

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 932**

51 Int. Cl.:

**F26B 5/06**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2012** **E 17163041 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 3222952**

54 Título: **Procedimiento y sistema para liofilizar composiciones inyectables, en particular composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**06.09.2011 NL 1039026**

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

**18.06.2019**

73 Titular/es:

**RV HOLDING B.V. (100.0%)  
High Tech Campus 9  
5656 AE Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

**CORVER, JOZEF ANTONIUS WILLEM MARIA**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

**ES 2 716 932 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

Procedimiento y sistema para liofilizar composiciones inyectables, en particular composiciones farmacéuticas

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para liofilizar composiciones inyectables, en particular composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a una composición liofilizada obtenida mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. La invención se refiere, además, a un sistema para liofilizar composiciones inyectables, en particular composiciones farmacéuticas, en particular, haciendo uso del procedimiento de acuerdo con la invención.
- 10 La técnica conocida como liofilización o criodesecación se emplea a menudo para productos farmacéuticos inyectables, los cuales presentan una pobre estabilidad en soluciones acuosas. El proceso de liofilización es adecuado para productos inyectables dado que puede realizarse en condiciones estériles, que es el requisito principal para las formas de dosificación parenteral. Además, los productos liofilizados presentarán las propiedades farmacéuticas requeridas después de la reconstitución con solvente. Durante el proceso de liofilización o
- 15 criodesecación, se elimina el agua de una composición después de que congelarse y colocarse al vacío, lo que permite que el hielo pase directamente de un estado sólido a un estado de vapor, sin pasar por un estado líquido. El proceso consta de tres procesos separados, únicos e interdependientes: una fase de congelación, una fase de secado principal (sublimación), y una fase de secado secundaria (desorción).
- 20 Un procedimiento convencional para realizar este proceso de liofilización es colocar un lote de recipientes para productos a granel en unos estantes huecos dentro de una cámara sellada, estando provisto cada recipiente para productos a granel de una dispersión a granel de una composición en agua. Los estantes se enfrían con un fluido térmico que fluye a través de los estantes huecos, lo cual, a su vez, reduce la temperatura de los recipientes y la composición del interior. Al final de este ciclo de congelación, la composición acuosa se congela como un tapón en
- 25 el fondo del recipiente, después de lo cual se reduce la presión en la cámara y los estantes se calientan simultáneamente para forzar la sublimación de los cristales de hielo formados en la composición congelada. Durante el proceso de sublimación, se generará vapor de agua que sale de la superficie del tapón en el fondo del recipiente. La interfaz hielo-vapor, también denominada frente de sublimación, se mueve lentamente hacia abajo a medida que avanza el proceso de sublimación. Una vez que se ha eliminado una parte sustancial de los cristales de hielo, queda
- 30 una estructura porosa de la composición. Comúnmente seguirá una etapa de secado secundario para completar el ciclo de liofilización en el cual se elimina la humedad residual de la matriz intersticial de la formulación por desorción con temperaturas elevadas y/o presiones reducidas.
- Además de las diversas ventajas del secado por congelación, que incluyen una mayor estabilidad y vida de
- 35 almacenamiento de un polvo de composición seca, y una rápida y fácil disolución de la composición reconstituida, el procedimiento conocido también presenta serios inconvenientes. Un principal inconveniente del procedimiento conocido es que se trata de un proceso relativamente lento. Todo el ciclo de liofilización puede durar de 20 a 60 horas, dependiendo del producto y las dimensiones de los recipientes. Por lo tanto, las liofilizadoras industriales actuales aplican un proceso con un gran número de contenedores de material a granel que se procesan en un lote,
- 40 en el cual se producen variaciones en el lote debido a la variación local de las condiciones del proceso que no pueden compensarse durante el proceso del lote. En las liofilizadoras actuales tampoco es posible optimizar el ciclo de congelación de manera controlada, lo que hace que resulte todavía más difícil una calidad constante de los lotes. Si el proceso sufre problemas técnicos, también el riesgo comercial asociado a esto es grande debido al impacto en todo el lote. Después de liofilizar la composición en el proceso a granel conocido, la composición debe dosificarse y
- 45 envasarse en viales de dosis única, lo cual es un proceso relativamente laborioso. Además, este proceso de dosificación y envasado es bastante delicado, ya que a menudo ocurre que, durante este proceso, la composición liofilizada se contamina por partículas (metálicas) provenientes de equipos de dosificación y/o partículas ambientales adicionales.
- 50 La publicación WO96/029556 A1 describe un proceso de liofilización que incluye una etapa de congelación para hacer girar el vial alrededor de su eje longitudinal a una velocidad no inferior a la requerida para mantener por fuerza centrífuga el material acuoso que se va a liofilizar en forma de cubierta en las paredes interiores del vial y después someter el material a condiciones de congelación para congelarlo en la forma de dicha cubierta. El proceso de liofilización también puede incluir la etapa de secar la capa congelada de la cubierta, dirigiendo calor radialmente
- 55 hacia el interior desde un bloque de calentamiento hacia el material congelado de la cubierta y aumentando la temperatura durante un período de tiempo para secar el material congelado de la cubierta.
- Un objetivo de la invención es un procedimiento y un sistema mejorados para liofilizar composiciones inyectables.
- 60 Este objetivo puede lograrse a través de un procedimiento para liofilizar composiciones inyectables, tal como se reivindica en la reivindicación 1.

5 Invasando cantidades previamente dosificadas de la composición en viales listos para usar, la dosificación y el  
6 envasado ya no son necesarios, lo que da lugar a una reducción considerable del tiempo de proceso. La liofilización  
7 de composiciones previamente dosificadas contenidas en viales listos para usar también es beneficioso desde un  
8 punto de vista higiénico, ya que, de esta manera, el riesgo de contaminación de las composiciones puede reducirse  
9 al mínimo. Una mejora adicional de la eficiencia está relacionada con el proceso de liofilización como tal. Dado que  
10 se hace girar por lo menos un vial listo para usar, preferiblemente se hace girar axialmente, se forma una capa de  
11 dispersión relativamente delgada en una superficie interior de una pared circunferencial del vial, aumentando de este  
12 modo la relación entre el área superficial y el volumen de la dispersión. Preferiblemente, una parte inferior del vial  
13 está sustancialmente libre de dispersión durante la rotación (axial) del vial. Por lo tanto, la dispersión completa se  
14 estira preferiblemente como una película relativamente delgada sobre la superficie interior de la pared circunferencial  
15 del vial. Preferiblemente, el vial utilizado tiene una forma sustancialmente cilíndrica y/o comprende una pared  
16 circunferencial con una forma sustancialmente cilíndrica. Al girar axialmente un vial sustancialmente cilíndrico, se  
17 formará una capa de dispersión sobre la superficie interior de la pared circunferencial con un grosor relativamente  
18 homogéneo (uniforme). Un grosor típico de una capa de dispersión tan delgada es de aproximadamente 1 mm. Una  
19 capa de dispersión con un grosor relativamente homogéneo facilita una congelación relativamente rápida y  
20 sustancialmente homogénea y el subsiguiente calentamiento de la dispersión, lo que favorece la calidad de la  
21 composición liofilizada. Durante el proceso de calentamiento (etapa E), la pared circunferencial del vial se calienta  
22 de manera sustancialmente homogénea. Este proceso de calentamiento puede ser directamente, a través del  
23 suministro de energía térmica al vial, o indirectamente, mediante el suministro de otro tipo de energía que  
24 posteriormente se convierta en energía térmica (calor) por el vial y/o la dispersión. Como resultado de este  
25 calentamiento homogéneo de la pared circunferencial del vial, la capa de dispersión formada en la superficie interior  
26 de la pared circunferencial del vial se calienta de manera sustancialmente homogénea, lo que resulta en un proceso  
27 de sublimación relativamente rápido y controlado durante la etapa E). Durante la sublimación, la temperatura de la  
28 dispersión congelada no aumenta. El calentamiento relativamente homogéneo de la pared circunferencial puede  
29 realizarse, por ejemplo, utilizando medios de conducción de calor o medios de reflexión de calor distribuyendo de  
30 manera sustancialmente homogénea el calor generado a través de por lo menos una fuente de calor a la pared  
31 circunferencial del vial. Por lo tanto, la liofilización de una composición utilizando el procedimiento de acuerdo con la  
32 invención es significativamente más rápido (aproximadamente 15-40 veces) y, por lo tanto, significativamente más  
33 eficiente que los procesos convencionales de liofilización. En el contexto de este documento de patente, el medio de  
34 dispersión, en particular un disolvente, comprende comúnmente agua. El medio de dispersión puede enriquecerse  
35 con otros medios de dispersión líquidos, tales como alcohol, en particular metanol y/o etanol.

36 Para aplicar la composición liofilizada, primero debe insertarse en el vial un solvente, comúnmente agua, después de  
37 lo cual la composición se disolverá completamente (reconstitución) formando una dispersión, en particular una  
38 solución, nuevamente. Esta dispersión está lista para ser inyectada, eventualmente mediante infusión (parenteral),  
39 en el cuerpo de una persona o animal. Típicamente, las composiciones farmacéuticas y las composiciones  
40 biológicas son adecuadas para liofilizarse utilizando el procedimiento de acuerdo con la invención. Ejemplos más  
41 específicos de composiciones adecuadas son: vacunas y anticuerpos; penicilina; plasma sanguíneo; proteínas;  
42 enzimas; hormonas; virus y bacterias; y nutrientes. Después de realizar el procedimiento de acuerdo con la  
43 invención, una cantidad lista para usar de la composición está contenida en un vial, preferiblemente cerrado  
44 (sellado), listo para usar, comúnmente formado por una pequeña botella o ampolla. Durante el uso, una aguja de  
45 inyección de una jeringa comúnmente perforará a través de un elemento de cierre del vial, después de lo cual se  
46 inyecta agua para resolver la composición liofilizada. Después de haberse disuelto la composición en agua dentro  
47 del vial, la solución acuosa que comprende la composición se extrae del vial mediante la aguja de inyección,  
48 después de lo cual la jeringa se utiliza para administrar la solución a un humano o animal. Alternativamente, el vial  
49 puede configurarse para conectarse a una aguja de inyección, en el que el vial como tal puede formar parte de una  
50 jeringa, como resultado de lo cual no es necesario que la composición sea transferida a otro vial que dé lugar a una  
51 eficiencia mejorada. De acuerdo con esta realización, el vial forma un tubo cilíndrico, también denominado barril, de  
52 la jeringa, que está configurado para cooperar con un émbolo. El vial listo para usar es comúnmente un vial de una  
53 sola dosis que comprende una dosis única de composición liofilizada. Sin embargo, también es posible que el vial  
54 listo para usar sea un vial de dosis múltiples que comprenda un número limitado de cantidades de dosis únicas de  
55 composición liofilizada, tal como dos, tres, cuatro o cinco, para administrar a un (solo) paciente. Por lo tanto, el  
56 término vial listo para usar en este contexto significa que el contenido del vial puede aplicarse directamente después  
57 de la reconstitución con solvente en la práctica médica, biológica o veterinaria sin necesidad de una redistribución  
58 previa de la composición liofilizada en muchos otros viales o recipientes.

59 Durante la etapa de sublimación E), preferiblemente, en el vial se genera una depresión, en particular vacío. Debido  
60 a que el vial listo para usar presenta comúnmente un extremo superior abierto, la aplicación de una presión  
61 insuficiente en el vial se realiza colocando el vial en una cámara de vacío. La reducción de la presión hacia el vacío  
62 en el vial produce una presión por debajo del punto triple del agua. A presiones por debajo del punto triple, y cuando  
63 se suministra energía térmica, el hielo sólido se convierte directamente en vapor de agua, cuyo proceso de  
64 sublimación se produce durante la etapa E). Una baja presión típica aplicada al vial es entre 0 y 67 Pa. Esta baja  
65 presión se consigue comúnmente mediante el uso de una bomba de vacío. El vapor de agua que se escapa de la

dispersión congelada se elimina preferiblemente del vial utilizando por lo menos un condensador de hielo (criogénico) separado que hace que el vapor de agua se (re)sublime a cristales de hielo y/o se condense a agua líquida que precipita sobre el condensador de hielo y/o en el mismo. Un condensador de hielo típico comprende una estructura helicoidal enfriada a una temperatura muy por debajo de la temperatura del hielo en el frente de sublimación. La presión de vapor parcial resultante alrededor del condensador de hielo es, por lo tanto, más baja que la presión de vapor parcial cerca del frente de sublimación y esto facilita el flujo de vapor en la dirección hacia el condensador. Se observa que la presión baja se aplica preferiblemente después de la congelación de la dispersión durante la etapa C) para evitar la ebullición de la dispersión.

Además del hielo libre que se sublima durante la etapa de secado o sublimación E), comúnmente permanece una cantidad sustancial de moléculas de agua que están ligadas (iónicamente) (adsorbidas) a la composición. Al final de la etapa de sublimación E), la composición tendrá típicamente un contenido de humedad de entre un 5 y un 15%. Esta fracción de agua restante se elimina preferiblemente mediante una etapa de secado secundario, también denominada etapa de desorción. Dado que todo el hielo libre se ha eliminado en el secado principal, la temperatura de la composición ahora puede aumentarse considerablemente sin temor a derretirse o fundirse. El secado secundario comienza realmente durante la fase principal (sublimación), pero a temperaturas elevadas (generalmente en el rango entre 30° C y 50° C para preservar la estructura de la proteína), la desorción se produce mucho más rápidamente. Las velocidades de secado secundario dependen de la temperatura de la composición. El vacío del sistema puede continuar al mismo nivel utilizado durante el secado principal; unos niveles de vacío más bajos no mejorarán los tiempos de secado secundarios. Las composiciones amorfas pueden requerir que el aumento de la temperatura de secado principal al secundario se controle a una velocidad de rampa lenta para evitar el colapso. El secado secundario continúa hasta que la composición presenta un contenido de humedad aceptable para almacenamiento a largo plazo. Dependiendo de la aplicación, el contenido de humedad en composiciones completamente secas es típicamente entre un 0,5% y un 3%. En la mayoría de los casos, cuanto más seca esté la composición, mayor será su vida útil. Sin embargo, ciertas composiciones biológicas complejas pueden volverse demasiado secas para obtener resultados de almacenamiento óptimos y el proceso de secado secundario (la etapa de desorción) debe controlarse en consecuencia.

Durante la etapa B), que se superpone a la etapa C), preferiblemente se hace girar el vial axialmente. Tal como ya se ha mencionado, dicha rotación axial da como resultado la formación de una capa de dispersión relativamente delgada en la superficie interior de la pared circunferencial del vial debido a las fuerzas centrífugas. Preferiblemente, el vial se hace girar axialmente a una velocidad de rotación típica de entre 2500 y 3000 revoluciones por minuto. En una realización preferida, el eje de rotación y el vial se inclinan durante la etapa B). La orientación mutua del eje de rotación y el vial se mantiene preferiblemente idéntica. Más preferiblemente, el eje de rotación se inclina desde a i) una orientación sustancialmente vertical a ii) una orientación sustancialmente horizontal durante la etapa B). Esto permite que se forme la capa de dispersión mientras se evita que la dispersión se elimine del vial (abierto) (sub-etapa i), después de lo cual el vial y el eje de rotación se inclinan a una orientación sustancialmente horizontal que facilita la formación de la capa de dispersión que tiene un grosor de capa sustancialmente homogéneo. Después de inclinar el vial que gira, la temperatura del vial se reduce a menos de 0° C, típicamente a una temperatura de entre -60° C y -40° C, lo que provoca la congelación de la dispersión (etapa C), o por lo menos el medio de dispersión acuoso. El perfil de temperatura durante esta acción de enfriamiento puede depender de la composición a enfriar, y puede variar desde un enfriamiento lineal hasta perfiles de temperatura más complejos. Normalmente, esta acción de enfriamiento continúa durante aproximadamente 10 a 20 minutos. El enfriamiento de la dispersión durante la etapa C) se realiza preferiblemente utilizando por lo menos un gas de enfriamiento inerte, tal como nitrógeno, cuyo gas de enfriamiento puede rodear por lo menos un vial y/o puede fluir, eventualmente por inyección, hacia dicho vial para enfriar la dispersión. Durante la congelación (etapa C), la temperatura del medio circundante se reduce de manera que la composición en el vial se vuelve inmóvil o sólida. El resto del perfil de enfriamiento puede lograrse después sin una rotación adicional del vial. El proceso de solidificación puede efectuarse en 1-2 minutos. Típicamente, el resto de la acción de enfriamiento continúa durante aproximadamente 10-20 minutos, alcanzando finalmente una temperatura típica de entre -60° C y -40° C. El perfil de temperatura durante esta acción de enfriamiento puede depender de la composición a enfriar, y puede variar desde enfriamiento lineal hasta perfiles de temperatura más complejos. El enfriamiento de la dispersión durante la etapa C) se realiza preferiblemente utilizando por lo menos un gas de enfriamiento inerte, tal como nitrógeno o dióxido de carbono, cuyo gas de enfriamiento puede rodear el por lo menos un vial y/o puede fluir, eventualmente mediante inyección, a dicho vial para enfriar la dispersión.

En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, durante la etapa C) el vial se enfría de acuerdo con un perfil de temperatura predefinido. La etapa de solidificación o congelación C) influye para la estructura y la calidad de la composición liofilizada. Por lo tanto, durante esta etapa de congelación, preferiblemente se utiliza un perfil o esquema de temperatura de enfriamiento predefinido. El perfil de temperatura puede ser un perfil lineal, aunque en la práctica será comúnmente un perfil no lineal, e incluso más complejo, dependiente de la dispersión a enfriar. Por medio de unos sensores de temperatura, eventualmente aplicados, puede controlarse la temperatura y/o la dispersión del vial durante el enfriamiento, tras lo cual el proceso de enfriamiento puede ajustarse

5 en tiempo real para seguir el perfil de temperatura predefinido tanto como sea posible. En una realización particularmente preferida, el enfriamiento del vial puede efectuarse rodeando el vial con un gas de enfriamiento, en particular un gas inerte que tenga una temperatura controlada. Por ejemplo, la temperatura y/o la velocidad de flujo de dicho gas de enfriamiento pueden ajustarse dependiendo de las temperaturas reales detectadas y el perfil de temperatura a aplicar.

