior del recipiente, reduciendo también el espacio muerto.

10 Otra forma de realización 400 de un liofilizador, no perteneciente a la presente invención, que se muestra en la figura 4, incluye un recipiente de congelación 410 separado que alimenta varios recipientes de secado 480a, 480b, 480c dispuestos en paralelo. El recipiente de congelación 410 funciona de una manera similar a la descrita anteriormente con referencia a la figura 2. Las boquillas de pulverización 412 están conectadas a una fuente 411 de producto líquido. Las boquillas 412 están dispuestas para atomizar el producto dentro del recipiente de congelación 410. Otro conjunto de boquillas de pulverización 414 está dispuesto para unirse a una pulverización de un agente de congelación aséptico tal como LN2 estéril con el producto líquido atomizado. El líquido en el producto atomizado se congela cuando el LN2 estéril se vaporiza y absorbe calor del producto, antes de que el producto llegue al piso del recipiente de liofilización 410. Las boquillas de pulverización 412 están conectadas a una fuente 413 del agente de congelación aséptico.

15 Cada recipiente de secado 480a, 480b, 480c está interconectado selectivamente con el recipiente de congelación 410 por respectivos pasajes 481a, 481b, 481c. Los recipientes de secado pueden seleccionarse para recibir el producto congelado del recipiente de congelación 410 abriendo válvulas en cada extremo de los pasajes correspondientes. Por ejemplo, el recipiente de secado 480a se selecciona abriendo las válvulas 482, 483 en cada extremo del pasaje 481a. Las válvulas en los pasajes restantes 481b, 481c permanecen cerradas cuando el recipiente de secado 480a recibe el producto desde el recipiente de congelación 410. Los otros recipientes de secado 480b, 480c se seleccionan para recibir el producto de una manera similar a la descrita para el recipiente de secado 480a.

20 Los recipientes de secado 480a, 480b, 480c funcionan como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 2. Por ejemplo, con respecto al recipiente de secado 480a, una o más camisas de calentamiento 430 están colocadas en la parte inferior del recipiente para aplicar calor a través de las paredes del recipiente al polvo congelado. Un fluido de transferencia de calor 419 se bombea a través de las camisas de calentamiento 430 para proporcionar energía térmica. Un mecanismo de agitación a baja velocidad que incluye un agitador 435 en la parte inferior del recipiente mueve las partículas del producto congelado a las paredes del tambor para calentarlas, al tiempo que evita que se produzca la aglomeración del producto. El mecanismo de agitación a baja velocidad incluye además un motor 436 y un árbol de accionamiento 437.

35 Al finalizar el ciclo de secado, el producto puede ser liberado a través de los pasajes 484a, 484b, 484c a un recipiente de recogida común 440. Cada pasaje tiene válvulas 485, 486 en los extremos para conectar selectivamente el recipiente de recolección 440 con un recipiente de secado particular. Alternativamente, cada recipiente de secado 480a, 480b, 480c puede tener un recipiente de recolección dedicado (no mostrado).

40 Debido a que el secado es una etapa que consume más tiempo de congelación, los lotes individuales que están siendo procesados por el sistema de liofilización 400 estarían en diferentes etapas de secado. Por ejemplo, cuando se transfiere un lote de producto congelado desde el recipiente de congelación 410 al recipiente de secado 480a, otro lote de producto que se había transferido previamente al recipiente de secado 480b podría estar sometido a calentamiento/sublimación en el recipiente de secado, mientras que otro el lote que se había transferido incluso antes al recipiente de secado 480c podría haber completado el secado y la represurización, y estar en el proceso de transferencia al recipiente de recolección 440. De esta forma, la salida del recipiente de congelación se procesa en lotes escalonados, lo que permite la utilización completa tanto del recipiente de congelación como del recipiente de secado.

