

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 686**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)

F26B 5/10 (2006.01)

F26B 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/US2013/046252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13829867 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2883012**

54 Título: **Nucleación controlada durante la operación de congelación de ciclo de secado por congelación utilizando distribución de cristales de hielo a presión diferencial a partir de congelado condensado**

30 Prioridad:
13.08.2012 US 201213572978

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2018

73 Titular/es:
**MILLROCK TECHNOLOGY, INC. (100.0%)
39 Kieffer Lane
Kingston, NY 12401, US**

72 Inventor/es:
LING, WEIJIA

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 686 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

Nucleación controlada durante la operación de congelación de ciclo de secado por congelación utilizando distribución de cristales de hielo a presión diferencial a partir de congelado condensado

Antecedentes de la invención

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para controlar la nucleación durante la operación de congelación de un ciclo de secado por congelación y, más particularmente, a un método tal que utiliza una distribución de niebla de hielo a presión diferencial para provocar una nucleación espontánea entre todos los viales en un aparato de secado por congelación a una temperatura de nucleación predeterminada. Tal método es conocido por el documento US 20110179667A1.

10 2. Descripción de la técnica anterior

Sería muy deseable en la técnica controlar el proceso de nucleación generalmente aleatorio en la etapa de congelación de un proceso de liofilización o secado por congelación tanto para disminuir el tiempo de tratamiento necesario para completar el secado por congelación como para aumentar la uniformidad del producto de vial a vial en el producto acabado. En un proceso de secado por congelación farmacéutico típico, múltiples viales que contienen una solución acuosa común son colocados en estantes que son enfriados, generalmente a una velocidad controlada, a bajas temperaturas. La solución acuosa en cada vial es enfriada por debajo de la temperatura de congelación termodinámica de la solución y permanece en un estado líquido meta-estable subenfriado hasta que ocurre la nucleación.

El rango de temperaturas de nucleación a lo largo de los viales está distribuido aleatoriamente entre una temperatura próxima a la temperatura de congelación termodinámica y algún valor significativamente menor (por ejemplo de hasta aproximadamente 30 °C) que la temperatura de congelación termodinámica. Esta distribución de temperaturas de nucleación provoca una variación de vial a vial en la estructura del cristal de hielo y en último término en las propiedades físicas del producto liofilizado. Además, la etapa de secado del proceso de secado por congelación debe ser excesivamente larga para acomodar el rango de tamaños y estructuras de cristal de hielo producido por el fenómeno de nucleación estocástico natural.

La nucleación es el comienzo de una transición de fase en una pequeña región de un material. Por ejemplo la transición de fase puede ser la formación de un cristal a partir de un líquido. El proceso de cristalización (es decir la formación de cristales sólidos a partir de una solución) a menudo asociado con la congelación de una solución comienza con un evento de nucleación seguido por el crecimiento del cristal.

Los cristales de hielo pueden por sí mismos actuar como agentes formadores de núcleo para la formación de hielo en soluciones acuosas subenfriadas. En el método conocido de "niebla de hielo", un secador por congelación húmedo es llenado con un gas frío para producir una suspensión de vapor de pequeñas partículas de hielo. Las partículas de hielo son transportadas a los viales e inician la nucleación cuando hacen contacto con la interfaz de fluido.

Los métodos de "niebla de hielo" actualmente utilizados no controlan la nucleación de múltiples viales simultáneamente en un momento y temperatura controlados. En otras palabras, el evento de nucleación no ocurre simultánea o instantáneamente dentro de todos los viales después de la introducción del vapor frío en el secador por congelación. Los cristales de hielo requerirán un cierto tiempo para progresar a cada uno de los viales para iniciar la nucleación, y los tiempos de transporte son probablemente diferentes para viales en diferentes ubicaciones dentro del secador por congelación. Para secadores por congelación industriales a gran escala, la implementación del método de "niebla de hielo" requeriría cambios de diseño del sistema ya que pueden requerirse dispositivos de convección interna para ayudar a una distribución más uniforme de la "niebla de hielo" a lo largo de todo el secador por congelación. Cuando los estantes del secador por congelación son enfriados de manera continua, la diferencia de tiempo entre cuando el primer vial se congela y el último vial se congela creará una diferencia de temperaturas entre los viales, lo que aumentará la no uniformidad de vial a vial en los productos secados por congelación.