10 Durante la subsiguiente etapa de sublimación E) se utiliza preferiblemente por lo menos un medio conductor del calor y/o por lo menos un medio reflectante del calor para calentar de manera sustancialmente homogénea la pared circunferencial del vial. En una realización preferida, el vial se coloca en un revestimiento conductor de calor. Este revestimiento está acoplado preferiblemente a la superficie exterior de la pared circunferencial para asegurar una distribución de calor homogénea a lo largo de dicha superficie exterior. El revestimiento puede estar provisto de una fuente de calor, tal como un elemento de calentamiento eléctrico. También es concebible que el revestimiento simplemente forme un componente intermedio para transferir energía, en particular calor, que se emita a través de por lo menos una fuente de calor remoto hacia la superficie exterior de la pared circunferencial del vial. El revestimiento puede rellenarse con un medio conductor de calor tal como, por ejemplo, agua o un gel o cualquier otro fluido de transferencia térmica. También es concebible que el revestimiento esté lleno de aire para transferir calor al vial de manera controlada. Para ello, se utiliza preferiblemente un revestimiento inflable. La diferencia de presión entre la cámara de vacío en la cual se coloca comúnmente el vial y la presión interior en el revestimiento facilita el inflado. Durante la etapa E) se utiliza comúnmente por lo menos una fuente de calor, en el que la por lo menos una fuente de calor está configurada preferiblemente para generar radiación electromagnética, en particular radiación infrarroja (longitud de onda de 750 nm a 1 mm) y/o microondas (longitud de onda de 1 mm a 1 metro). La etapa de secado E) se realizará comúnmente durante un período de tiempo entre 30 minutos y 2 horas, lo que es significativamente más rápido que las etapas de secado convencionales.

25 Es posible que (también) durante la etapa D) se haga girar el vial por lo menos durante un período de tiempo para facilitar el calentamiento homogéneo de la pared circunferencial del vial. Sin embargo, en ciertas realizaciones, por ejemplo, en el caso de que se aplique un revestimiento calefactor, podría ser más favorable mantener estacionario el vial, así como la cubierta.

30 La formación de cristales de hielo en la composición durante la etapa C) se controla mediante un sensor óptico. El sensor óptico comprende preferiblemente una fuente de luz configurada para emitir luz en el rango cercano al infrarrojo (0,75-1,4  $\mu\text{m}$ ), pero preferiblemente se aplica radiación electromagnética en el rango de (sub) terahercio (300 GHz - 10 THz). La radiación de terahercio facilita la discriminación entre diferentes polimorfos de estructuras cristalinas. Utilizando este instrumento de control que puede aplicarse a cada vial individual, puede determinarse la finalización de la etapa de congelación, optimizando de este modo la duración de esta etapa. El sensor óptico se coloca preferiblemente respecto al vial de manera que puede medirse la capa de dispersión. Dado que el perímetro del vial podría estar rodeado por un revestimiento calefactor, el haz óptico se dirige preferiblemente desde la parte superior (abierta) del vial o desde la parte inferior del vial. Una ventaja particular del procedimiento de acuerdo con la invención es que la capa de dispersión relativamente delgada formada sobre una superficie interior de la pared circunferencial del vial puede controlarse y analizarse utilizando sensores ópticos de una manera relativamente precisa y confiable, debido a su limitado grosor de la capa y, por lo tanto, la limitada profundidad de penetración requerida que debe detectarse y analizarse.

45 Durante la etapa A), preferiblemente, se llenan múltiples viales listos para usar con la composición que se va a liofilizar, cuyos viales se tratan de manera simultánea e idéntica durante las etapas posteriores. De esta manera, pueden envasarse múltiples cantidades de composiciones previamente dosificadas en múltiples viales listos para usar, respectivamente, de una manera relativamente rápida. Para este fin, a menudo es beneficioso hacer uso de bandejas de viales configuradas para contener simultáneamente varios viales. Los viales pueden transportarse utilizando uno o varios transportadores a través de múltiples cámaras para realizar las etapas sucesivas del procedimiento de acuerdo con la invención.

50 El vial listo para usar tiene preferiblemente un volumen interior limitado que típicamente es entre 2 y 50 ml, el cual es suficiente para envasar una cantidad de composición lista para usar para ser inyectada en un cuerpo humano o animal. Tal como ya se ha mencionado, la pared circunferencial del vial preferiblemente tiene una forma sustancialmente cilíndrica que facilita la formación de una capa de dispersión en la superficie interior de esta pared durante la rotación (axial) del vial. Comúnmente, el vial está realizado por lo menos parcialmente en un material que es translúcido a la radiación electromagnética, en particular la luz infrarroja, ultravioleta y/o visible. Un ejemplo de un material que transmite luz es el plástico o el vidrio (transparente). En el contexto de este documento de patente, debe entenderse que un vial listo para usar incluye cualquier tipo de recipiente que esté configurado para contener una cantidad lista para usar de una composición liofilizada.

60 La descripción también se refiere a una composición liofilizada obtenida a través del procedimiento de acuerdo con la invención. Anteriormente se han enumerado ejemplos de composiciones liofilizadas adecuadas.

5 La invención se refiere, además, a un conjunto de vial listo para usar y a una composición liofilizada obtenida mediante la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. El vial listo para usar está preferiblemente cerrado (sellado) utilizando un elemento de cierre. El espacio interior del vial puede llenarse con un gas inerte, tal como nitrógeno, eventualmente a presión superatmosférica, para preservar la composición liofilizada. También es imaginable aplicar vacío (baja presión) en el vial para preservar la composición.

10 La invención se refiere, además, a un sistema para liofilizar composiciones, en particular composiciones farmacéuticas, preferiblemente haciendo uso del procedimiento de acuerdo con la invención, que comprende: por lo menos un elemento giratorio para hacer girar por lo menos un vial listo para usar para una composición inyectable en un medio de dispersión acuosa para formar una capa de dispersión en una superficie interior de una pared circunferencial del vial, por lo menos un módulo de enfriamiento para enfriar dicho vial para formar cristales de hielo en la pared interior del vial, y por lo menos un módulo de sublimación provisto de por lo menos una fuente de calentamiento para sublimar por lo menos una parte de los cristales de hielo formados en la dispersión calentando de manera sustancialmente homogénea la pared circunferencial del vial. Las ventajas de esta manera particular de liofilización de composiciones inyectables se han descrito anteriormente ya de manera exhaustiva. Preferiblemente, 15 el módulo de enfriamiento y el módulo de sublimación están separados entre sí por medios de separación. Estos medios de separación pueden comprender un compartimento intermedio, en particular un bloqueo de carga. Dicho bloqueo de carga está formado comúnmente por una puerta giratoria a través de la cual se transporta el vial desde un módulo a un módulo adyacente. En una realización preferida, este bloqueo de carga comprende una cámara cilíndrica que está dividida en cuatro compartimentos, girando dicha cámara alrededor de un eje vertical. El vial que entra es empujado hacia un primer compartimento y la cámara gira hacia una posición en la que las paredes divisorias cierran herméticamente el compartimento. En esta posición, la bomba de vacío establece el estado deseado y, cuando se llega la siguiente posición, el vial es guiado hacia la cámara de vacío mediante el movimiento de la cámara giratoria que empuja el vial hacia un medio de guiado, el cual se introduce parcialmente en el compartimento. En una realización alternativa sólo giran las puertas cilíndricas. En esta realización, la puerta está formada por un cilindro con una abertura a través de la cual puede pasar un vial. Cuando esta abertura coincide con la posición del vial, el vial es empujado hacia la cámara. La puerta continúa girando mientras la cámara es evacuada. Una vez que la abertura se encuentra en la posición deseada, unas pinzas empujan el vial hacia el mecanismo de transporte en la cámara de vacío. 20 25 30

35 Para presentar el vial a los diferentes módulos del sistema, el sistema comprende preferiblemente unos medios de transporte, en particular una cinta transportadora sinfín, para transportar por lo menos un vial a través de los distintos módulos. El sistema de cinta sinfín está provisto preferiblemente de unos receptáculos para contener viales individuales. El transporte de los viales permite llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención como un proceso continuo, lo cual es comúnmente muy favorable desde un punto de vista económico y logístico. Este sistema de cinta sinfín preferiblemente permanece en una carcasa cerrada del sistema, como resultado de lo cual la cinta transportadora puede mantenerse en condiciones estériles.

40 El por lo menos un elemento giratorio puede formar parte de los medios de transporte, como resultado de lo cual el vial gira (automáticamente) durante el transporte. También podría ser favorable aplicar un elemento giratorio separado que no forme parte de los medios de transporte.

45 En una realización preferida adicional, el sistema comprende, además, por lo menos un módulo de desorción para expulsar agua ligada de la composición. Este módulo de desorción está configurado para llevar a cabo una etapa de secado secundario para reducir el contenido de humedad de la composición a aproximadamente un 0,5%. Tanto el módulo de sublimación como el módulo de desorción están provistos comúnmente de unos medios de calentamiento para realizar la sublimación deseada y una desorción sucesiva.

50 Después de liofilizar la composición en el vial listo para usar, el vial se cierra preferiblemente en por lo menos un módulo de cierre utilizando un elemento de cierre. El elemento de cierre comprende preferiblemente un tope de goma configurado para colocarse por lo menos parcialmente en el vial, y una tapa de seguridad para asegurar el tope de goma respecto al vial.

55 Preferiblemente, el sistema, en particular el módulo de sublimación y/o el compartimento intermedio, está provisto de por lo menos una bomba de vacío para aplicar una depresión en el vial. Preferiblemente la bomba de vacío coopera con por lo menos un condensador de hielo para sublimar el vapor de agua generado en el vial durante la sublimación. El condensador de hielo queda situado a una distancia del (de los) vial(es). En el módulo de sublimación, están presentes preferiblemente unos medios de transferencia de calor (medios de conducción de calor o medios de reflexión de calor) para distribuir el calor generado directa o indirectamente por una fuente de calor hacia la pared circunferencial del vial. Los medios de transferencia de calor pueden comprender un revestimiento calefactor (inflable o no inflable) configurado para rodear el vial a calentar. 60

Preferiblemente, todos los módulos del sistema están conectados en sucesión. A través de un medio de transporte, los viales pueden ser guiados a lo largo de cada módulo. Puede pensarse que el sistema comprenda un dispositivo de detección para detectar la cantidad de cristales de hielo presentes en la composición. Dicho dispositivo de detección comprende por lo menos una fuente de luz, por lo menos un sensor óptico, y por lo menos una unidad de control conectada a dicho sensor óptico.

La fuente de calentamiento utilizada en el módulo de sublimación y, si se aplica, el módulo de desorción, puede ser un elemento de calentamiento eléctrico. También es posible que la fuente de calefacción comprenda por lo menos una fuente electromagnética configurada para generar radiación infrarroja y/o microondas.

La invención se explicará en base a unas realizaciones de ejemplo no limitativo mostradas en las siguientes figuras, en las cuales:

la figura 1 muestra una vista lateral esquemática de un sistema de liofilización continua de acuerdo con la invención;

la figura 2 muestra una vista superior esquemática del sistema tal como se muestra en la figura 1;

las figuras 3a-3c muestran diferentes cintas transportadoras para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 4 muestra una gráfica de un proceso de congelación;

las figuras 5a-5b muestran vistas sucesivas del proceso de rotación de un vial que contiene una dispersión como parte del procedimiento de acuerdo con la invención;

las figuras 6a-6b muestran dos configuraciones diferentes para congelar y detectar una dispersión contenida en un vial girado;

la figura 7 muestra un diagrama de flujo del control del proceso de congelación de una dispersión contenida en un vial, tal como se muestra en las figuras 6a-6b;

la figura 8 muestra una representación esquemática de un tubo de Ranque-Hilsch para generar gas de enfriamiento para enfriar los viales mostrados en las figuras 6a-6b;

la figura 9 muestra una manera alternativa de generar gas de refrigeración utilizando un medio criogénico;

la figura 10 muestra una representación esquemática del control de la temperatura del gas de refrigeración;

la figura 11 muestra diferentes mecanismos de fijación durante la rotación de viales para su uso en un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 12 muestra una vista esquemática de un módulo de congelación con congelación giratoria para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 13 muestra una representación esquemática de un módulo de congelación adicional que tiene sub-módulos de congelación principales y secundarios con un bloqueo de carga intermedio;

las figuras 14a-14c muestran diferentes mecanismos de transporte para transportar viales en una orientación horizontal;

la figura 15 muestra una vista superior abierta de un sistema de bloqueo de carga y rotación para el procesamiento continuo de viales para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 16 muestra un bloqueo de carga alternativo con funcionalidad casi continua para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 17 muestra una realización adicional de un bloqueo de carga para un sistema de acuerdo con la invención;

la figura 18 muestra otro bloqueo de carga para un sistema de acuerdo con la invención;

las figuras 19a-19d muestran diferentes vistas de la fijación radial de un vial utilizando un anillo inflable;

- la figura 20 muestra una vista esquemática de un conjunto de un vial y un revestimiento calefactor eléctrico para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;
- 5 las figuras 21a-21b muestran una vista lateral y una vista desde arriba de un módulo de sublimación para un sistema de acuerdo con la invención;
- la figura 22 muestra una solución alternativa para fijar un vial para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;
- 10 la figura 23 muestra una vista superior de una cinta transportadora configurada para el transporte combinado de recipientes y cierres;
- la figura 24 muestra esquemáticamente el proceso de posicionamiento para sujetar un cierre a un vial mediante un movimiento robótico;
- 15 las figuras 25a-25d muestran diferentes dispositivos de detección para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención;
- 20 la figura 26 muestra un sistema de detección que comprende un dispositivo de detección tal como se muestra en la figura 25 para utilizarse en un sistema de acuerdo con la invención; y
- La figura 27 muestra un diagrama de flujo para el control de una etapa de secado del procedimiento de acuerdo con la invención.
- 25 El sistema completo se describe esquemáticamente con referencia a la figura 1. Una fila continua de viales 1 se desplaza a través de una línea conectada de módulos de proceso. El sistema comprende un módulo de congelación 50, un módulo de sublimación 51, un módulo de desorción 52, un módulo de pre-aireación y cierre 53 y un módulo de salida 54. Los diferentes módulos están interconectados por unos bloqueos 43 para separar los distintos estados. En el módulo de congelación se enfría una dispersión de una composición inyectable en un medio de dispersión acuosa en un vial listo para usar 91, en particular un vial de dosis única, y con unos ajustes de proceso específicos se consiguen las distintas transiciones de fase (cristalización) y transiciones vítreas de manera controlada. En el módulo de sublimación 51, los cristales del solvente (en la mayoría de los casos, hielo) se subliman aplicando vacío mediante una bomba de vacío 92 por debajo del punto triple del agua y, al mismo tiempo, suministrando energía en forma de calor térmico utilizando un elemento calefactor 93 para compensar el calor latente de sublimación. En el módulo de desorción, el solvente que inicialmente no se congeló en cristales, sino que fue absorbido o encapsulado, se elimina suministrando calor térmico adicional mediante el uso de dicho elemento de calentamiento 94 u otro elemento de calentamiento. Dado que el disolvente cristalino ya se ha eliminado en la etapa anterior, no se producirá la fusión y, por lo tanto, pueden aplicarse temperaturas muy por encima de la temperatura de fusión. Para recoger el vapor del módulo de sublimación y desorción, se aplica un condensador 93, el cual no se muestra en el dibujo.
- 30 Cuando la composición en los viales 91 es de los estados correctos respecto al contenido residual especificado del medio de dispersión, el espacio vacío se dispone en el estado final por aireación con aire acondicionado o bien un gas inerte tal como nitrógeno. Esto se lleva a cabo en el módulo de (pre-) aireación y cierre, donde el cierre de los viales 91 también se consigue utilizando para cada vial 91 un elemento de cierre 95. En la realización preferida, los elementos de cierre 95, tales como unos tapones de goma, se transportan conjuntamente con los viales. En una realización alternativa, los elementos de cierre se introducen en la cámara de (pre-)aireación y cierre 53 a través de otro bloqueo o paso. El módulo de salida 54 puede contener una inspección o medición de la composición final e incluso puede contener dispositivos para marcar los viales 91 para una identificación única. Para mantener las condiciones en cada módulo, hay unos bloqueos que conectan los módulos. Los bloqueos están diseñados para limpieza y esterilización. El transporte de viales 91 en cada módulo se consigue a través de cintas sinfín en cada módulo y pinzas y brazos robóticos para recoger y colocar los viales. En otra realización, se aplica una cinta sinfín en todo el sistema de módulos conectados.
- 35
- 40
- 45
- 50 En la figura 2 se ilustra una realización alternativa del sistema. En este ejemplo particular, se transportan 6 viales 1 con dispersión y el proceso se ejecuta de manera simultánea. La entrada se lleva a cabo mediante un sistema empujador 77, que empuja 6 viales 1 por carrera sobre un dispositivo de transporte (no mostrado). En esta realización, el módulo de congelación 50a y 50b está dividido en dos unidades separadas: congelación principal 50a y congelación secundaria 50b.
- 55
- 60 En la unidad de congelación principal 50a, el contenido de los viales 1 se enfría y se solidifica (es decir, formación de hielo) mientras gira. Esta rotación tiene lugar primero respecto a un eje vertical, este eje gira gradualmente hasta que la rotación del vial es respecto a un eje en el plano horizontal. Una vez que se han formado los cristales de hielo, los viales se colocan nuevamente en posición vertical para su transporte a la siguiente unidad. Esto se ilustra con más detalle en las figuras 5 y 6. Durante la congelación secundaria 50b, la sustancia en el vial se enfría todavía



más de manera controlada para lograr una constitución adecuada de los otros ingredientes de la dispersión. A través de un sistema de bloqueo 43, los viales son transportados hacia el módulo de sublimación 51 y a través del mismo. Una vez que se han sublimado los cristales de hielo, los viales son transportados a la siguiente unidad de secado 52 para una mayor desorción del material solvente absorbido o incrustado que, en la mayoría de los casos, es agua. Dado que el propósito de la figura 2 es ilustrar el concepto de procesamiento de múltiples viales 1 con dispersión de manera paralela, aquí solo se indican las unidades que son relevantes para el proceso de secado.