45 Uno o más recipientes de condensación 490 están en comunicación con los recipientes de secado a través de los conductos 491a, 491b, 491c. Una bomba de vacío (no se muestra) está conectada al recipiente de condensación y mantiene el sistema de liofilización a presión de vacío durante el procesamiento. En una realización que no pertenece a la presente invención, se usan al menos dos recipientes de condensación paralelos 490 en el sistema, pudiéndose conectar cada recipiente de secado 480a, 480b, 480c alternativamente a más de un recipiente de condensación. Esa disposición permite que un recipiente de condensación sea retirado de la línea para descongelar mientras continúa dirigiendo el efluente de los recipientes de secado a un recipiente de condensación alternativo.

50 El sistema de liofilización 400 permite que el proceso de liofilización funcione de forma semicontinua, con el proceso de congelación de pulverización que funciona continuamente y el proceso de secado se divide en los recipientes paralelos que procesan lotes sucesivos, escalonados, lo que resulta en el llenado de forma continua el recipiente de

recogida. Los recipientes de condensación pueden retirarse y descongelarse sin interrumpir el proceso continuo.

5 También actualmente descrito y mostrado esquemáticamente en la figura 5 es un método de liofilización 500 único para usar en el secado de un producto a granel que contiene un disolvente líquido, en condiciones asépticas. El solvente líquido puede ser agua, alcohol u otro solvente. El producto a granel se pulveriza, en la etapa 510, en un recipiente de congelación aséptico. Al mismo tiempo, se pulveriza un agente de congelación aséptico, tal como LN2
10 estéril, en la etapa 520, en el recipiente de congelación aséptica y se entremezcla con el producto a granel pulverizado. El agente de congelación líquido se evapora rápidamente, absorbiendo el calor del producto a granel pulverizado y haciendo que el disolvente en el producto a granel se congele. Se forma un polvo congelado antes de que el producto a granel alcance una porción inferior del recipiente de liofilización.

15 El polvo congelado puede ser transferido a un recipiente de secado separado para realizar las etapas posteriores, o puede permanecer en el recipiente de congelación. En cualquier caso, el polvo congelado se somete, en la etapa 530, al vacío, y se agita, en la etapa 540, con un mecanismo de agitación aséptico de baja velocidad, un vibrador u otro mecanismo de agitación. Al mismo tiempo, el polvo congelado se calienta ligeramente, en la etapa 550, para provocar la sublimación del disolvente congelado en el producto a granel para formar un producto liofilizado. El calor puede transferirse al polvo congelado desde las paredes del recipiente.

20 El vapor de la sublimación del disolvente del producto puede recogerse condensando el vapor sobre una superficie enfriada en un recipiente de condensación. El solvente condensado debe eliminarse periódicamente de la superficie enfriada. En el caso en que se utiliza agua como disolvente, se recoge hielo sólido en el recipiente de condensación, que debe descongelarse periódicamente.

25 A continuación, se devuelve el producto liofilizado, en la etapa 560, a la presión atmosférica y se transfiere a un bote.

30 En el caso en que el polvo congelado se transfiere a un recipiente de secado separado, varios recipientes de secado pueden usarse para dar servicio a un único recipiente de congelación, creando de este modo un proceso semicontinuo. Se produce una porción de lote de polvo congelado y se transfiere desde el recipiente de congelación aséptico a un primer recipiente de secado aséptico, y, en el primer recipiente de secado aséptico, el polvo congelado se somete a vacío, se agita y se calienta. Se produce un segundo lote del polvo congelado y se transfiere desde el recipiente de congelación aséptico a un segundo recipiente de secado aséptico, y, en el segundo recipiente de secado aséptico, se somete a vacío, se agita y se calienta. El procesamiento en los recipientes de secado primero y segundo se escalona para extraer secuencialmente desde el recipiente de congelación. Se puede usar un número
35 suficiente de recipientes de secado adicionales para mantener el recipiente de congelación funcionando continuamente.