Por ello, se ha planteado una necesidad, de un método que pueda producir una congelación más rápida y uniforme de la solución acuosa en todos los viales en un aparato de secado por congelación. El método de la presente invención satisface esta necesidad.

Breve compendio de la invención

En el nuevo y mejorado método de la presente invención, una niebla del hielo no se forma dentro de la cámara de producto por la introducción de un gas frío, por ejemplo un gas congelado de nitrógeno líquido a -196 °C, que utiliza la unidad interior de la cámara de producto para producir la suspensión de pequeñas partículas de hielo de acuerdo con métodos conocidos de la técnica anterior. Estos métodos conocidos han dado como resultado un tiempo de nucleación incrementado, una uniformidad reducida del producto en diferentes viales en un aparato de secado por congelación, un gasto y complejidad incrementados debido al aparato de congelación de gas nitrógeno requerido.

5 Mi invención relacionada expuesta en la Solicitud de Patente pendiente N° de serie 13/097.219 presentada el 29 de abril de 2012 utiliza el diferencial de presión entre la cámara de producto y una cámara de condensador para distribuir instantáneamente la siembra de nucleación de hielo para provocar la nucleación de hielo controlada en la cámara de producto del secador por congelación. La siembra de nucleación es generada en la cámara de condensador inyectando humedad en el condensador frío. La humedad es inyectada liberando vacío e inyectando la humedad en el aire que entra en el condensador. La unidad inyectada se congela en finos cristales de hielo (niebla de hielo) suspendidos en la cámara de condensador. La presión del condensador está próxima a la atmosférica, aunque la cámara de producto está a una presión reducida. Con la apertura de una válvula de aislamiento entre las cámaras, la siembra de nucleación en el condensador es inyectada en la cámara de producto al cabo de varios segundos. La siembra de nucleación se distribuye uniformemente entre el producto súper-enfriado que provoca la nucleación de hielo controlada.

15 Se ha determinado a continuación que durante la apertura de la válvula de aislamiento el cambio súbito de presión crea una fuerte turbulencia de gas en la cámara de condensador. Esta turbulencia es capaz de hacer caer cualquier congelado condensado libremente sobre la superficie de condensación y lo rompe en cristales de hielo mayores. Los cristales de hielo mayores se rompen desde la superficie de condensación y se mezclan en el flujo de gas que se precipita a la cámara de producto. El mayor tamaño de los cristales de hielo les permite durar más tiempo en la cámara de producto y hacerlos más efectivos en el proceso de nucleación.

20 Los cristales de hielo mayores ayudan a conseguir una cobertura de nucleación consistente y mejoran en gran medida el rendimiento de la nucleación controlada, especialmente cuando la cámara de producto tiene restricciones del flujo de gas, tal como placas laterales o cuando el puerto u orificio de vapor está situado por debajo o por encima del apilamiento del estante.

25 Previamente el volumen de niebla de hielo suspendida en forma de gas fue limitado por el volumen del condensador. Añadiendo una niebla densa sobre la superficie de condensación, el volumen físico del condensador ya no es una limitación. El grosor del congelado puede ser controlado fácilmente para conseguir una densidad deseada de cristales de hielo mayores en la cámara de producto durante la nucleación. El método de congelado condensado funciona con cualquier superficie de condensación. Además, el tamaño de la cámara de condensación puede ser reducido para aumentar la velocidad del gas en el condensador.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 es una vista esquemática de una realización de un aparato para realizar el método de la presente invención.

30 La fig. 2 es una vista esquemática de una segunda realización de un aparato para realizar el método de la presente invención conectado a un secador por congelación con un condensador interno; y

La fig. 3 es una vista esquemática de la segunda realización del aparato para realizar el método de la presente invención conectado a un secador por congelación que tiene un condensador externo.

Descripción detallada de la invención

35 Como se ha mostrado en la fig. 1, un aparato 10 para realizar el método de la presente invención comprende un secador por congelación 12 que tiene uno o más estantes 14 para soportar viales de producto que han de ser secados por congelación. Una cámara 16 de condensador está conectada al secador por congelación 12 mediante un puerto 18 de vapor que tiene una válvula 20 de aislamiento de cualquier construcción adecuada entre la cámara 16 de condensador y el secador por congelación 12. Preferiblemente, la válvula 20 de aislamiento está construida para sellar vacío a ambos lados.

