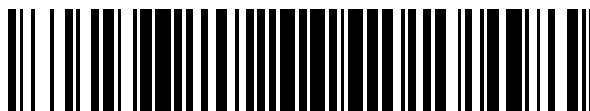


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 909**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2007 PCT/EP2007/003352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2007 WO07128385**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007 E 07724290 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2021714**

54 Título: **Estante de liofilizador**

30 Prioridad:

09.05.2006 GB 0609113

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

16.11.2018

73 Titular/es:

**I.M.A. INDUSTRIA MACCHINE AUTOMATICHE
S.P.A. (100.0%)**

**Via Emilia no. 428-442
40064 Ozzano dell'Emilia (BO), IT**

72 Inventor/es:

CORVER, JOSEF ANTONIUS WILLEM MARIA

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 689 909 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

Estante de liofilizador

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un estante de liofilizador, y a un método de fabricación de un estante de liofilizador.

10 **[0002]** Se encuentran estantes de liofilizador dentro de una cámara liofilizadora de un liofilizador para recibir una pluralidad de recipientes o frascos que contienen el producto que va a liofilizarse. La cámara incluye normalmente un número de estantes, cada uno de los cuales puede elevarse y descenderse dentro de la cámara. Para cargar los estantes, los estantes están inicialmente plegados en la parte inferior de la cámara, y el estante más alto es el primero en moverse a una posición de carga. Después de que se ha cargado este estante, el mecanismo automáticamente eleva el estante cargado para permitir que el siguiente estante se mueva a la posición de carga. Esta secuencia de movimiento continúa hasta que se ha completado la carga de la cámara. Para descargar la

15 cámara, la secuencia de carga se invierte, descargándose la estantería más baja en primer lugar.

20 **[0003]** Los estantes también sirven para transferir calor entre un fluido diatérmico como alcohol, glicol, o aceite de silicona, y los productos que van a liofilizarse. Durante el proceso de liofilización, se congela la humedad presente dentro de los productos. Un circuito de refrigeración externo enfría el fluido diatérmico que circula dentro de los estantes de liofilizador con el fin de provocar que se transfiera calor desde los productos hasta el fluido diatérmico y de ese modo provocar la congelación de la humedad contenida dentro de los productos. Tras la congelación, la cámara se evacúa a una presión habitualmente por debajo de 1 mbar, y el fluido diatérmico se calienta por un calentador externo para provocar que el hielo dentro de las muestras se sublima para dar vapor de agua.

25 **[0004]** Los estantes de un liofilizador también se usan comúnmente para presionar tapones dentro de los recipientes. Durante el proceso de liofilización, los tapones se ubican sin apretar sobre las bocas de los recipientes para permitir que el vapor de agua se sublima de las muestras. Al terminar el proceso de liofilización, los estantes se mueven uno con respecto al otro de manera que las superficies superiores de los tapones de los recipientes se ubican en un estante entran en contacto con la superficie inferior del estante por encima de los mismos. El

30 movimiento relativo continuado de los estantes oprime los tapones dentro de los recipientes para formar sellos estancos al aire. Esto tiene la ventaja del sellado de los recipientes dentro de un entorno controlado.

[0005] Estantes de liofilizador están típicamente formados por dos placas de acero inoxidable opuestas, que tienen nervios de acero inoxidable que se ubican entre las placas con el fin de formar tanto un espacio, típicamente entre

35 10 y 20 mm de altura, entre las placas y los canales de flujo para el fluido diatérmico. Los nervios sirven para proporcionar la resistencia necesaria para que el estante soporte su propio peso y el peso de los recipientes situadas sobre el mismo. Además, los nervios deben permitir que el estante soporte las fuerzas situadas sobre las placas durante la depresión de los tapones, las cuales pueden ser de hasta 1,5 kg/cm².

