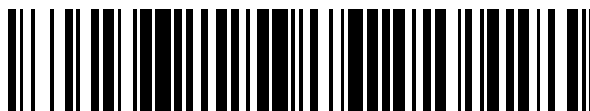


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 075**

51 Int. Cl.:

F26B 5/00 (2006.01)
F26B 5/04 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)
A23L 3/44 (2006.01)
F26B 3/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2016 PCT/US2016/034061**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16196110**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2016 E 16804024 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3303958**

54 Título: **Liofilización a granel utilizando congelación por pulverización y secado en agitación con calentamiento**

30 Prioridad:

01.06.2015 US 201562169098 P

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

13.05.2020

73 Titular/es:

**IMA LIFE NORTH AMERICA INC. (100.0%)
2175 Military Road
Tonawanda, NY 14150, US**

72 Inventor/es:

**GANGULY, ARNAB;
DEMARCO, FRANCIS, W.;
RENZI, ERNESTO y
DEBO, DAVID**

74 Agente/Representante:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

ES 2 760 075 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Liofilización a granel utilizando congelación por pulverización y secado en agitación con calentamiento.

5 Campo de la invención

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

10 Antecedentes

La liofilización es un proceso que elimina un disolvente o medio de suspensión, normalmente agua, de un producto. Mientras que la presente descripción usa agua como disolvente ejemplar, otros disolventes, tales como alcohol, también pueden eliminarse en procesos de liofilización y pueden eliminarse con los métodos y aparatos desvelados en el presente documento.

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

La liofilización farmacéutica es a menudo un proceso aséptico que requiere condiciones estériles dentro de las cámaras de congelación y secado. Es fundamental garantizar que todos los componentes del sistema de liofilización que entren en contacto con el producto sean estériles.

25 La mayor parte de la liofilización a granel en condiciones asépticas se realiza en un liofilizador en el que el producto a granel se coloca en bandejas. En un ejemplo de un sistema 100 de liofilización de la técnica anterior mostrado en la figura 1, un lote de producto 112 se coloca en bandejas de liofilizador 121 dentro de una cámara de liofilización 110. Los estantes 123 de liofilización se usan para soportar las bandejas 121 y para transferir calor hacia y desde las bandejas y el producto según lo requiera el proceso. Se puede usar un fluido de transferencia de calor que fluye a través de los conductos dentro de los estantes 123 para eliminar o añadir calor.

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

35 Tanto la cámara de liofilización 110 como la cámara de condensación 120 se mantienen al vacío durante el proceso mediante una bomba de vacío 150 conectada al escape de la cámara de condensación 120. La bomba de vacío 150 elimina los gases no condensables contenidos en las cámaras 110, 120 y los expulsa a una salida a presión más alta 152.

40 Los secadores de bandejas generalmente están diseñados para el secado aséptico de viales y no están optimizados para manipular productos a granel. El producto a granel debe cargarse manualmente en las bandejas, liofilizarse y a continuación retirarse manualmente de las bandejas. La manipulación de las bandejas es difícil y crea el riesgo de un derrame de líquido. Las resistencias de transferencia de calor entre el producto y las bandejas, y entre las bandejas y los estantes, a veces causan una transferencia de calor irregular. El producto seco debe retirarse de las bandejas después del procesamiento, lo que da como resultado pérdida por manipulación del producto.

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

50 Se han probado diversas alternativas a los secadores de bandejas, que a menudo implican piezas móviles dentro de los secadores de vacío. Esas disposiciones presentan problemas en aplicaciones asépticas debido a que el contacto móvil de metal a metal, como el deslizamiento o la rodadura, produce pequeñas partículas metálicas que no pueden esterilizarse fácilmente, y porque los elementos mecánicos móviles tales como cojinetes y bujes tienen superficies ocultas y son difíciles de esterilizar.

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

Resumen

10 La presente divulgación aborda las necesidades descritas anteriormente proporcionando un sistema de liofilización para liofilizar un producto a granel. El sistema incluye una cámara de congelación y al menos una boquilla de pulverización dirigida a un interior de la cámara de congelación. La al menos una boquilla de pulverización está conectada para pulverizar el producto a granel y un agente de congelación para crear un polvo congelado por pulverización.

15 El sistema incluye además una cámara de secado al vacío y una conexión entre la cámara de congelación y la cámara de secado al vacío para transferir polvo congelado por pulverización y para el aislamiento a presión de la cámara de congelación respecto a la cámara de secado al vacío. Un mecanismo de agitación agita el polvo congelado por pulverización en la cámara de secado al vacío moviendo de forma continua partículas del polvo congelado por pulverización en relación con las partículas adyacentes.

20 El mecanismo de agitación incluye una pluralidad de estantes inclinados dispuestos dentro de la cámara de secado al vacío en una serie para conducir el polvo congelado por pulverización de un estante inclinado a un estante inclinado, y un mecanismo de vibración ubicado fuera de la cámara de secado al vacío y vinculado para transmitir vibraciones al inclinado estantes para transportar el polvo congelado en aerosol en relación con los estantes. Las vibraciones están aisladas respecto a la cámara de secado al vacío.

25 Una fuente de calor calienta el polvo congelado por pulverización. El sistema de liofilización incluye además un sistema de esterilización para esterilizar componentes del mecanismo de agitación dentro de la cámara de secado al vacío. Se conecta una bomba de vacío para crear un vacío en la cámara de secado al vacío.

30 Otra realización de la invención es un método para liofilizar un producto a granel que contiene un líquido. El método comprende pulverizar el producto a granel y un agente de congelación en una cámara de congelación, estando la cámara de congelación a una primera presión, el agente de congelación se entremezcla con el producto a granel pulverizado para congelar el líquido contenido en el producto a granel para formar un polvo congelado por pulverización en la cámara de congelación.

35 El polvo congelado por pulverización se transfiere a continuación desde la cámara de congelación a una pluralidad de estantes dispuestos en serie en una cámara de secado al vacío, y la cámara de secado al vacío se somete a una presión de vacío inferior a la primera presión. El polvo congelado por pulverización se agita a la presión de vacío en la cámara de secado al vacío para mover de forma continua las partículas del polvo congelado por pulverización en relación con las partículas adyacentes, haciendo vibrar la pluralidad de estantes usando un mecanismo de vibración ubicado fuera de la cámara de secado al vacío y vinculado para transmitir vibraciones a la pluralidad de estantes, estando las vibraciones aisladas respecto a la cámara de secado al vacío, el mecanismo de vibración hace que el polvo congelado por pulverización avance a lo largo de un estante dado de la pluralidad de estantes y caiga a un estante posterior de la pluralidad de estantes.

40 Durante la operación de agitación del polvo congelado por pulverización a la presión de vacío en la cámara de secado al vacío, el polvo congelado por pulverización se calienta para provocar la sublimación del líquido congelado para formar un producto liofilizado. El producto liofilizado se retira de la cámara de secado al vacío, y los componentes dentro de la cámara de secado al vacío se esterilizan.

Otras características de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de la técnica anterior.

La figura 2 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización comparativo que no forma parte de la invención.

50 La figura 3 es una vista esquemática de un liofilizador comparativo que no forma parte de la invención con múltiples cámaras de secado al vacío.

La figura 4 es un diagrama de flujo que muestra un método de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 5 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 5a es un dibujo esquemático de una disposición de estante vibratorio mecánico para un sistema de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

La figura 5b es un dibujo esquemático de una disposición de estante vibratorio magnético para un sistema de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

5 La figura 6 es un dibujo esquemático de un sistema de transferencia de producto adecuado para su uso en un sistema de liofilización de acuerdo con la presente divulgación.

La figura 7 es un dibujo esquemático de un sistema de liofilización de acuerdo con un aspecto de la divulgación.

Descripción

10 La presente divulgación describe sistemas y métodos para liofilizar un producto a granel aséptico de manera eficiente, sin comprometer las cualidades asépticas del producto. Más específicamente, los sistemas y métodos de la presente divulgación están dirigidos a un liofilizador de polvo a granel que está optimizado para congelar y secar el producto en forma de polvo.

15 Los procesos y aparatos pueden usarse ventajosamente para secar productos farmacéuticos que requieren un procesamiento aséptico o estéril, tales como inyectables. Sin embargo, los métodos y aparatos también pueden usarse en el procesamiento de materiales que no requieren un procesamiento aséptico, pero requieren la eliminación de la humedad mientras se preserva la estructura, y requieren que el producto seco resultante esté en forma de polvo. Por ejemplo, los productos cerámicos/metálicos usados como superconductores o para formar nanopartículas o disipadores de calor de microcircuitos pueden producirse usando las técnicas desveladas.

20 Los métodos descritos en el presente documento pueden ser realizados en parte por un controlador industrial y/o ordenador usado junto con el equipo de procesamiento que se describe a continuación. El equipo está controlado por un controlador lógico programable (PLC) que tiene lógica de funcionamiento para válvulas, motores, etc. Se proporciona una interfaz con el PLC a través de un PC. El PC carga una receta o programa definido por el usuario en el PLC para ejecutarlo. El PLC subirá al PC los datos históricos de la ejecución para su almacenamiento. El PC también se puede usar para controlar manualmente los dispositivos, operar etapas específicas tales como congelación, descongelación, vapor en el lugar, etc.

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

30 La memoria puede incluir memoria de acceso aleatorio (RAM) y memoria de solo lectura (ROM). La memoria también puede incluir medios extraíbles, tales como una unidad de disco, una unidad de cinta, etc., o una combinación de los mismos. La RAM puede funcionar como una memoria de datos que almacena los datos usados durante la ejecución de programas en la CPU, y se usa como un área de trabajo. La ROM puede funcionar como una memoria de programa para almacenar un programa que incluye las etapas ejecutadas en la CPU. El programa puede residir en la ROM y puede almacenarse en los medios extraíbles o en cualquier otro medio utilizable por ordenador no volátil en el PLC o el PC, como instrucciones legibles por ordenador almacenadas en el mismo para que la CPU u otro procesador ejecuten los métodos desvelados en el presente documento.

