

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 058**

51 Int. Cl.:

**F26B 5/06**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2017** **E 17167643 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 3392584**

54 Título: **Un liofilizador y un método para inducir la nucleación en los productos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.07.2020**

73 Titular/es:

**GEA LYOPHIL GMBH (100.0%)**  
**Kalscheurener Strasse 92**  
**50354 Hürth, DE**

72 Inventor/es:

**BEUTLER, THOMAS HEINRICH LUDWIG;**  
**BÖCKEM, MARION;**  
**BAUER, ALEXEY y**  
**WOLF, CAROLIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 774 058 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**

Un liofilizador y un método para inducir la nucleación en los productos

5 La invención se refiere a un liofilizador y a un método de liofilización para inducir la nucleación en productos, es decir, productos a base de agua, por ejemplo, viales o jeringas llenas de un producto líquido, como un producto biológico, farmacéutico y/o cosmético.

10 La liofilización, también llamado secado por congelación, es un proceso científico e industrialmente importante para secar productos biológicos y otros productos que contienen agua. Es ampliamente utilizado en la preparación de productos biofarmacéuticos y biológicos porque permite una mayor estabilidad de almacenamiento para biomoléculas lábiles proporcionando un formato de almacenamiento y transporte conveniente y - después de la reconstitución - entrega rápidamente el producto en su formulación original, listo para su uso.

15 Los productos que contienen líquido, como los productos farmacéuticos o nutricionales líquidos, se liofilizan en una cámara de producto de un liofilizador. Típicamente, los productos líquidos farmacéuticos se llenan en viales que se colocan en placas apiladas o estantes dentro de la cámara del producto. La cámara del producto está conectada a una cámara de condensación en la que las bobinas condensadoras enfrían la cámara del producto y los productos líquidos contenidos en ella a bajas temperaturas, es decir, por debajo de 0 °C. La cámara de producto enfriada es  
 20 evacuada a una baja presión en el rango alrededor y por debajo del punto triple, es decir, por debajo de 10 mbar y temperaturas alrededor y por debajo de -40 °C a través de la cámara de condensación del condensador de modo que la humedad extraída de la cámara de producto se condensa, parte de ella como hielo sobre las bobinas condensadoras dentro de la cámara de condensación, y los productos se secan, es decir, el agua alrededor y dentro del contenido seco se sublima directamente desde el estado congelado a un estado de vapor que utiliza un sistema de calentamiento  
 25 alrededor del producto. Durante los procesos convencionales de lotes industriales y de liofilización continua, se proporciona una válvula de aislamiento entre la cámara de condensación y la cámara del producto, que durante este proceso de liofilización generalmente se mantiene abierta para el paso del vapor sublimado de los viales y a la cámara de condensación que se condensa en las bobinas de condensación. En algunos liofilizadores, es posible realizar un ciclo de eliminación del condensado durante la operación de liofilización, en el que las partes de la cámara de condensación se compartimentan y se cierran utilizando una o más válvulas de aislamiento, y se limpian las superficies  
 30 exteriores de las bobinas de condensación.

Para los productos líquidos, una liofilización eficaz comienza con una congelación inicial uniforme de los productos para producir un producto más uniforme, ya que el grado de temperatura de superenfriamiento y nucleación está  
 35 influyendo en los parámetros del producto, por ejemplo, la resistencia a la torta, la superficie específica y la humedad residual. Por lo tanto, la nucleación de hielo uniforme sustancialmente simultánea controlada, es decir, inducida, ha suscitado mucho interés entre las compañías farmacéuticas científicas e industriales. Un líquido que cruza su punto de congelación estándar cristalizará en presencia de un cristal de semilla o núcleo alrededor del cual se puede formar una estructura cristalina creando un sólido. Al carecer de tales núcleos, la fase líquida se puede mantener hasta la  
 40 temperatura a la que se produce la nucleación cristalina homogénea, es decir, el líquido está en un estado superenfriado. La nucleación o nucleación de hielo es el proceso de formación espontánea de cristales de hielo, en la naturaleza a menudo estimulado por la presencia de cuerpos extraños. Sin embargo, en la producción de medicamentos industriales, el uso de tales cuerpos extraños no es aceptable dados los requisitos de esterilidad y  
 45 limpieza.

En la disertación doctoral "Cyclodextrins as Excipients in drying of Proteins and Controlled Nucleation in Freeze  
 50 Drying", de Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität, 2014, Capítulo III, "Controlled Ice Nucleation in Pharmaceutical Freeze-drying", Reimund Michael Geidobler proporciona una visión general en profundidad de las diferentes técnicas de nucleación disponibles hoy en día, incluida la nucleación utilizando a) una niebla de hielo, es decir, pequeñas gotas de hielo creadas por un gas criogénico, b) despresurización repentina, c) ultrasonido, d) congelación superficial inducida por vacío, e) congelación por huecos, f) electrocongelación, g) congelación por enfriamiento de la temperatura, h) estante preenfriado, i) agitación mecánica. Sin embargo, como  
 55 menciona, muchos de estos: a) niebla de hielo, c) ultrasonido, d) congelación de superficie inducida por vacío, f) electrocongelación, h) estante preenfriado, i) agitación mecánica son difíciles de escalar a plantas de tipo industrial. Además, en III.3.2.2, sugiere una forma de nucleación de hielo que comprende: enfriar el producto, despresurizar la cámara del producto a una baja presión - pero no cruzar el triple punto - seguido de un aumento de la presión a la presión atmosférica en el condensador dejando entrar nitrógeno gaseoso sobrepresurizado utilizando una válvula de liberación o drenaje de la cámara del condensador. De este modo, las partículas de hielo, aquí llamadas cristales de hielo, se liberan de las heladas formadas en la superficie del condensador y se transportan a la cámara del producto  
 60 a través de una válvula de aislamiento abierta donde disparan el cambio de fase de líquido a sólido al entrar en contacto con el producto. Sin embargo, esta forma de nucleación de hielo no es directamente adaptable en el campo de la producción industrial de productos farmacéuticos bajo los requisitos de GMP (Buenas Prácticas de Fabricación). La cámara de condensación del liofilizador en sí se clasifica como imposible de limpiar en la medida requerida - por lo tanto, no se pueden utilizar cristales de hielo en ella para entrar en cualquier producto farmacéutico líquido.