40 **[0006]** Los documentos US 5 689 898 y US-A-3 448 556 muestran ejemplos de estantes de liofilizador. Los tapones de los recipientes están formados generalmente de un material de goma, por ejemplo una goma de butilo, y pueden contener una cantidad de aceite de silicona aplicado al tapón para ayudar a la inserción del tapón dentro del recipiente. La presión ubicada sobre un tapón durante la depresión del tapón dentro de un recipiente puede conducir moléculas pequeñas de aceite de silicona a la superficie externa del tapón, creando una capa cuasiviscosa en la

45 superficie de contacto entre el tapón y la superficie de liofilizador. Adicionalmente, un número de diseños de tapones, especialmente aquellos para recipientes que contienen muestras farmacéuticas, que tienen un anillo objetivo elevado, ubicado de manera central, u "ojo de buey", que define un área objetivo para la inserción de la aguja. Cuando un tapón de este tipo se oprime dentro de un recipiente mediante la superficie inferior de un estante de liofilizador, la fuerza que actúa sobre el anillo objetivo provoca que el área objetivo se doble hacia abajo, creando una cavidad de vacío entre el tapón y el estante de liofilizador.

50 Estos efectos, o bien solos o en combinación, pueden provocar que un tapón se "adhiera" a la superficie inferior de un estante de liofilizador durante un procedimiento de cierre de recipiente, particularmente cuando la presión se aplica al tapón durante un tiempo relativamente largo, o cuando la presión de cierre es relativamente alta. En consecuencia, cuando la presión se alivia posteriormente de los tapones por el movimiento relativo entre los

55 estantes de liofilizador, cualquier tapón que se haya adherido al estante superior durante el procedimiento de cierre puede permanecer adherido al estante superior, provocando que los recipientes dentro de estos tapones se ubiquen para pasar a separarse físicamente del estante inferior. A medida que la adhesión entre estos tapones y la superficie inferior del estante superior se debilita con el tiempo, estos recipientes pueden caer del estante superior, provocando que el recipiente se rompa al impactar con el estante inferior y/o al golpear sobre alguno de los otros

60 recipientes situados sobre el estante inferior. Alternativamente, estos recipientes pueden desprenderse del estante superior durante el procedimiento de descarga, los cuales pueden también provocar que el recipiente se rompa y/o se golpee sobre alguno de los otros recipientes. Cualquiera de los recipientes caídos o cristales rotos pueden bloquear el sistema de descarga, requiriendo de ese modo que operarios para limpiar el sistema, incurriendo en costosas pérdidas de tiempo y pérdida de material.

65

[0007] El documento WO 2006/013360 A menciona este problema. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de un estante de liofilizador que tiene placas primera y segunda paralelas opuestas, comprendiendo el método la etapa de tratar una superficie de una de las placas para inhibir la adhesión de las mismas de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente.

Al tratar una superficie del estante de esta manera para que, cuando el estante se ubique en un liofilizador, la superficie de las caras del estante de los tapones de los recipientes ubicados en otro estante, pueden inhibirse la adhesión de los tapones al estante cuando el estante se usa para presionar los tapones dentro de los recipientes. Esto es ventajoso para el tratamiento individual de las superficies superiores de los tapones para los recipientes, ya que puede permitir que el liofilizador se use con una amplia gama de diferentes tapones. La superficie puede tratarse mediante la formación sobre la misma de un recubrimiento que inhibe la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente. Este recubrimiento comprende preferiblemente un material hidrofóbico o no humectante para inhibir la adhesión de un tapón al estante a través de cualquier capa cuasiviscosa formada entre el recubrimiento y un tapón cuando el estante se presiona contra el tapón. Un ejemplo de material no humectante adecuado es el Teflón®.

[0008] El recubrimiento puede rociarse sobre la superficie. Esto puede permitir que el recubrimiento se reajuste a los estantes de liofilizador existentes retirando los estantes de la cámara del liofilizador en la cual se ubican, y aplicando el recubrimiento a una superficie de los estantes. Alternativamente, el recubrimiento puede aplicarse a los estantes en el lugar.