35 Los métodos y aparatos descritos en el presente documento utilizan la congelación por pulverización combinando un producto líquido atomizado (a través de boquillas de pulverización) con nitrógeno líquido atomizado (LN2) u otro agente de congelación. En los casos en que los sistemas y métodos descritos en el presente documento se usan en el procesamiento de productos que requieren procesamiento estéril o aséptico, se usa LN2 estéril. Una técnica para la producción de nitrógeno líquido estéril se describe en la publicación internacional PCT N° WO 2009/029749A1, expedida a Linde, Inc. de Murray Hill, Nueva Jersey, EE. UU.

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

45 Tanto el tamaño de las partículas como la distribución de los tamaños de partícula dependen de la tecnología de pulverización. Por ejemplo, la geometría de la boquilla, el caudal del producto y la colocación de la boquilla dentro de la cámara pueden influir en la producción del proceso. El tamaño de partícula y la distribución del tamaño son importantes para la aplicación del producto. Por ejemplo, para la manipulación de polvo, es preferible tener tamaños de partícula superiores a 100 micras, mientras que para aplicaciones pulmonares, el tamaño de partícula debe ser de aproximadamente 5-30 micras.

Otro conjunto de boquillas de pulverización 214 está dispuesto para combinar una pulverización de un agente de congelación aséptico tal como LN2 estéril con el producto líquido atomizado. El producto líquido atomizado se congela a medida que el LN2 estéril se vaporiza y absorbe el calor del producto líquido dentro del recipiente de liofilización 210. Las boquillas de pulverización 214 están conectadas a una fuente 213 del agente de congelación aséptico. En el ejemplo mostrado, se usa LN2 esterilizado. El uso de LN2 estéril como fuente de frío hace posible el contacto directo del producto atomizado aséptico con la fuente de frío o el agente de congelación, sin contaminación. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse otros agentes de congelación, tales como nitrógeno gaseoso estéril frío u otro gas estéril frío en lugar de LN2.

Las dimensiones de la cámara de congelación son tales que se permite una cantidad de tiempo suficiente para que el producto esté en contacto con el agente de congelación para permitir la congelación del producto antes de que llegue a la parte inferior de la cámara. En el sistema mostrado en la figura 2, el producto líquido congelado por pulverización se acumula en la parte inferior del recipiente de liofilización 210 como un polvo congelado, mientras que el agente de congelación gaseosa se ventila del recipiente. Se pueden usar deflectores en el recipiente de liofilización para permitir que las partículas se depositen en la parte inferior sin quedar atrapadas en el gas ventilado. El proceso de congelación por pulverización produce pequeñas partículas de producto que se congelan rápidamente porque las partículas más pequeñas tienen una relación de superficie respecto a masa mucho mayor y, por lo tanto, una resistencia mínima a la transferencia de calor. Esa propiedad también acelera el proceso de secado.

Se ha sugerido la liofilización por pulverización, en la que se pulveriza una sustancia líquida en un ambiente de baja temperatura y baja presión, y el agua en las partículas congeladas resultantes se sublima exponiendo las partículas que caen al calor radiante de las paredes de la cámara (véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos N° 3.300.868). Ese proceso se limita a los materiales de los que se puede eliminar el agua rápidamente, mientras que las partículas están en el aire, y requiere calentadores radiantes en un ambiente de baja temperatura, lo que reduce la eficiencia. La congelación y el secado se realizan a una sola presión, evitando la optimización de las dos operaciones.

El recipiente de liofilización 210 puede enfriarse previamente para evitar que las partículas congeladas se descongelen al entrar en contacto con las paredes del recipiente o las partes auxiliares. El recipiente de liofilización 210 también puede enfriarse durante la pulverización y las etapas posteriores para mantener el polvo en forma congelada a medida que se pulveriza y congela producto adicional en el recipiente. El recipiente puede enfriarse, al menos en parte, haciendo pasar un fluido de intercambio de calor enfriado tal como aceite a través de intercambiadores de calor enfriados usando gas ventilado de la producción del agente de congelación. Además, el recipiente puede tener una sección inferior cónica para facilitar la manipulación del producto. La etapa de congelación se completa cuando se congela por pulverización una cantidad suficiente de producto líquido y se ha recogido como producto congelado en la parte inferior del recipiente 210. A continuación se aplica un vacío al recipiente de liofilización 210. Una bomba de vacío 260 puede estar en comunicación con un condensador 250 que, a su vez, puede conectarse al recipiente de liofilización 210 abriendo una válvula 256. En ese caso, el recipiente de liofilización 210 se somete a presión de vacío haciendo funcionar la bomba de vacío 260 y abriendo la válvula 256 entre el condensador 250 y el recipiente de liofilización 210. Por lo tanto, la operación de secado puede realizarse a una presión mucho menor que la usada en la operación de congelación.

Después de crear un vacío en la cámara, el producto congelado se calienta ligeramente para inducir la sublimación, el calentamiento se puede hacer dieléctricamente. En el sistema mostrado, se activa una fuente 237 de energía electromagnética, que somete el producto congelado a un campo electromagnético. El campo puede ser un campo de microondas o puede ser un campo infrarrojo. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse campos electromagnéticos de otras frecuencias sin apartarse del alcance de la divulgación. La fuente 237 de energía electromagnética está montada externamente en el recipiente 210, y puede usar guías de ondas (no mostradas) para dirigir la radiación electromagnética a través de una abertura en la pared del recipiente hacia el interior del recipiente 210. La fuente de radiación electromagnética se puede montar, como alternativa, dentro del recipiente como se describe a continuación con referencia a la figura 5.

Para mover las partículas del producto congelado una con respecto a la otra para un calentamiento uniforme, mientras se evita la aglomeración del producto, se agita el polvo congelado. En el sistema de la figura 2, un elemento inductor de vibraciones 239 está unido a una pared del recipiente de liofilización 210 y hace que las paredes del recipiente vibren, haciendo que el polvo congelado circule hacia y lejos de la pared del recipiente. El elemento inductor de vibración puede, por ejemplo, ser un vibrador de impacto de pistón neumático o puede ser una masa desplazada impulsada por un motor eléctrico. El elemento inductor de vibraciones puede montarse, como alternativa, en una pata de soporte (no mostrada) del recipiente de liofilización. En otra alternativa (no de acuerdo con la invención), el recipiente puede voltearse, induciendo la circulación del polvo.

A medida que el líquido congelado en el producto se sublima, el vapor se transporta a través de la válvula 256 al recipiente de condensación 250. Las superficies de condensación enfriadas 257 en el recipiente de condensación recogen el vapor condensado. En el caso del vapor de agua, el vapor se condensa como hielo. El hielo condensado se retira periódicamente del recipiente de condensación.

Después de completar la etapa de secado, el recipiente de liofilización 210 vuelve a la presión atmosférica y se abre

una válvula 245 en la parte inferior de la cámara de secado para permitir que el producto seco se mueva a través de una válvula o placa de recogida a un bidón de recogida extraíble 240. A diferencia de un sistema tradicional de liofilizador de bandejas, la manipulación del producto liofilizado se minimiza, y la transferencia desde el recipiente al bidón de recogida puede realizarse en un entorno aséptico controlado.

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

10 Una boquilla de lavado 218 dirige un desinfectante líquido en las paredes y componentes internos del recipiente a medida que la boquilla gira. El interior completo del recipiente 210 puede esterilizarse mediante agua/vapor caliente, peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP) u otro agente de esterilización. Debido a que todos los componentes que entran en contacto con el producto están encerrados dentro del recipiente de liofilización, y el recipiente no necesita abrirse después de cada ciclo, la esterilización puede no ser necesaria después de cada ciclo. La fuente 237 de energía electromagnética y el elemento inductor de vibración 239 se muestran en la figura 2 como componentes que se encuentran fuera del recipiente 210. Uno o ambos de esos elementos pueden comprender componentes ubicados dentro del recipiente 210, en cuyo caso los componentes dentro del recipiente se esterilizan usando la boquilla de lavado 218. Los componentes ubicados dentro del recipiente 210 tienen características que facilitan la esterilización. Esas características pueden incluir superficies de contacto con el producto expuestas, acabados superficiales lisos y tolerancia al calor o agentes de esterilización química.

20 Otro liofilizador 300, mostrado en la figura 3, incluye un recipiente de congelación separado 310 que alimenta varios recipientes de secado 380a, 380b, 380c dispuestos en paralelo. El recipiente de congelación 310 funciona de manera similar a la descrita anteriormente con referencia a la figura 2. Las boquillas de pulverización 312 están conectadas a una fuente 311 de producto líquido. Las boquillas 312 están dispuestas para atomizar el producto dentro del recipiente de congelación 310. Otro conjunto de boquillas de pulverización 314 está dispuesto para combinar una pulverización de un agente de congelación aséptico tal como LN2 estéril con el producto líquido atomizado. El líquido en el producto atomizado se congela a medida que el LN2 estéril se vaporiza y absorbe el calor del producto, antes de que el producto llegue al suelo del recipiente de liofilización 310. Las boquillas de pulverización 312 están conectadas a una fuente 313 del agente de congelación aséptico. El recipiente de congelación 310 puede enfriarse usando un refrigerante 319 que se enfría usando gas ventilado de la producción del agente de congelación.

30 Cada recipiente de secado 380a, 380b, 380c está interconectado selectivamente con el recipiente de congelación 310 por los pasajes respectivos 381a, 381b, 381c. Los recipientes de secado pueden seleccionarse para recibir producto congelado proveniente del recipiente de congelación 310 abriendo válvulas en cada extremo de los pasajes correspondientes. Por ejemplo, el recipiente de secado 380a se selecciona abriendo las válvulas 382, 383 en cada extremo del pasaje 381a. Las válvulas en los pasajes restantes 381b, 381c permanecen cerradas mientras el recipiente de secado 380a recibe el producto proveniente del recipiente de congelación 310, y mientras que los otros recipientes de secado 380b, 380c se secan al vacío y se descargan. Los otros recipientes de secado 380b, 380c se seleccionan para recibir el producto de una manera similar a la descrita para el recipiente de secado 380a.