40 La descripción detallada anterior debe entenderse en todos los aspectos ilustrativa y a modo de ejemplo, pero no restrictiva, y el alcance de la invención divulgada en este documento no se debe determinar a partir de la descripción de la invención, sino más bien a partir de las reivindicaciones como interpretado de acuerdo con la amplitud completa permitida por las leyes de patentes. Debe entenderse que las realizaciones mostradas y descritas en este documento son solo ilustrativas de los principios de la presente invención y que los expertos en la técnica pueden implementar diversas modificaciones.

45

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de liofilización (200) para liofilizar el producto a granel mediante la eliminación de un líquido, que comprende:

5 una cámara de liofilización (210) para contener el producto durante el proceso de liofilización;
 al menos una boquilla de pulverización de producto a granel (212) conectada a una fuente (211) del producto a granel, dirigiéndose la al menos una boquilla de pulverización de producto a granel a un interior de la cámara de liofilización para pulverizar el producto a granel en la cámara de liofilización;
 10 al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación (214) conectada a una fuente (213) de un agente de congelación, dirigiéndose la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación al interior de la cámara de liofilización para pulverizar el agente de congelación en la cámara de liofilización, la al menos una boquilla de pulverización del producto a granel (212) y la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación (214) dirigidas adicionalmente a pulverizaciones respectivas que se mezclan en el interior
 15 de la cámara de liofilización (210) para crear un producto congelado por pulverización;
 un calentador (230, 271) para calentar al menos las paredes inferiores de la cámara de liofilización;
 una cámara de condensación (250) en comunicación con la cámara de liofilización y que comprende superficies para condensar un vapor del gas de escape recibido desde la cámara de liofilización;
 una bomba de vacío (260) en comunicación con la cámara de condensación; y
 20 un mecanismo de agitación (235; 335,339) en una porción inferior de la cámara de liofilización (210) para agitar el producto congelado por pulverización acumulado en la porción inferior de la cámara para mover partículas del producto para entrar en contacto con las paredes de la cámara de liofilización;
 el sistema de liofilización se **caracteriza por que** comprende, además:

25 un controlador que comprende memoria que almacena un programa que, cuando es ejecutado por el controlador, hace que el sistema de liofilización lleve a cabo:

un ciclo de congelación de pulverización aséptico en el que se pulveriza producto a granel desde la al menos una boquilla de producto a granel en la cámara de liofilización y se pulveriza un agente de congelación desde la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación en la cámara de liofilización para producir un polvo congelado en la cámara de liofilización, en donde la cámara de liofilización está a una primera presión; y
 30 un ciclo de liofilización al vacío aséptico en el que, después de completar el ciclo de liofilización aséptica, la bomba de vacío extrae un vacío en la cámara de condensación y la cámara de liofilización a una segunda presión inferior a la primera presión, el calentador calienta las paredes inferiores de la cámara de liofilización y el mecanismo de agitación es agitado para secar el polvo congelado por pulverización y en donde, después de completar el ciclo de liofilización al vacío aséptico, la cámara de condensación y la cámara de liofilización se vuelven de nuevo a la presión atmosférica.

40 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de agitación comprende un agitador accionado de forma giratoria, y opcionalmente en el que el agitador accionado de forma giratoria es accionado por un árbol de accionamiento (237) que pasa a través de la pared de la cámara.

45 3. El sistema de la reivindicación 1, que comprende, además una camisa (230) unida a la cámara de liofilización para hacer circular un fluido enfriado (219) para enfriar la cámara durante la pulverización; y un intercambiador de calor (218) para enfriar el fluido enfriado usando gas ventilado de la fuente del agente de congelación.

50 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que la al menos una boquilla de pulverización de producto a granel (212; 412) y la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación (214; 414) están empotradas en una pared de la cámara de liofilización para despejar el mecanismo de agitación (235; 335; 435).

55 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de agitación (235; 335) está configurado para proporcionar una holgura para la al menos una boquilla de pulverización de producto a granel (212) y la al menos una boquilla de pulverización del agente de congelación (214).