[0009] El recubrimiento puede ser un recubrimiento de material compuesto de al menos dos materiales. Por ejemplo, una primera capa de material cerámico puede aplicarse a la superficie, una segunda capa material no humectante aplicada a la primera placa, y las capas primera y segunda posteriormente se calientan en horno, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 150 a 350 °C, preferiblemente en el intervalo de 200 a 250 °C, para formar el recubrimiento. La primera capa puede rociarse sobre la superficie usando una técnica de pulverización térmica y una de pulverización de plasma. El material cerámico puede comprender uno de carbono, carburo de wolframio y carburo de silicón. Durante esta técnica de pulverización, la temperatura de la superficie puede alcanzar localmente temperaturas tan altas como 700 °C. Con el fin de evitar la deformación del estante debida al alivio de la tensión de material, un fluido diatérmico puede transportarse entre las placas durante la técnica de pulverización para asegurar un enfriamiento apropiado.

[0010] Alternativa, o adicionalmente, el recubrimiento puede tener una rugosidad la cual es mayor que la de la superficie a la cual se aplica. Al aumentar la rugosidad de la superficie del estante disminuye el área de contacto entre el estante y el tapón cuando el tapón se presiona dentro del recipiente, y de ese modo reducen la adhesión entre el tapón y el recipiente. Adicionalmente, dependiendo del grado de rugosidad, se puede inhibir la formación de cualquier cavidad de vacío entre el estante y el tapón. En lugar de aplicar un recubrimiento a la superficie para aumentar la rugosidad de la superficie, la superficie es rugosa en sí para inhibir la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente. La superficie puede tratarse usando un haz láser, haz de electrones y ataque químico para retirar material de la superficie para aumentar su rugosidad. Alternativamente, el material puede depositarse o de lo contrario unirse a la superficie para aumentar su rugosidad. Este tratamiento de superficie puede formar un patrón de superficie regular sobre la superficie con el fin de proporcionar mayor control sobre el tamaño y/o separación de los "picos" en la superficie que entra en contacto con el tapón durante el procedimiento de cierre. El patrón de superficie puede comprender uno de sombreados transversales, líneas paralelas y una serie de puntos. Por ejemplo, la adición de material a la superficie puede realizarse uniéndola a una malla de alambre a la superficie del estante para proporcionar un patrón regular de picos para entrar en contacto con el tapón. El tapón puede insertarse dentro del recipiente a través de la aplicación de presión de solo un pico relativamente pequeño, por ejemplo dos o tres picos, y por lo tanto, en un ejemplo los picos tienen un periodo en el intervalo de 2 a 3 mm.

[0011] La fabricación del estante preferiblemente comprende las etapas de separadores de localización entre las placas para definir al menos un canal de fluido para transportar un fluido diatérmico entre las placas, y unir los separadores a las placas, en el que el tratamiento de superficie se realiza a continuación de la adhesión de los separadores a la placa. Los separadores se unen preferiblemente a las placas usando un adhesivo o usando una técnica de soldadura fuerte en vacío. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un estante de liofilizador que comprende placas primeras y segundas paralelas opuestas que tienen al menos un canal de flujo ubicado entre las mismas para transportar un fluido diatérmico entre las placas, teniendo una de las placas una superficie tratada para inhibir la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente.

[0012] Como se ha tratado anteriormente, la superficie puede tener un recubrimiento sobre la misma que inhibe la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente. La superficie puede ser rugosa para inhibir la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un liofilizador que comprende una cámara que aloja una

pluralidad de estantes, comprendiendo cada uno placas primera y segunda paralelas opuestas que tienen al menos un canal de flujo ubicado entre las mismas para transportar un fluido diatérmico entre las placas, teniendo cada estante una superficie tratada para inhibir la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente.

5 Las características descritas anteriormente en relación a los aspectos del método de la invención son igualmente aplicables a cualquiera de los aspectos de los aparatos (estante o secador), y viceversa. A continuación, se describirán las características preferentes de la presente invención en referencia particular a los dibujos adjuntos, en los que:

10 la figura 1 es una vista en planta desde arriba de un estante de liofilizador con una placa separada;

la figura 2 es una vista en perspectiva de parte del estante de la figura 1;

la figura 3 es un primer plano de parte de la figura 2;

15 la figura 4 es un primer plano de parte de la figura 2;

la figura 5 es una vista en planta de la superficie expuesta de la placa 12 del estante de la figura 4; y

20 la figura 6 es un primer plano de parte de la figura 2 para ilustrar la invención.