40 Los recipientes de secado 380a, 380b, 380c funcionan como se describió anteriormente con referencia a la figura 2. Por ejemplo, con respecto al recipiente de secado 380a, se coloca una fuente de energía electromagnética 337 para calentar dieléctricamente el polvo congelado. Un elemento inductor de vibraciones 339 mueve las partículas del producto congelado unas con respecto a otras para un calentamiento uniforme, mientras evita que se produzca la aglomeración del producto.

45 Uno o más recipientes de condensación 390 están en comunicación con los recipientes de secado a través de los conductos 391a, 391b, 391c. Una bomba de vacío (no mostrada) está conectada al recipiente de condensación y mantiene los recipientes de secado seleccionados a presión de vacío durante el procesamiento. En una implementación del sistema de la figura 3, se usan al menos dos recipientes de condensación paralelos 390 en el sistema, y siendo cada recipiente de secado 380a, 380b, 380c conectable alternativamente a más de un recipiente de condensación. Esa disposición permite que un recipiente de condensación se retire de la línea para descongelar mientras se continúa dirigiendo el efluente desde los recipientes de secado a un recipiente de condensación alternativo.

50 Una vez completado el ciclo de secado, el producto puede liberarse a través de los pasajes 384a, 384b, 384c a un recipiente de recogida común 340. Cada pasaje tiene válvulas 385, 386 en los extremos para conectar selectivamente el recipiente de recogida 340 con un recipiente de secado particular. Como alternativa, cada recipiente de secado 380a, 380b, 380c puede tener un recipiente de recogida dedicado (no mostrado).

55 Dado que el secado requiere más tiempo que la congelación, los lotes individuales que son procesados por el sistema de liofilización 300 se encuentran en diferentes etapas de secado. Por ejemplo, a medida que se transfiere un lote de producto congelado desde el recipiente de congelación 310 al recipiente de secado 380a, otro lote de producto que anteriormente se había transferido al recipiente de secado 380b podría estar experimentando

calentamiento/sublimación dieléctrica en el recipiente de secado, mientras todavía otro lote que se había transferido incluso antes al recipiente de secado 380c podría haber completado el secado y la represurización, y estar en proceso de transferencia al recipiente de recogida 340. De esa manera, la salida del recipiente de congelación se procesa en lotes escalonados, lo que permite la plena utilización tanto del recipiente de congelación como del recipiente de secado.

El sistema de liofilización 300 permite que el proceso de liofilización se ejecute de forma semi-continua, con el proceso de congelación por pulverización operando de forma continua y el proceso de secado dividido en recipientes paralelos que procesan lotes sucesivos y escalonados, lo que da como resultado el llenado continuo del recipiente de recogida. Los recipientes de condensación se pueden desconectar y descongelar sin interrumpir el proceso continuo. En un ejemplo, se produce una porción de lote de polvo congelado y se transfiere desde la cámara de congelación a una primera cámara de secado al vacío, y, en la primera cámara de secado al vacío, el polvo congelado se somete al vacío, se agita y se calienta. Se produce un segundo lote del polvo congelado y se transfiere desde la cámara de congelación a una segunda cámara de secado al vacío y, en la segunda cámara de secado al vacío, se somete al vacío, se agita y se calienta. El procesamiento en la primera y segunda cámaras de secado al vacío se escalona para extraer secuencialmente del recipiente de congelación. Se puede usar un número suficiente de recipientes de secado adicionales para mantener el recipiente de congelación funcionando de forma continua.

También se desvela en el presente documento y se muestra esquemáticamente en la figura 4 un método único de liofilización 400 para su uso en el secado de un producto a granel que contiene un disolvente líquido, en condiciones asépticas. El disolvente líquido puede ser agua, alcohol u otro disolvente. El producto a granel se pulveriza junto con un agente de congelación en una cámara de congelación a una primera presión en la operación 410. El agente de congelación puede ser LN2 estéril. El producto a granel y el agente de congelación se entremezclan, y el agente de congelación líquido se evapora rápidamente, absorbiendo el calor del producto a granel pulverizado y haciendo que el disolvente en el producto a granel se congele. Se forma un polvo congelado por pulverización antes de que el producto a granel llegue a una porción inferior de la cámara de congelación. El producto a granel y el agente de congelación pueden pulverizarse desde boquillas separadas para mezclarse en la cámara de congelación, o pueden combinarse antes de pulverizar desde una sola boquilla.

El polvo congelado por pulverización se transfiere a continuación desde la cámara de congelación en la operación 420 a una cámara de secado al vacío para realizar operaciones adicionales. En realizaciones del método dentro de la invención reivindicada, el polvo congelado por pulverización se transfiere a una pluralidad de estantes inclinados en la cámara de secado al vacío, como se describe a continuación con referencia a la figura 5. En la operación 430, la cámara de secado al vacío está sometida a una presión de vacío inferior a la primera presión.

El polvo congelado por pulverización se agita en la operación 440 a la presión de vacío en la cámara de secado al vacío utilizando un mecanismo de agitación para mover de forma continua las partículas del polvo congelado por pulverización en relación con las partículas adyacentes. En realizaciones del método dentro de la invención reivindicada, la agitación del polvo congelado por pulverización incluye además soportar el producto sobre una pluralidad de estantes inclinados y hacer vibrar la pluralidad de estantes usando un mecanismo de vibración ubicado fuera de la cámara de secado al vacío para hacer que el polvo congelado por pulverización avance de un estante a otro. A medida que el polvo congelado por pulverización se agita, se calienta dieléctricamente en la operación 450 usando radiación electromagnética para provocar la sublimación del líquido congelado para formar un producto liofilizado. Una fuente de la radiación electromagnética puede estar ubicada dentro de la cámara de secado al vacío.

El producto liofilizado se retira de la cámara de secado al vacío en la operación 460, y las superficies de los componentes del mecanismo de agitación dentro de la cámara de secado al vacío se esterilizan en la operación 470.

Un sistema ejemplar 500 de acuerdo con realizaciones de la divulgación se muestra en la figura 5. El sistema 500 utiliza varios de los componentes y disposiciones descritos anteriormente con referencia a las figuras 2 y 3, y además utiliza un mecanismo de agitación mejorado que incluye una serie de estantes 545 para guiar el polvo congelado por pulverización a través del campo electromagnético 538 en una cámara de secado 580.

Las boquillas de pulverización 512 están dispuestas para atomizar el producto junto con un agente de congelación aséptico tal como LN2 estéril. El producto de una fuente 511 y el agente de congelación de una fuente 513 se pueden pulverizar juntos desde cada una de las boquillas 512 como se muestra, o cada uno de los agentes y productos de congelación se pueden pulverizar desde boquillas separadas tales como las boquillas 212, 214 mostradas en la figura 2. El producto líquido atomizado se congela en la cámara de congelación 510. El producto congelado por pulverización cae a la parte inferior de la cámara de congelación como un polvo congelado.

Un pasaje o conducto que se puede cerrar selectivamente 581 interconecta la cámara de congelación 510 con la cámara de secado 580. El pasaje 581 se puede cerrar selectivamente por medio de una válvula 582 u otro medio que, cuando está cerrado, es capaz de mantener un diferencial de presión entre la cámara de congelación 510 y la cámara de secado 580. Cuando está abierto, el pasaje 581 permite que el polvo congelado por pulverización se mueva por gravedad de una cámara a otra, o por medios mecánicos tales como un sinfín o una cinta transportadora, o por arrastre en una corriente de gas, o por una combinación de esas u otras técnicas. Cuando está cerrado, el conducto que se puede cerrar selectivamente permite realizar diferentes operaciones paralelas en las dos cámaras

510, 580. Por ejemplo, mientras se realiza la pulverización o esterilización en la cámara de congelación 510, puede tener lugar una operación de secado en la cámara de secado 580.

En algunas realizaciones, el conducto que se puede cerrar selectivamente que conecta la cámara de congelación 510 con la cámara de secado al vacío 580 puede alternarse entre una configuración cerrada y una configuración abierta. En ese caso, el producto puede acumularse en una porción inferior de la cámara de congelación 510, con el pasaje 581 permaneciendo cerrado durante el proceso de congelación. El conducto se abre a continuación para permitir la transferencia del producto a la cámara de secado 580 después de que se haya congelado por pulverización una cantidad suficiente de producto. La transferencia puede tener lugar por gravedad usando una disposición similar a la mostrada en la figura 5, o puede tener lugar a través de un dispositivo de transferencia de producto activo, tal como un sinfín o una cinta transportadora vibratoria. Durante la etapa de congelación, la válvula 582 permanece cerrada. Después de la etapa de congelación, la válvula 582 puede abrirse momentáneamente para admitir el producto congelado a través del pasaje 581 en la cámara de secado 580 con o sin interrumpir la operación de secado.

Otra disposición de conducto que se puede cerrar selectivamente 600 para transferir producto congelado desde una cámara de congelación 610 a una cámara de secado al vacío 680 se analiza con referencia a la figura 6. Un disco de transferencia 640 tiene una o más cavidades de transferencia 641 en su periferia. La periferia del disco de transferencia se sella con un bloque de sellado 642 de manera que la cámara de congelación atmosférica 610 está aislada respecto a la cámara de congelación a presión de vacío 680. A medida que el producto congelado cae a la parte inferior de la cámara de congelación, el producto entra en una cavidad de transferencia 641. El disco de transferencia gira, llevando la cavidad de transferencia a comunicación con un canal de creación de vacío 646 que reduce la presión en la cavidad aproximadamente a la de la cámara de secado al vacío 680. El disco de transferencia continúa girando, llevando la cavidad a comunicación con la cámara de secado al vacío 680 y transfiriendo el producto congelado a la cámara. A medida que la cavidad vuelve a comunicarse con la cámara de congelación 610, puede ser represurizada por un canal de presurización 645. La disposición 600 permite el funcionamiento continuo de las operaciones de congelación y secado a diferentes presiones. Mientras que la cámara de congelación 610 se mantiene a presión atmosférica, la cámara de secado 680 puede mantenerse a presiones suficientemente bajas para promover la sublimación. En un ejemplo, la presión en la cámara de secado al vacío se mantiene a menos de 66,7 Pa (500 mTorr). Se pueden usar otras presiones sin apartarse del alcance de la presente divulgación.