6. Un método para liofilizar un producto a granel que contiene un líquido, que comprende:

60 pulverizar (510) el producto a granel en un recipiente de congelación (210); y
 pulverizar (520) un agente de congelación en el recipiente de congelación (210), estando el recipiente de congelación a una primera presión; el agente de congelación se entremezcla con el producto a granel pulverizado para congelar el líquido contenido en el producto a granel para formar un polvo congelado antes de que el producto caiga a una porción inferior del recipiente de congelación;
 65 el método se caracteriza por que comprende, además:

- 5 sin transferir el polvo congelado desde el recipiente de congelación, someter (530) el recipiente de congelación a una presión de vacío menor que la primera presión; agitar (540) el polvo congelado al vacío; después de someter el recipiente de congelación a la presión de vacío, calentar (550) el polvo congelado para provocar la sublimación del líquido congelado en el producto a granel para formar un producto liofilizado; y
- 10 7. El método de la reivindicación 6, en el que se realiza la agitación del polvo congelado al vacío y el calentamiento del polvo congelado en el recipiente de congelación.
8. El método de la reivindicación 6, en el que el agente de congelación es nitrógeno líquido estéril.
- 15 9. El método de la reivindicación 6, en el que el producto a granel y el agente de congelación se pulverizan desde boquillas separadas (212; 214) en el recipiente de congelación, o donde se realiza simultáneamente pulverización del producto a granel y pulverización del agente de congelación.
10. El método de la reivindicación 6, en el que calentar el polvo congelado comprende transferir calor a las paredes de un recipiente usando un fluido de transferencia de calor.
- 20 11. El método de la reivindicación 10, que además comprende:
eliminar el calor de las paredes del recipiente de liofilización (210) durante la pulverización usando un fluido de transferencia de calor enfriado usando gas ventilado procedente de la producción del agente de congelación.
- 25 12. El método de la reivindicación 6, que comprende, además:
condensar el vapor de sublimación del líquido congelado en un recipiente de condensación.