65 WO2015138005, US9435586, US9470453, WO2014028119 todos describen métodos de control de la nucleación de

un producto en un liofilizador. El método de WO2014028119 comprende mantener el producto a una temperatura y presión dadas, crear un volumen de escarcha condensada en una superficie interna de una cámara de condensador separada de la cámara del producto y conectada a ella por un puerto de vapor, donde la cámara del condensador tiene una presión mayor que la de la cámara del producto. El puerto de vapor se abre para crear turbulencias de aire que descomponen la escarcha condensada en cristales de hielo que entran rápidamente en los productos superenfriados y crean una nucleación uniforme de los mismos. La cámara de condensador es la misma - ver Fig. 1 en WO2014028119 - que se utiliza para condensar durante la sublimación en el proceso de liofilización y el puerto de vapor es la válvula de aislamiento; o ver Fig. 2 y 3 una cámara de generación de siembra de nucleación separada [110] con su propia válvula de nucleación separada [124]. Como se describe en este documento se crea una fuerte turbulencia de gas en la cámara [110] con el fin de eliminar la escarcha libremente condensada en las superficies interiores de la pared. Por lo tanto, el método o los liofilizadores descritos aquí no son adecuados para procesos industriales, porque - con liofilizadores a mayor escala - la cantidad de flujo de aire necesario para eliminar los cristales de hielo en los viales uniformemente, cuando el puerto de vapor se abre entre la cámara de generación de semillas de nucleación y la cámara de producto, sería tan significativa, que podría hacer volar los viales que se podrían romper, o golpear y dañarse entre sí.

EP3093597 también sugiere un método para generar las partículas de hielo en la cámara de condensador del propio liofilizador (Fig. 1) o en una cámara de hielo separada (Fig. 2), que está conectada a la cámara del producto y a la bomba de vacío para su correspondiente evacuación. En la Figura 2, la cámara de hielo separada y la cámara de producto que contiene los productos líquidos se conectan directamente a través de una línea de paso de gas. La bomba de vacío evacua la cámara del producto a través de la cámara de hielo refrigerada. Por lo tanto, el aire húmedo se extrae del gas en la cámara del producto, así como de los viales que contienen el producto líquido, de forma que la humedad de los viales y de la cámara del producto forma cristales de hielo dentro de la cámara de hielo.

Debido a la baja presión en la cámara del producto y la cámara de hielo, al abrir una válvula, el gas de un almacenamiento externo, como el aire atmosférico o el nitrógeno, se aspira en la cámara de hielo de tal manera que el gas transporta los cristales de hielo de la cámara de hielo de vuelta a la cámara del producto y estos nuclean uniformemente los productos. La cámara de condensador no participa en este proceso de la Fig. 2. Este proceso no es aplicable directamente a los liofilizadores de tipo industrial debido a dos desventajas: 1) El volumen de gas y la cantidad de cristales de hielo producidos necesarios para nuclear las cámaras de producto industrial de mayor tamaño, en el rango de 4 a 12 m<sup>3</sup> o más, requiere una cámara de hielo separada de mayor tamaño. 2) Al proporcionar un canal de gas y un dispositivo de mayor tamaño externo a la máquina de liofilización, estas nuevas piezas necesitan aprobación y clasificación separadas de acuerdo con los requisitos de GMP, a la vez que deben proporcionar un vacío preciso, ya que están conectadas directamente a la cámara del producto.

Es un objeto de la invención mitigar las desventajas anteriores y permitir la nucleación controlada inducida por los cristales de hielo de productos, en particular productos líquidos, en particular en un liofilizador de tamaño industrial, pero también adecuado para liofilizadores bajo requisitos de GMP.

El liofilizador de la invención se define por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y su uso por la reivindicación 9. El método de la invención se define por cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15.

Se proporciona un liofilizador para inducir la nucleación en productos a base de agua a liofilizar, que comprende una cámara de producto adaptada para albergar un gas de vapor y los productos, una cámara de condensación conectada a la cámara del producto a través de una válvula de aislamiento de una manera conductiva de gas, dicha cámara de condensación se proporciona con una bomba de gas, una línea de transferencia de gas que conecta la cámara de producto con al menos un dispositivo de refrigeración que se adapta para generar cristales de hielo cuando dicho vapor se extrae de la cámara a través del dispositivo de refrigeración en una primera dirección de flujo de gas, y el liofilizador se adapta a - después de la generación de los cristales de hielo en el dispositivo de refrigeración - transportar el gas de descarga a través de la línea de transferencia de gas en una segunda dirección de flujo de gas que va en dirección opuesta a dicha primera dirección de flujo de gas con el fin de arrastrar así los cristales de hielo desde el dispositivo de enfriamiento en la cámara de producto para la nucleación de los productos en el mismo. EP3093597, Fig. 2 describe dicho tipo de liofilizador.

De acuerdo con la presente invención, el liofilizador comprende además que la línea de transferencia de gas, que comprende el dispositivo de refrigeración, está separada de la bomba de gas al menos por la cámara de condensación, la cámara de condensación que proporciona un paso de gas para el gas de vapor retirado durante la retirada en la primera dirección de flujo de gas, y un paso de gas y/o almacenamiento de gas para el gas de descarga durante el transporte en la segunda dirección de flujo de gas.

Esto proporciona algunas ventajas importantes:

- La primera es que el volumen de gas contenido en la cámara de condensación es suficiente para permitir que los cristales de hielo se laven desde el dispositivo de refrigeración en la cámara del producto después del paso y / o almacenamiento del gas de descarga en la cámara de condensación. No es necesario proporcionar almacenamiento de gas por separado.

5 - La segunda es que los cristales de hielo se forman a partir de la humedad, preferiblemente procedente de la cámara del producto, siendo en términos GMP considerados como una superficie de contacto de proceso, que requieren un alto nivel de diseño higiénico, aunque no tan alto como por ejemplo, los estantes que se definen como superficie de contacto del producto. Los cristales de hielo no se producen en la cámara de condensación, lo que mejora significativamente la higiene del proceso, dado que el mismo fluido de producto para la formación de los cristales de hielo se descarga de nuevo en los productos.

10 - El solicitante se ha dado cuenta, por la invención, de que una tercera ventaja pueden ser los efectos combinados de tener a) un volumen relativamente grande de gas de descarga corriente abajo del dispositivo de refrigeración, b) el dispositivo de refrigeración alojado en un dispositivo de tamaño relativamente pequeño, y c) el dispositivo, con un diámetro de menor tamaño, estar conectado y / o termina en una cámara de producto de mayor volumen. Este resulta en nuestra opinión en que se logra una acción de arrastre eficaz en los cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración, así como una distribución altamente eficaz de los cristales de hielo dentro de la cámara de producto, sin que se genere viento de alta presión dentro de la cámara de producto. Puede ser que la relación obtenida entre el diámetro bajo de la línea de transferencia de gas y el alto volumen de la cámara del producto reduzca la turbulencia de entrada del gas de descarga, pero todavía permite que la diferencia de presión extraiga suficiente volumen de gas a través del dispositivo de refrigeración para arrastrar una cantidad suficiente de cristales de hielo.