Volviendo a la figura 5, la cámara de secado 580 se somete al vacío mediante una bomba de vacío 560 que puede estar en comunicación con un condensador 550 que, a su vez, puede conectarse a la cámara de secado 580. El disolvente sublimado proveniente de la cámara de secado 580 se solidifica en el condensador 550 y se elimina periódicamente.

El calor se introduce directamente en el polvo congelado usando una fuente de radiación electromagnética 537 para crear un campo electromagnético 538 en el interior de la cámara de secado al vacío 580, lo que provoca el calentamiento dieléctrico del disolvente en el producto congelado e inicia la sublimación. El campo electromagnético puede ser un campo infrarrojo, un campo de microondas u otro campo que comprenda ondas electromagnéticas.

A diferencia del sistema 200 mostrado en la figura 2, el sistema 500 mostrado en la figura 5 incluye una fuente de radiación electromagnética 537 ubicada dentro de la cámara de secado al vacío 580. Al colocar la fuente de radiación electromagnética 537 dentro de la cámara de secado, se utiliza una gran proporción de la energía radiada en el calentamiento dieléctrico del producto congelado, mejorando la eficiencia del proceso. Además, se eliminan las pérdidas asociadas con las guías de onda. Existe además una necesidad reducida de componentes de guía de onda en comparación con una fuente de radiación electromagnética montada externamente.

La ubicación de la fuente de radiación electromagnética 537 dentro de la cámara de secado al vacío 580 además permite una mejor sintonización de la longitud de onda de radiación para calentar selectivamente el producto congelado sin calentar excesivamente los componentes dentro de la cámara de secado al vacío. Los factores que, de otro modo, requerirían un compromiso en la sintonización de la longitud de onda de la radiación, tales como la penetración de las ondas a través de las paredes de la cámara de secado al vacío y el rendimiento de las guías de ondas, se reducen considerablemente.

En el caso de un campo electromagnético 538 en el espectro de microondas, la fuente de radiación electromagnética 537 puede ser un tubo de vacío de magnetron que comprende un ánodo de la cavidad, un cátodo central y un electroimán. El espectro de microondas se define generalmente como aquella porción del espectro electromagnético que tiene longitudes de onda entre 1 milímetro y 1 metro. Las realizaciones de la presente memoria descriptiva utilizan microondas que tienen una longitud de onda cercana a 120 mm, lo que maximiza el calentamiento dieléctrico de las moléculas de agua. Se pueden proporcionar guías de onda (no mostradas) para dirigir la radiación electromagnética dentro de la cámara de secado 580 para calentar el producto congelado y provocar la sublimación del disolvente. El campo electromagnético 538 ofrece un enfoque efectivo para acortar el ciclo de secado y potencialmente hacer que el proceso sea continuo.

El campo electromagnético 538 puede ser, como alternativa, radiación en el espectro infrarrojo. La radiación

infrarroja es radiación electromagnética que tiene longitudes de onda más largas que las de la luz visible, que se extiende desde el borde rojo nominal del espectro visible a de 700 nanómetros hasta aproximadamente 1 mm. La fuente de radiación electromagnética 537 puede ser un calentador infrarrojo radiante que utiliza un elemento metálico o cerámico.

5 A medida que el polvo congelado se somete al campo electromagnético 538, un mecanismo de agitación 539 mueve las partículas dentro de la cámara de secado 580 unas con respecto a otras y con respecto al campo electromagnético. La agitación proporciona una mejor transferencia de calor y masa al tiempo que evita la aglomeración. Al mover el producto con respecto al campo electromagnético, se reducen los efectos de un campo electromagnético desigual, "puntos calientes" y ondas estacionarias en el campo.

10 Se ha sugerido someter un producto a granel a energía de microondas mientras lo mueve a través de una cámara de secado en cintas transportadoras (véase la patente de los Estados Unidos N° 4.033.048). Sin embargo, las cintas transportadoras no pueden esterilizarse adecuadamente para aplicaciones farmacéuticas, y los rodamientos requeridos normalmente no son adecuados para su uso en un entorno de vacío estéril. Debido a que las cintas y los rodamientos implican componentes deslizantes y rodantes por fricción, producen pequeñas partículas que no son
15 aceptables en un entorno estéril. Las cintas transportadoras adicionalmente no agitan continuamente el producto a granel mientras éste es transportado en las cintas; en cambio, las partículas del producto a granel permanecen estáticas en relación con la cinta y unas con respecto a otras a medida que son transportadas en la cinta.

El sistema de liofilización 500 mostrado en la figura 5 utiliza un mecanismo de agitación que comprende un elemento vibratorio 539 y una serie de estantes 545. En la realización mostrada en la figura 5, los estantes 545 están
20 montados directamente en las paredes de la cámara de secado 580, y el accionador vibratorio imparte vibraciones a las paredes y los estantes. Los estantes, que pueden construirse con superficies lisas, expuestas y resistentes a la corrosión, están dentro de la cámara de secado al vacío, donde pueden esterilizarse. El accionador vibratorio 539, que puede incluir componentes neumáticos, hidráulicos, electromagnéticos o electrónicos que tienen superficies cerradas, porosas o contorneadas, está fuera del secador al vacío y no necesita esterilizarse.

25 Los estantes vibratorios 545 pueden estar soportados alternativamente dentro de la cámara de secado al vacío 580 de una manera que aisle las vibraciones respecto a las paredes de la cámara de secado al vacío. Por ejemplo, en una realización mostrada en la figura 5a, los estantes están soportados por un miembro de soporte de estantes 547 que está aislado respecto a la cámara de secado al vacío 580 mediante resortes de soporte 585. Los resortes de soporte 585 pueden ser resortes de hojas, resortes helicoidales u otro diseño, y son esterilizables junto con el
30 miembro de soporte de estantes 547 y los estantes 545. El elemento vibratorio 549 está montado externamente a la cámara de secado al vacío 580 y está conectado mecánicamente al miembro de soporte de estantes 547 a través de un miembro de vínculo de vibración mecánico 571 que transmite las vibraciones generadas por el elemento vibratorio 549. Se puede usar un fuelle 572, tal como un fuelle de acero inoxidable, para mantener el vacío en la cámara 580 y para aislar asépticamente el elemento vibratorio 549 respecto al interior de la cámara.

35 Mientras que la disposición de la figura 5a se muestra con un único miembro de soporte de estantes 547 para soportar todos los estantes 545, son posibles otras disposiciones. Por ejemplo, se pueden usar elementos de soporte de estantes individuales y elementos vibratorios individuales 549 para hacer vibrar cada estante 545, con miembros de vínculo de vibración mecánica y fuelles correspondientes.

40 En otra realización mostrada en la figura 5b, el miembro de soporte de estantes 547 está vinculado magnéticamente al elemento vibratorio 549 usando elementos magnéticos 573, 574. En dicha disposición, la vibración del elemento magnético 573 por el elemento vibratorio 549 induce la vibración del elemento magnético 574, que está unido al miembro de soporte de estantes 547. Debido a que el campo magnético atraviesa una pared de la cámara 580, no hay necesidad de una abertura en la pared, o de un fuelle como en la disposición de la figura 5a.

45 Volviendo a la figura 5, los estantes 545 están dispuestos en serie con un estante superior que recibe el producto congelado proveniente del pasaje 581. Cada estante puede estar moderadamente inclinado de manera que la vibración del estante provoque que el producto congelado avance a lo largo del estante. En una disposición ejemplar, los estantes están inclinados más de 5 grados con respecto a la horizontal. En una disposición más preferida, la inclinación de los estantes está entre 8 y 12 grados con respecto a la horizontal. Una inclinación de entre 9 y 10 grados es actualmente la más preferida. Los estantes están dispuestos de manera que el producto
50 congelado, al llegar al punto más bajo en un estante dado, cae a un estante sucesivo y repite el proceso.

A medida que se hace avanzar al producto congelado a lo largo de un estante por gravedad y vibración, las partículas del producto son movidas por la vibración unas con respecto a otras y con respecto al estante. De esa manera, el producto congelado se reorganiza continuamente en toda su profundidad, presentando diferentes partículas en la cara del lecho del producto congelado. El reordenamiento continuo de partículas de producto
55 congelado ayuda en la aplicación uniforme y continua de energía electromagnética al producto.

Los estantes 545 del mecanismo de agitación se encuentran dentro de un entorno estéril tal como el usado en la liofilización de productos farmacéuticos. Con ese fin, los estantes 545 se esterilizan fácilmente entre ciclos usando agentes de esterilización o calor, y no tienen elementos dentro de la cámara de secado que sean difíciles o

imposibles de esterilizar, tales como rodamientos, motores, cadenas, ruedas dentadas, cintas, etc. Además, los estantes no implican deslizamiento por fricción o movimiento de rodadura entre los componentes expuestos y, por lo tanto, no generan un exceso de partículas metálicas u otras que sean inaceptables en un proceso aséptico.

5 Un sistema de esterilización para esterilizar los interiores de la cámara de congelación 510 y la cámara de secado al vacío 580 puede incluir boquillas de pulverización de agente de esterilización similares a la boquilla 218 mostrada en la figura 2. Se pueden usar múltiples boquillas. En un ejemplo, una o más boquillas de limpieza con agua caliente están configuradas para pulverizar agua caliente esterilizada sobre los componentes dentro de la cámara de congelación y la cámara de secado, mientras que se usan las mismas boquillas u otras adicionales para secar al vapor los componentes.

10 En otro ejemplo, la agitación se realiza mediante la introducción de un gas estéril tal como nitrógeno estéril en el producto para crear un lecho fluidizado y hacer circular el producto. Al igual que con las realizaciones que usan agitación por vibración, todos los componentes dentro de la cámara de secado al vacío pueden esterilizarse mediante vapor, VHP u otros agentes de esterilización conocidos. El lecho fluidizado de producto congelado puede crearse en una región en la parte inferior de la cámara de secado al vacío 780, mostrada en la figura 7, o puede crearse en los estantes 538 (figura 5) para hacer que el producto fluya de un estante a otro y para hacer que las partículas del producto se muevan unas con respecto a otras en el lecho del producto. El gas estéril puede introducirse en el lecho de producto congelado por pulverización a través de boquillas de un sistema de introducción de gas estéril 790, como se muestra en el sistema 700 de la figura 7.