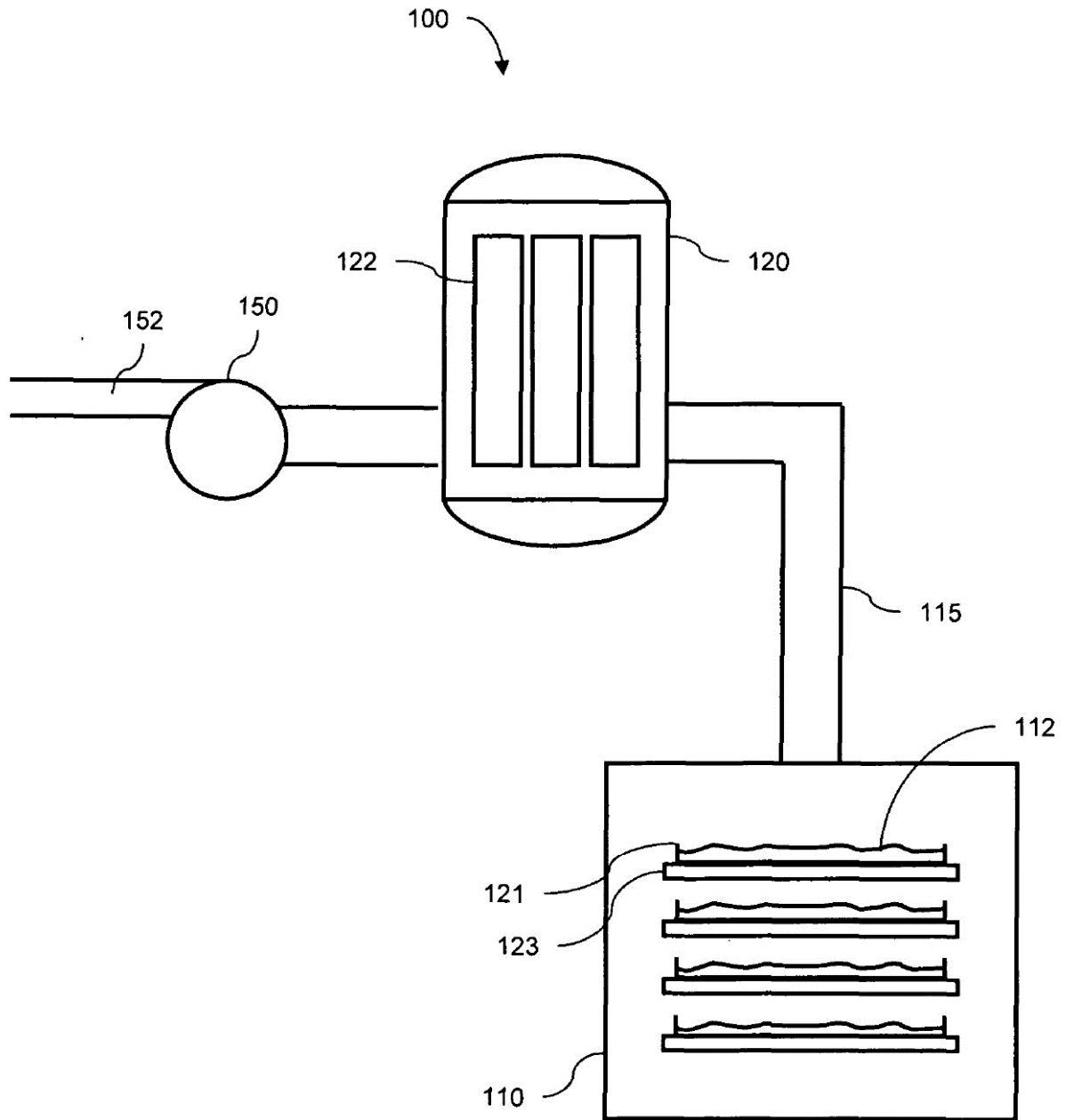


Fig. 1 (técnica anterior)