40 Una bomba 22 de vacío está conectada a la cámara 16 de condensador con una válvula 21 entre ellas de cualquier construcción adecuada. La cámara 16 de condensador tiene una válvula 24 de liberación de cualquier construcción adecuada y el secador por congelación 12 tiene una válvula de control 25 y una válvula de liberación 26 de cualquier construcción adecuada.

45 Como ejemplo ilustrativo, el funcionamiento del aparato 10 de acuerdo con el método de la presente invención es el siguiente:

1. Enfriar el estante o estantes 14 a una temperatura preseleccionada (por ejemplo -5 °C) para nucleación por debajo del punto de congelación del agua lo bastante para súper-enfriar el producto.

50 2. Mantener la temperatura del estante hasta que todas las temperaturas de la sonda del producto resulten muy próximas a la temperatura del estante (por ejemplo con una tolerancia de 0,5 °C).

3. Mantener otros 10 a 20 minutos para una mejor uniformidad de temperatura a lo largo de todos los radiales (no mostrados).

4. Con la válvula 20 de aislamiento abierta, abrir la válvula 21 y poner en marcha la bomba 22 de vacío para bombear hacia abajo la presión de la cámara 13 en el secador por congelación 12 y en la cámara 16

de condensador a un punto bajo que está aún por encima de la presión de vapor de agua a la temperatura del producto para impedir cualquier formación de burbujas (por ejemplo 50 Torr).

5. Cerrar la válvula 20 de aislamiento entre la cámara 13 de producto y la cámara 16 de condensador, y cerrar la válvula 21.

5 6. Verificar si la temperatura del condensador está ya en su punto bajo máximo usualmente -53 °C o -85 °C.

7. Abrir la válvula 24 de liberación para llenar lentamente la cámara 16 de condensador con gas de llenado humedecido de nuevo hasta una presión predeterminada para formar un congelado condensado de un grosor deseado sobre la superficie interior de la cámara del condensador.

10 a. El tipo de gas real y humedad añadida a la cámara 16 de condensador pueden variar dependiendo de la preferencia del usuario de tal modo que haya suficiente contenido de humedad para generar el congelado condensado, y está dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Como ejemplo ilustrativo, el contenido de gas y humedad añadidos a la cámara 16 de condensador puede ser nitrógeno o argón con una cantidad suficiente de humedad añadida.

8. Cerrar la válvula 24 de liberación sobre la cámara 16 de condensador.

15 9. Abrir la válvula 20 de aislamiento entre la cámara 13 de producto (a baja presión) y la cámara 16 de condensador (a una presión mayor con congelado condensado sobre su superficie interior).

20 a. El cambio súbito depresión crea una fuerte turbulencia de gas en la cámara de condensador que sirve para hacer caer el congelado condensado libremente sobre la superficie interior de la misma y romperlo en cristales de hielo relativamente grandes que se mezclan en el flujo de gas que se precipita en la cámara de producto para aumentar la efectividad del proceso de nucleación en la cámara de producto. Los cristales de hielo son inyectados rápidamente en la cámara 13 de producto donde son distribuidos uniformemente a través de la cámara y en todos los viales. Los cristales de hielo sirven como zonas de nucleación para que los cristales de hielo crezcan en la solución subenfriada. Con la distribución uniforme, todos los viales forman núcleos al cabo de un corto período de tiempo. El proceso de nucleación de todos los viales comenzará desde arriba hacia abajo y terminará al cabo de unos pocos segundos.

30 La fig. 2 ilustra un condensador compacto 100 conectado a un secador por congelación 102 que tiene un condensador interno 104 que no está construido para producir congelado condensado en él y requiere que se añadan una cámara de siembra adicional y el equipo relacionado. El secador por congelación 102 comprende una cámara 106 de producto con estantes 108 en ella para soportar el producto que ha de ser secado por congelación.

35 El condensador compacto 100 comprende una cámara 110 de generación de siembra de nucleación que tiene una superficie o superficies 112 frías que definen superficies de condensación del congelado. La superficie fría 112 puede ser en forma de espiral, placa, pared o cualquier forma adecuada para proporcionar una gran cantidad de superficie de condensación de congelado en la cámara 110 de generación de siembra de nucleación del condensador compacto 100. Una boquilla 114 de inyección de humedad se extiende a la cámara 110 de generación de siembra de nucleación y está provista con una válvula 116 de inyección de humedad. Una tubería 118 de suministro de gas que tiene un filtro 120 está conectada a la cámara 110 de generación de siembra de nucleación por la válvula 122 de liberación de vacío. La cámara 110 de generación de siembra de nucleación del condensador compacto 100 está conectada al secador por congelación 102 por una válvula 124 de nucleación.