15 En otra disposición, el accionador de vibración 539 se usa sin la disposición de estante mostrada en la figura 5. El accionador induce vibraciones en la pared de la cámara de secado 580, haciendo que un lecho de polvo congelado por pulverización en la parte inferior de la cámara 580 circule hacia y lejos de la pared de la cámara.

20 El movimiento continuo del producto dentro del grosor del lecho del producto asegura un secado uniforme en todo el grosor del producto. Cada uno de los mecanismos de agitación descritos anteriormente mueve de forma continua el producto hacia y lejos de la superficie del lecho del producto, y mueve de forma continua partículas del producto congelado unas con respecto a otras. El producto se mueve o se hace circular de forma continua a profundidades cambiantes dentro del grosor del producto. Debido a que la penetración de las ondas electromagnéticas en el producto depende del grosor, y debido a que el campo electromagnético puede ser no uniforme, un lecho de secado con agitación continua es más eficiente y produce un resultado más uniforme.

25 Una vez completada la operación de secado, el recipiente vuelve a la presión atmosférica y se abre una válvula 545 en la parte inferior de la cámara de secado para permitir que se retire el producto. Como alternativa, puede usarse una disposición de sellado similar a la disposición 600 mostrada en la figura 6 para descargar de forma continua producto liofilizado desde del secador de vacío sin interrumpir el proceso de secado.

30 Mientras que el sistema 500 de la figura 5 incluye una única cámara de secado 580, se pueden incorporar múltiples cámaras de secado tales como las representadas en el sistema 300 de la figura 3. Cada cámara de secado puede tener una fuente de radiación electromagnética 537 y puede conectarse a la cámara de congelación 510 a través de un pasaje separado 581 y una válvula 582. En ese caso, la cámara de congelación 510 puede funcionar de manera sustancialmente continua, con ciclos de secado en diversas etapas teniendo lugar en las múltiples cámaras de secado.

35 El uso de un recipiente de secado 580 que está separado y aislado respecto al recipiente de congelación 510 permite que los dos recipientes se diseñen específicamente para sus fines particulares en condiciones apropiadas de presión y temperatura, sin compromiso. Además, ambos recipientes pueden usarse en paralelo, aumentando sustancialmente la eficiencia del proceso. Además, dicho diseño permite una ampliación más fácil para lotes más grandes con características de producto uniformes y manipulación simple del producto.

40

45

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de liofilización para liofilizar un producto a granel, que comprende:
- una cámara de congelación;
 - 5 al menos una boquilla de pulverización dirigida a un interior de la cámara de congelación, estando la al menos una boquilla de pulverización conectada para pulverizar el producto a granel y un agente de congelación para crear un polvo congelado por pulverización;
 - una cámara de secado al vacío;
 - 10 una conexión entre la cámara de congelación y la cámara de secado al vacío para transferir el polvo congelado por pulverización y para el aislamiento a presión de la cámara de congelación respecto a la cámara de secado al vacío;
 - 15 un mecanismo de agitación para agitar el polvo congelado por pulverización en la cámara de secado al vacío moviendo continuamente partículas del polvo congelado por pulverización en relación con partículas adyacentes, incluyendo el mecanismo de agitación una pluralidad de estantes inclinados dispuestos dentro de la cámara de secado al vacío en una serie para conducir el polvo congelado por pulverización de un estante inclinado a un estante inclinado, y un mecanismo de vibración ubicado fuera de la cámara de secado al vacío y vinculado para transmitir vibraciones a los estantes inclinados para transportar el polvo congelado por pulverización en relación con los estantes inclinados, estando las vibraciones aisladas de la cámara de secado al vacío;
 - una fuente de calor para calentar el polvo congelado por pulverización;
 - 20 un sistema de esterilización para esterilizar componentes del mecanismo de agitación dentro de la cámara de secado al vacío; y
 - una bomba de vacío conectada para crear un vacío en la cámara de secado al vacío.
2. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que cada estante inclinado de la pluralidad de estantes inclinados está inclinado más de 5 grados respecto a la horizontal.
3. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de vibración está vinculado a la pluralidad de estantes inclinados magnéticamente o mediante un vínculo mecánico aislado de la cámara de secado al vacío mediante un fuelle.
- 30
4. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que el sistema de esterilización comprende:
- al menos una boquilla de limpieza con agua caliente configurada para pulverizar agua caliente esterilizada sobre al menos los componentes del mecanismo de agitación dentro de la cámara de secado al vacío; y
 - 35 al menos una boquilla de vapor para secar al vapor al menos los componentes del mecanismo de agitación dentro de la cámara de secado al vacío.
5. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que la conexión comprende además:
- 40 un disco de transferencia giratorio que forma una junta de presión entre la cámara de congelación y la cámara de secado al vacío, teniendo el disco de transferencia en su periferia al menos una cavidad de transferencia de producto expuesta alternativamente a la cámara de congelación y la cámara de secado al vacío al girar el disco de transferencia giratorio;
 - un canal de presurización en comunicación de manera intermitente con la al menos una cavidad de transferencia de producto para presurizar la cavidad antes de la exposición a la cámara de congelación; y
 - 45 un canal de creación de vacío en comunicación de manera intermitente con la al menos una cavidad de transferencia de producto para crear un vacío en la al menos una cavidad de transferencia de producto antes de la exposición a la cámara de secado al vacío.

6. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, que comprende además un controlador que incluye memoria que almacena un programa que, cuando es ejecutado por el controlador, hace que el sistema de liofilización realice:
- 5 una operación de congelación por pulverización aséptica en la que el producto a granel y el agente de congelación se pulverizan desde la al menos una boquilla de pulverización, para producir el polvo congelado por pulverización en la cámara de congelación a una primera presión;
- una operación de transferencia en la que el polvo congelado por pulverización se transfiere a la cámara de secado al vacío a través de la conexión;
- 10 una operación de liofilización al vacío aséptica en la que la bomba de vacío crea un vacío en la cámara de secado al vacío a una presión de vacío inferior a la primera presión, la fuente de calor calienta el polvo congelado por pulverización dentro de la cámara de secado al vacío y el mecanismo de agitación agita el polvo congelado por pulverización, y
- una operación de esterilización en la que los componentes dentro de la cámara de secado al vacío se esterilizan mediante el sistema de esterilización de la cámara de secado;
- 15 y opcionalmente en el que la operación de congelación por pulverización aséptica y la operación de liofilización al vacío aséptica se realizan simultáneamente.
7. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que cada una de las al menos una boquillas de pulverización está conectada para pulverizar tanto el producto a granel como el agente de congelación juntos desde cada boquilla en contacto directo, o en el que la al menos una boquilla de pulverización comprende al menos una boquilla conectada para pulverizar solo el producto a granel y al menos una boquilla conectada para pulverizar solo el agente de congelación.
- 20
8. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, que comprende además:
- 25 una cámara de condensación interpuesta entre la cámara de secado al vacío y la bomba de vacío y que comprende superficies para condensar un vapor a partir del gas de escape recibido desde la cámara de secado al vacío.
9. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, que comprende además:
- 30 una pluralidad de cámaras de secado al vacío; y
- una pluralidad de conexiones, conectando, cada una, una de la pluralidad de cámaras de secado al vacío con la cámara de congelación.
10. El sistema de liofilización de la reivindicación 1, en el que la fuente de calor comprende un magnetrón para emitir radiación electromagnética en el espectro de microondas; o en el que la fuente de calor es para calentar dieléctricamente el polvo congelado por pulverización para provocar la sublimación de un líquido congelado y opcionalmente en el que la fuente de calor para calentar dieléctricamente el polvo congelado por pulverización está ubicada dentro de la cámara de secado al vacío.
- 35
11. Un método para liofilizar un producto a granel que contiene un líquido, que comprende:
- 40 pulverizar el producto a granel y un agente de congelación en una cámara de congelación, estando la cámara de congelación a una primera presión, entremezclándose el agente de congelación con el producto a granel pulverizado para congelar el líquido contenido en el producto a granel para formar un polvo congelado por pulverización en la cámara de congelación;
- 45 transferir el polvo congelado por pulverización desde la cámara de congelación a una pluralidad de estantes dispuestos en serie en una cámara de secado al vacío;
- someter a la cámara de secado al vacío a una presión de vacío inferior a la primera presión;