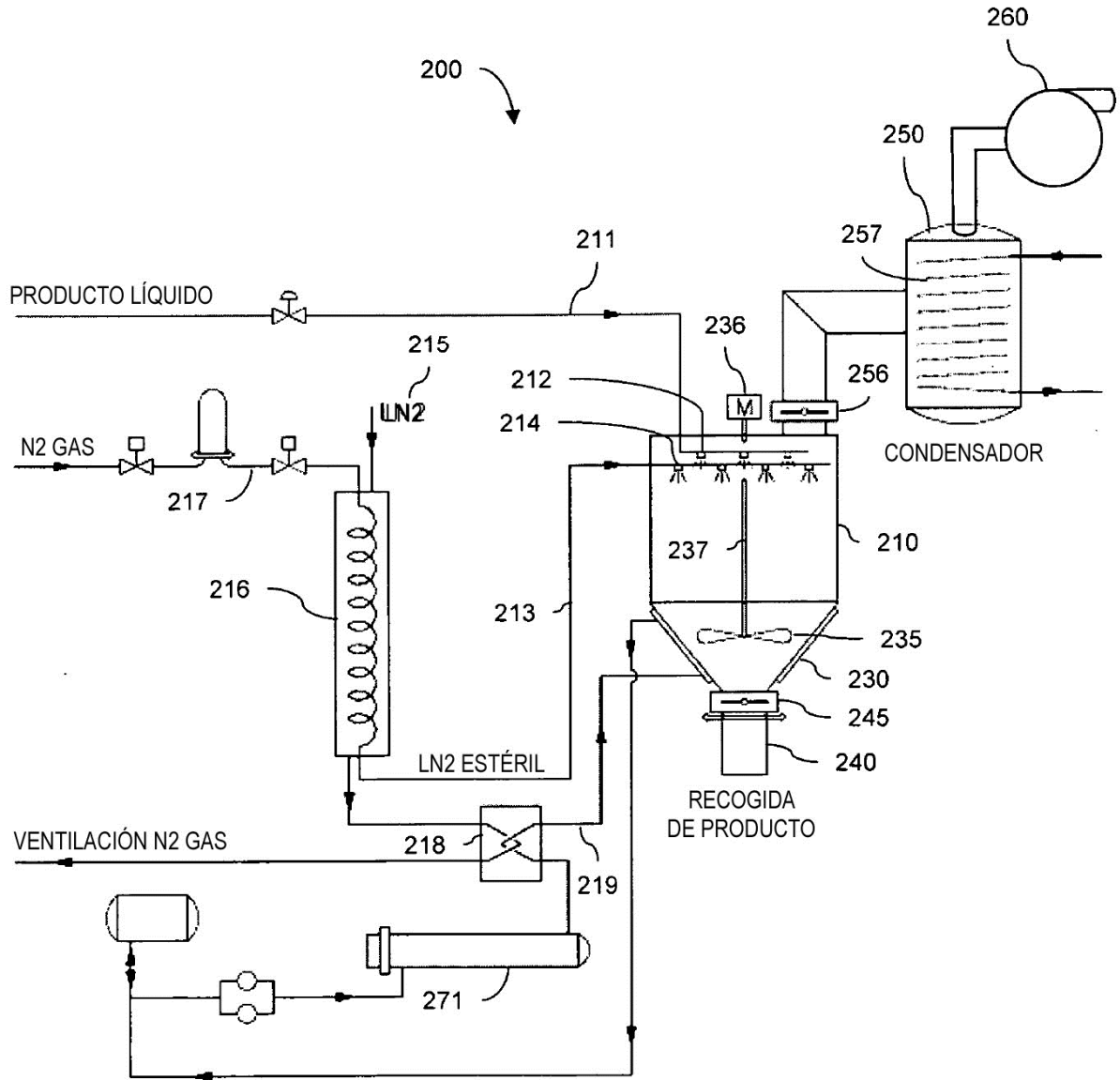


Fig. 2