40 En funcionamiento, el flujo de gas y de humedad a la cámara 110 de generación de siembra de nucleación produce congelado condensado sobre las superficies de las paredes concéntricas 112. Como la presión en el condensador compacto 100 es mayor que en el secador por congelación 102, cuando se abre la válvula 124 de creación, se crea una fuerte turbulencia de gas en la cámara 110 de generación de siembra de nucleación para retirar el congelado condensado libremente sobre las superficies interiores de las paredes 112 de la misma y para romperlo en cristales de hielo que se mezclan en el flujo de gas que se precipita en la cámara 106 de producto para aumentar la efectividad del proceso de nucleación en la cámara de producto.

45 La fig. 3 ilustra un condensador compacto 200 conectado a un secador por congelación 202 que tiene un condensador externo 204. La construcción y funcionamiento del condensador compacto 200 es la misma que la del condensador compacto 100 mostrado en la fig. 2.

50 Este método de nucleación es único por combinar una formación previa externa controlable de congelado condensado con un método de distribución de diferencial de presión repentina. Esto da como resultado un evento de rápida nucleación debido a los grandes cristales de hielo, que requiere segundos en lugar de minutos, independientemente de cuál sea el tamaño del sistema utilizado. Da al usuario un control preciso del tiempo y temperatura de nucleación y tiene las siguientes ventajas adicionales:

55

1. La formación previa de congelado condensado en la cámara externa de condensador es controlable para permitir que la formación de los cristales de hielo sea fácilmente controlada.
2. La relación del diferencial de presión puede también ser controlada para optimizar la distribución de cristales de hielo uniformemente a lo largo de todos los viales en unos pocos segundos.
- 5 3. Al no haber ningún cambio de temperatura local o del lote del producto antes de la nucleación real permite un control preciso de la temperatura de nucleación.
4. La cámara de producto permanecerá a una presión negativa, incluso después de la introducción de los cristales de hielo. No hay peligro de crear una presión positiva.
- 10 5. Este método puede ser utilizado en cualquier tamaño de secador por congelación con un condensador externo y una válvula de aislamiento sin ninguna modificación del sistema. Otros métodos requieren una modificación o coste significativos.
6. Este método puede garantizar el modo de operación estéril sellado herméticamente para la aplicación en entornos de producción farmacéuticos.
- 15 7. La ventaja de un método de nucleación uniforme para la aplicación de secado por congelación es una estructura de cristal uniforme y grandes cristales alineados a lo largo de todos los viales, permitiendo así un proceso de secado principal reducido.
8. La formación de congelado condensado sobre la superficie interior de la cámara de condensador permite que sea utilizada y añadida una cámara de condensador menor con una elevada área de condensación a cualquier secador por congelación. El congelado condensado requiere menos volumen que una niebla del hielo en suspensión.
- 20 9. Comparado con la forma gaseosa de la niebla de hielo en suspensión, que debe ser generada justo antes de la activación de la nucleación, el congelado condensado es más estable y puede ser almacenado durante un período de tiempo prolongado y utilizado bajo demanda.
- 25 10. El entorno de formación de congelado puede ser controlado cuidadosamente para generar un congelado condensado libremente que se rompe en cristales de hielo por la turbulencia del gas durante la liberación de presión mediante el uso de una presión elevada de la cámara de condensador (por ejemplo de 500 Torr) a un flujo de gas de elevado volumen y baja velocidad y una superficie de condensación a temperatura más caliente (por ejemplo por debajo de 0 °C).
- 30 11. Los mayores cristales de hielo procedentes del congelado condensado son más densos y permanecen congelados más tiempo que la forma gaseosa de la niebla de hielo durante la introducción en la cámara de producto para acelerar el proceso de nucleación.
12. Puede añadirse un condensador más compacto a sistemas que no tienen un condensador externo o dónde el condensador existente no permite la construcción de un congelado condensado, o el condensador existente no puede ser validado para la esterilidad.
- 35 A partir de la descripción anterior, se verá fácilmente que el nuevo método de la presente invención produce un congelado condensado en una cámara de condensador externa a la cámara de producto en un secador por congelación y a continuación, como resultado de la turbulencia del gas, introduce rápidamente cristales de hielo en la cámara de producto que está a una presión mucho menor que la presión en la cámara de condensador. Este método produce una nucleación rápida y uniforme del producto en diferentes viales del secador por congelación.
- 40 Aunque la invención ha sido descrita en conexión con lo que se ha considerado actualmente como las realizaciones más prácticas y preferidas, ha de comprenderse que la invención no ha de estar limitada a las realizaciones descritas, sino por el contrario, se pretende cubrir distintas modificaciones y disposiciones equivalentes incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar y mejorar la nucleación de un producto en un secador por congelación (12), que comprende:
- 5 mantener el producto a una temperatura y presión predeterminadas en una cámara (13) del secador por congelación (12); caracterizado por:
- crear un volumen predeterminado de congelado condensado sobre una superficie interior de una cámara (16) de condensador separada de la cámara (13) de producto y conectada a ella con un puerto (18) de vapor, teniendo la cámara (16) de condensación una presión predeterminada que es mayor que la de la cámara (13) de producto; y
- 10 abrir el puerto (18) de vapor a la cámara (13) de producto para crear una turbulencia de gas que rompe el congelado condensado en cristales de hielo que rápidamente entran en la cámara (13) de producto para una distribución uniforme en ella para crear una nucleación uniforme y rápida del producto en diferentes áreas de la cámara (13) de producto.
2. El método según la reivindicación 1 caracterizado por que el puerto (18) de vapor tiene una válvula (20) de aislamiento entre la cámara (13) de producto y la cámara (16) de condensador para abrir o cerrar el flujo de vapor entre ellas.
- 15 3. El método según la reivindicación 1 caracterizado por que una bomba (22) de vacío está conectada a la cámara (16) de condensador para reducir selectivamente la presión dentro de la cámara (18) de producto y de la cámara (16) de condensador cuando la válvula (20) de aislamiento está abierta.
- 20 4. El método según la reivindicación 1 caracterizado por que la presión dentro de la cámara (13) de producto es de aproximadamente 50 Torr y la presión dentro de la cámara (16) de condensador es aproximadamente la atmosférica cuando el puerto (18) de vapor está abierto a la cámara (13) de producto.
5. El método según la reivindicación 4, caracterizado por que la temperatura del producto es de aproximadamente -5,0 °C y la temperatura de la cámara (16) de condensador es menor de 0 °C cuando el puerto (18) de vapor está abierto a la cámara (13) de producto.
- 25 6. El método según la reivindicación 1, caracterizado por un gas de llenado humedecido de nuevo predeterminado que es introducido en la cámara (16) de condensador para producir el congelado condensado.
7. El método según la reivindicación 6 caracterizado por que la cámara (16) de condensador tiene una válvula (24) de liberación que es abierta para permitir que el gas de llenado humedecido de nuevo sea introducido en la cámara (16) de condensador para producir el congelado condensado.
- 30 8. El método según la reivindicación 6 caracterizado por que el gas de llenado de nuevo es aire atmosférico ambiente filtrado y tiene un contenido en humedad de aproximadamente 50-80% por volumen.
9. El método según la reivindicación 6 caracterizado por que el gas de llenado de nuevo es nitrógeno o argón con humedad añadida al mismo.
- 35 10. El método según la reivindicación 1 caracterizado por que la superficie interior de la cámara (16) del condensador está definida por una pluralidad de paredes interiores (112).
11. El método según la reivindicación 10 caracterizado por que las paredes interiores (112) están en una configuración en forma concéntrica para maximizar el tamaño de la superficie interior.