- 5 agitar el polvo congelado por pulverización a la presión de vacío en la cámara de secado al vacío para mover de forma continua las partículas del polvo congelado por pulverización en relación con las partículas adyacentes, incluyendo la agitación hacer vibrar la pluralidad de estantes usando un mecanismo de vibración ubicado fuera de la cámara de secado al vacío y vinculado para transmitir vibraciones a la pluralidad de estantes, estando las vibraciones aisladas de la cámara de secado al vacío, haciendo el mecanismo de vibración que el polvo congelado por pulverización avance a lo largo de un estante dado de la pluralidad de estantes y caiga a un estante sucesivo de la pluralidad de estantes;
- 10 durante la agitación del polvo congelado por pulverización a la presión de vacío en la cámara de secado al vacío, calentar el polvo congelado por pulverización para provocar la sublimación del líquido congelado para formar un producto liofilizado;
- retirar el producto liofilizado de la cámara de secado al vacío; y
- esterilizar los componentes dentro de la cámara de secado al vacío.
- 15 12. El método de la reivindicación 11, en el que transferir el polvo congelado por pulverización desde la cámara de congelación a una cámara de secado al vacío comprende:
- transferir una cantidad del producto congelado desde la cámara de congelación a una cavidad de transferencia de producto de un disco de transferencia que forma un junta de presión entre el cámara de congelación y cámara de secado al vacío, estando la cavidad de transferencia de producto expuesta alternativamente a la cámara de congelación y la cámara de secado al vacío al girar el disco de transferencia;
- 20 girar el disco de transferencia del producto;
- reducir una presión de la cavidad de transferencia de producto entre la exposición a la cámara de congelación y la exposición a la cámara de secado al vacío; y
- transferir la cantidad del producto congelado desde la cavidad de transferencia de producto del disco de transferencia a la cámara de secado al vacío.
- 25 13. El método de la reivindicación 11, en el que transferir el polvo congelado por pulverización desde la cámara de congelación a una cámara de secado al vacío comprende además transferir a una pluralidad de cámaras de secado al vacío; y en el que las operaciones de sometimiento, agitación, calentamiento, eliminación y esterilización se realizan en cada una de la pluralidad de cámaras de secado al vacío.
- 30 14. El método de la reivindicación 11, en el que hacer vibrar la pluralidad de estantes comprende además:
- usar un mecanismo de vibración vinculado magnéticamente a la pluralidad de estantes; o
- usar un mecanismo de vibración vinculado a la pluralidad de estantes por un vínculo mecánico aislado de la cámara de secado al vacío por un fuelle.
- 35 15. El método de la reivindicación 11, en el que esterilizar los componentes dentro de la cámara de secado al vacío comprende además:
- pulverizar agua caliente esterilizada sobre los componentes dentro de la cámara de secado; y
- secar al vapor los componentes dentro de la cámara de secado.
- 40 16. El método de la reivindicación 11, en el que pulverizar el agente de congelación comprende pulverizar nitrógeno líquido estéril.
- 45 17. El método de la reivindicación 11, en el que calentar el polvo congelado por pulverización para provocar la sublimación del líquido congelado comprende además calentar dieléctricamente el polvo congelado por pulverización, y opcionalmente en el que calentar dieléctricamente el polvo congelado por pulverización comprende además uno de:

usar una fuente de radiación electromagnética ubicada dentro de la cámara de secado al vacío;
usar radiación electromagnética en el espectro de microondas; o
usar radiación electromagnética en el espectro infrarrojo.

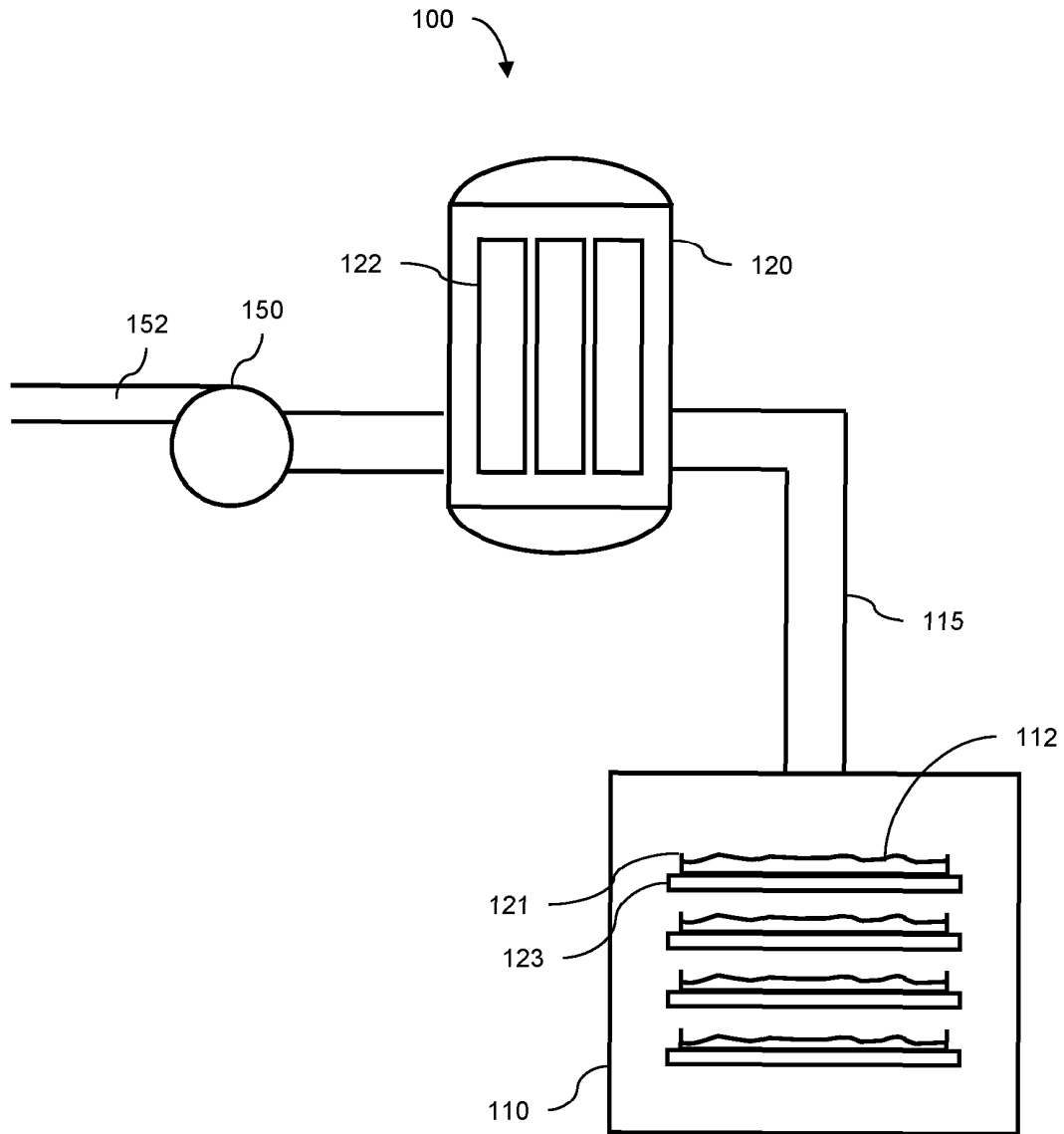


Fig. 1 (técnica anterior)