En la figura 3 se ilustran diferentes realizaciones de medios de transporte. En la figura 3A, unas poleas 81 accionan una cinta sinfín 80 las cuales, a su vez, son accionadas por un motor eléctrico (no mostrado). Esta cinta sinfín transporta unos elementos 79 que pueden contener viales 1. Los elementos de soporte pueden conectarse a través de unos medios electrónicos para suministrar energía a los viales y dispersarlos durante la sublimación y desorción. Una realización alternativa, que se ilustra en la figura 3B, contiene una cinta sinfín 80 que es una estructura abierta, tal como una malla de alambre, para facilitar el flujo de aire a través de la misma. Esta realización puede aplicarse en el módulo de congelación 50. La realización tal como se ilustra en la figura 3C transporta los viales 1 soportando el cuello 2 de los viales 1. Un cable independiente 82 contiene unos elementos 85 para empujar los viales en una dirección hacia adelante. Este cable 82 se mueve a través de un mecanismo con poleas 83 las cuales, a su vez, son accionadas por un motor eléctrico (no mostrado).

La figura 4 ilustra un ciclo de congelación de ejemplo. El eje horizontal indica el tiempo, mientras que el eje vertical está relacionado con la temperatura de dispersión en el vial. Para agua pura, el punto de congelación sería cero grados centígrados. Para soluciones, el punto de congelación o solidificación se encontraría por debajo de esta temperatura. En ausencia de granos de cristalización suficientes (que, a menudo, es el caso en entornos farmacéuticos con un bajo número de partículas dispersas), se produce un sub-enfriamiento adicional: la composición permanece líquida por debajo de la temperatura de congelación física. A una temperatura determinada se produce el inicio de la cristalización. Se produce un segundo sub-enfriamiento y cristalización cuando los excipientes primero se sub-enfrían y después cristalizan. En algunos casos, puede ser necesario realizar una etapa de recocido para reestructurar los cristales de los excipientes. La gráfica ilustra la necesidad de un sistema adecuado de medición y control para procedimientos adecuados de congelación. La figura 5 ilustra los detalles de proceso del proceso de solidificación (congelación principal). El vial 1 gira respecto al eje 3 en la dirección indicada por la flecha 4. La dispersión líquida dentro del vial 1a se orienta por sí misma de manera parabólica, según se determina por la relación de fuerza física, tal como se ilustra en 5B. Mientras continúa la rotación, el eje de rotación 3 gira hasta que se logra una orientación horizontal, 5C y 5D. En esta posición, la dispersión 1a se congela con una capa con un grosor uniforme, también denominada congelación de cubierta. La velocidad de rotación que se necesita para un grosor uniforme de la capa es sustancialmente menor en la orientación horizontal en comparación con la orientación vertical del eje de rotación. Al comenzar la rotación en la orientación vertical, es menos probable que se produzca un derrame de líquido a través del cuello 2 del vial. En la figura 6 se ilustran dos realizaciones para el proceso de congelación con el flujo de gas frío 7. En 6A, el flujo de gas 7 es en una dirección radial, en 6B esto ocurre en una dirección axial. El sistema 6 suministra el flujo de gas frío 7. A través de un sistema óptico 9 que detecta la radiación electromagnética en el rango infrarrojo o infrarrojo lejano 8, se mide el estado de la capa de congelación. Esta medición alimenta un sistema de control para controlar de manera adaptativa la temperatura del gas frío 7, tal como se ilustra más adelante en la figura 7. La figura 7 ilustra un bucle de control para regular el proceso de congelación. Las señales ópticas proporcionan información sobre el estado físico de la dispersión en el vial. Las señales se digitalizan y se procesan con procedimientos quimiométricos o espectroscópicos. Dependiendo del resultado, puede ser necesario corregir la configuración del sistema. Si la corrección no es necesaria, se reinicia el bucle de adquisición. Si la corrección es necesaria, se aplica la corrección apropiada y se reinicia el bucle de adquisición.

La figura 8 ilustra un esquema del tubo de vórtice de Ranque-Hilsch 10. En el tubo 11 se inserta gas a presión 15 y un elemento de rotación (no mostrado) hace que el gas se mueva de manera helicoidal (hacia el lado derecho, en este dibujo esquemático). El tubo 17 está restringido por un cono ajustable 12. Una pequeña cantidad del gas es reflejada y empujada hacia la izquierda, mientras que el resto del gas es expulsado 13. La parte del gas reflejada continúa moviéndose de manera helicoidal y se dirige hacia la parte izquierda 16 del tubo de vórtice 10. Debido a la fuerza centrífuga, el gas en el vórtice exterior tiene una presión más alta que el gas reflejado en el vórtice interior. Por lo tanto, se produce una diferencia de temperatura entre los dos flujos de gas. Esto da lugar a una fracción fría de gas 14 que puede utilizarse para propósitos de enfriamiento.

La figura 9 ilustra otra realización del sistema de enfriamiento de gas 20. Un gas a presión 18 fluye hacia un sistema de intercambio de calor 21 que contiene un medio de enfriamiento 19 tal como nitrógeno líquido (-195 grados centígrados) o dióxido de carbono sólido (-79 grados centígrados). El gas frío 22 se envía al sistema de control térmico subsiguiente tal como se describe en la figura 10.

La figura 10 ilustra una realización para ajustar la temperatura del gas inicialmente enfriado para lograr las condiciones necesarias para el proceso. El gas frío 28 se mide mediante un sensor térmico 23, tal como un termopar

o un dispositivo óptico. Este gas fluye a través de un tubo 27. En la salida, el gas 29 se mide mediante un sensor térmico 24, tal como un termopar o un dispositivo óptico. Las señales de los dos dispositivos térmicos 23 y 24 se comparan en una unidad de procesamiento de señal 25 y, dependiendo de la temperatura del gas requerida, se suministra una señal a un sistema de calentamiento eléctrico 28 que también consiste en láminas de calentamiento eléctrico 26 que rodean el tubo 27.

La figura 11 ilustra tres realizaciones para sujetar los viales 1 mientras giran durante la congelación. En 11A, el vial se coloca sobre un conjunto 30 que aplica vacío combinado con un material deformable o elástico para evitar fugas de aire. En 11B se muestra un sistema de pinzas. Las pinzas 31 rodean el cuello 2 del vial y se mantienen en su lugar mediante un muelle 32. 11C ilustra la tercera realización en la que un cono 33 realizado en un material elástico es presionado hacia el cuello 2 del vial. Debido a las fuerzas de rozamiento al seleccionar el material apropiado, tal como el caucho, el vial quedará sujeto firmemente.

La figura 12 ilustra una realización para congelar el contenido de viales de manera continua. El vial 1 con dispersión se transporta mediante una cinta transportadora 38 y se coloca en un conjunto 30 para aplicar vacío para sujetar el vial 1. Mientras el conjunto comienza a girar, el segundo dispositivo de rotación hace girar el eje de rotación 3. Mientras continúan las dos rotaciones, el sistema de suministro de gas frío congela el contenido del vial 1. El conjunto de rotación 30 empuja y libera el vial 1 sobre un sistema de transporte 34. En esta realización, este sistema de transporte consiste en una cinta sinfín 37 con unos espolones para empujar los viales hacia adelante. La cinta 37 es accionada por unas poleas 36 que, a su vez, son accionadas por un motor eléctrico (no mostrado). En la figura 14 se ilustran realizaciones alternativas para este sistema de transporte.

El proceso de congelación se ilustra en la figura 13. En esta realización, el proceso se divide en congelación principal, es decir, solidificación del solvente, y congelación secundaria para un enfriamiento adicional y cristalización y solidificación de los excipientes e ingredientes activos. El módulo de congelación principal 40 contiene el sistema 39 que se ilustra en la figura 12. El suministro de gas frío 6 absorbe la cantidad suficiente de calor para iniciar la congelación. Para facilitar un régimen térmico diferente en los dos módulos, se coloca un bloqueo 43 entre los dos módulos. Durante la congelación secundaria en la unidad 41, se utiliza otra unidad de suministro de gas frío 42 para generar las condiciones óptimas. Un medio de transporte 33 asegura un transporte continuo de los viales 1 mientras se mantiene una cierta rotación para garantizar una distribución térmica uniforme.

La figura 14 ilustra dos realizaciones de un mecanismo de transporte para viales, que giran continuamente respecto a un eje horizontal. En la figura 14A, una estructura cilíndrica giratoria 44 con un patrón helicoidal transporta los viales 1 mientras los viales 1 giran debido a las fuerzas de rozamiento. Los viales 1 son guiados por unas guías laterales (no mostradas). En la figura 14B, dos estructuras cilíndricas giratorias 44 llevan los viales 1. Las dos estructuras 44 giran en un sentido tal que, debido a las fuerzas de rozamiento, los viales 1 giran. Esto se ilustra con más detalle en la figura 14C.

En la figura 15 se ilustran esquemáticamente las fases de operación de un bloqueo de vacío para viales. En la figura 15A, una barra móvil 59 empuja el vial 1 sobre la plataforma móvil del bloqueo de vacío 55. El bloqueo de vacío consiste en una cámara giratoria, dividida en cuatro segmentos, que forman cuatro cámaras separadas por unas paredes herméticas al vacío. La barra móvil 59 se levanta para dar paso al siguiente vial 1, transportado por la cinta transportadora 61, mientras se está exponiendo el siguiente segmento de la cámara en el bloqueo. La figura 15B ilustra la siguiente etapa en el movimiento giratorio de la plataforma con el vial 1. El segmento de la cámara está conectado a una línea de vacío 56 y una bomba de vacío 57 para disponer el segmento en las condiciones necesarias para el siguiente módulo. En la figura 15C, el vial 1 es empujado por el segmento de la cámara giratoria hacia una guía móvil 60, la cual guía el vial 1 sobre la cinta transportadora 62. La figura 15D ilustra la fase de preparación para que el segmento de la cámara reciba uno de los siguientes viales. El segmento de la cámara es aireado a través de un tubo, en el que el flujo de gas se regula mediante una válvula 58.

La figura 16 ilustra otra realización de un sistema de bloqueo de vacío. El bloqueo consiste en un cilindro exterior 67 con dos aberturas 66 y un cilindro interior 64, con una abertura 68. El cilindro interior 64 gira respecto a un eje vertical 69. Unos sellos o juntas elásticos 65 establecen un recinto hermético al vacío cuando la abertura 68 del cilindro interior 64 no coincide con una de las dos aberturas 66 del cilindro exterior 67 tal como se indica en la posición B. Se indican tres posiciones con A, B y C. En la posición A puede moverse un vial (no mostrado) en el cilindro interior 64. Cuando el cilindro interior 64 se ha movido a la posición indicada por B, el cilindro interior se pone al vacío mediante una bomba de vacío (no mostrada). En la posición C, se retira el vial (no mostrado) del sistema de bloqueo de vacío mediante un sistema de pinzas robóticas (no se mostrado) y el bloqueo de vacío queda listo para recibir el siguiente vial.

En la figura 17 se ilustra otra realización para el transporte de viales entre módulos con diferentes estados (vacío). Los dos módulos (no mostrados) están separados por una pared 72, que tiene una abertura a través de la cual puede moverse un sistema de casete. El sistema de casete consiste en unos segmentos en árbol. El vial 1 queda

- 5 sujeto en un receptáculo mediante el segmento inferior 71. El segmento superior 70 cierra después el receptáculo de manera hermética al vacío. Los dos segmentos 70 y 71 se mantienen unidos por el tercer segmento 73. La figura 17B ilustra el paso del vial 1 a través de la pared 72 donde la fuga de vacío se mantiene al mínimo, lo que puede compensarse con unas bombas de vacío (no mostradas). La figura 17C ilustra de manera esquemática la liberación del vial 1 que es transportado adicionalmente por la cinta transportadora 62, después de lo cual el casete queda listo para aceptar el siguiente vial. La figura 18 muestra una vista esquemática de otra realización del sistema de casete segmentado. Cuando la parte superior 70 y la parte inferior 71 están cerradas, la forma cilíndrica puede pasar convenientemente a través de un orificio circular en la pared divisoria entre los módulos del proceso (no mostrado).
- 10 En la figura 19 se ilustran, en una vista en planta, dos realizaciones para transferir energía térmica al vial con la dispersión congelada 1. Un dispositivo elástico 74 puede inflarse para proporcionar contacto cercano entre el vial 1 y el dispositivo 74. En las figuras 19A y 19B, esto se lleva a cabo llenando el dispositivo elástico 74 con un líquido. La temperatura de este líquido puede controlarse para garantizar un cierto suministro de energía al vial 1 que sea uniforme. En la figura 21 se ilustra esquemáticamente una realización para elevar la temperatura de este líquido. En 15 19C y 19D entre el dispositivo inflable 74 y el vial 1 se inserta una lámina 75. La lámina 75 puede contener cables conductores eléctricos y, aplicando corriente eléctrica, puede controlarse la temperatura de la lámina y transferir calor al vial 1 y puede obtenerse su contenido. En una realización alternativa, la lámina puede ser térmicamente conductora y, mediante una conexión firme a una placa base (no mostrada), la energía térmica puede transportarse desde la placa base a través de la lámina 75 al vial 1. Esto se ilustra con más detalle en la figura 20. La figura 20 muestra una vista lateral en sección transversal del dispositivo inflable 74, la lámina 75 y el vial 1. Se ilustran dos realizaciones alternativas. En la figura 20B, la lámina contiene un patrón de cables 75a para la corriente eléctrica y el calor se transfiere al vial 1. En la figura 20A, la bobina eléctrica 77 simboliza el acoplamiento inductivo entre la placa base 76 y una fuente de alimentación eléctrica. Este acoplamiento inductivo puede generar la corriente para el patrón de cables eléctricamente conductores en la lámina tal como se indica en la figura 20B. En otra realización, la bobina eléctrica simboliza la fuente de un campo magnético variable. Las corrientes de inducción en la placa base (corrientes de Foucault) calientan entonces la placa base 76 las cuales, a su vez, calientan la lámina conductora 75. La figura 21 muestra una vista lateral en sección transversal y una vista en planta del vial 1 ajustado de manera apretada con el dispositivo inflable 74. El dispositivo inflable 74 contiene un líquido que contiene moléculas dipolares y que permanece líquido incluso a las temperaturas utilizadas comúnmente para congelar el contenido de las 20 dispersiones para liofilización (-40 grados centígrados). En esta realización, dos antenas 76 emiten un campo eléctrico variable tal como se utiliza comúnmente en un equipo de magnetrón. El campo eléctrico se indica esquemáticamente con las flechas 77. Tal como puede concluir una persona experta en la materia, una antena 76 puede ser adecuada ya que el vial 1 y el dispositivo inflable 74 giran. El campo eléctrico variable hace que las moléculas dipolares vibren y giren y esto se transforme en calor, lo que hace que la temperatura del contenido del dispositivo inflable 74 aumente. La temperatura elevada acciona el flujo de energía térmica hacia el vial 1 y su contenido.
- 25 La figura 22 ilustra dos realizaciones alternativas para sujetar el vial 1 y es un ajuste apretado. En ambas realizaciones, el vial 1 queda sujeto por medios mecánicos. Se disponen dos elementos semicirculares 84 alrededor del vial 1. En la figura 22C esto se realiza mediante un mecanismo de agarre 87. En la figura 22D esto se realiza mediante el uso de los elementos 84 montados en un casete 79 y giran alrededor de unos puntos de giro 86. Cuando el vial 1 se introduce en el casete 79, los elementos 84 quedan alineados con el vial 1. Los elementos 84 pueden calentarse mediante procedimientos similares a los ilustrados y descritos con la figura 20.
- 30 En la figura 23, los viales 1 se transportan con una cinta sinfín 80 con unos cierres de goma 82 que se colocarán en los viales 1 después de que se haya secado la composición en los viales 1. La cinta sinfín 80 también puede consistir en una cadena de receptáculos o casetes enlazados, tal como entenderá un experto en la materia. En la figura 24 se ilustra una realización de la colocación de los cierres de goma 82 en los viales 1.
- 35 En la figura 24 se muestra una realización para llevar a cabo la colocación de los cierres de goma 82 sobre los viales 1. La cinta transportadora sinfín 80 transporta el vial 1 y el cierre 82. Un sistema de pinzas robóticas 81 recoge el cierre de goma 82 y realiza las acciones necesarias para colocar el cierre 82 sobre el vial 1 tal como se ilustra esquemáticamente en la figura 24A. En la figura 24A, las coordenadas tridimensionales están indicadas por 79. El movimiento del vial 1, el cierre 83 y la cinta 80 es en la dirección -z, tal como también se indica mediante la flecha 83. El movimiento de las pinzas robóticas 81 es de la siguiente manera: a: la pinza robótica 81 se mueve en la dirección -x hasta que se sujeta el cierre 82; b: la pinza robótica 81 se mueve en la dirección y hasta que el cierre 82 queda por encima del vial 1; c: la pinza robótica 81 se mueve en la dirección -x hasta que el cierre 82 queda por encima de la abertura del vial 1; d: la pinza robótica 81 se mueve en la dirección -y hasta que el cierre 82 se mueve hacia la abertura del vial 1; e: sin el cierre 82, la pinza robótica 81 se mueve en la dirección y; f: mientras que hasta que tenga lugar e, las pinzas robóticas 81 se mueven en la dirección -z con la misma velocidad que el vial 1; g: las pinzas robóticas 81 se mueven en la dirección x, g es menor que c; h: las pinzas robóticas 81 repiten el movimiento en la dirección -y con los brazos de las pinzas en una posición tal que la parte superior del cierre 82 queda en contacto para empujar el cierre 82 en su posición final, h es mayor que d; i: las pinzas robóticas 81 se mueven en la

dirección y; j: las pinza robóticas 81 se mueven en la dirección x; l: mientras que i hasta que tenga lugar k, las pinzas robóticas 81 vuelven a la posición inicial. En este dibujo esquemático, no se muestran los dispositivos mecánicos de manipulación junto con las pinzas robóticas 81. En la figura 24C se muestra el resultado final de la colocación del cierre 82.