20 En una realización, los "productos a base de agua" se definen en su sentido más amplio, es decir, que comprenden productos biológicos, químicos, naturales en los que cualquier estructura, célula, intersticio y/o superficie comprende agua en forma fluida, es decir, gaseosa o líquida. Un subgrupo preferido de productos a base de agua son los productos a base de agua líquida, por ejemplo, en una solución, como productos farmacéuticos líquidos, cosméticos líquidos, alimentos humanos líquidos o piensos para animales, nutracéuticos líquidos, productos químicos líquidos, aditivos líquidos y similares.

30 En una realización "gas de vapor" se define como un volumen de gas que comprende un % de volumen predeterminado de vapor de agua, en el rango por encima del 5 % de volumen, preferiblemente por encima del 10 % de volumen, más preferido por encima del 25 % de volumen, aún más preferido por encima del 50 % de volumen, más preferido por encima del 75 % de volumen.

35 En una realización "gas de lavado" se define como un volumen de gas que contiene un % de volumen predeterminado de gas seco, es decir, gas que comprende vapor de agua en el rango por debajo del 50 % de volumen, preferiblemente por debajo del 40 % de volumen, más preferido por debajo del 30 % de volumen, aún más preferido por debajo del 20 % de volumen, más preferido por debajo del 10 % de volumen. Algunos gases secos adecuados son aire atmosférico, nitrógeno o similares.

40 La bomba de gas conectada a la cámara de condensación es típicamente una bomba de vacío, preferiblemente es la misma bomba de gas utilizada para evacuar durante la liofilización durante la sublimación. El término "vacío" se entiende en el presente documento como una referencia a presiones por debajo de la presión atmosférica, es decir, por debajo de 1000 mbar.

45 "Válvula" debe entenderse como cualquier dispositivo adecuado de apertura/cierre de tuberías para su uso en un liofilizador que funciona bajo diferentes presiones, como vacío, presiones atmosféricas, ligeras sobrepresiones, es decir, válvulas de diafragma, puertos, válvulas de retención, etc.

50 La cámara de condensación proporciona un paso de gas para el gas de vapor retirado durante la retirada en la primera dirección de flujo de gas. Preferiblemente, el gas que ya está en la cámara de condensación, así como el gas de vapor retirado a través de la línea de transferencia de gas y a través de la cámara de condensación se retira con la misma bomba de gas sobre la cámara de condensación. Por lo tanto, se está produciendo una caída de presión en la cámara del producto, el dispositivo de refrigeración, la línea de transferencia de gas y la cámara de condensación, preferiblemente hasta tal punto que se alcanza un nivel de presión de alrededor de 30 a 6 mbar en al menos la cámara del producto.

55 Además, la cámara de condensación proporciona un paso de gas y/o almacenamiento de gas para el aire de descarga transportado en la segunda dirección del flujo de gas cuando este volumen de gas de descarga se utiliza para arrastrar los cristales de hielo en el dispositivo de refrigeración. Preferiblemente, la cámara de condensación está funcionando como un almacenamiento de gas de descarga antes de abrir una primera válvula en la línea de transferencia de gas, por lo que el gas de descarga que se almacena alcanza un nivel de presión alrededor o por encima de la presión atmosférica para una acción eficaz de lavado y arrastre dentro del dispositivo de refrigeración.

65 En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, la línea de transferencia de gas comprende al menos una primera válvula dispuesta entre el dispositivo de refrigeración y la cámara de condensación y adaptada para cerrar durante el cambio entre la primera dirección del flujo de gas y la segunda dirección de flujo de gas. Tener una primera válvula ahí está permitiendo que la cámara de condensación se utilice como almacenamiento del gas de descarga,

antes de la apertura de esta primera válvula, a partir de entonces la cámara de condensación está proporcionando paso de gas, así como, preferiblemente, almacenamiento de gas. Si no se proporciona ninguna primera válvula, la cámara de condensación del liofilizador funcionará únicamente como una línea de pase de gas. Durante el cambio, preferiblemente, se cierra una quinta válvula para mantener la baja presión obtenida en la cámara de condensación si se detiene la bomba de gas.