Con referencia a las Figuras 1 y 2, un estante 10 de liofilizador comprende un par de placas 12, 14 primera y segunda. Ambas placas son planas, paralelas y están separadas unas con respecto a las otras. Una pluralidad de nervios 16 se proporcionan dentro del espacio formado entre las placas 12, 14 primera y segunda. Los nervios 16
25 están separados para definir al menos un canal 18 de flujo para el fluido diatérmico transportado entre las placas 12, 14 primera y segunda. En este sentido, los nervios 16 son sustancialmente paralelos y al tresbolillo unos con respecto a otros con el fin de producir un paso de flujo serpenteante a través del estante 10, y de ese modo minimizan la caída de presión. Los nervios 16 son preferiblemente tubos rectangulares huecos, aunque pueden tomar cualquier forma que tengan superficies 20, 22 planas alargadas en contacto con las placas 12, 14 primera y
30 segunda respectivamente.

El estante 10 está sellado periféricamente por un marco 24 que comprende barras o varillas 26, 28, 30, 32, teniendo cada una sección transversal sustancialmente cuadrada o rectangular. Las varillas están conectadas extremo a extremo, y fijadas a las placas 12, 14 primera y segunda. El fluido diatérmico fluye dentro y se descarga del estante 10 por los orificios de entrada y salida de fluidos formados por tuberías 34, 36 de entrada y salida conectadas a partes 38, 40 de pestaña de entrada y salida dotadas de perforaciones internas. El fluido diatérmico entra dentro y se
35 descarga desde los canales 18 de flujo a través de las aberturas definidas en varillas 26, 28 y en comunicación con cada una de las perforaciones internas de partes 38, 40 de pestañas. Las tuberías 34, 36 de entrada y salida están conectadas a tubos flexibles los cuales están, a su vez, conectados a un circuito externo para el fluido diatérmico que incluye convencionalmente una bomba para hacer circular el fluido diatérmico, un circuito de refrigerante para
40 enfriar el fluido diatérmico durante la fase de congelación del proceso de liofilización, y un calentador eléctrico para calentar el fluido diatérmico durante la fase de sublimación del proceso de liofilización. Pueden proporcionarse bloques de soporte en la periferia exterior del estante 10 para recibir varillas de soporte para conectar el estante 10 a otros estantes dentro de una cámara de un liofilizador.

45 **[0013]** Todos los componentes mencionados anteriormente del estante 10 de liofilizador están preferiblemente fabricados de acero inoxidable. Para fabricar el estante 10, las placas 12, 14 pueden unirse a los nervios 16 usando un adhesivo, o por soldadura fuerte. Con el fin de ensamblar el estante 10 usando un proceso de soldadura fuerte, un polvo basado en níquel o cobre sobre una cinta por secado o soldadura fuerte autoadhesiva se intercala entre la primera placa 12 y las superficies 22 inferiores de los nervios 16, y entre la segunda placa 14 y la superficie 20
50 superior de los nervios 16. El ensamblaje se intercala entre bloques de grafito o cualquier material conductor térmico y colocados dentro de un horno de inducción de vacío. El ensamblaje se calienta en el horno a una temperatura que asciende desde la temperatura de sala a dentro de aproximadamente 10 °C de la fusión del níquel, de aproximadamente 482 °C. La temperatura se estabiliza entonces y luego asciende de nuevo al punto de fusión del níquel y la temperatura de cristalización del acero inoxidable. Esta temperatura se estabiliza durante entre 15 y 20
55 minutos con el fin de aliviar la tensión de ensamblaje de componentes. A continuación, el horno se enfría durante aproximadamente 12 horas a 204 °C, punto en el que el ensamblaje completo se temple con un gas inerte, tal como nitrógeno. A continuación, se permite que el ensamblaje se enfríe a temperatura ambiente. Las placas 30, 32 de extremo se sueldan entonces a las placas 12, 14, y preferiblemente se esmerilan, alisan y pulen.