5 En la figura 25 se ilustra esquemáticamente un sistema de inspección óptica. Una fuente óptica 84, por ejemplo, un sistema láser, emite un haz electromagnético 86 sobre la superficie de la dispersión en el vial 1. En la figura 25A, este haz 86 se dirige a la superficie interior de la dispersión en el vial 1. Debido a que la dispersión originalmente se congela en una cubierta, la parte interior del vial 1 está vacía, tal como se ilustra en la vista en planta de la figura 10 25C y, por lo tanto, el haz reflejado 87 puede dejar el vial 1 inalterado. El haz reflejado es absorbido por el detector 85. En la figura 25B, el haz electromagnético 86 se dirige hacia el exterior del vial 1. Las diferencias entre la figura 25A y la figura 25B pueden describirse de la siguiente manera: En la figura 25A, el haz electromagnético 86 explora la superficie interior de la dispersión. Durante el proceso de secado ésta es la primera región que carece de cristales de hielo. Además de la medición del contenido de humedad, el procedimiento también es aplicable para medir la temperatura y, como tal, es posible derivar el estado de las regiones más profundas de la dispersión. En la figura 15 25B, se mide la superficie exterior de la dispersión, asumiendo que la presencia del material del vial no es perturbadora. Esto es válido para la radiación electromagnética en la región de infrarrojo cercano y en la región de terahercio. La superficie exterior de la dispersión se congelará durante la fase de sublimación hasta que todos los cristales de hielo se hayan sublimado. La ausencia de cristales de hielo en cualquier momento dará lugar a un cambio claro del aspecto del haz electromagnético reflejado. También en este caso, la temperatura de la superficie exterior puede evaluarse y puede hacerse una deducción sobre el resto de la dispersión.

En la figura 26 se presenta una ilustración esquemática de un sistema de medición continua que soporta el control de la sublimación o el proceso de desorción. Un rayo de radiación electromagnética 86, que puede estar en el infrarrojo cercano, medio o lejano, dependiendo de la situación específica, se dirige hacia el vial 1 mediante un láser 25 84 de manera que la capa de dispersión refleje este haz hacia el detector 85. El detector transmite la señal de detección a un sistema informático 90. El sistema informático 90 transforma la señal en forma digital y el programa informático descompone los espectros adquiridos en información relevante de dispersión o composición. Esta información de dispersión puede consistir en la cantidad de disolvente residual, pero también puede evaluarse la composición química y la estructura espacial (tal como polimorfismo). Es importante que el movimiento de los viales esté sincronizado con el equipo de detección. Por lo tanto, el sistema también consta de un dispositivo sensor óptico 30 88, 89 para detectar con precisión la ubicación del vial que se utiliza para sincronizar la medición. Cuando el vial se encuentra colocado en la posición deseada, el dispositivo sensor óptico 88, 89 envía una señal al sistema informático 90 el cual, a su vez, envía una señal al láser 84 y al detector 85 para realizar la medición. El detector 85 envía las señales adquiridas al ordenador 90, el cual procesa las señales para obtener información sobre la dispersión o composición en el vial. Esta información se almacena en el ordenador 90 y también se utiliza para adaptar la configuración relevante del proceso de sublimación o desorción.

En la figura 27 se da una descripción esquemática del control del proceso de sublimación o desorción en un diagrama de flujo. El primer bucle es determinar la posición correcta del vial que se va a medir. Una vez que el vial se encuentra en la posición correcta, se realiza la medición y se procesan las señales. Dependiendo del resultado adquirido del atributo de calidad que se mide, el proceso puede detenerse y el vial puede transportarse al siguiente módulo. Si todavía no se ha alcanzado el nivel de calidad, la configuración del proceso puede adaptarse. En esta 45 realización, que se presenta como un ejemplo, puede adaptarse el suministro de energía o la velocidad de transporte. Tal como entendería una persona experta en la materia, pueden adaptarse otras condiciones de proceso no indicadas en esta presentación esquemática, tales como el valor de la presión de vacío.

Será evidente que la invención no está limitada a las realizaciones de ejemplo mostradas y descritas aquí, sino que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas son posibles numerosas variantes que serán evidentes para el 50 experto en este campo.

Esta descripción pretende proporcionar una introducción a los conceptos que se describen en la memoria sin ser una lista exhaustiva de las muchas enseñanzas y variaciones sobre esas enseñanzas que se dan en la descripción extendida. Por lo tanto, el contenido de esta descripción no debe utilizarse para limitar el alcance de las siguientes 55 reivindicaciones.

Los conceptos inventivos se ilustran en una serie de ejemplos, mostrando algunos ejemplos más de un concepto inventivo. Pueden implementarse conceptos inventivos individuales sin implementar todos los detalles proporcionados en un ejemplo particular. No es necesario proporcionar ejemplos de todas las combinaciones posibles de los conceptos inventivos proporcionados a continuación, ya que un experto en la materia reconocerá que 60 los conceptos inventivos ilustrados en varios ejemplos pueden combinarse para abordar una aplicación específica.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para liofilizar composiciones inyectables, que comprende:

- 5 a. contener una cantidad de una dispersión de una composición inyectable en un medio de dispersión acuosa en por lo menos un vial (91),
- b. girar el vial durante un período de tiempo para formar una capa de dispersión en una superficie interior de una pared circunferencial del vial (91),
- 10 c. enfriar el vial que gira para formar cristales de hielo en la superficie interior de la pared circunferencial del vial (91),
- d. reducir la presión dentro del vial y suministrar energía en forma de calor térmico al vial (91), y
- e. secar la composición enfriada para sublimar por lo menos una parte de los cristales de hielo formados en la dispersión calentando de una manera sustancialmente homogénea la pared circunferencial del vial (91) y/o la dispersión,

15 caracterizado por el hecho de que, durante la etapa e., la capa de dispersión formada en la superficie interior de la pared circunferencial se controla utilizando por lo menos un sensor óptico (9) y en el que el proceso de secado se controla mediante una unidad de control conectada a dicho sensor óptico (9).

20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el por lo menos un sensor óptico (9) está configurado para determinar un contenido de humedad y/o una temperatura de la composición en la capa de dispersión.

25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el procedimiento comprende, además, una etapa de control del proceso de sublimación, adaptando suministro de energía, velocidad de transporte o un valor de la presión de vacío.

30 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cada vial se controla utilizando por lo menos un sensor óptico.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, durante la etapa c., el vial se enfría de acuerdo con un perfil de temperatura predefinido.

35 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el por lo menos un sensor óptico está configurado para detectar un estado físico de la capa de dispersión durante el proceso de congelación.

40 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el procedimiento comprende, además, una etapa de calentamiento adicional para expulsar agua ligada iónicamente de la composición.

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el calor térmico se suministra utilizando radiación electromagnética.

45 9. Sistema para liofilizar composiciones, que comprende:

- a. por lo menos un elemento giratorio (30) para hacer girar un vial (91) para una composición inyectable en un medio de dispersión acuoso para formar una capa de dispersión en una superficie interior de una pared circunferencial del vial (91),
- 50 b. por lo menos un módulo de enfriamiento (50) para enfriar dicho vial para formar cristales de hielo en la pared interior del vial (91),
- c. por lo menos un módulo de sublimación (51) provisto de por lo menos una fuente de calentamiento para sublimar, calentando de manera sustancialmente homogénea la pared circunferencial del vial, por lo menos una parte de los cristales de hielo formados en la dispersión, caracterizado por el hecho de que el sistema comprende, además,
- 55 d. por lo menos un sensor óptico (9) para controlar la capa de dispersión formada sobre la superficie interior de la pared circunferencial del vial (91), y
- e. un sistema de control para recibir señales de por lo menos un sensor óptico (9) y para generar señales de control para controlar el proceso de liofilización.

60 10. Sistema de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que los módulos están separados entre sí por unos compartimentos intermedios.

11. Sistema de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el sistema comprende medios de transporte (37; 38; 80) para transportar el por lo menos un vial (91) a través de los diferentes módulos.

5 12. Sistema de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el sistema está configurado para controlar cada vial individual.

10 13. Sistema de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el sensor óptico está configurado para controlar un contenido de humedad y/o una temperatura de la composición y/o en el que el sensor óptico (9) está configurado para controlar el proceso.

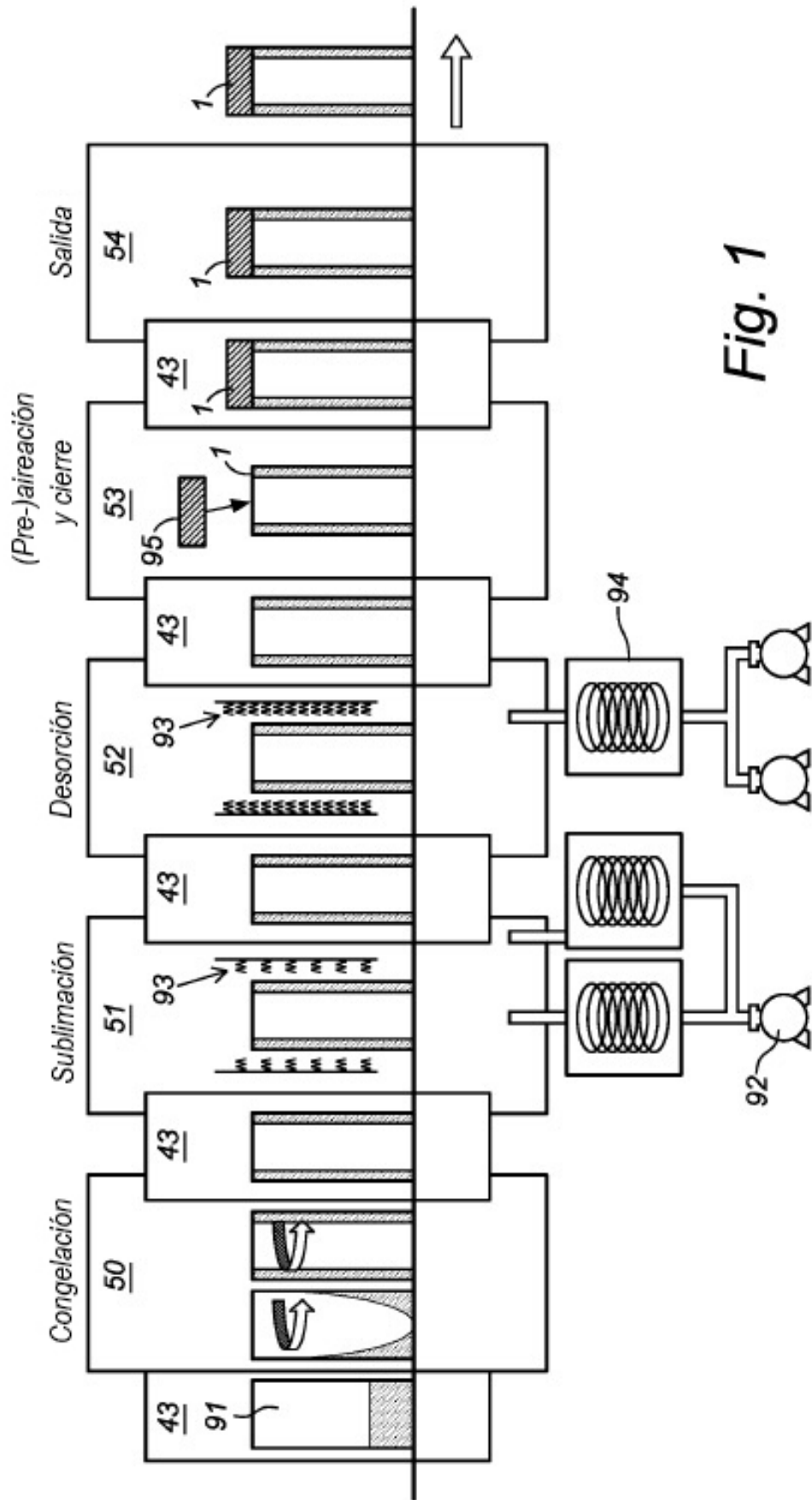
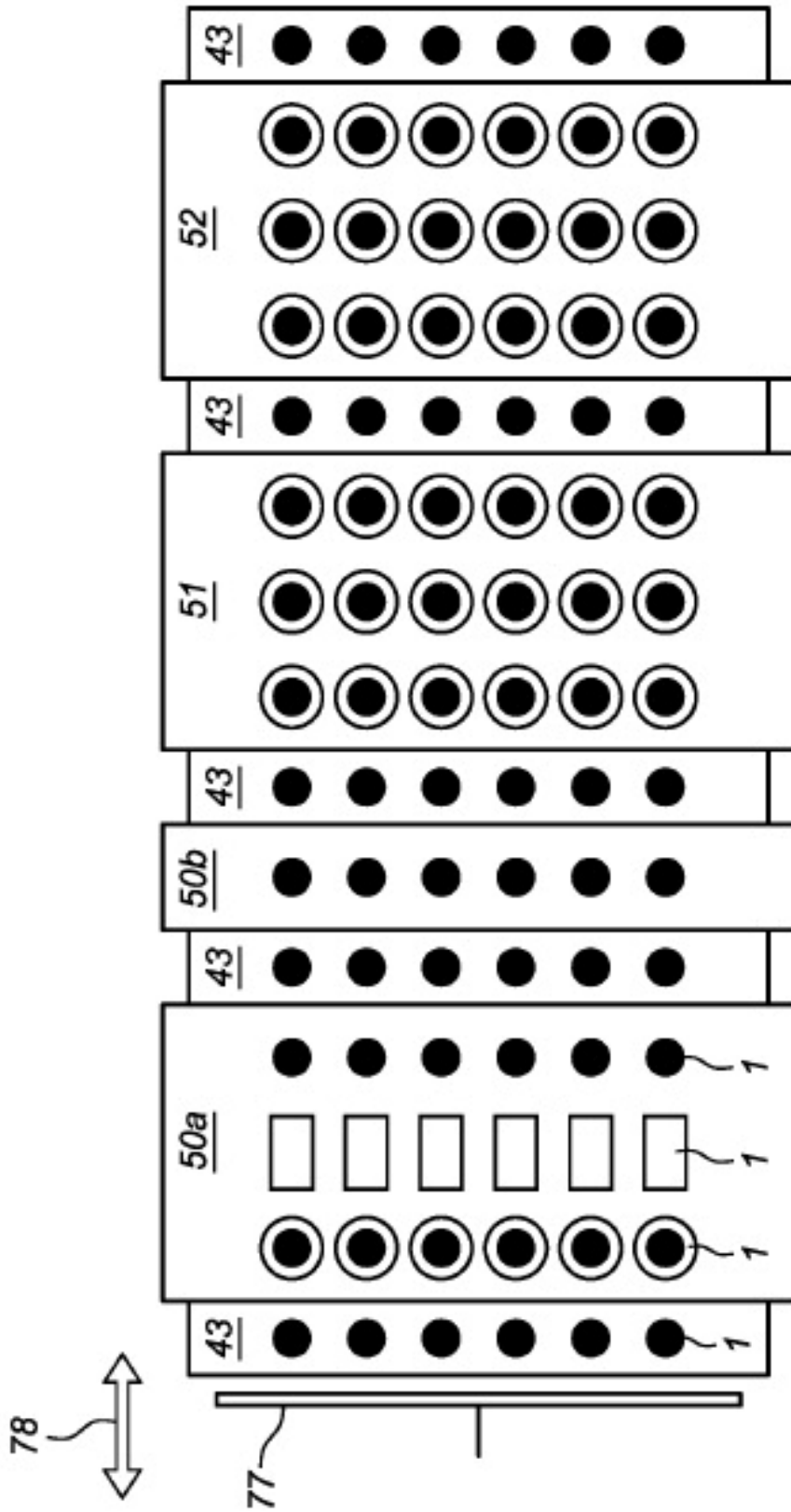