Además, en una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, se proporciona un suministro de gas de descarga, es decir, la cámara de condensación se conecta a través de al menos una segunda válvula a una fuente de gas de descarga, como aire seco o nitrógeno, para proporcionar dicho gas de lavado para dicho paso de gas y / o almacenamiento de gas. El aire seco, definido como vapor de agua que contiene aire en el rango por debajo del 50 % de volumen, preferiblemente por debajo del 40 % de volumen, más preferido por debajo del 30 % de volumen, aún más preferido por debajo del 10 % de volumen puede proporcionarse directamente desde el aire atmosférico ambiente externo o desde un recipiente de aire atmosférico o nitrógeno presurizado. Este suministro de aire seco y dicha primera válvula cerrada es ventajoso ya que esto crea una diferencia de presión, es decir, una presión más alta en la cámara de condensación en relación con la presión en la cámara del producto, que por esta etapa debe estar a una baja presión en el rango de alrededor de 30 a 5 mbar. Al abrir la primera válvula de nuevo cuando se alcanza una diferencia de presión adecuada, por ejemplo, presión atmosférica, o en el rango alrededor de 950 mbar por encima de la atmosférica, presiones de hasta 1800 mbar se alcanzan en la cámara de condensación, esta diferencia de presión asegura que el gas de descarga así almacenado en la cámara de condensación se retira o se transporta a la línea de transferencia de gas y a través del dispositivo de enfriamiento en el que el gas de descarga arrastra los cristales de hielo en ella y los lleva a la cámara de producto y los nuclea.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, la válvula de aislamiento se adapta para cerrarse durante la retirada de gas de vapor de la cámara del producto y durante el transporte de gas de descarga a través del dispositivo de refrigeración. De este caso, se garantiza y facilita la extracción de gas de vapor a través de la tubería de transferencia de gas en la primera dirección del flujo de gas, y también se garantiza y facilita el transporte de un gas de descarga a través del dispositivo de refrigeración en la segunda dirección de flujo de gas.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, la línea de transferencia de gas comprende un filtro de gas dispuesto entre la cámara de condensación y el dispositivo de refrigeración. Una ventaja principal es que el filtro de gas puede eliminar cualquier polvo, niebla de hielo y/ o cristales de hielo procedentes de la cámara de condensación durante el transporte del gas de descarga en la segunda dirección de flujo de gas. Esto reduce el riesgo de que los núcleos de nucleación no aprobados caigan en los productos y nucleatos, cuyos núcleos no están - desde un punto de vista sanitario - aprobados como producidos en el dispositivo de refrigeración adecuado para ello. Otra ventaja es que también se reduce el riesgo de que se produzcan cristales de hielo en el dispositivo de refrigeración dentro del gas de vapor en la primera dirección de flujo de gas y se asiente dentro de la cámara de condensación. Opcionalmente, la línea de transferencia de gas también comprende una tercera válvula dispuesta entre el filtro de gas y la cámara de condensación. Por lo que, la integridad del filtro de gas se puede mejorar debido a la posibilidad de mantener la diferencia de presión sobre el filtro de gas en control. Esto se puede controlar cerrando la tercera válvula cuando la primera válvula se está cerrando, y abriendo la tercera válvula cuando se abre la primera válvula.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, el dispositivo de refrigeración está conectado directamente con la cámara del producto, es decir, sin interconexión con ninguna válvula o puerto. De este modo, se garantiza que el volumen interior del dispositivo de refrigeración se mantenga a la misma presión que hay dentro de la cámara del producto. Esto también garantiza menos riesgo de aflojar los cristales de hielo producidos internamente antes de que el gas de descarga los golpee y arrastre durante el transporte de los mismos.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, el dispositivo de refrigeración está formando una parte integral de la cámara del producto. En este caso, el dispositivo de refrigeración se puede proporcionar parcial o totalmente dentro de los límites de la cámara de producto aprobada al vacío. Esto puede requerir una clasificación separada como una pieza GMP.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, el dispositivo de refrigeración comprende al menos una tubería tubular que tiene una superficie de enfriamiento interior con lo cual se forman los cristales de hielo y cuya superficie rodea un volumen de tubería, la tubería tubular tiene extremos opuestos, al menos un extremo se conecta a la línea de transferencia de gas y forma parte de ella. En este caso, las tuberías tubulares, que ya están aprobadas como partes de una planta de liofilización de GMP, por ejemplo, una tubería de 2 pulgadas de diámetro llamada tubería higiénica puede aplicarse directamente dentro de dicho dispositivo de refrigeración. Esto facilita la aprobación GMP del dispositivo de refrigeración. Además, cuando un gas de descarga se transporta más allá de los cristales de hielo formados en la superficie de enfriamiento de dicha tubería tubular, este gas puede arrastrar fácilmente los cristales de hielo, es decir, desprender los cristales de hielo sueltos de dicha superficie. Cuando la tubería tubular es un tubo higiénico aprobado por GMP se aplica cierta calidad de la suavidad de la superficie de enfriamiento, lo que facilita el arrastre de los cristales de hielo. Un refrigerante, un fluido de enfriamiento también llamado fluido de transferencia de calor preferiblemente rodea la superficie de enfriamiento desde un lado externo de la misma de una manera conductiva de calor con el fin de enfriar el gas dentro del volumen de enfriamiento.

En una realización preferida del mismo, el dispositivo de refrigeración consta de múltiples tuberías tubulares dispuestas dentro de la línea de transferencia de gas en paralelo y/o en serie. Esto aumenta la potencia de enfriamiento, introduce redundancia adicional del dispositivo de refrigeración y aumenta la cantidad de cristales de hielo producidos por él. Las tuberías tubulares pueden proporcionarse en configuración paralela o mixta, o una tras otra, lo que puede ser una ventaja para los liofilizadores de mayor tamaño, donde las dimensiones utilizadas se adaptan fácilmente a la introducción de varias tuberías tubulares. Para liofilizadores de menor tamaño, una configuración paralela o mixta de tuberías tubulares puede ser ventajosa para un dispositivo de refrigeración más compacto.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, el dispositivo de refrigeración o la línea de transferencia de gas está provisto de una entrada de gas que comprende una cuarta válvula para la inyección de vapor de agua corriente abajo o corriente arriba del dispositivo de refrigeración. Esto proporciona una mayor garantía de que se puede producir una cantidad adecuada de cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración, ya que una mayor cantidad de gas de vapor llega al dispositivo de refrigeración. Dicho vapor de agua puede ser un gas de vapor, o puede ser, lo que se llama en la técnica, un suministro de vapor limpio, proporcionando agua limpia estéril en forma gaseosa o vapor.

En una realización del liofilizador de acuerdo con la invención, se utiliza para inducir la nucleación en productos que se van a liofilizar, mediante los pasos de:

- a) enfriar los productos en la cámara del producto a un estado superenfriado,
- b) con una bomba de gas que retira un gas de vapor a través de la línea de transferencia de gas de la cámara del producto en una primera dirección de flujo de gas a través del dispositivo de enfriamiento y luego a través de la cámara de condensación mientras se enfría el gas de vapor en el dispositivo de refrigeración para generar así cristales de hielo en el mismo,
- c) el transporte de un gas de descarga en una segunda dirección de flujo de gas inversa a la primera dirección de flujo de gas desde la cámara de condensación a través de la línea de transferencia de gas a través del dispositivo de refrigeración en la cámara del producto de modo que los cristales de hielo del dispositivo de refrigeración se descargan en la cámara del producto para inducir la nucleación controlada de los productos en ella, donde los pasos anteriores a), b) y c) se llevan a cabo antes de que se lleve a cabo la sublimación de los productos como parte del proceso de liofilización.

De acuerdo con el método de la invención de la inducción de la nucleación controlada de productos a base de agua a liofilizar en un liofilizador comprende los pasos de: a) enfriar los productos en una cámara de producto del liofilizador a un estado superenfriado, b) retirar un gas de vapor de la cámara del producto a través de una línea de transferencia de gas en una primera dirección de flujo de gas a través de un dispositivo de refrigeración y a través de una cámara de condensación de un liofilizador mientras se enfría el gas de vapor en el dispositivo de refrigeración para generar así cristales de hielo en él, c) transportar un gas de descarga en una segunda dirección de flujo de gas de forma inversa a dicha primera dirección de flujo de gas desde la cámara de condensación a través de la línea de transferencia de gas a través del dispositivo de refrigeración en la cámara del producto, de modo que los cristales de hielo del dispositivo de refrigeración se descargan en la cámara del producto para inducir la nucleación controlada de los productos en ella, donde los pasos anteriores a), b) y c) se llevan a cabo antes de que la sublimación de los productos se lleve a cabo como parte de la congelación del proceso de liofilización.