60 **[0014]** Tras el ensamblaje de estos componentes del estante 10, la superficie 50 expuesta (inferior según se ilustra) de la primera placa 12 se trata para inhibir la adhesión a la misma de un tapón de goma presionado contra esta superficie 50 durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente. Como se describe a continuación con referencia a las figuras 3 a 6, la superficie 50 del estante 10 puede tratarse en un número de formas diferentes para evitar que los tapones de goma se adhieran al estante 10 durante un
65 procedimiento de cierre de recipiente.

[0015] En la Figura 3, la superficie 50 se trata mediante la formación sobre la misma de un recubrimiento 60 que evita que los tapones de goma se adhieran al estante 10 durante un procedimiento de cierre de recipiente. En esta realización, el recubrimiento es un recubrimiento compuesto por dos materiales diferentes. Una primera capa de material cerámico, por ejemplo, carbono, carburo de wolframio y carburo de silicona, se aplica a la superficie 50 usando una técnica de pulverización de plasma o de pulverización térmica. Durante esta técnica de pulverización, la temperatura de la superficie 50 puede localmente alcanzar temperaturas tan altas como 700 °C, y por lo tanto el fluido diatérmico se transporta preferiblemente a través del estante 10 durante la pulverización para retirar el calor de la superficie 50 y de ese modo evitar la deformación del