Fig. 1



*Fig. 2*



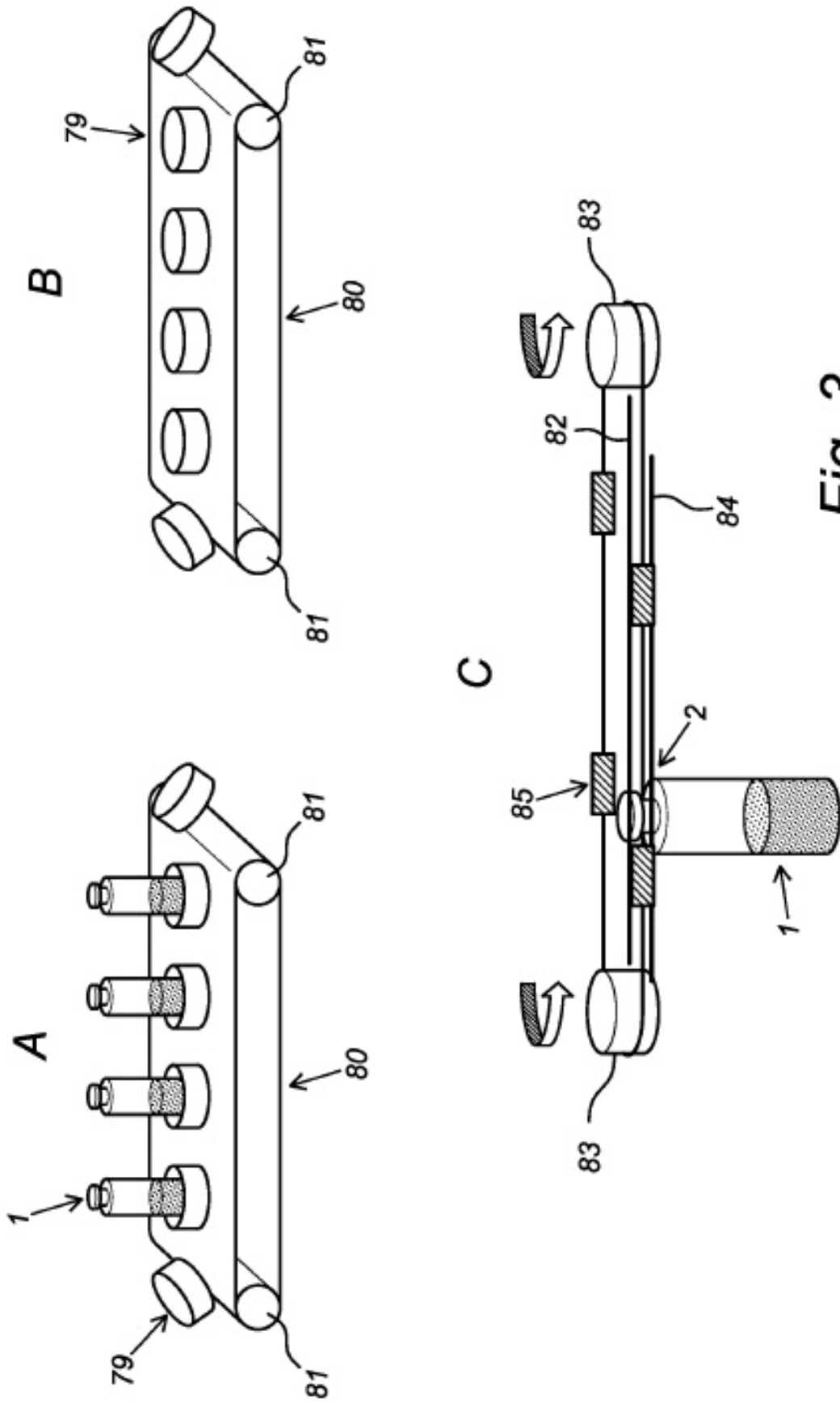
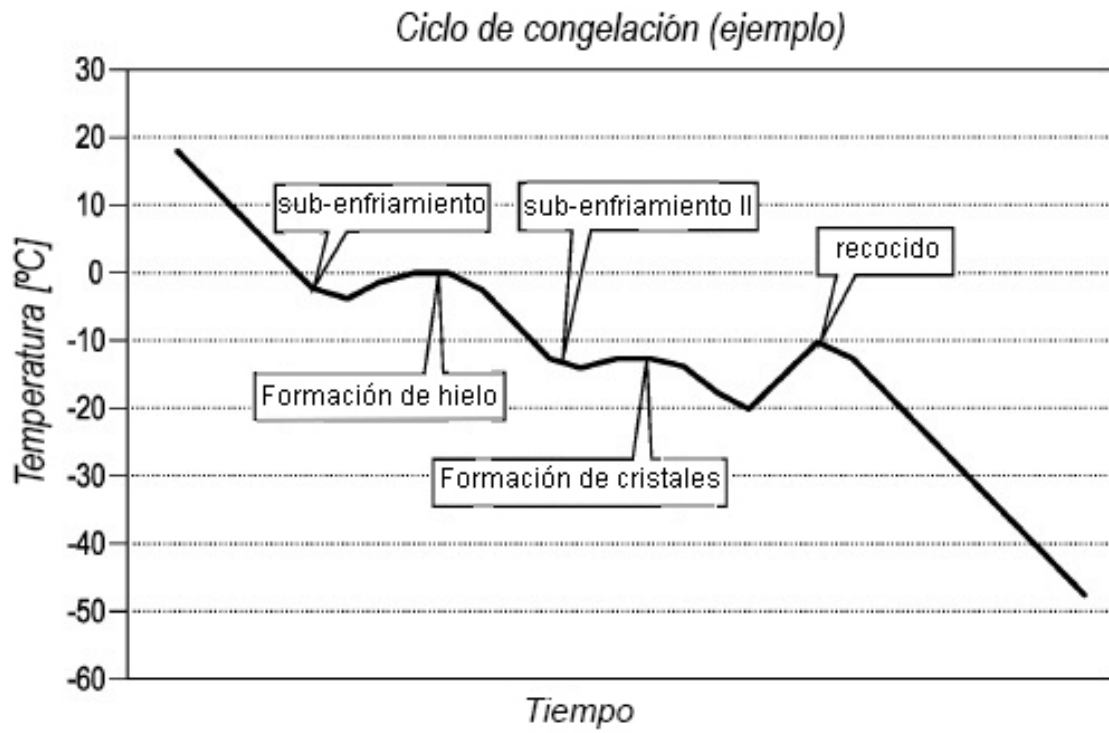
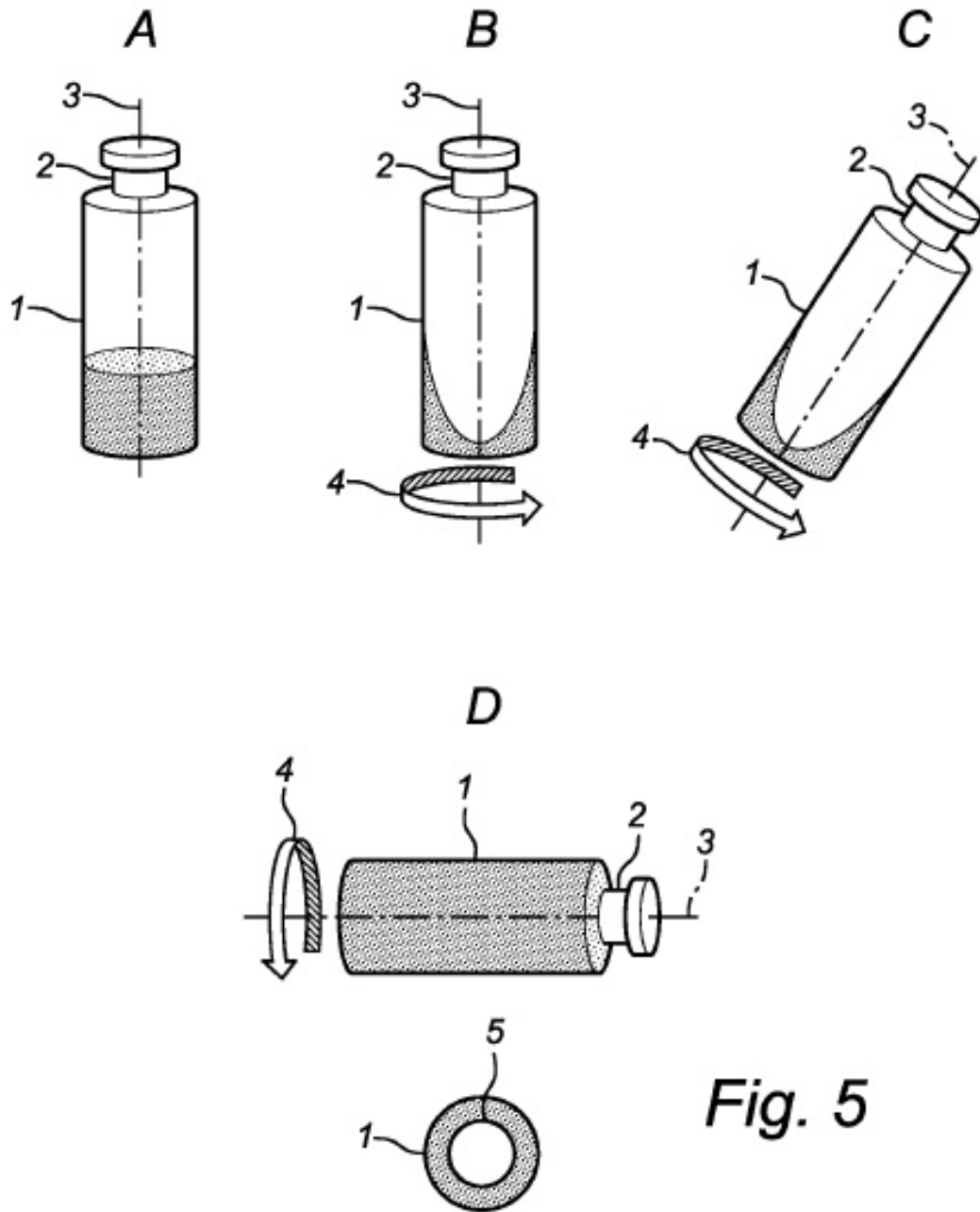
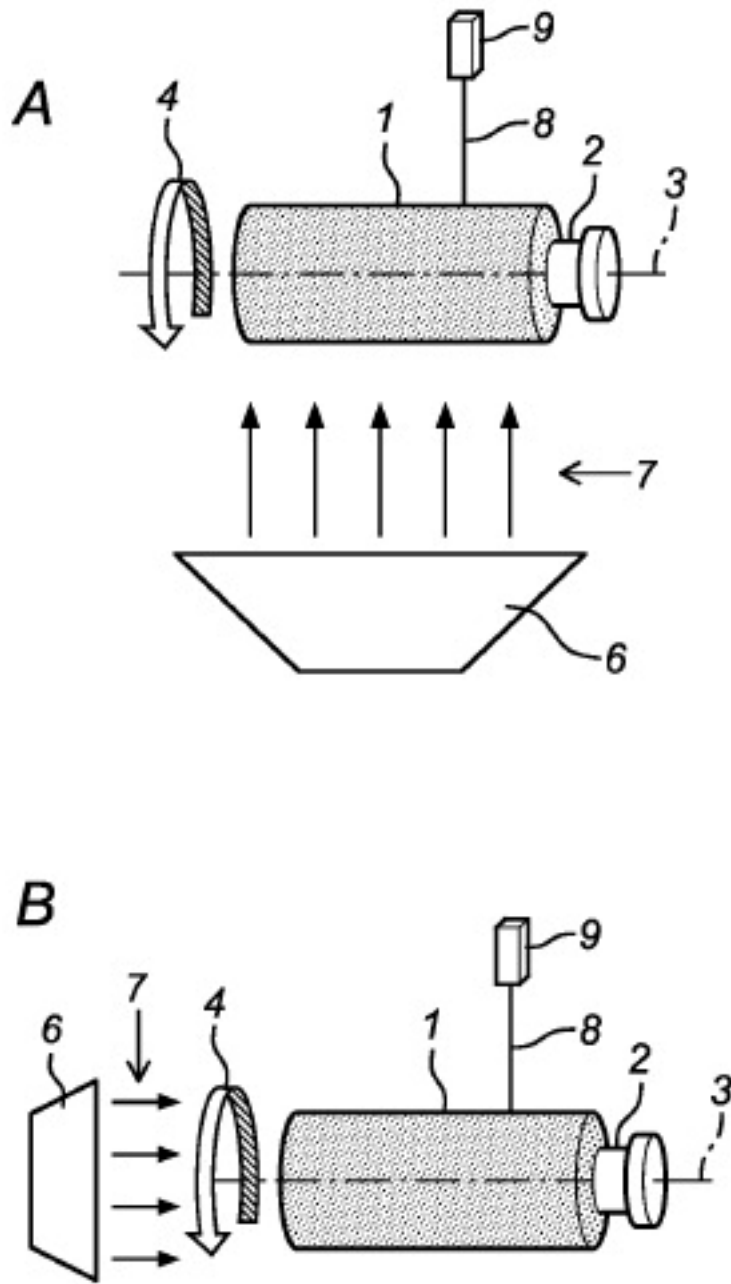