Por lo tanto, se sugiere un uso eficaz de un liofilizador y método de nucleación, que resuelve las desventajas anteriores del estado de la técnica: Es directamente aplicable a un liofilizador de tamaño y tipo industrial, así como a liofilizadores de laboratorio y de menor escala. Permite ser utilizado en una planta de liofilización sometida a requisitos de GMP, ya que la línea de transferencia de gas, así como el dispositivo de refrigeración pueden ser un componente ya implementado y aprobado bajo los requisitos de GMP. No se generan cristales de hielo para la nucleación en la cámara del condensador, que bajo GMP se clasifica como no capaz de ser esterilizado en un grado lo suficientemente alto como para los cristales de hielo generados aquí para ser utilizados como núcleos de nucleación. En su lugar, la humedad limpia y estéril en forma de gas de vapor procedente de la cámara de producto estéril se utiliza para generar los cristales de hielo.

Mediante la invención, se ha descubierto que los métodos anteriores sufrían de las siguientes desventajas: Se necesitaba un viento fuerte para arrastrar los cristales de hielo en el dispositivo de refrigeración, pero no lo suficientemente fuerte como para mover también físicamente los productos. El uso de niebla de hielo (y no cristales de hielo) demostró ser difícil en la producción de una distribución uniforme de la nucleación de los productos, y no funcionaría bien utilizando viento fuerte o turbulencia, porque la niebla de hielo se adhiere a los lados de los viales y superficies interiores de la cámara del producto. El viento fuerte necesario para el arrastre no se pudo lograr con los volúmenes más pequeños de la cámara de hielo sugeridos por, por ejemplo, WO2014028119, o por EP3093597. Ninguno de ellos sugiere arrastrar desde un generador de hielo de pequeño volumen utilizando un gran volumen de gas de descarga que se puede proporcionar cuando se utiliza la cámara de condensación como almacenamiento/paso. También se ha demostrado durante las pruebas por el solicitante, que se puede lograr un arrastre eficaz para volúmenes de cámara de producto de alrededor de 10 a 12 m<sup>3</sup> con una relación entre los volúmenes de dispositivos de refrigeración y los volúmenes de la cámara de condensación en el rango de 0,15 m<sup>3</sup> / 5-8 m<sup>3</sup> = 0,02 - 0,03.

Los pasos del método y su uso pueden realizarse más de una vez, si es necesario, sin embargo, se prefiere ejecutar sólo el ciclo de nucleación una vez y, por lo tanto, tener el liofilizador dimensionado como, por ejemplo, con la proporción establecida anterior, para que el número requerido de cristales de hielo se produzcan y se arrastren para crear una nucleación uniforme y suficiente de todos los productos en la cámara de producto.

5 Antes de que el dispositivo de refrigeración que contiene los cristales de hielo se lave con gas de la cámara de condensación, la cámara de condensación evacuada se presuriza, preferiblemente utilizando aire seco o nitrógeno. De este modo, se logra un diferencial de presión entre la cámara de producto ya evacuada y la cámara de condensación presurizada o ventilada. Este diferencial de presión resulta en un rápido flujo de gas seco de la cámara de condensación que fluye a través del dispositivo de enfriamiento y descarga las partículas de hielo en la cámara del producto. De este modo, la cámara del producto se represuriza en aproximadamente 100 a 300 mbar en menos de cinco segundos, y preferiblemente por debajo de dos o tres segundos.

15 El método de la invención es un paso previo para inducir la congelación rápida y uniforme del producto mediante la nucleación de los productos superenfriados, antes de que la cámara del producto sea evacuada por calentar y sublimar el producto líquido durante la liofilización convencional. El gas de vapor se retira de la cámara del producto - no se origina de la sublimación del producto - y se enfría en el dispositivo de refrigeración para generar cristales de hielo en el mismo. Posteriormente, el gas se sopla desde la cámara de condensación a través del dispositivo de refrigeración de tal manera que los cristales de hielo se desprenden y se descargan en la cámara del producto, donde inducen la nucleación al entrar en contacto con el producto líquido.

25 En una realización del método de acuerdo con la invención, comprende además que el gas de descarga transportado desde la cámara de condensación a través de la línea de transferencia de gas se filtra mediante un filtro de gas dispuesto en la línea de transferencia de gas entre la cámara de condensación y el dispositivo de refrigeración. El filtro de gas puede eliminar cualquier partícula, niebla de hielo y/o cristales de hielo que se originen en la cámara de condensación durante el transporte del gas de descarga en la segunda dirección del flujo de gas. Esto reduce el riesgo de que los núcleos de nucleación no aprobados caigan en los productos y nucleatos, cuyos núcleos no están - desde un punto de vista sanitario - aprobados para ser producidos en el dispositivo de refrigeración adecuado para ello.

30 En una realización del método de acuerdo con la invención, comprende además que el gas de vapor que se retira de la cámara del producto se retira con una bomba de gas conectada a la cámara de condensación a través de una línea de vacío separada de la línea de transferencia de gas. El uso de la misma bomba de gas que ya está presente para evacuar durante la liofilización proporciona las ventajas de no requerir una aprobación GMP separada, no requerir una bomba directamente en la línea de transferencia de gas y no aumentar la complejidad de un liofilizador industrial. También reduce los costos de toda la planta.

35 En una realización del método de acuerdo con la invención, comprende además una válvula de aislamiento que conecta la cámara del producto y la cámara de condensación, que la válvula de aislamiento se cierra al menos durante el paso b). De esta manera, el gas de vapor de la cámara del producto sólo se aspira a través de la línea de transferencia de gas y el dispositivo de refrigeración en el mismo, no a través de la válvula de aislamiento abierta.

40 En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además que la válvula de aislamiento se cierra durante el paso c). De esa manera, la mayor cantidad de gas de descarga se transporta de vuelta a través de la línea de transferencia de gas para enfriar la mayor cantidad de cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración. En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además que la válvula de aislamiento se cierra antes del paso b). El enfriamiento de los productos a un estado superenfriado se logra a través de la refrigeración directa de la bandeja.