estante. Después de la finalización de esta pulverización de material cerámico sobre la superficie 50, una segunda capa de un material hidrofóbico o no humectante, por ejemplo Teflón®, se aplica a la primera placa, y las placas primera y segunda se calientan en horno posteriormente a una temperatura en el intervalo de 150 a 350 °C, preferiblemente en el intervalo de 200 a 250 °C, para formar el recubrimiento 60.

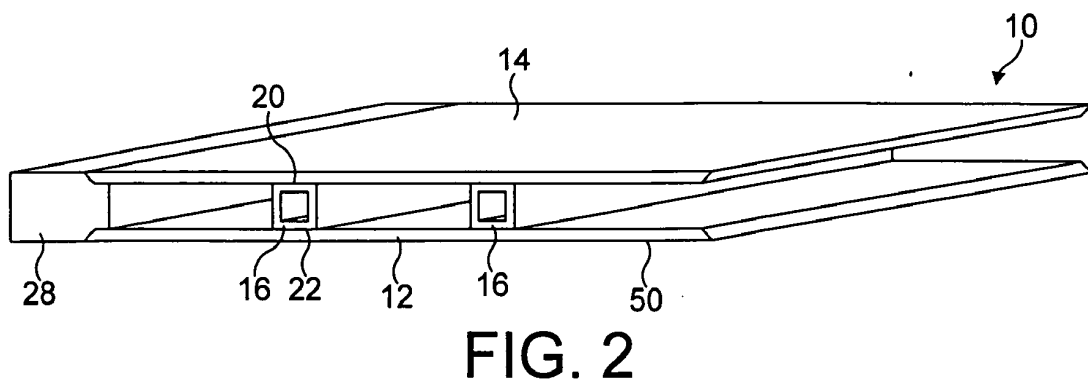
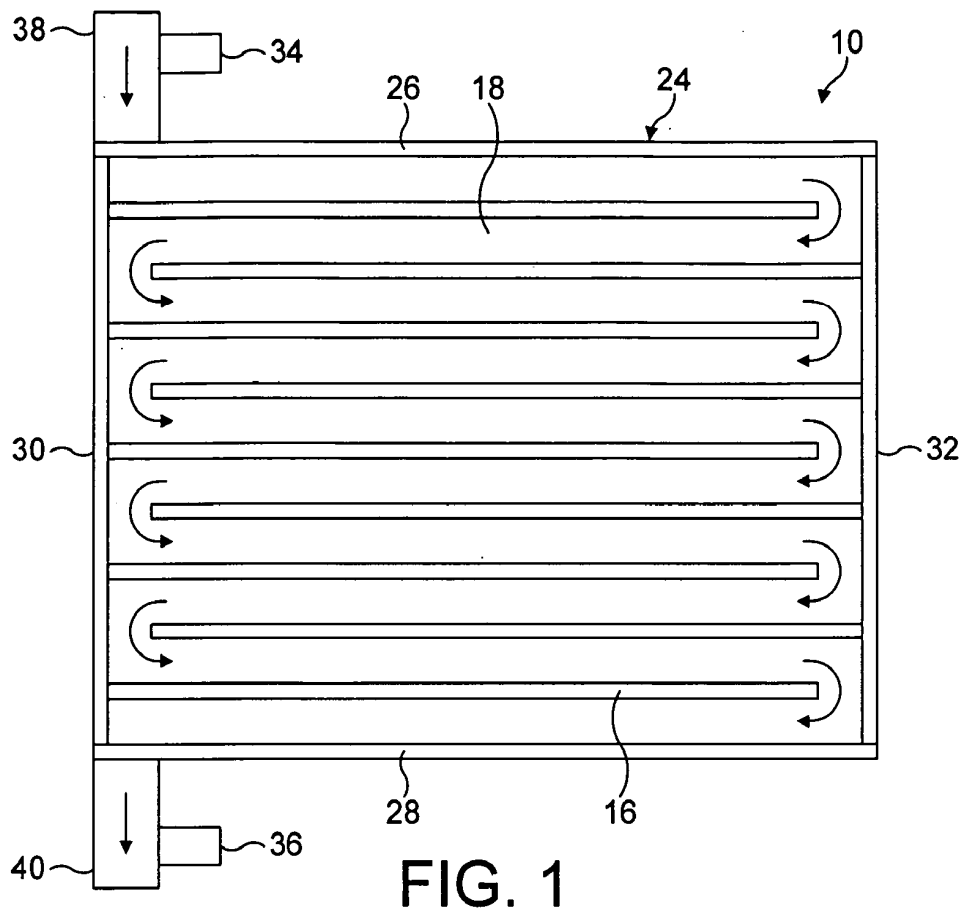
El recubrimiento 60 puede realizar dos funciones. En primer lugar, este recubrimiento puede proporcionar una superficie de contacto hidrofóbica que evita que un tapón de adherirse al estante 10 a través de cualquier capa cuasi viscosa formada entre el recubrimiento 60 y un tapón cuando el estante 10 se presiona contra el tapón. En segundo lugar, el recubrimiento 60 puede tener una rugosidad la cual es mayor que la de la superficie 50 de acero inoxidable a la cual se aplica. Al aumentar la rugosidad de la superficie del estante 10 que entra en contacto con tapones durante un procedimiento de cierre de recipiente puede disminuir el área de contacto entre el estante 10 y el tapón cuando el tapón se presiona dentro del recipiente, y de ese modo se reduce la adhesión entre el tapón y el recipiente. Adicionalmente, dependiendo del grado de rugosidad, puede inhibirse la formación de cualquier cavidad de vacío entre el estante 10 y el tapón.