Fig. 3

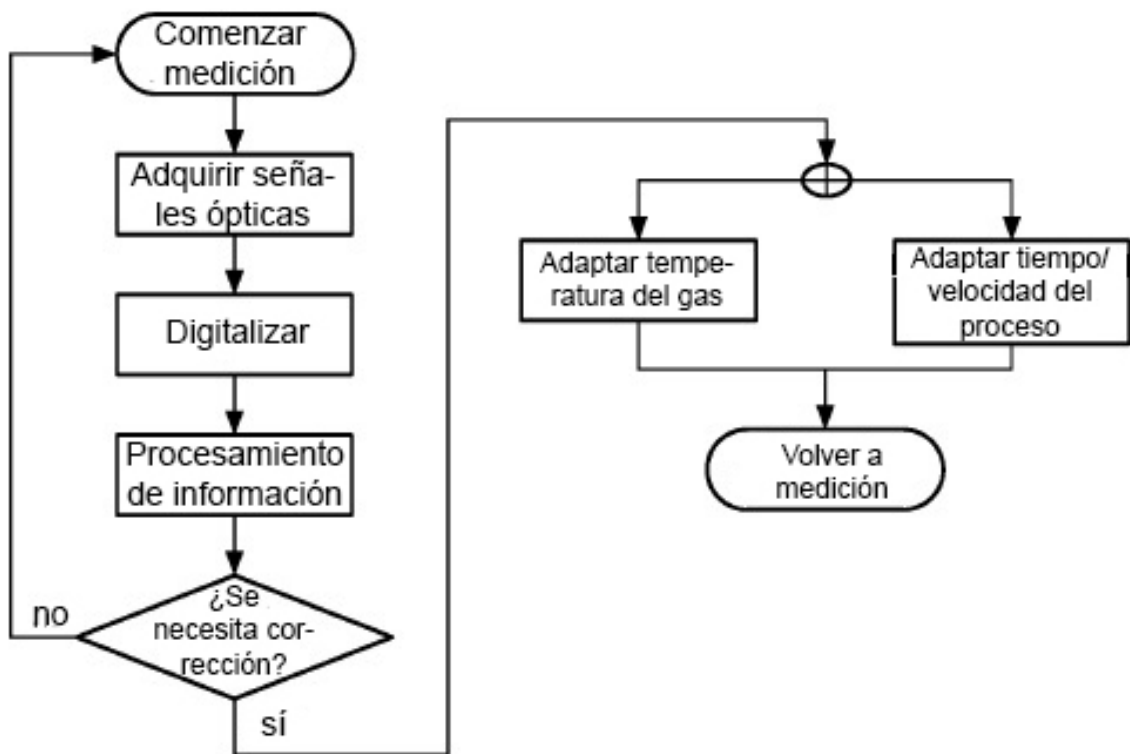


**Fig. 4**

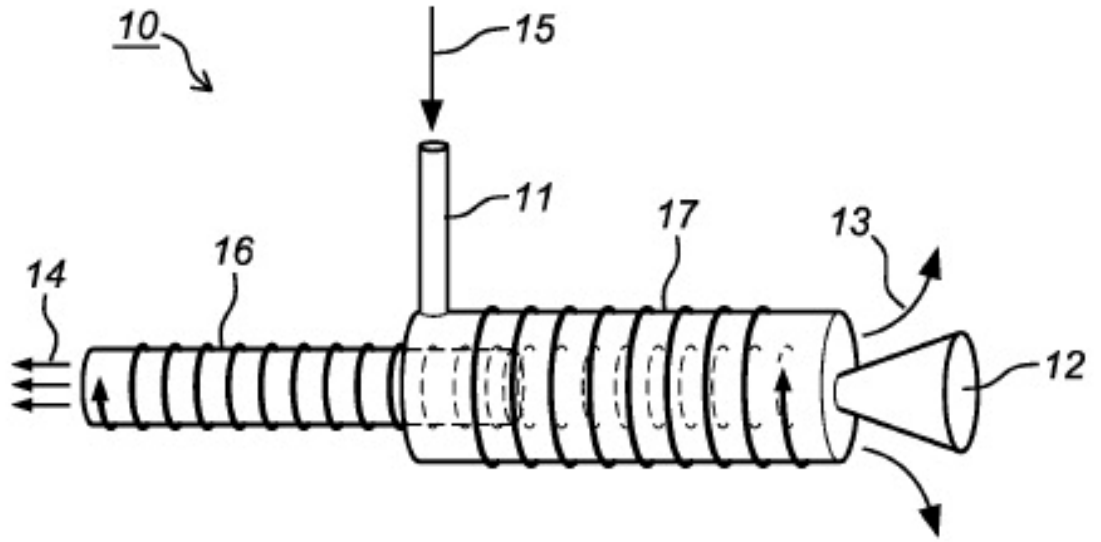




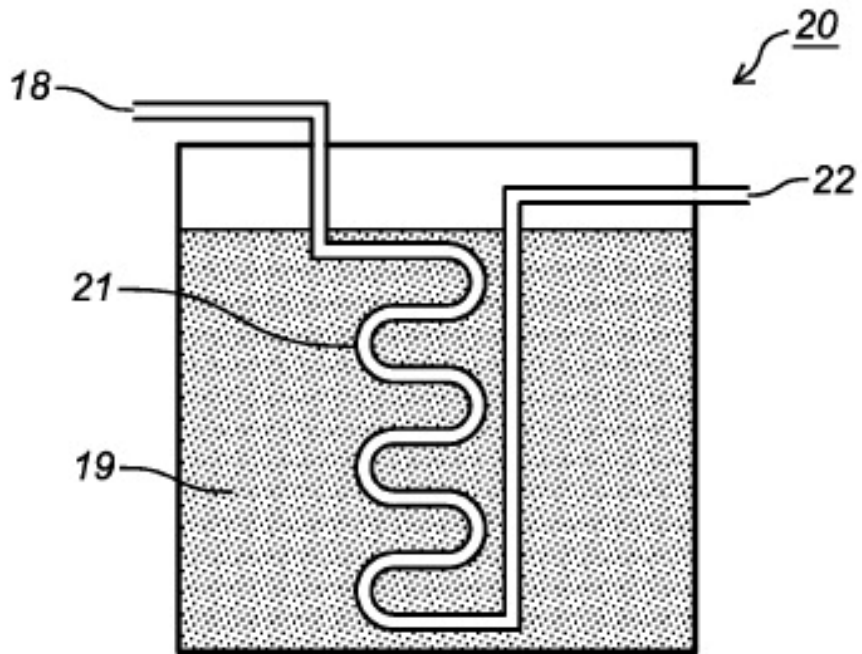
*Fig. 6*



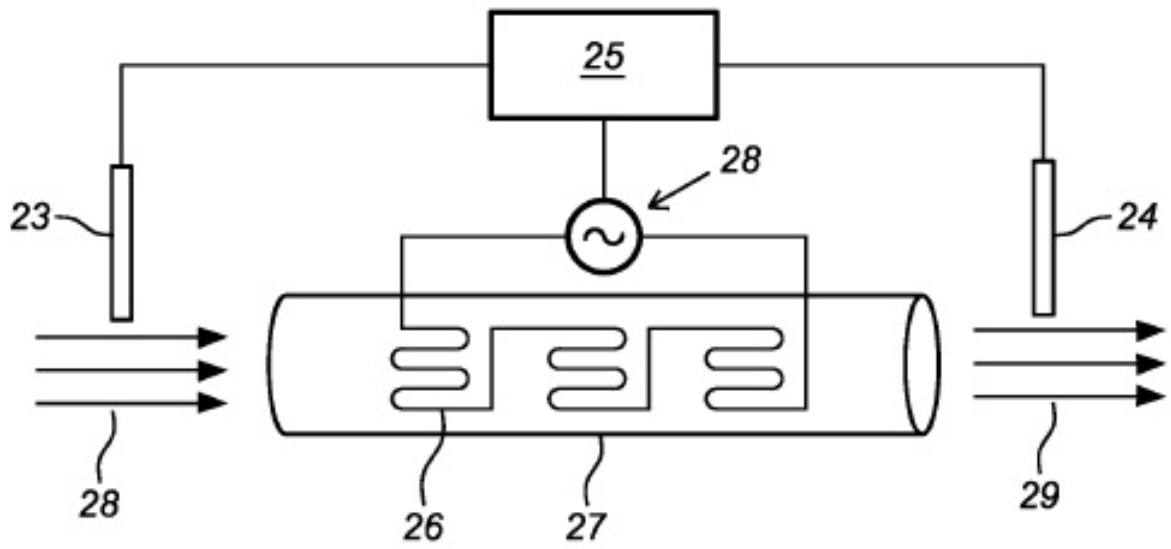
*Fig. 7*



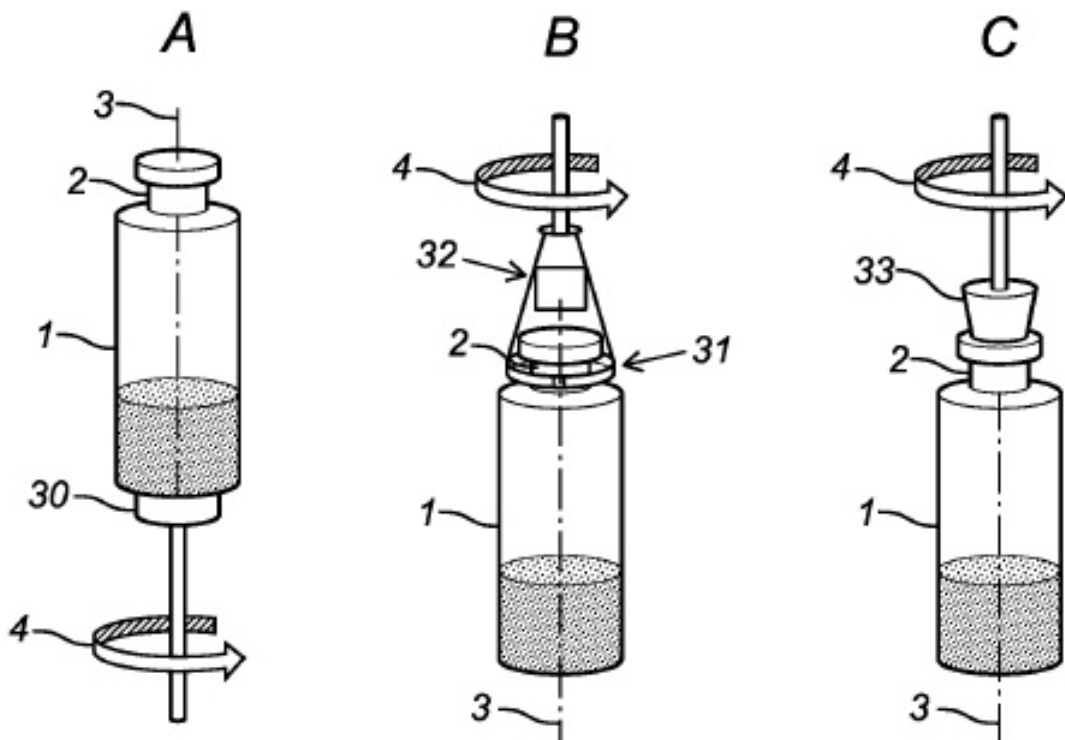
*Fig. 8*



*Fig. 9*

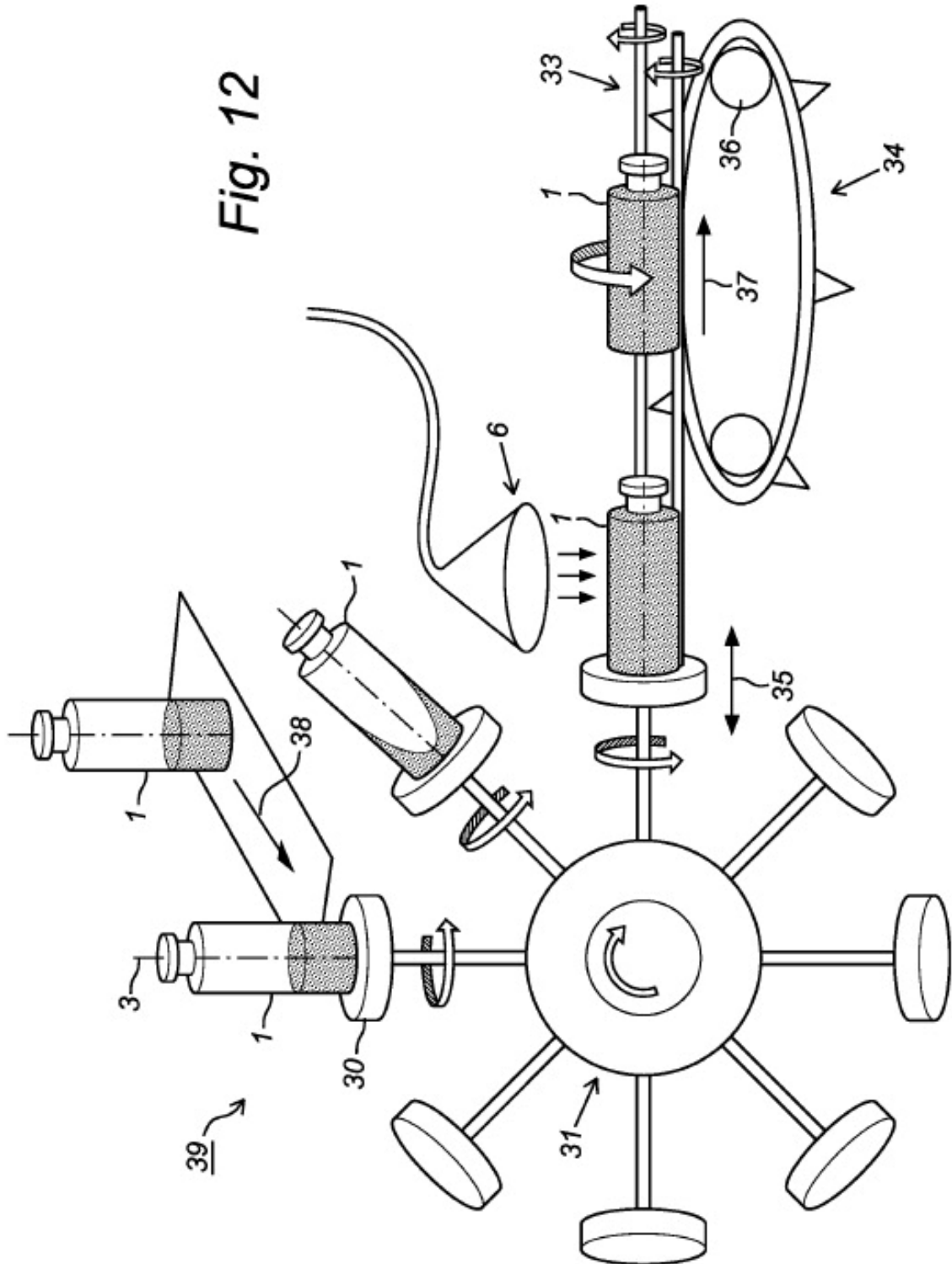


*Fig. 10*



*Fig. 11*

Fig. 12





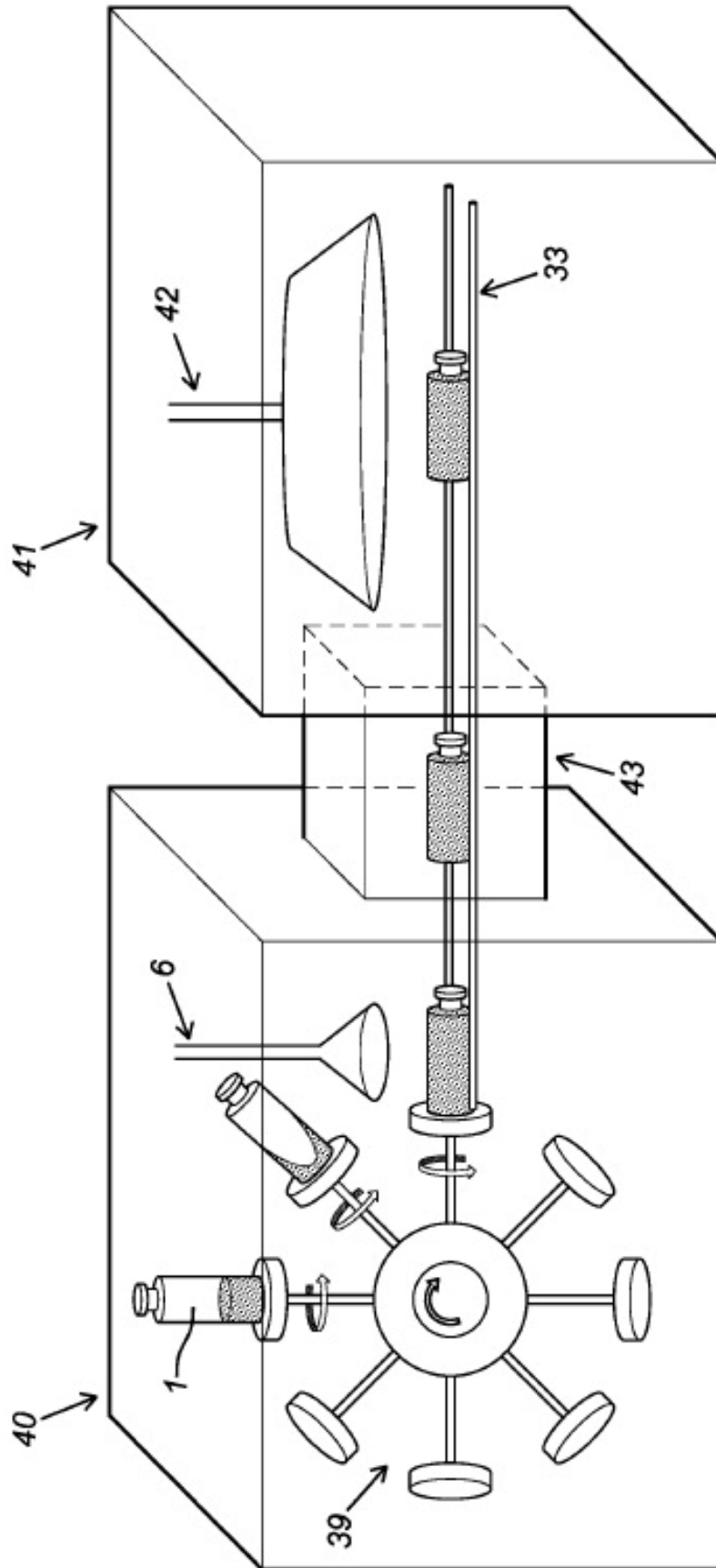
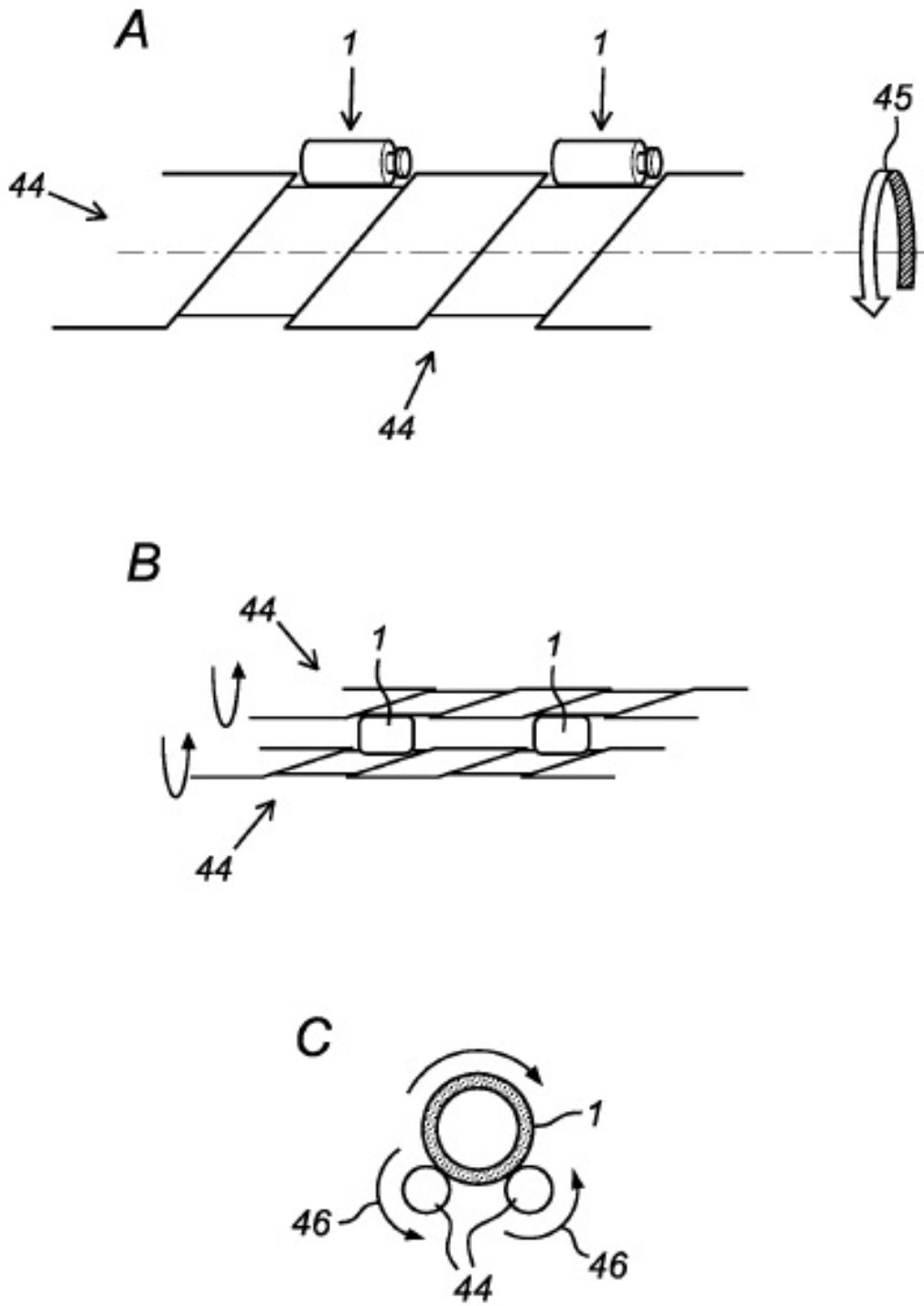
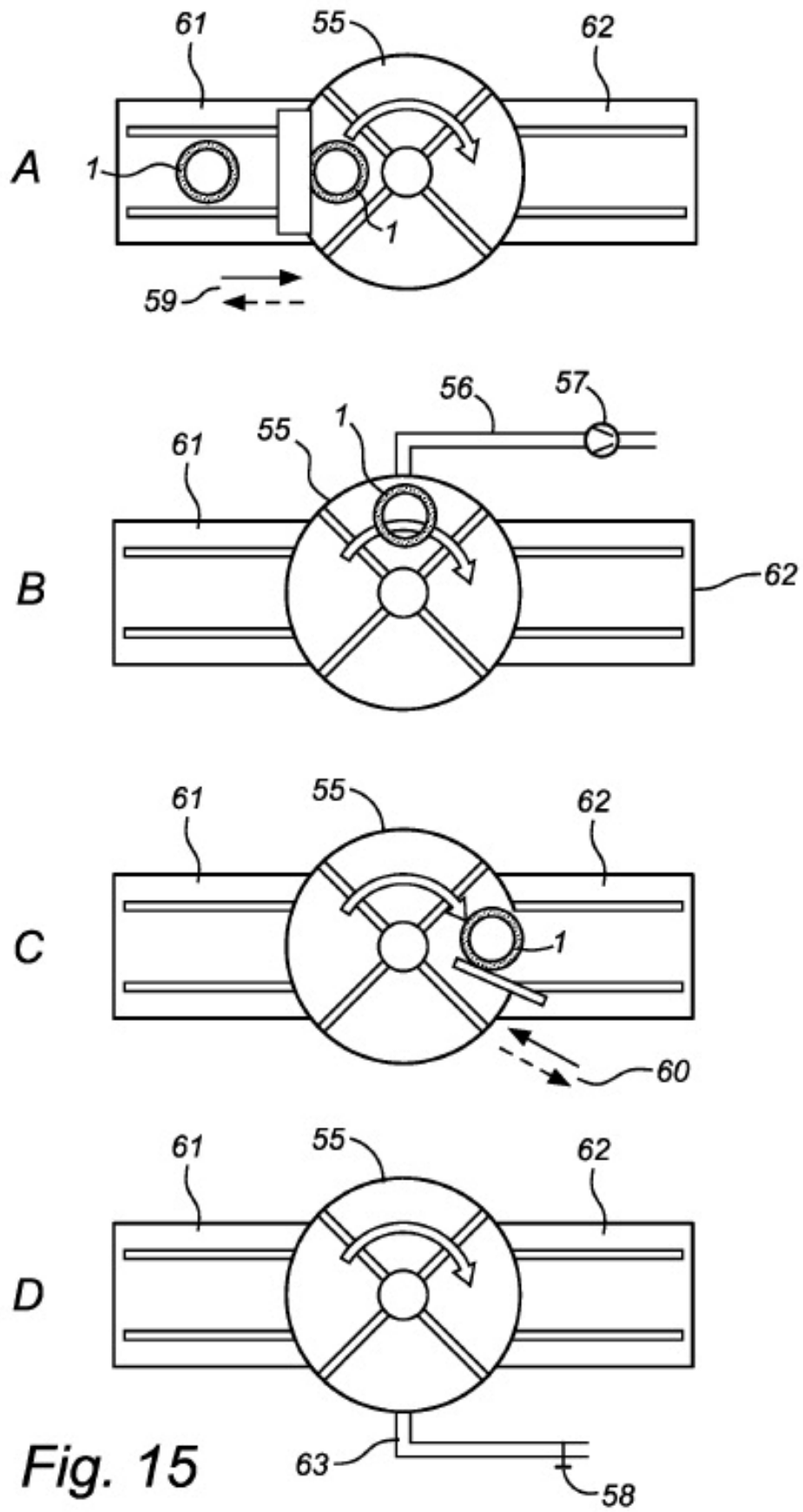