45 En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además que la cámara de condensación está provista de un gas de descarga de una fuente de aire atmosférico seco o nitrógeno a través de una segunda válvula en un paso de llenado antes del paso c) para llenar la cámara de condensación como almacenamiento de gas de descarga. De esta manera, se proporciona suficiente volumen de gas de descarga para la nucleación, utilizando un componente de liofilizador ya disponible, a saber, la cámara de condensación, como almacenamiento y durante el paso c) como paso de gas del gas de descarga.

50 En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además que al menos el dispositivo de refrigeración se esteriliza transportando vapor caliente a través de este durante la operación, al menos en un paso separado a los pasos a), b), c) y al secado al vacío durante la sublimación. La esterilización convencional de vapor caliente de liofilizadores aprobados por GMP se puede utilizar aquí, dado que en una realización preferida del dispositivo de enfriamiento la tubería interior tubular es un tubo aprobado por GMP, adecuado para dicho proceso de esterilización. Preferiblemente también la cámara del producto y la línea de transferencia de gas se esterilizan de tal manera, cuando estos también están aprobados GMP.

55 En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además ese paso a) se realiza antes o durante el paso b). Con el fin de ahorrar tiempo, los pasos a) y b) se pueden realizar simultáneamente, cerrando la válvula de aislamiento. De lo contrario, el paso a) se puede realizar primero con la válvula de aislamiento abierta, luego el paso

b) se puede realizar con la válvula de aislamiento cerrada.

En una realización del método de acuerdo con la invención comprende además que la temperatura de la superficie de enfriamiento del dispositivo de refrigeración oscila entre -30 °C y -90 °C, preferiblemente entre -50 °C y -70 °C durante el paso b), opcionalmente también antes y/o después del paso b). Por lo tanto, se garantiza una acumulación efectiva de escarcha a medida que se aseguran los cristales de hielo en esta superficie de enfriamiento.

En una realización del método de acuerdo con la invención, comprende además que la cámara de condensación se enfría para liofilizar los productos sólo después de los pasos a), b) y c). De este modo se garantiza que no se formen cristales de hielo en ninguna superficie interna de la cámara de condensación antes del final de la nucleación.

A continuación, las realizaciones de la invención se describen con referencia al dibujo, donde los mismos números de referencia han de hacer referencia a las mismas características, que comprende

Fig. 1 muestra un diseño esquemático de una realización del liofilizador de acuerdo con la invención.  
 Fig. 2 muestra una sección transversal de una primera realización del dispositivo de refrigeración,  
 Figs. 3a y 3b muestran dos vistas laterales de una segunda realización del dispositivo de refrigeración a lo largo de su extensión longitudinal,  
 Figs. 4a y 4b muestran dos vistas 3D de una tercera realización del dispositivo de refrigeración, con y sin tubo exterior.  
 Figs. 5a y 5b muestran dos vistas 3D de una cuarta realización del dispositivo de refrigeración, con y sin tubo exterior.

En la Fig. 1 se muestra un liofilizador que comprende una cámara de producto 12, que alberga estantes apilados 40, 42, en los que se disponen los viales 44 que contienen un producto líquido. Una cámara de condensación 16 se conecta directamente a la cámara del producto 12 a través de un paso de gas. Una válvula de aislamiento 36 se proporciona de una manera conocida en forma de una válvula de seta para abrir o cerrar el paso de gas; aquí la válvula de aislamiento 36 se muestra cerrada. La cámara de condensación 16 comprende bobinas condensadoras 50 a través de las cuales se puede pasar un fluido de enfriamiento, véase que las flechas pequeñas indican que el líquido de enfriamiento entra y sale de los extremos del tubo de enfriamiento 52 con el fin de lograr la condensación de vapor en cualquier gas contenido en la cámara de condensación 16. De este modo, el liofilizador puede funcionar en un ciclo de liofilización convencional que comprende 1) la congelación del producto mediante un sistema de calefacción/refrigeración 46 2) la evacuación a bajas presiones cerca del vacío alrededor de 1-10 mbar y la sublimación bajo el triple punto de agua en el producto congelado 44 durante el calentamiento uniforme de los productos en los viales 44 utilizando el sistema de calefacción/refrigeración 46. Antes de liofilizar, sin embargo, hay en el campo de la liofilización del producto líquido un deseo de proporcionar una inducción de nucleación.

En la Fig. 1 se muestra un liofilizador de acuerdo con una realización de la invención para inducir la nucleación en los productos, donde el liofilizador comprende una línea de transferencia de gas 20 que conecta la cámara de producto 12 y la cámara de condensación 16 de forma que transporte el gas. Esto significa que el gas de vapor se puede transportar desde la cámara del producto 12 a la cámara de condensación 16 a través de la línea de transferencia de gas 20 en una primera dirección de flujo de gas, indicada por la flecha rayada. El gas de lavado, como el aire seco, también se puede transportar desde la cámara de condensación 16 a lo largo de la línea de transferencia de gas 20 a la cámara de producto 12 en una segunda dirección de flujo de gas, indicada por la flecha blanca, cuya dirección se orienta opuesta a la primera dirección del flujo de gas.

La línea de transferencia de gas 20 comprende un dispositivo de refrigeración 22. En la figura 1 el dispositivo de refrigeración 22 se proporciona en una parte superior del liofilizador. Sin embargo, el dispositivo de refrigeración también puede proporcionarse en cualquier lado del mismo, en una parte inferior del liofilizador, o incluso como parte integral de la cámara de producto 12 y conectado a la línea de transferencia de gas 20. La línea de transferencia de gas 20 también comprende un filtro de gas 34 y la primera y tercera válvulas V1, V3 adaptadas para abrir o cerrar la línea de transferencia de gas 20. Con respecto a la primera dirección del flujo de gas, el dispositivo de refrigeración 22 está dispuesto corriente abajo de la cámara de producto 12 y corriente arriba de la primera válvula V1, mientras que el filtro de gas 34 está dispuesto corriente abajo del dispositivo de refrigeración 22 y la primera válvula V1, y corriente arriba de la cámara de condensación 16, la tercera válvula V3 está dispuesta entre el filtro de gas 34 y la cámara de condensación 16, y la primera válvula V1 dispuesta entre el dispositivo de refrigeración 22 y el filtro de gas 34. De forma ventajosa, una entrada de vapor adicional 32 está conectada con la línea de transferencia de gas 20 para suministrar vapor de agua adicional al dispositivo de refrigeración 22 en caso de que no haya suficiente vapor en la cámara del producto y de la evaporación de los productos para producir la cantidad necesaria de cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración 22. La entrada de gas 32 comprende una cuarta válvula V4 para abrir o cerrar la entrada de gas 32. El vapor de agua adicional se puede inyectar en el dispositivo de refrigeración 22 para generar más cristales de hielo en él, preferiblemente en un extremo corriente arriba del mismo cuando el gas de vapor está fluyendo en la primera dirección de flujo de gas.