[0016] Las figuras 4 y 5 ilustran un estante en el cual la superficie 50 se trata usando uno de un haz láser, haz de electrones y ataque químico para eliminar material de la superficie 50, tal como se ilustra mediante poros 70 en la figura 4, para aumentar su rugosidad y de ese modo inhibir la adhesión al estante 10 de un tapón de goma presionado contra esta superficie 50 durante un procedimiento de cierre de recipiente. Este tratamiento de superficie puede formar un patrón 70 de superficie regular sobre la superficie 50 con el fin de proporcionar control sobre el tamaño y/o separación de los "picos" en la superficie 50 que entran en contacto con el tapón durante el procedimiento de cierre. El patrón de superficie puede comprender uno de sombreados transversales (como se ilustra en la figura 5), líneas paralelas y una serie de puntos. En el ejemplo ilustrado en la figura 5, los picos tienen un periodo en el intervalo de 2 a 3 mm.

[0017] La figura 6 ilustra una realización en la cual la superficie 50 es rugosa por la aplicación a la misma de una malla 80 de alambre, también para aumentar la rugosidad de superficie 50 y proporcionar control sobre el tamaño y/o separación de los picos en la superficie 50 que entran en contacto con el tapón durante el procedimiento de cierre.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Estante (10) de liofilizador que comprende, placas (12, 14) primera y segunda paralelas opuestas que tienen al menos un canal de flujo ubicado entre las mismas para transportar un fluido diatérmico entre las placas, teniendo una de las placas una superficie (50) tratada para inhibir la adhesión al estante de un tapón de goma presionado contra esta superficie (50) durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente, **caracterizado por que** la superficie (50) es rugosa por la aplicación a la misma de una malla (80) de alambre para aumentar la rugosidad de dicha superficie (50) y para proporcionar control sobre el tamaño y/o la separación de los picos en dicha superficie (50) que entran en contacto con el tapón durante un proceso de cierre.
- 10 2. Estante de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de separadores ubicados entre las placas para definir al menos un canal de flujo para transportar un fluido diatérmico entre las placas.
- 15 3. Estante de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los separadores se unen a las placas usando un adhesivo o mediante soldadura fuerte a las placas.
- 20 4. Liofilizador que comprende una cámara que aloja una pluralidad de estantes, cada uno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, dichas superficies de cada uno de los estantes orientadas hacia abajo.
- 25 5. Método de fabricación de un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, que comprende la etapa de tratar una superficie de una de las placas para inhibir la adhesión a las mismas de un tapón de goma presionado contra esta superficie durante la aplicación de presión al tapón para empujar el tapón dentro de un recipiente, comprendiendo la etapa de tratar la etapa de dar rugosidad a la superficie (50) por la aplicación a la misma de una malla (80) de alambre para aumentar la rugosidad de dicha superficie (50) y para proporcionar control sobre el tamaño y/o la separación de los picos en dicha superficie (50) que entra en contacto con el tapón durante un procedimiento de cierre.
- 30 6. Método de acuerdo con la reivindicación anterior, que comprende las etapas de ubicar separadores entre las placas para definir al menos un canal de flujo para transportar un fluido diatérmico entre las placas, y unir los separadores a las placas, en el que la superficie de tratamiento de una de las placas se realiza tras la unión de los separadores a la placa.
- 35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los separadores se unen a las placas usando un adhesivo o utilizando una técnica de soldadura fuerte en vacío.