Fig. 13



**Fig. 14**



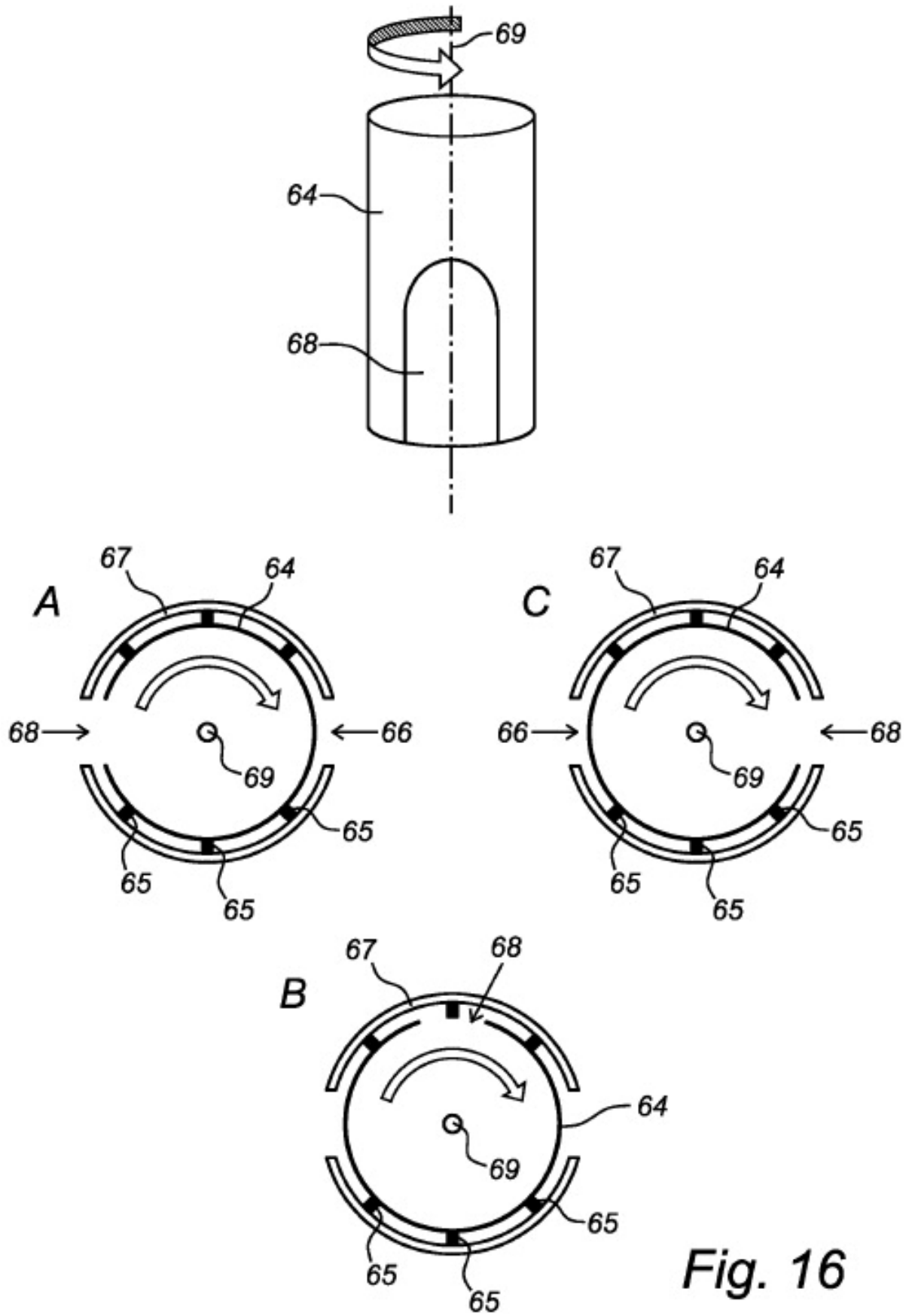


Fig. 16

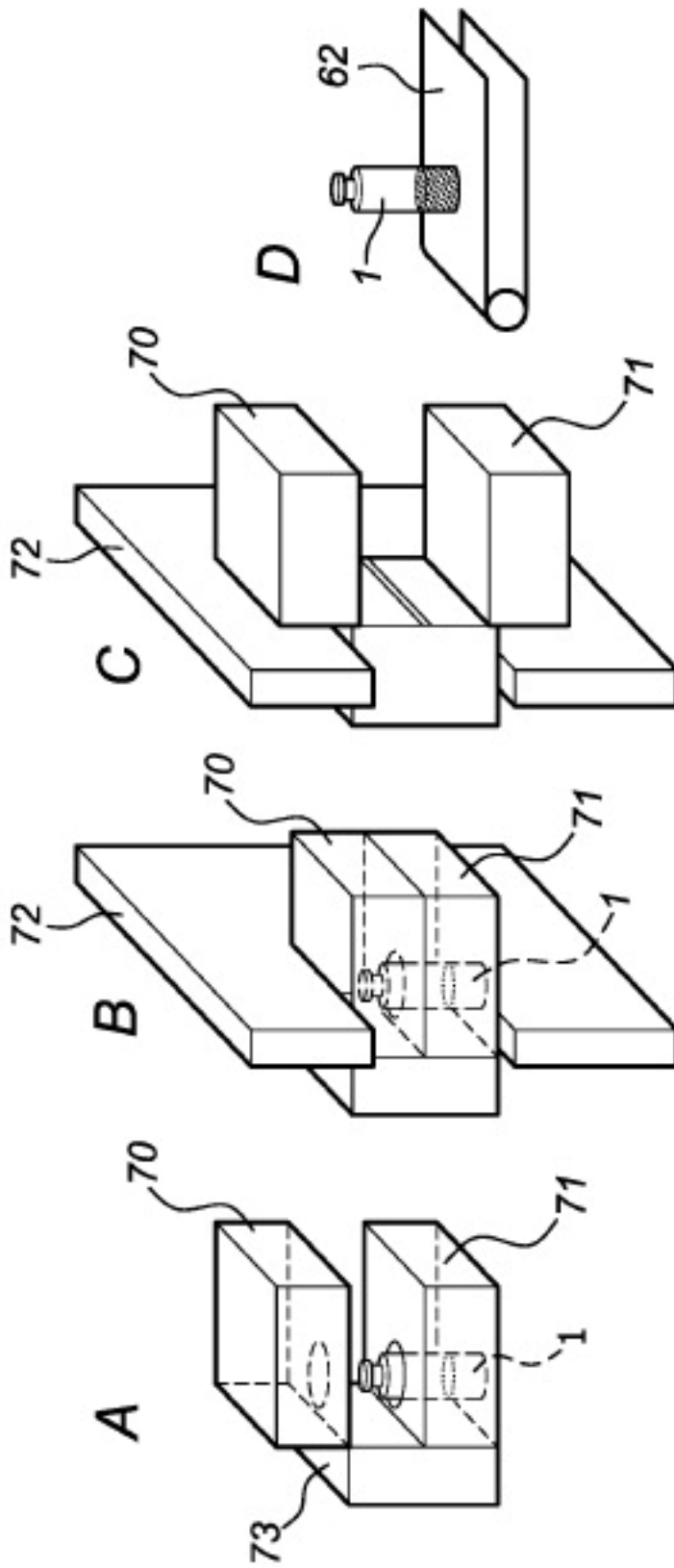
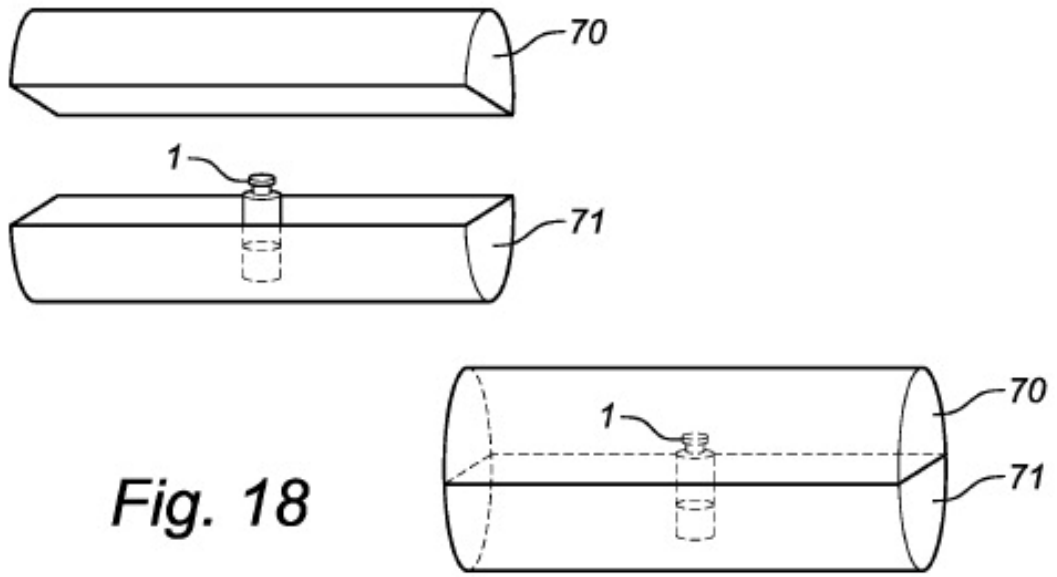
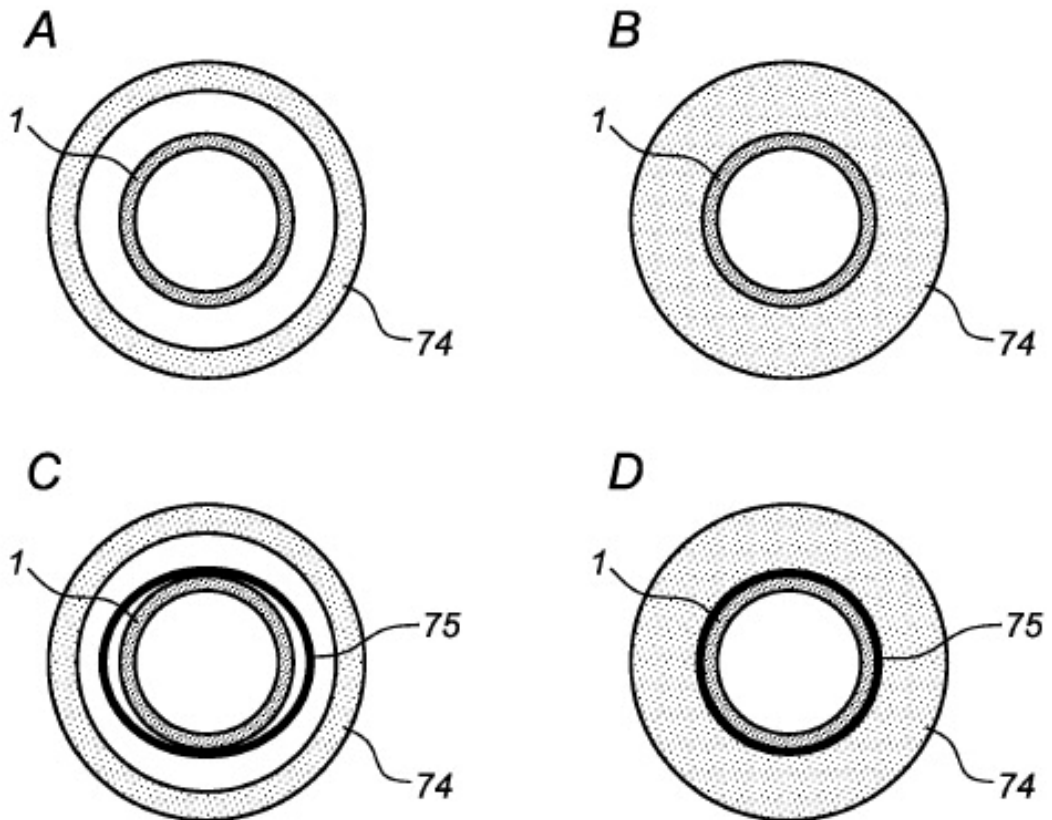


Fig. 17



**Fig. 18**



**Fig. 19**

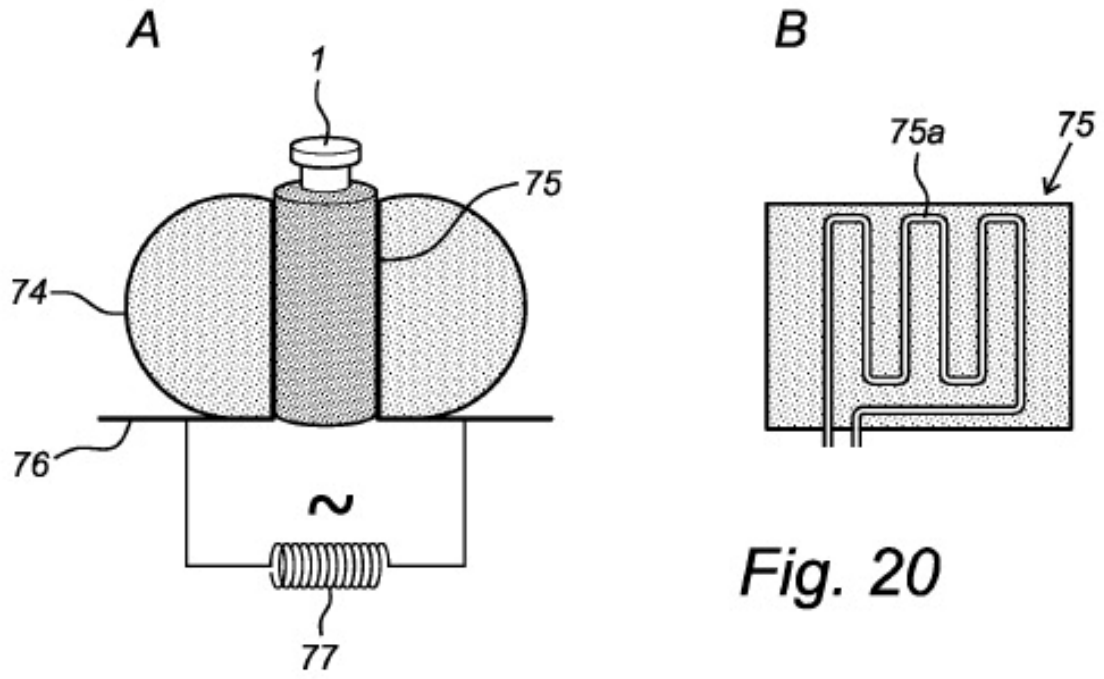


Fig. 20

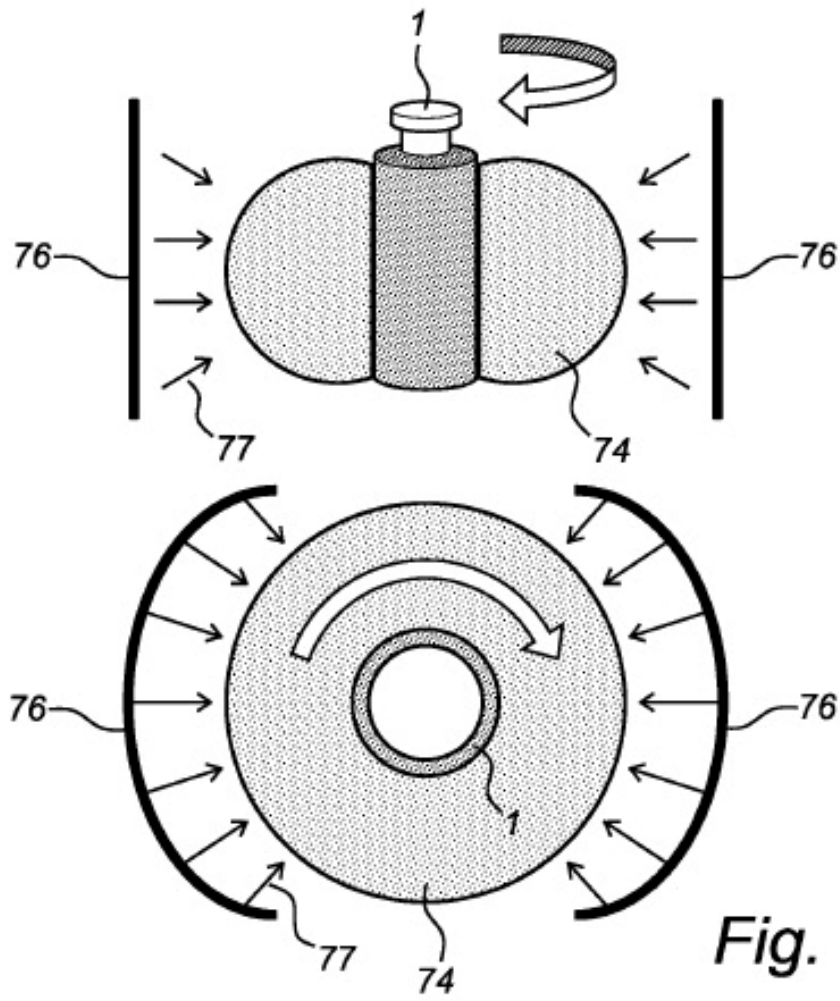
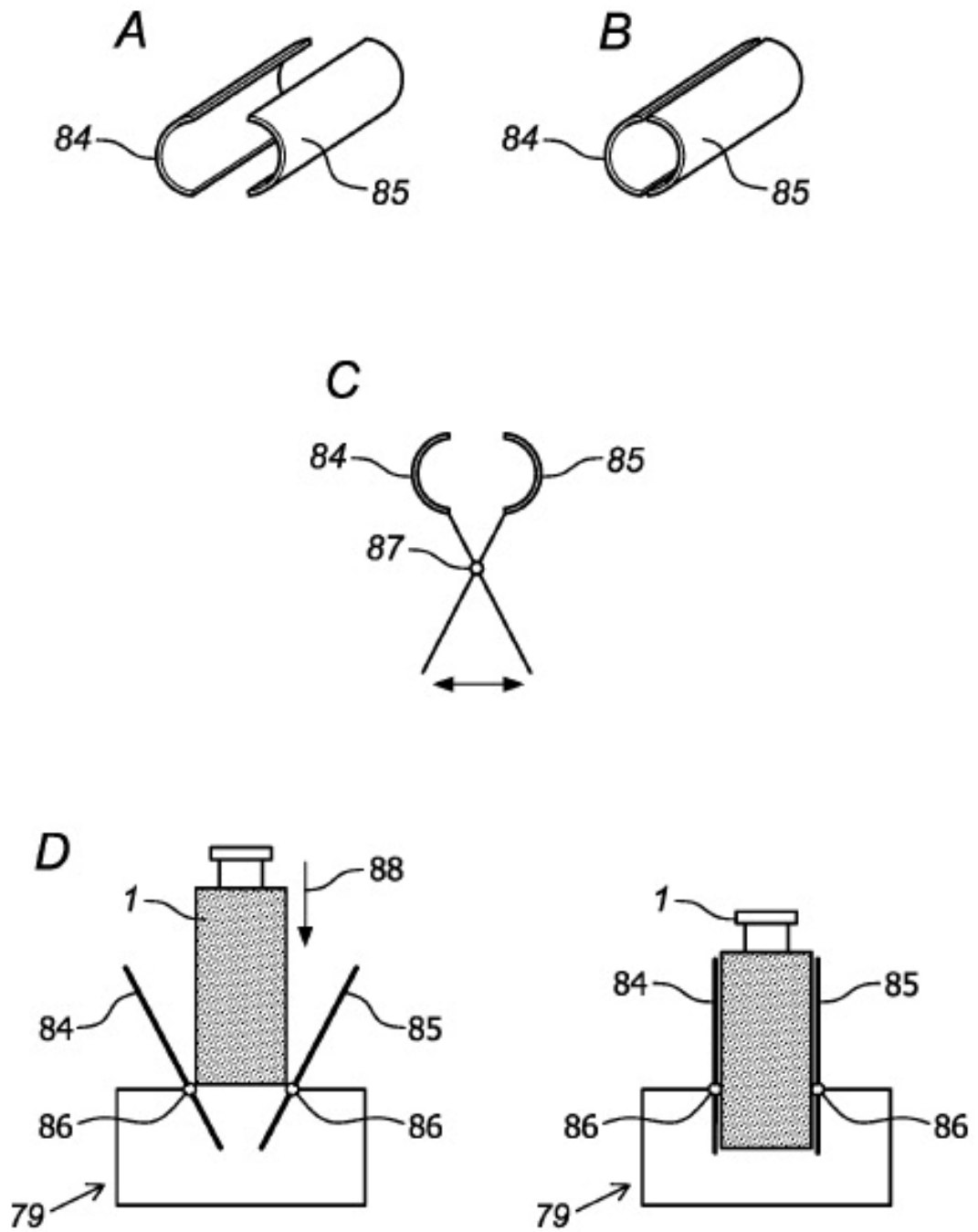