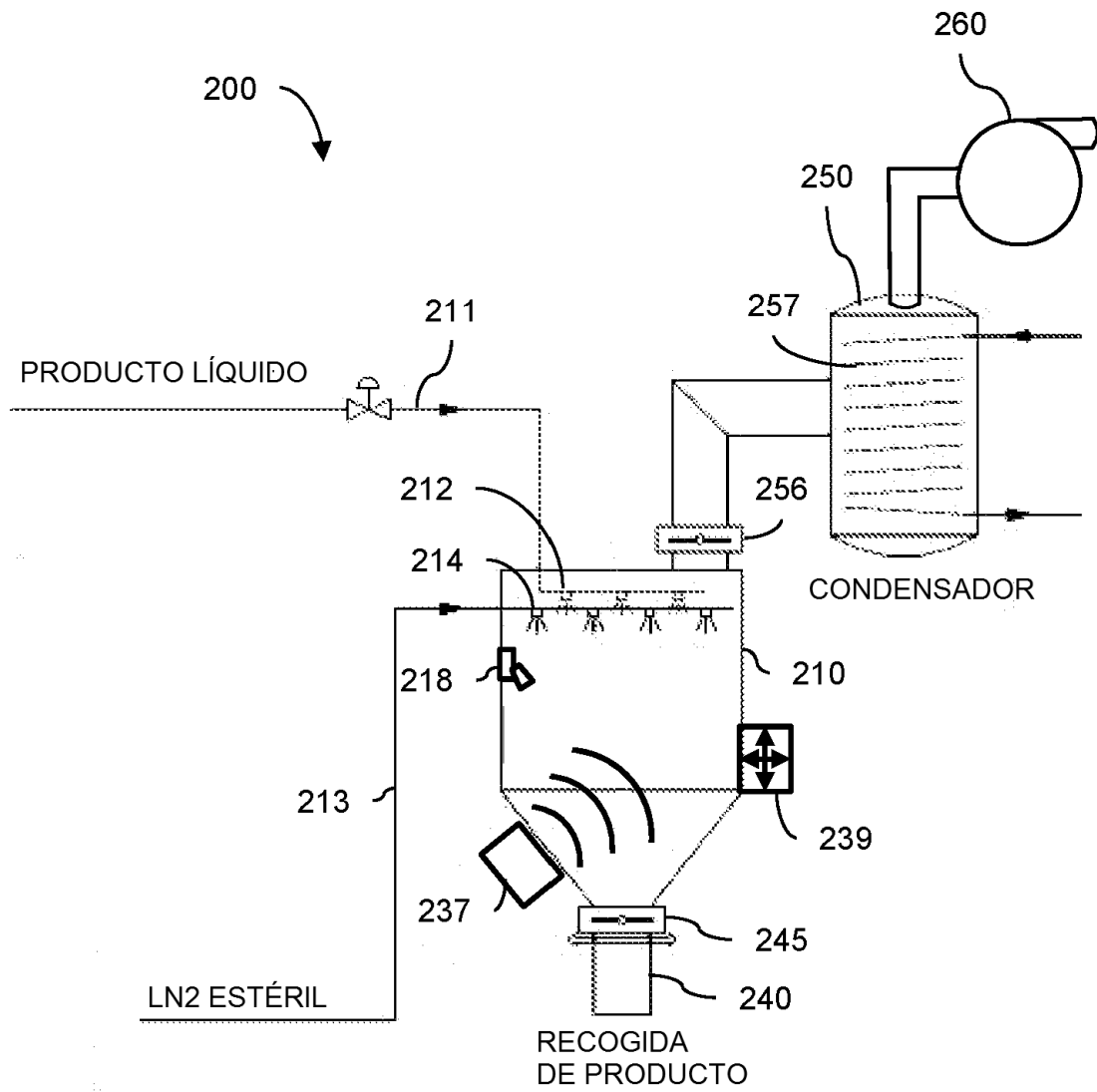


Fig. 2

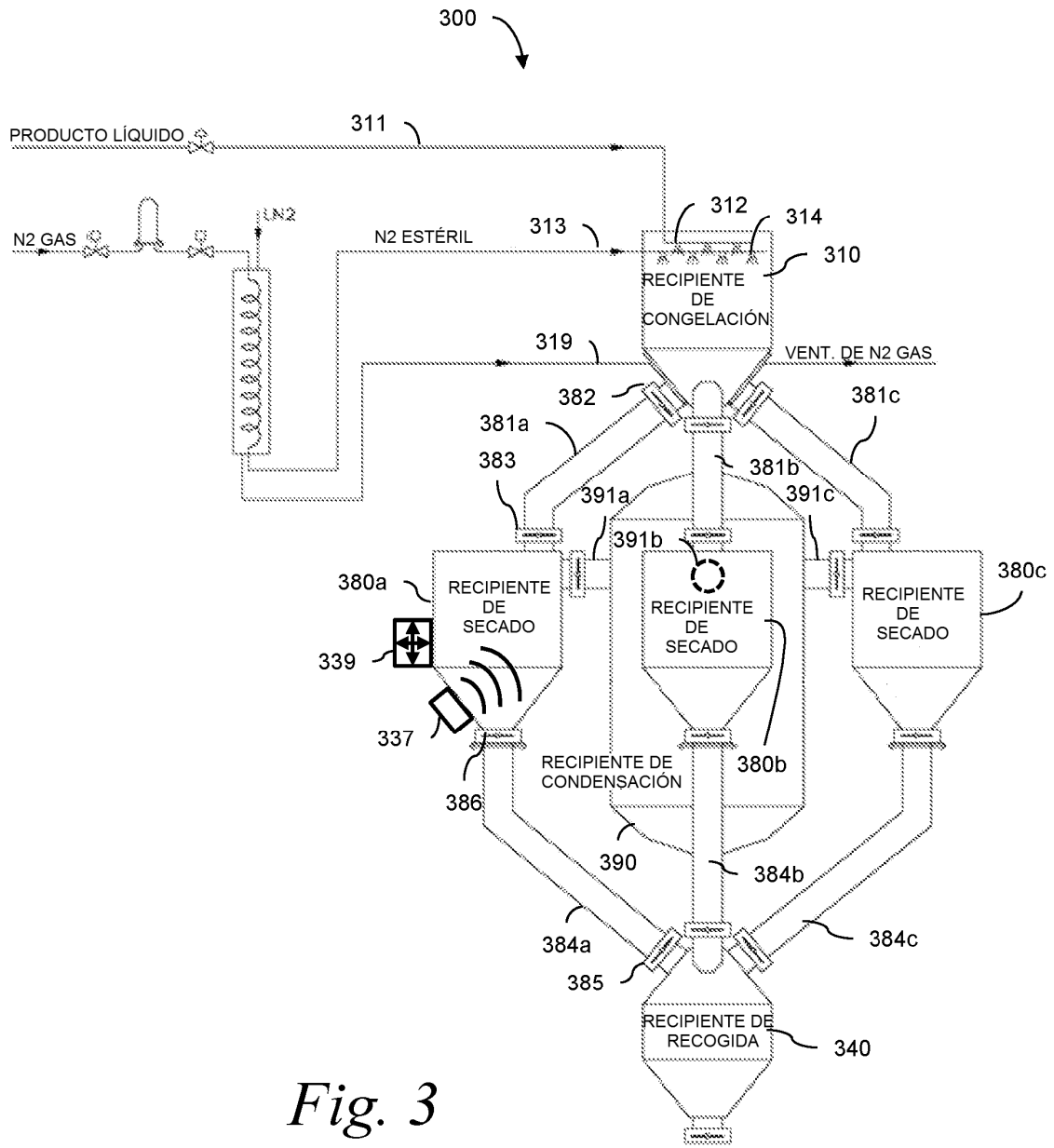


Fig. 3

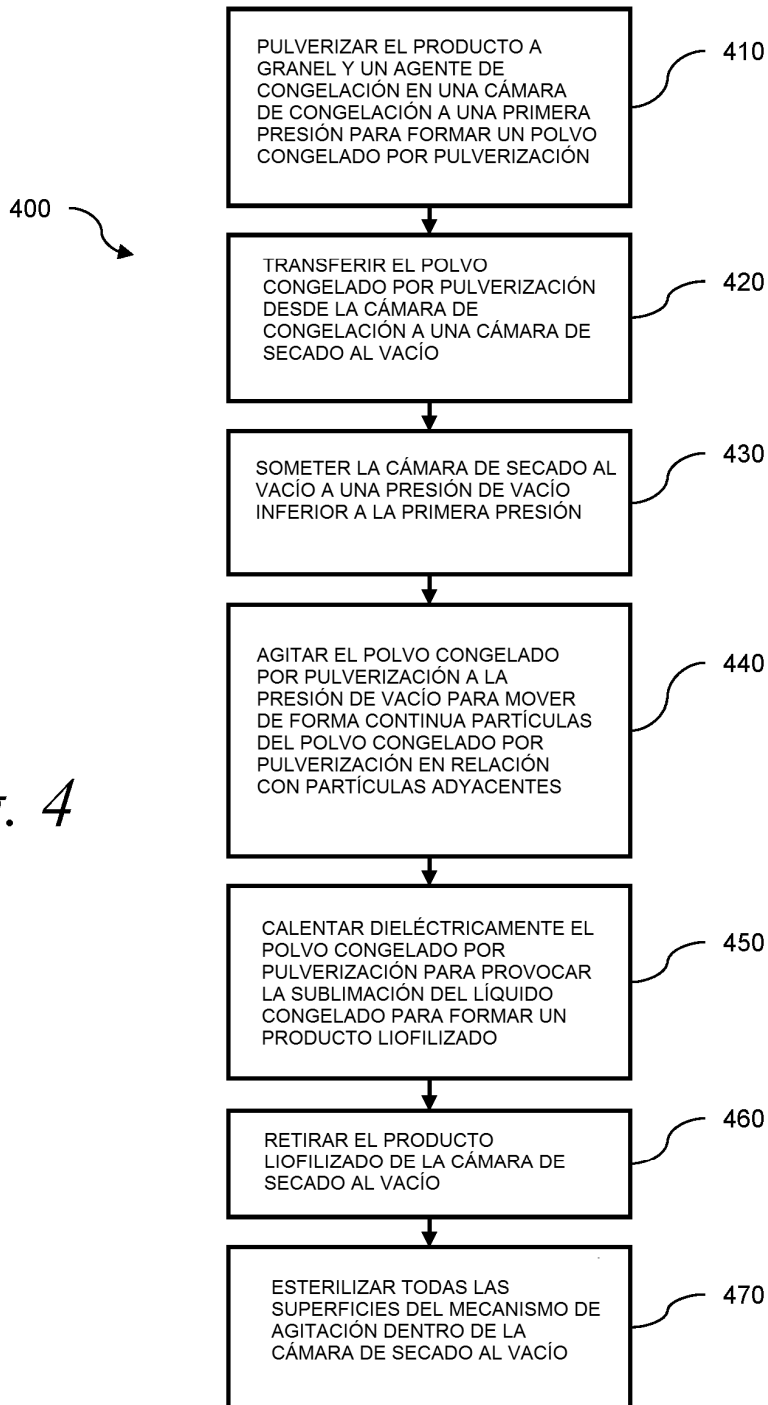


Fig. 4

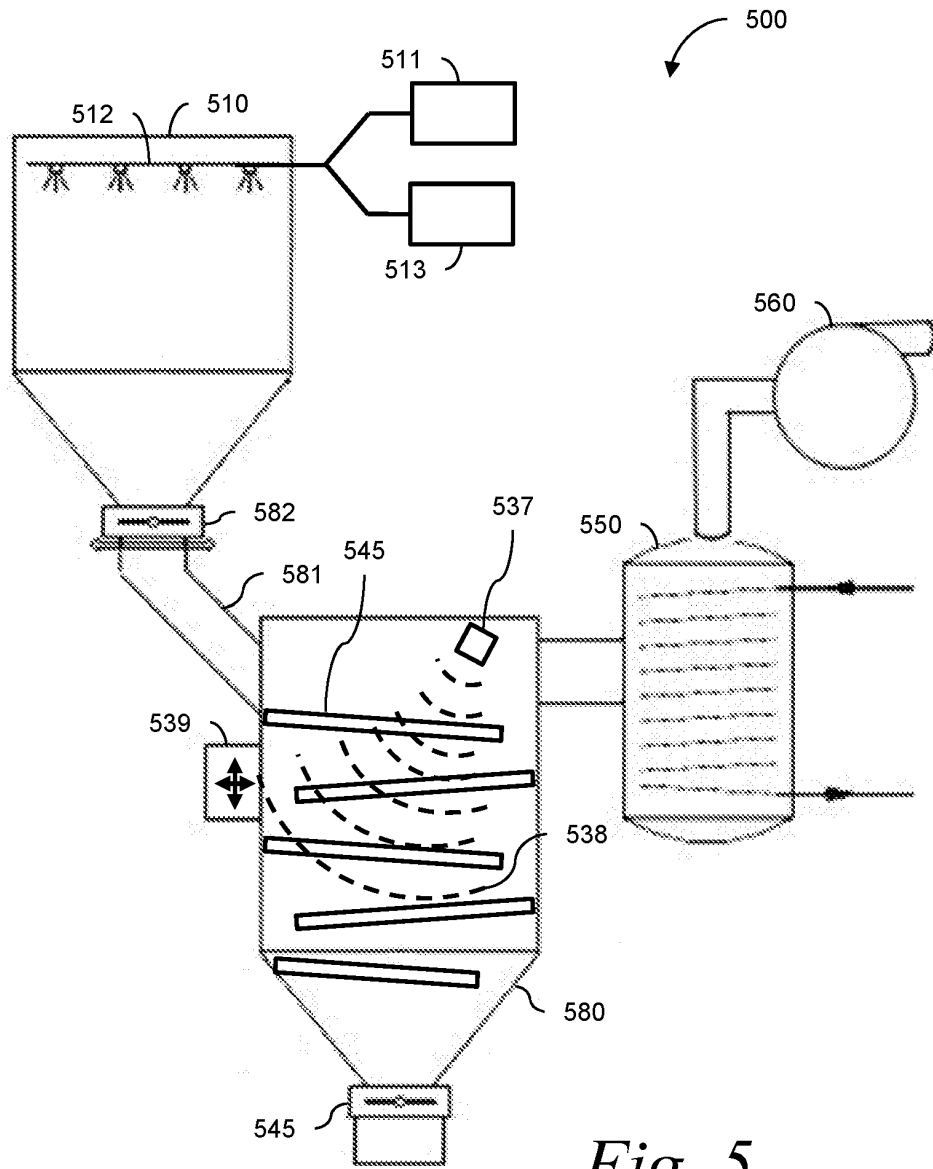


Fig. 5