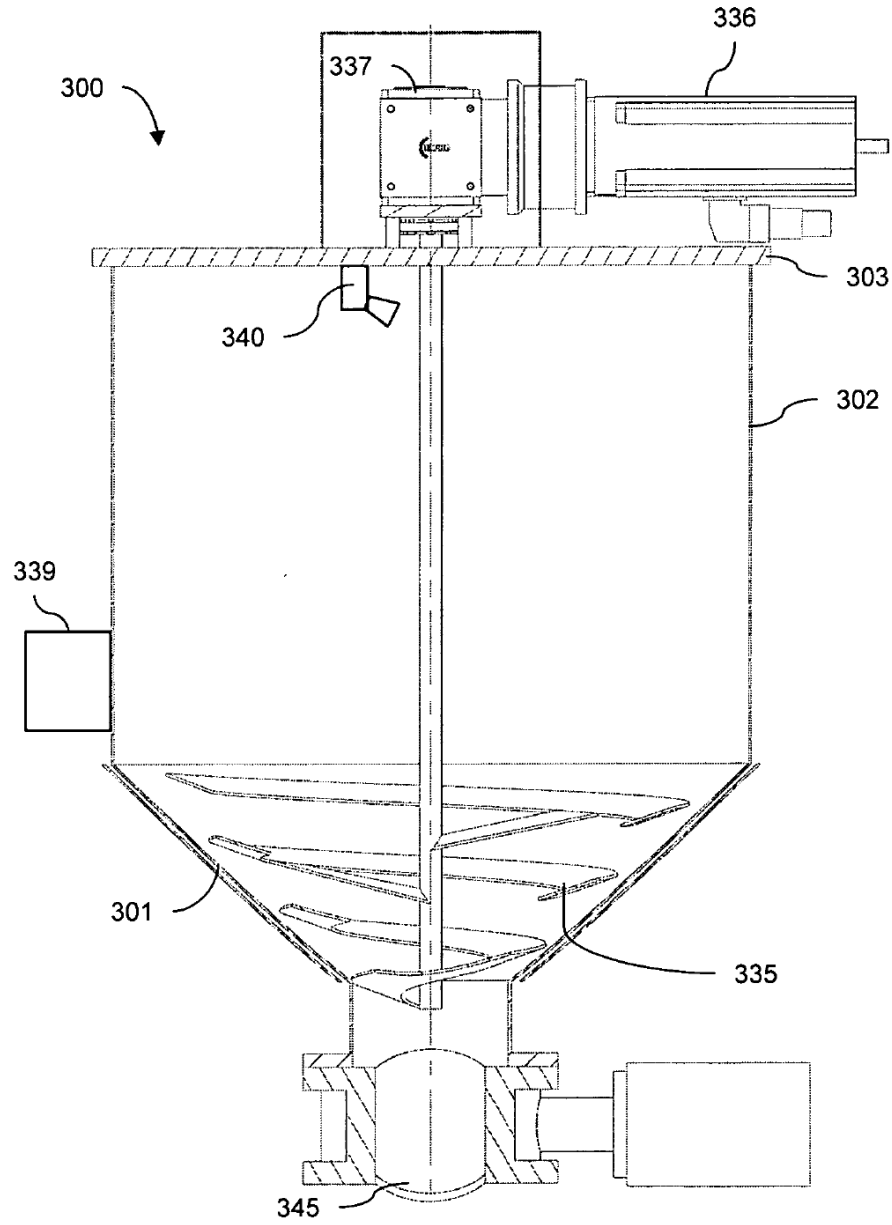


Fig. 3

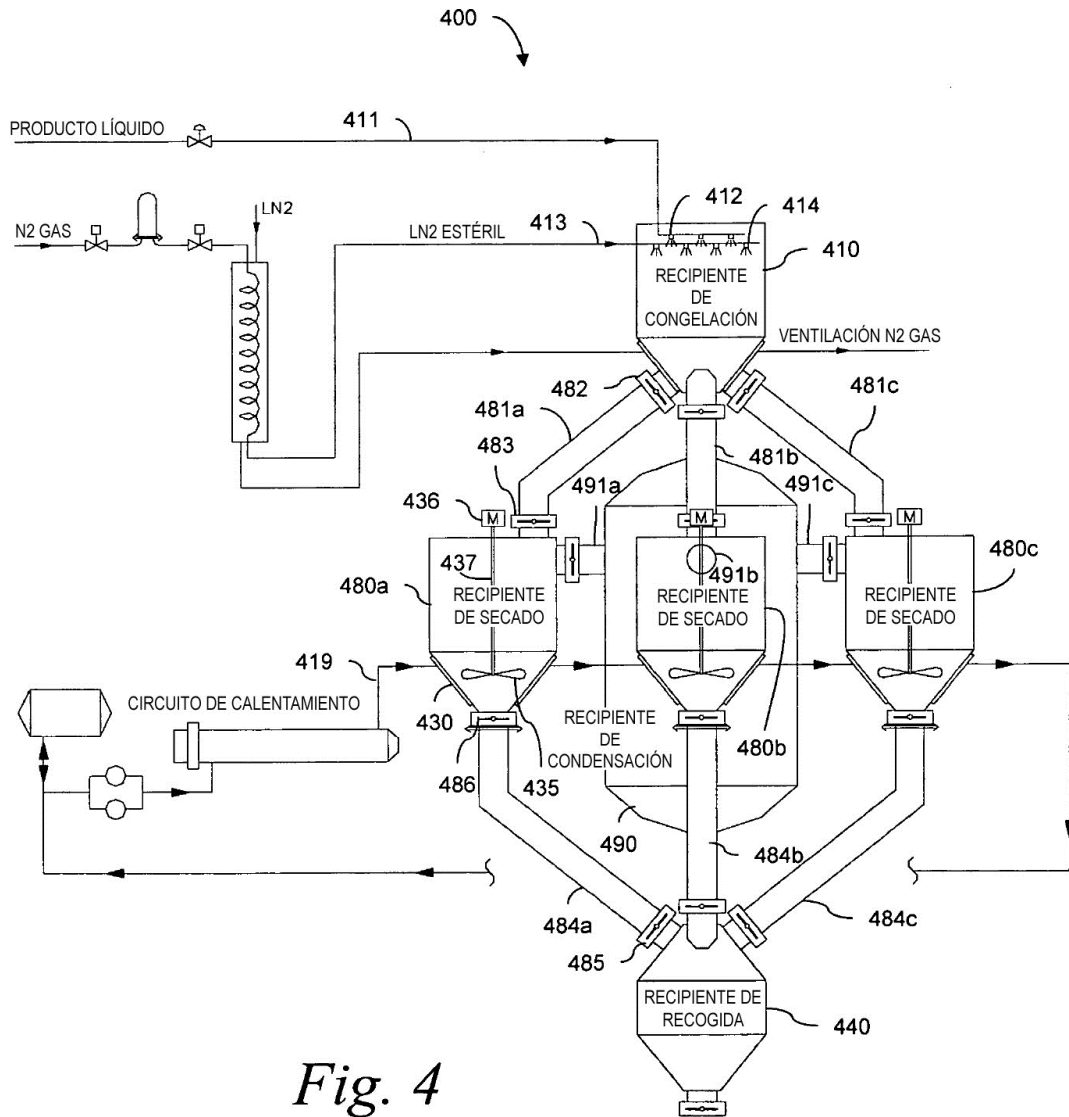