Fig. 21



**Fig. 22**



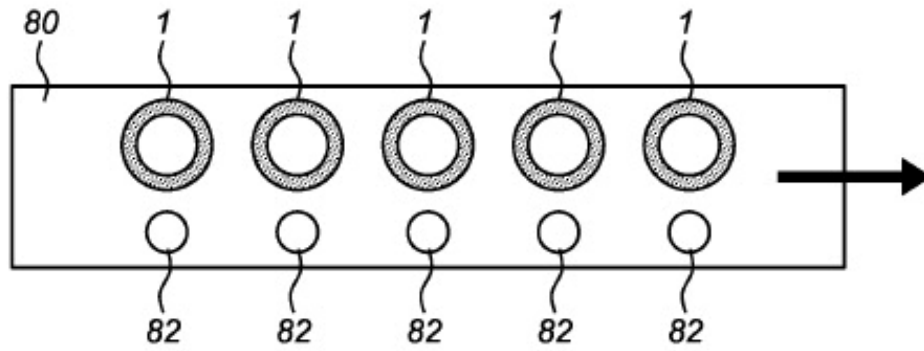


Fig. 23

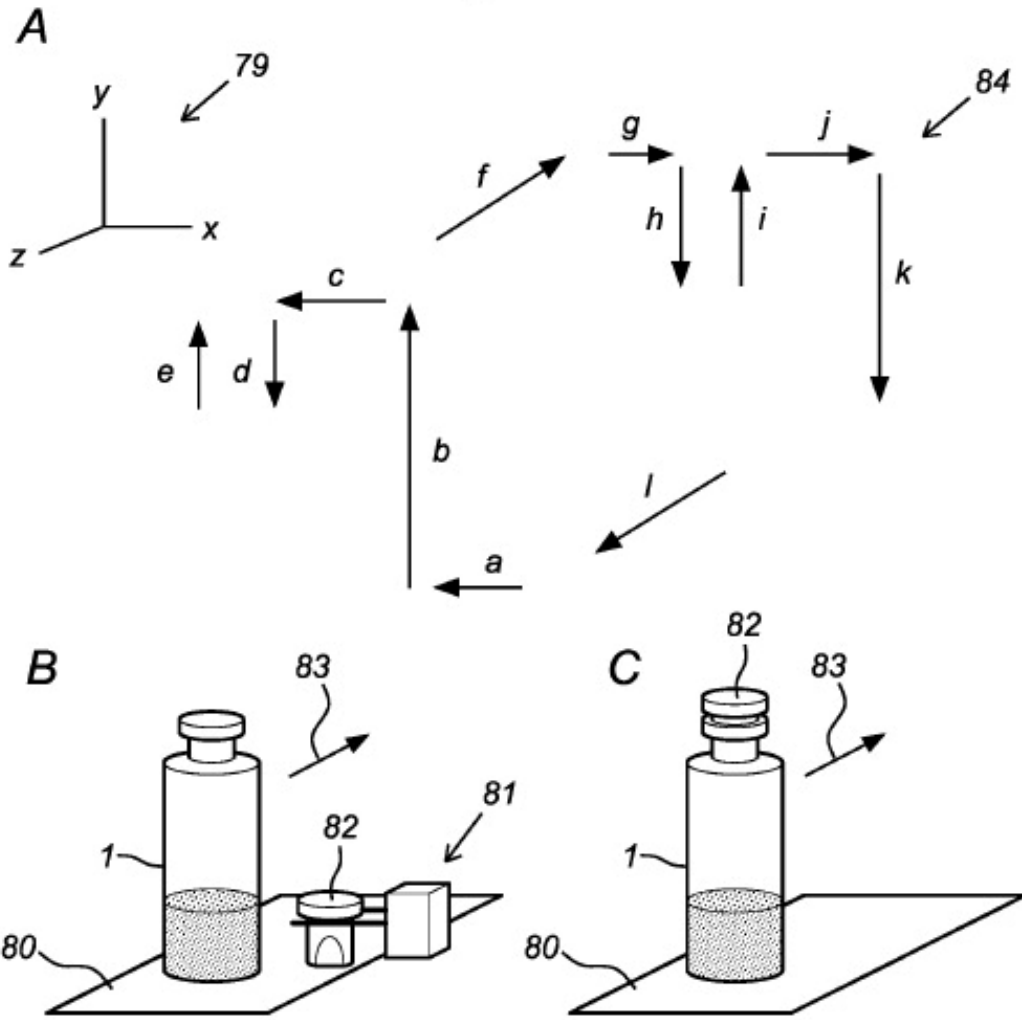
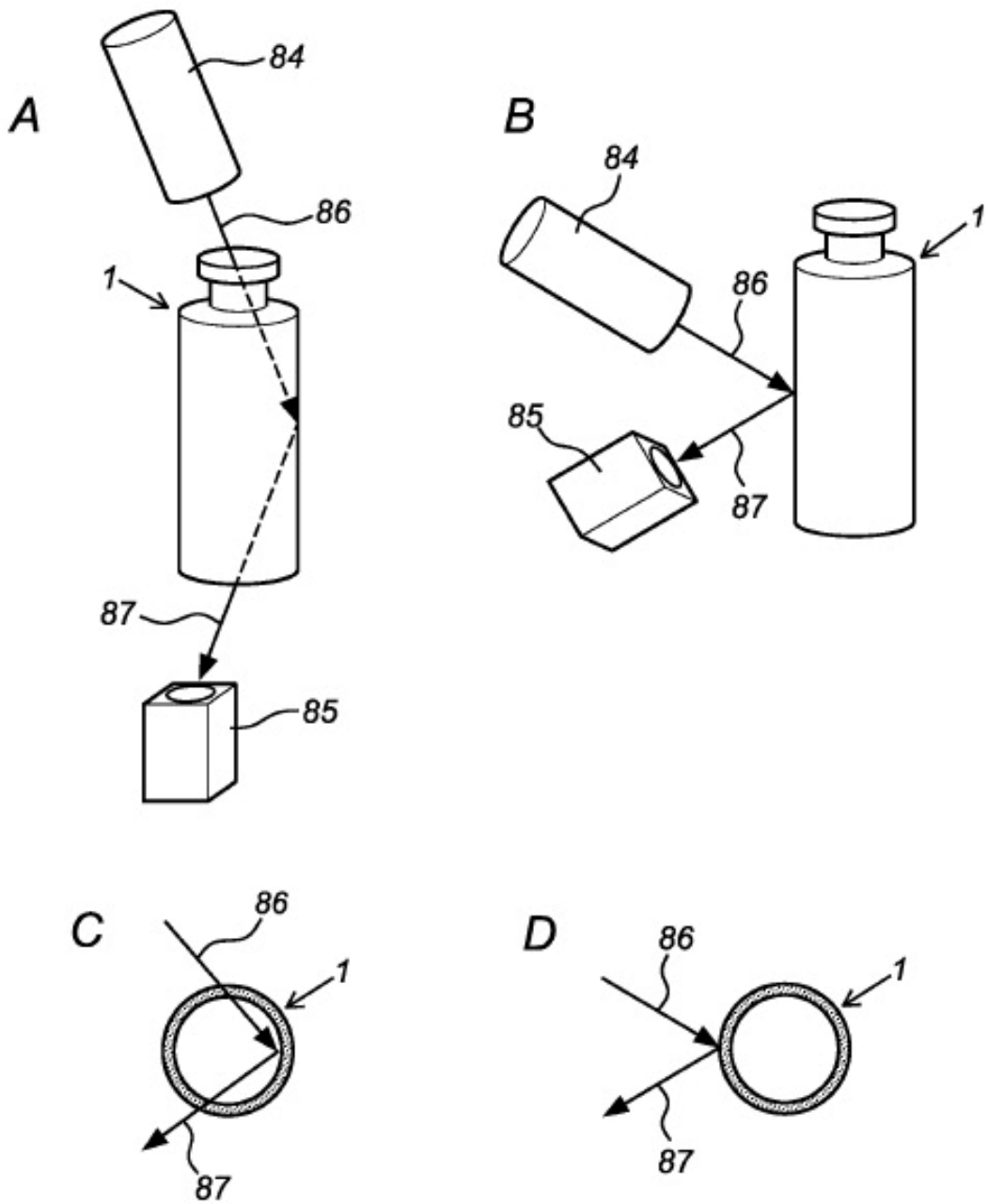


Fig. 24



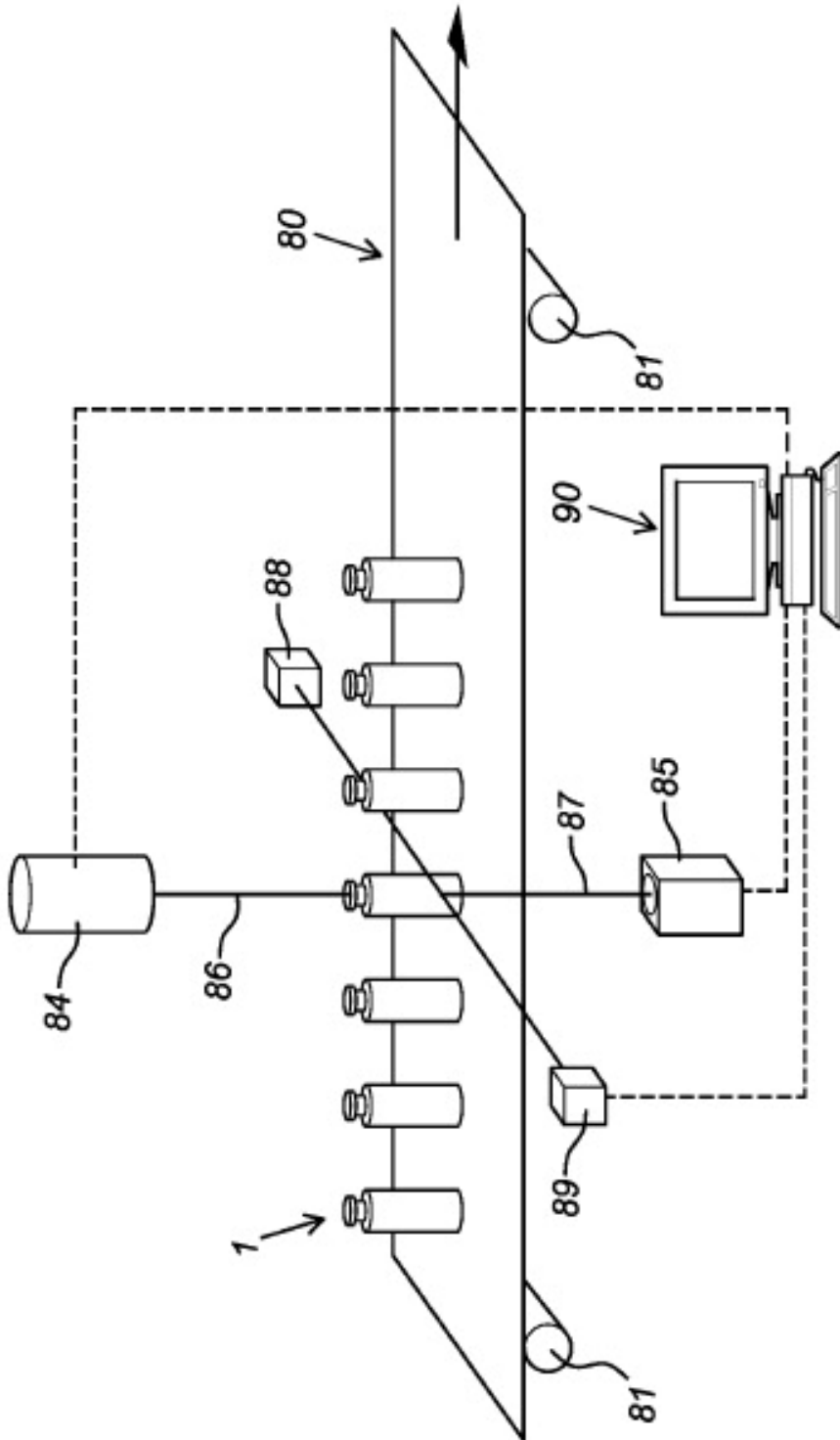
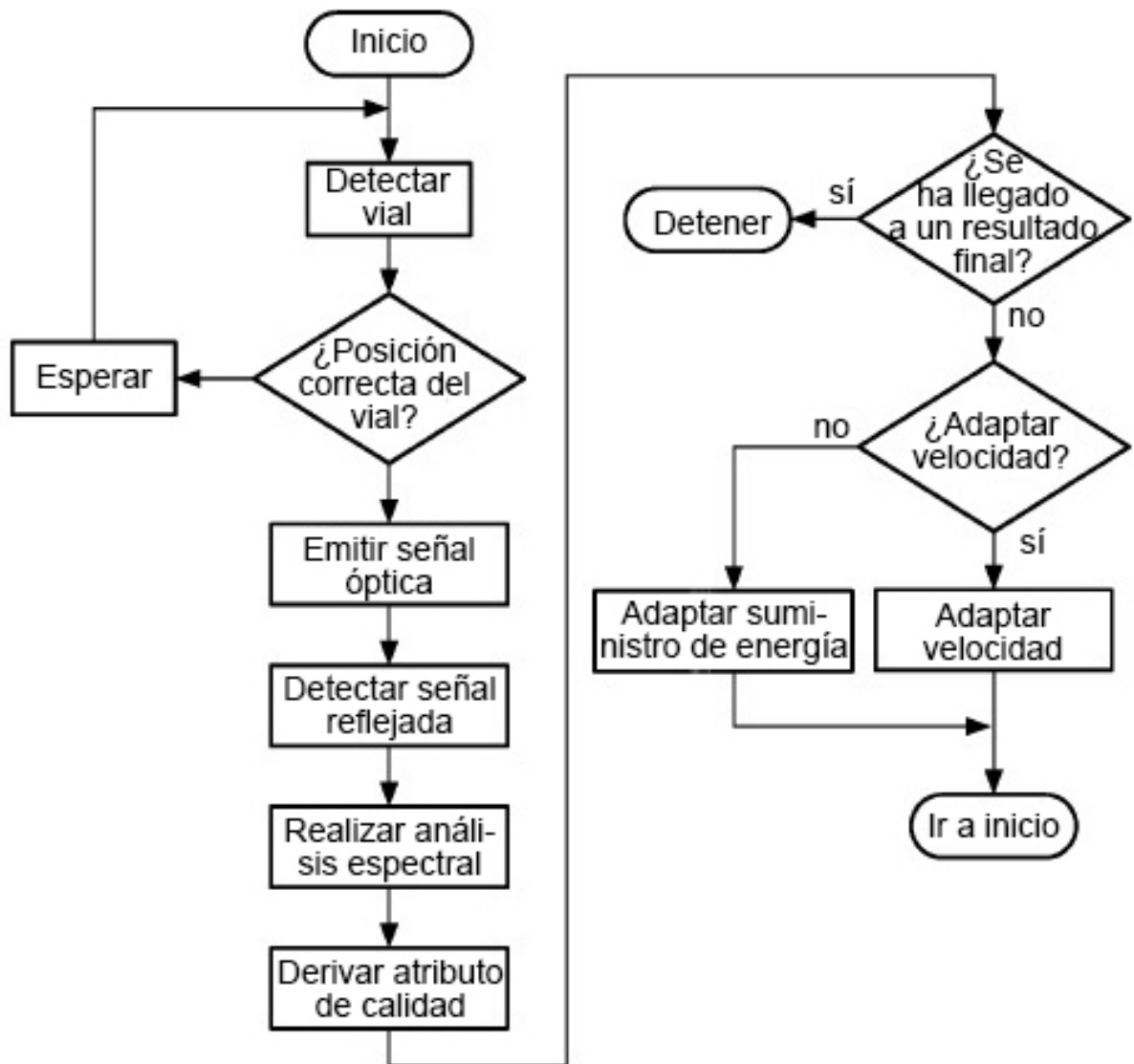


Fig. 26



*Fig. 27*

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

- WO 96029556 A1 [0004]