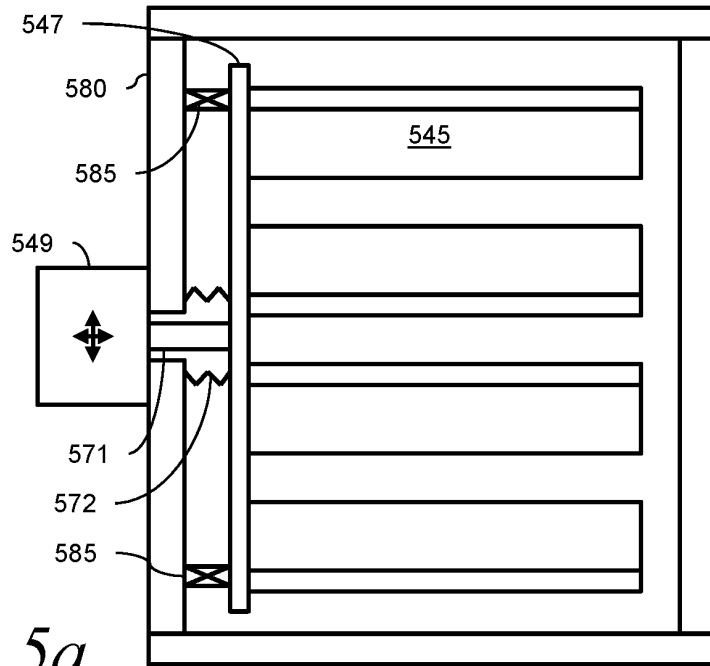


Fig. 5a

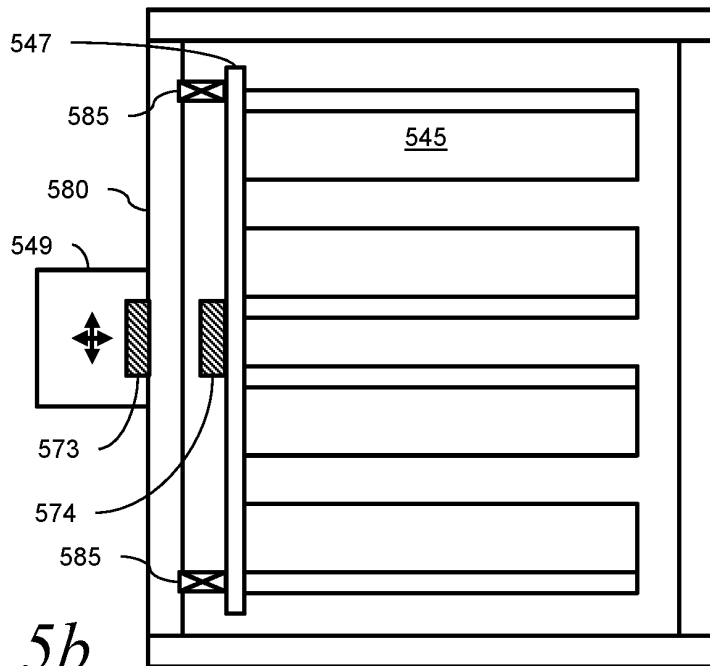


Fig. 5b

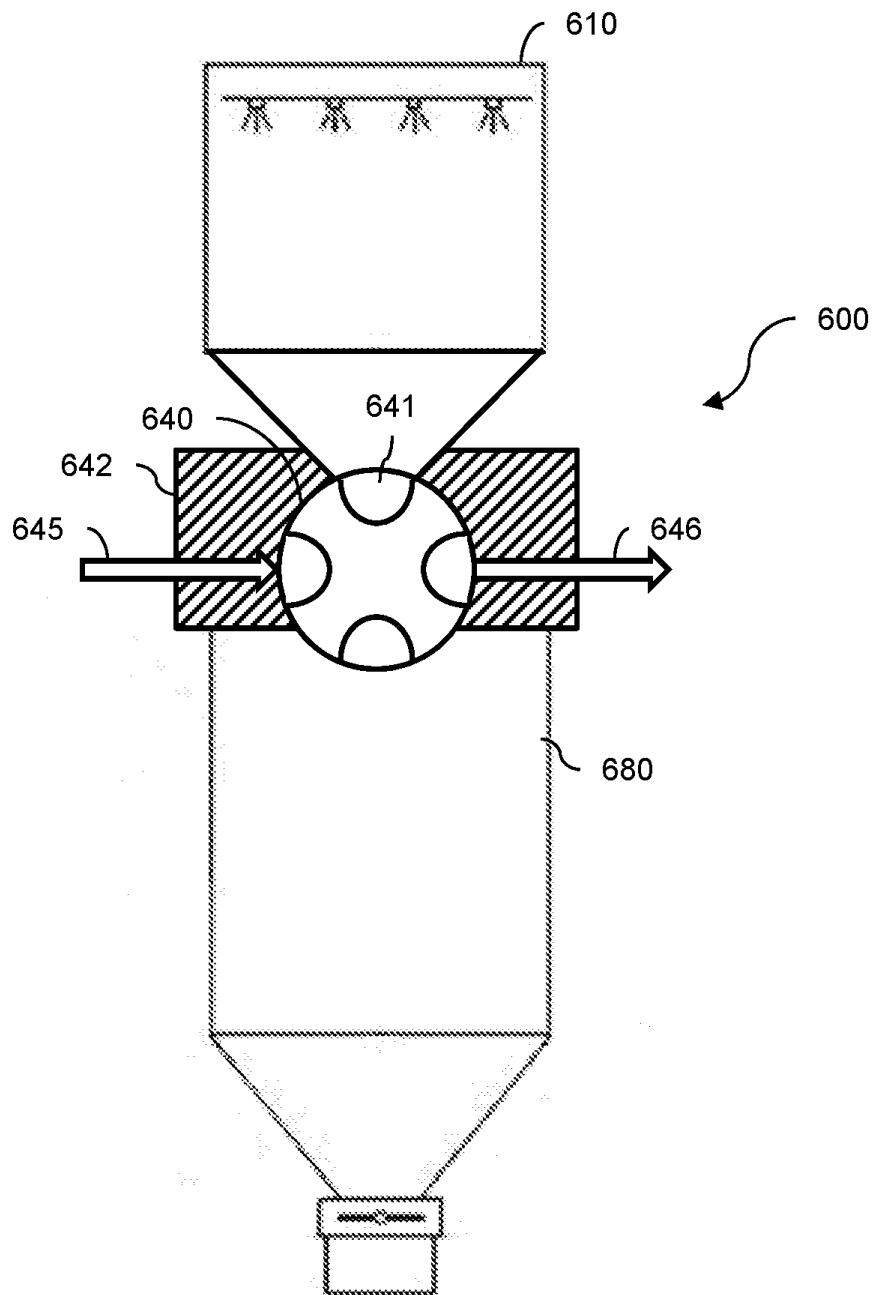


Fig. 6

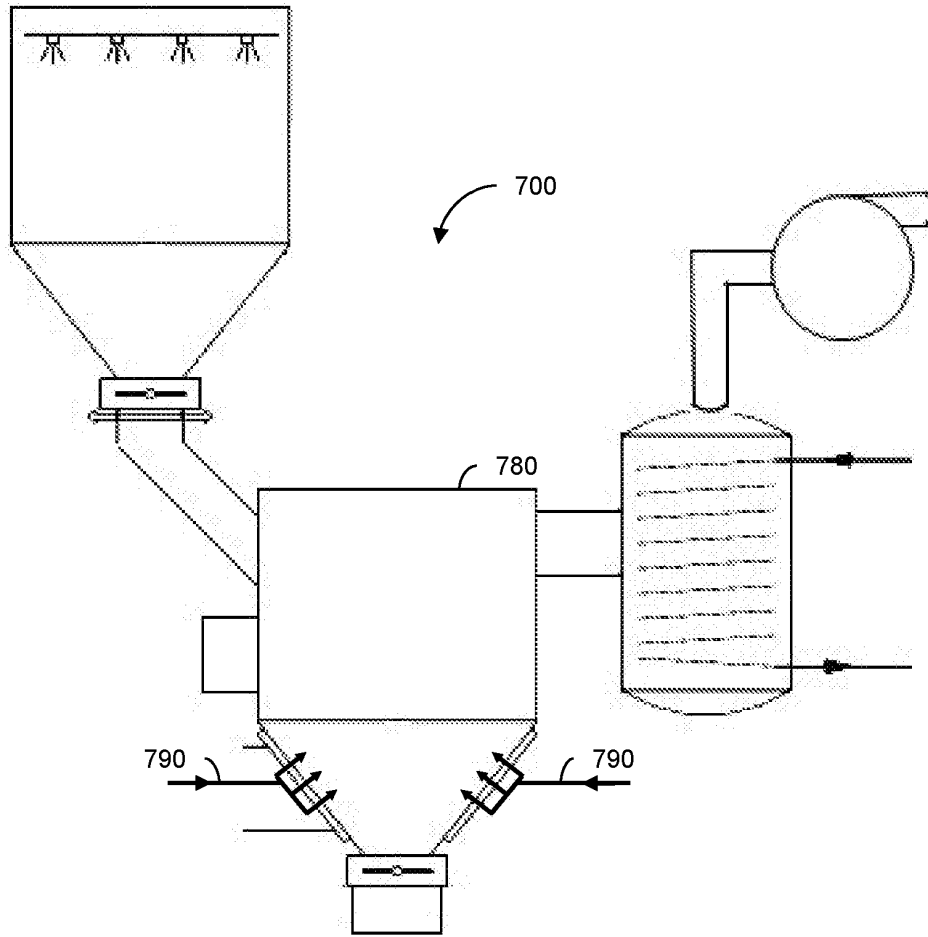


Fig. 7