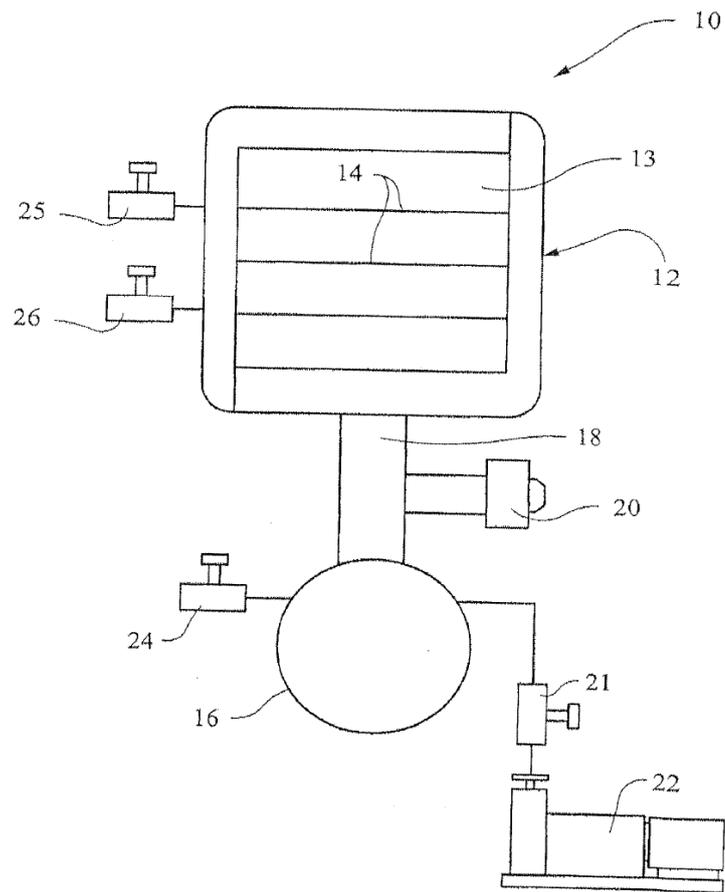


Figura 1

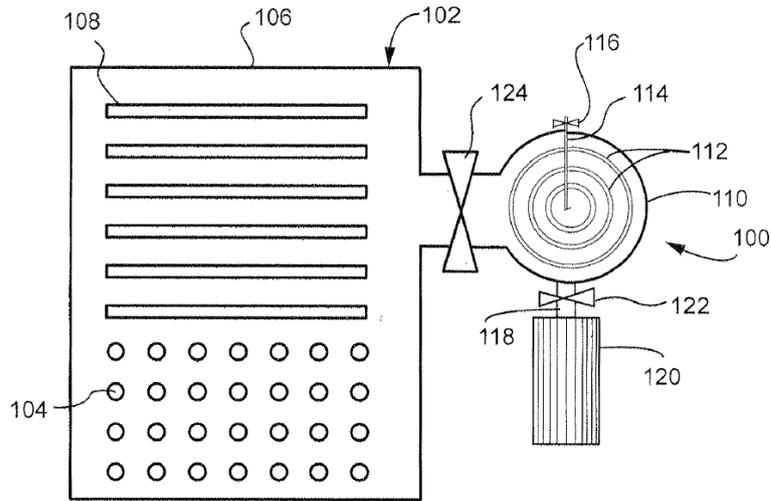


FIGURA 2

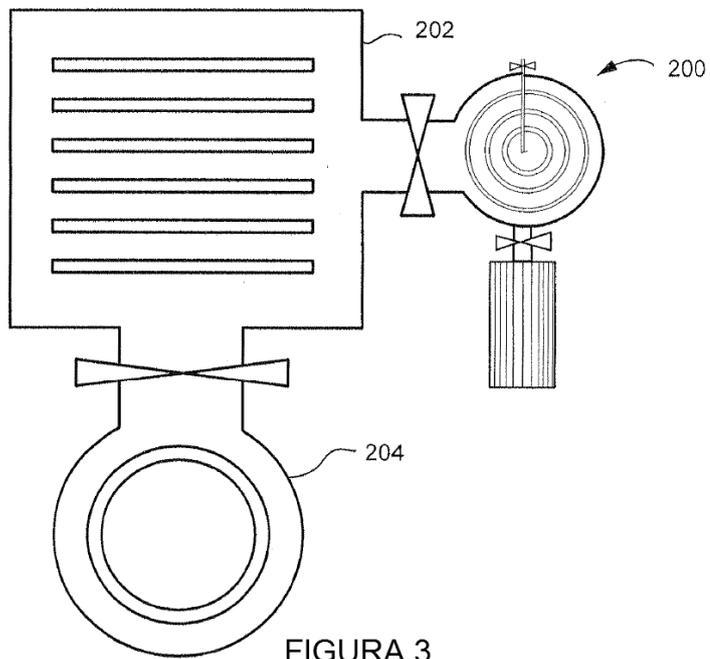


FIGURA 3