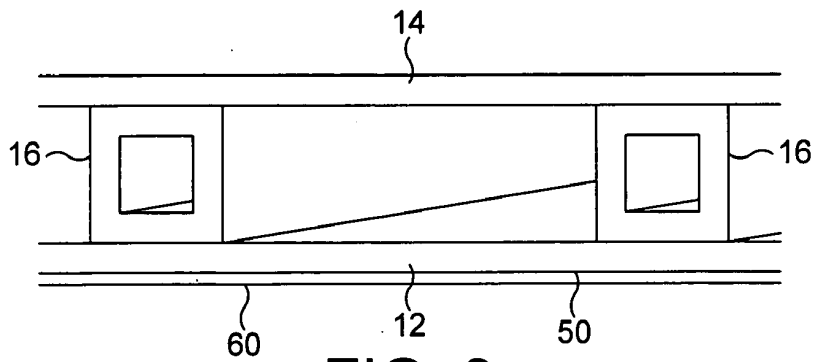


FIG. 3

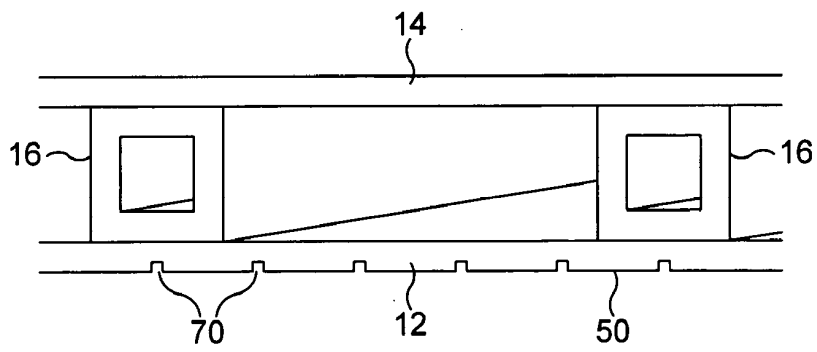


FIG. 4

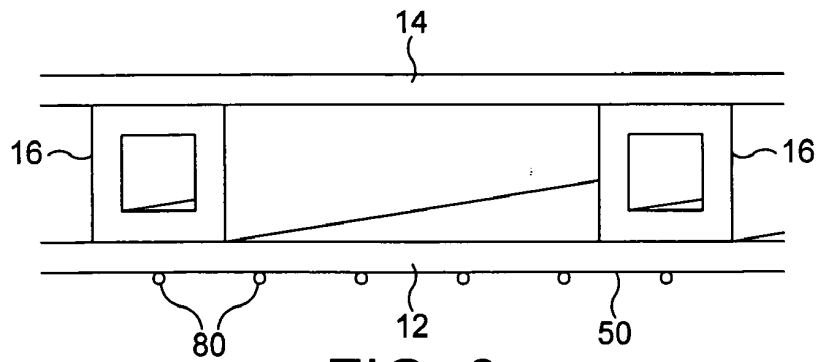


FIG. 6

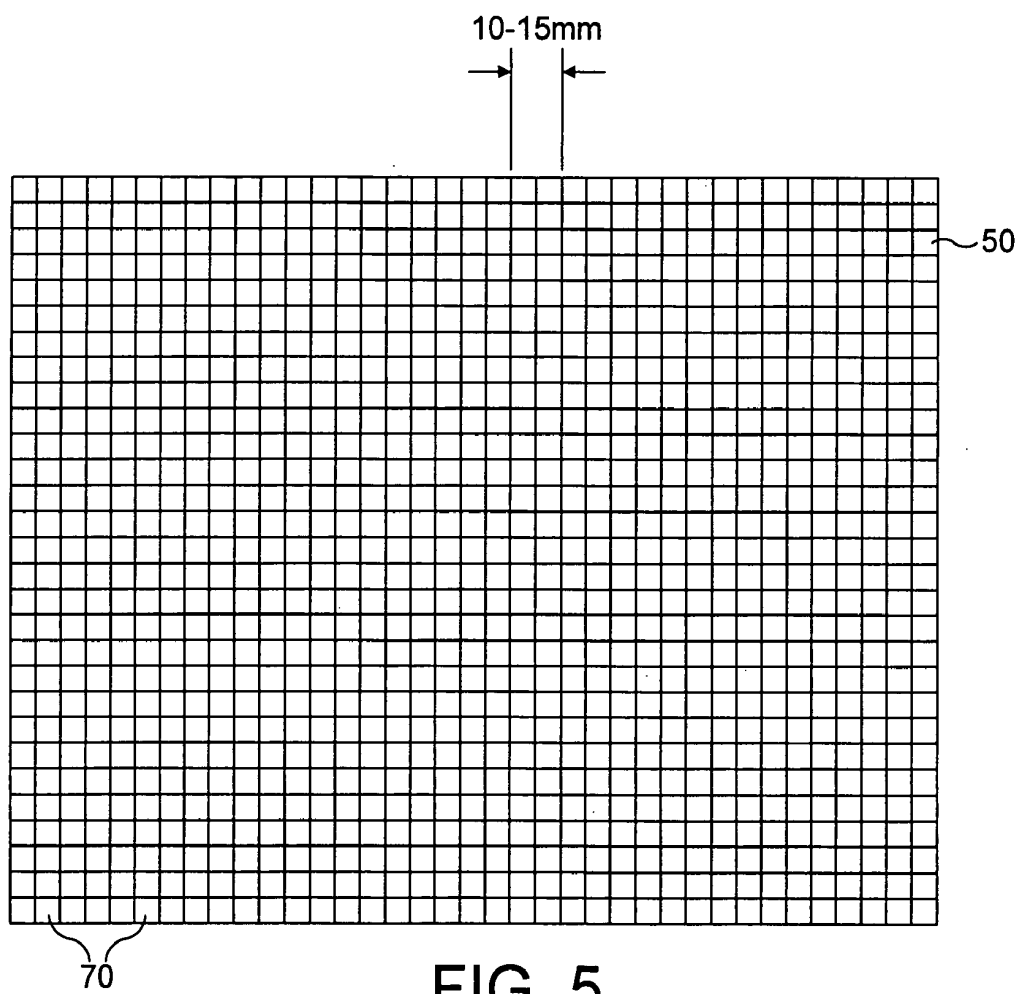


FIG. 5