La cámara de condensación 16 tiene una válvula de entrada de gas seco V2, una segunda válvula, para conectar la cámara de condensación 16 a una fuente de gas seco, como aire atmosférico seco o nitrógeno. La segunda válvula

V2 proporciona gas de descarga para ser almacenado o pasado por la cámara de condensación 16. La segunda válvula V2 es para cerrar o abrir en un suministro de gas seco (no se muestra) ya sea aire atmosférico ambiental o un contenedor de gas nitrógeno presurizado, o similar. Una bomba de gas 18 en forma de bomba de vacío se conecta a la cámara de condensación 16 a través de una línea de vacío 30 que contiene una quinta válvula V5.

A continuación, se describe la realización de un método para inducir la nucleación controlada de los productos de acuerdo con la invención: Los viales 44 que contienen un producto líquido, como una vacuna en solución, se colocan en bandejas o estantes 40, 42 dentro de la cámara de producto 12. La cámara 12 y su contenido pueden ser pre-esterilizados de manera convencional. La válvula de aislamiento 36 entre la cámara del producto 12 y la cámara de condensación 16 puede permanecer cerrada durante todos los pasos del método inventivo o puede permanecer abierta durante el enfriamiento de los productos a un estado superenfriado.

La temperatura del dispositivo de refrigeración 22 en una superficie de enfriamiento interior del mismo (que se describe en detalle a continuación) se reduce a una temperatura que oscila entre -30 °C y -90 °C, preferiblemente oscilando entre -50 °C y -70 °C.

Los productos en la cámara del producto 12 se enfrían teniendo la válvula de aislamiento 36 cerrada y refrigerada por el sistema de calefacción/refrigeración 46 directamente a través de los estantes 40, 42 sobre los que los viales 44 que componen el producto líquido se colocan en un estado superenfriado, a la presión atmosférica (como a nivel del mar) y a temperaturas alrededor o por debajo de 0 °C, en cuyo estado el producto no se congela sin nucleación inducida. La temperatura a la que el producto se puede mantener en un estado superenfriado también depende del tipo y la composición del producto a liofilizar. El estado superenfriado puede conservarse preferentemente durante un período de tiempo predeterminado para garantizar que se obtengan temperaturas uniformes en todos los productos, en intervalos de tiempo de alrededor de 10 a 180 minutos, dependiendo del número y tamaño de los viales o recipientes que se encuentran en la cámara del producto.

Algunos ejemplos de productos líquidos a presiones atmosféricas (a nivel del mar) son:

- Una solución de sacarosa del 5 % está superenfriada hasta alcanzar una temperatura de -6 °C o ligeramente por encima.
- Una solución de manitol del 3 % está superenfriada hasta alcanzar una temperatura de -7 °C o ligeramente por encima.
- Una solución de Manitol del 1 %, 3% está superenfriada hasta alcanzar una temperatura de -8 °C o ligeramente por encima.

En otras palabras, se provoca que ocurra un estado superenfriado en el producto. En las soluciones líquidas, esto a menudo ocurre dentro de un rango de temperatura entre -5 °C y -10 °C y a presiones atmosféricas. Este rango de temperatura también se aplica a otros productos con alto contenido de agua, como productos biológicos y biofarmacéuticos, por ejemplo, factores de coagulación, vacunas de origen celular, inmunoglobulinas, productos biotecnológicos, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, citoquinas, vacunas recombinantes, proteínas, colágeno y similares. El liofilizador y el método para inducir la nucleación también pueden ser aplicables a otros productos ricos en agua como mariscos, sopas, frutas, carne o similares.

La válvula de aislamiento 36 ahora está cerrada o se mantiene cerrada. A continuación, el gas de vapor de la cámara de producto 12 se retira a través de la línea de transferencia de gas 20 en el dispositivo de refrigeración 22 para generar cristales de hielo en el mismo mediante la evacuación sobre el filtro de gas 34 y la cámara de condensación 16 con la bomba de gas 18 sobre la línea de vacío 30 separada. Alternativamente, el gas de vapor se puede extraer de la cámara del producto 12 durante el enfriamiento de los productos a un estado superenfriado. De este modo, se alcanza una presión reducida dentro de la cámara del producto, es decir, en el rango inferior a 30 mbar. Esto se logra retirando el gas de la cámara 12 del producto a través de la línea de transferencia de gas 20 y a través de la cámara de condensación 16 mediante la bomba de vacío 18 con las válvulas V1, V3, V5 abiertas, mientras que la válvula V2 y la válvula de aislamiento 36 están cerradas.

El gas de vapor que se retira de la cámara de producto 12 para generar los cristales de hielo con el dispositivo de refrigeración 22 se origina de

- a) la evaporación natural del producto líquido dentro de los viales 44,
- b) la humedad residual o gas húmedo entre los viales 44 y en la cámara del producto 12.

Opcionalmente, se puede inyectar aire húmedo adicional durante esta retirada mediante vapor de agua limpia inyectado corriente arriba en el dispositivo de refrigeración 22 a través de la válvula de apertura V4 desde una entrada de gas 32.

Preferiblemente, la cámara de condensación 16 no se enfría durante la retirada de gas de vapor de la cámara de producto 12 para formar los cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración 22, con el fin de que no se formen cristales de hielo dentro de la cámara de condensación 16.

Una vez que se forman suficientes cristales de hielo dentro del dispositivo de refrigeración 22, la primera válvula V1 y la tercera válvula V3 se cierran y el mismo nivel de presión se mantiene dentro del dispositivo de refrigeración 22 en su volumen de refrigeración como está en la cámara del producto 12. Alternativamente, la primera válvula V1 o la tercera válvula V3 están cerradas.

La segunda válvula V2 se abre para suministrar nitrógeno (no se muestra) en la cámara de condensación 16 y llenarla hasta alcanzar la presión atmosférica, después de lo cual la segunda válvula V2 se cierra de nuevo.