Fig. 4

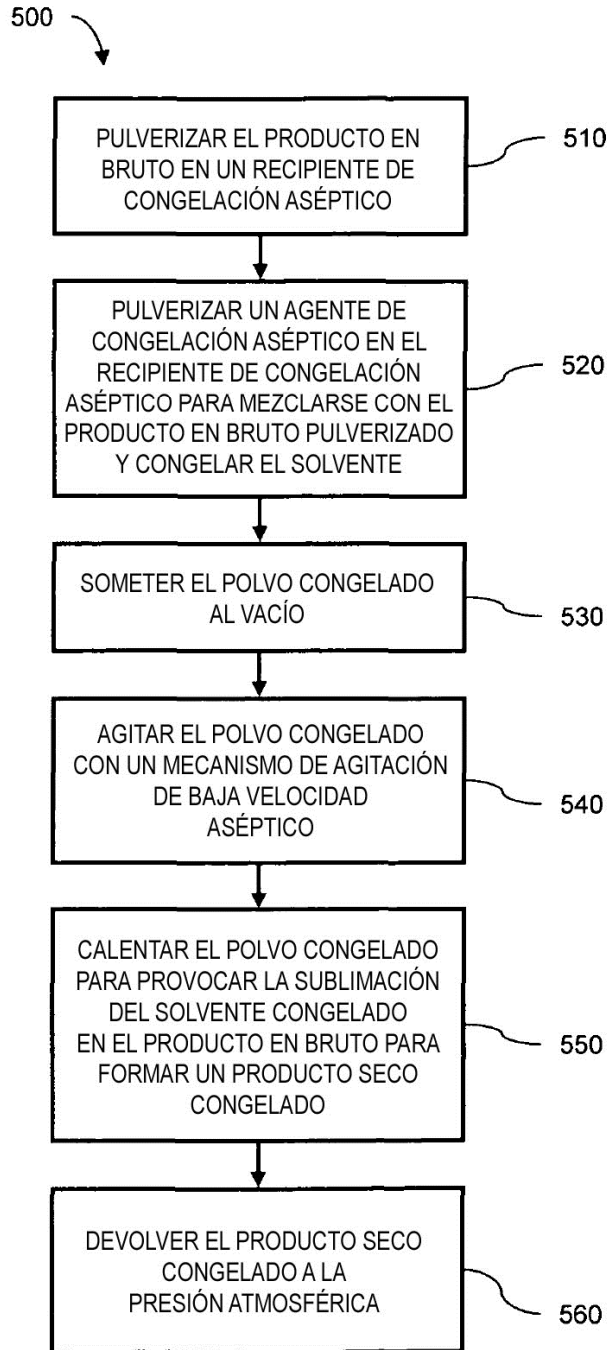


Fig. 5