Se abren la primera válvula V1 y la tercera válvula V3, ya sea simultáneamente o preferiblemente la primera válvula V1 y luego la válvula V3, que abre el paso de la cámara de condensación 16 a la cámara de producto 12 a través de la línea de transferencia de gas 20. La quinta válvula V5 se puede cerrar para proteger la bomba de gas 18 y mantener la baja presión dentro de la cámara de condensación 16, esta válvula V5 es opcional. El diferencial de presión de acumulación entre la cámara del producto 12, que está a una presión inferior a 10 mbar, y la cámara de condensación 16, que está a presión atmosférica o superior, da como resultado un potente flujo de gas de lavado en seco contenido dentro de la cámara de condensación 16 que se transporta a lo largo de la línea de transferencia de gas 20 a través del dispositivo de refrigeración 22 y en la cámara de producto 12. Este flujo de gas de descarga a través del dispositivo de refrigeración 22 desprende los cristales de hielo de la superficie de enfriamiento 24 y los vacía en la cámara del producto 12. El producto líquido comienza a nuclearse al entrar en contacto con cristales de hielo debido a su temperatura superenfriada y lo hace de manera uniforme y, las pruebas han demostrado, sustancialmente inmediatamente y al mismo tiempo, que congela el producto de una manera consistente y uniforme, lo que proporciona al propietario u operador del liofilizador un producto seco de alta calidad que presenta una calidad uniforme, así como estabildades de almacenamiento más largas.

Durante el viaje a lo largo de la línea de transferencia de gas 20, el gas de lavado en seco fluye a través del filtro de gas 34 con el fin de garantizar que no se arrastran contaminantes de la cámara de condensación 16 a través del gas de lavado, lo que mantiene la higiene y la esterilidad de los productos y la cámara de producto. Es necesario evitar la contaminación del producto líquido por el gas de descarga, en particular en condiciones de GMP.

Una vez iniciada la nucleación, se cierran la primera válvula V1 y la tercera V3 (de nuevo alternativamente, la válvula V1 o la válvula V3) y se abre la válvula de aislamiento 36. La bomba de vacío 18 se utiliza para generar un vacío dentro de la cámara de producto 12 y la cámara de condensación 16 mientras que la cámara de condensación 16 se enfría para proceder de una manera correspondiente al proceso de liofilización convencional de los productos líquidos.

La figura 2 muestra una primera realización del dispositivo de refrigeración 22. Un componente del dispositivo de refrigeración 22 es una tubería tubular, es decir, una tubería interior cilíndrico longitudinal 21 que comprende un volumen interno 26 alrededor del eje longitudinal de la tubería A. La tubería 21 tiene una sección transversal correspondiente a la sección transversal de la línea de transferencia de gas 20. En una realización ventajosa, forma una parte integral de la línea de transferencia de gas 20, y en una realización, es un tubo higiénico de dos pulgadas de diámetro aprobado por GMP de 500 mm de largo. La tubería interior 21 tiene dos extremos opuestos 23 y 25 cada uno de los cuales está conectado, ya sea mecánicamente o por soldadura, a las correspondientes porciones de la línea de transferencia de gas 20, como se muestra en la figura. Alternativamente, sólo uno de estos extremos 23, 25 está conectado a la línea de transferencia de gas 20 y el otro extremo está conectado a la cámara de producto 12, o en una realización la tubería interior 21 forma una parte integral de la línea de transferencia de gas 20, o forma una parte de tubería de la misma. El gas de vapor, al fluir o ser transportado a través de la línea de transferencia de gas 20 en la primera dirección de flujo de gas dentro del volumen interior 26 de la tubería interior 21 puede entrar en el dispositivo de refrigeración 22 en el segundo extremo 25 y salir por el primer extremo 23. El dispositivo de refrigeración 22 comprende una superficie de refrigeración 24 que rodea el volumen interior 26, y proporciona refrigeración cuando un medio de enfriamiento fluye bajo la superficie de enfriamiento 24, ver más información a continuación. De este lado, el vapor en el gas se condensa como gota de agua en esta superficie 24, y las gotas se convierten en cristales de hielo debido al enfriamiento continuo de la superficie 24.

Cuando un gas de descarga entra en una segunda dirección de flujo de gas en sentido inverso a la primera dirección del flujo de gas, el gas de descarga entrará en la tubería interior 21 en el primer extremo 23, fluirá a través de la tubería interior dentro de dicho volumen interior 26 y saldrá por el segundo extremo 25 desde donde se transporta a la cámara de producto 12. La tubería interior 21 rodea el volumen interior 26 en el que el gas de vapor estaba siendo depositado como cristales de hielo y en el que el gas de descarga se está descargando a lo largo y dentro de los cristales de hielo depositados. El volumen interior 26 está rodeado por la superficie de enfriamiento 24 que es la superficie interior de la tubería interior 21. Al fluir a través de la tubería interior 21, el gas fluye a lo largo de la superficie de enfriamiento 24 que toma la energía térmica del gas para enfriar el mismo. La superficie de enfriamiento 24 se mantiene continuamente enfriada al menos durante el proceso de nucleación. Alternativamente, la superficie de enfriamiento 24 sólo puede enfriarse hasta después de que el gas de vapor haya entrado y condensado en cristales de hielo.

La energía térmica extraída del gas de vapor retirado de la superficie de enfriamiento del volumen de enfriamiento interior 26 puede ser guiada de acuerdo con diferentes alternativas. La figura 2 muestra un tubo cilíndrico exterior 27 que rodea la tubería interior 21 y define un volumen exterior 28 a través del cual se pasa un medio de enfriamiento,

como nitrógeno líquido. El medio de enfriamiento se transporta a lo largo de la superficie exterior 29 de la tubería interior 21 donde se extrae a lo largo de la energía térmica de la tubería interior 21 y el gas de vapor en el mismo, respectivamente. La energía térmica se guía continuamente por un flujo continuo de medio de enfriamiento a través del volumen exterior 28. El medio de refrigeración entra en el volumen exterior 28 a través de un puerto de entrada 28a y sale del volumen exterior 28 a través de un puerto de salida 28b, utilizando bombas de medios de refrigeración no mostradas.

Las figuras 3ª y 3B muestran una segunda realización del dispositivo de refrigeración 22. Dos bobinas de enfriamiento redundantes 285a, 285b se proporcionan en una dirección circunferencial en forma de dos bobinas helicoidales, una a cada lado de un visor SG proporcionado centralmente a lo largo de la dirección longitudinal de la tubería interior 21. Las dos bobinas 285a, 285b se proporcionan dentro del volumen exterior 28 entre la tubería exterior 27 (no se muestra en las Figs. 3A y 3B) y la tubería interior 21. Sin embargo, la persona experta puede aplicar sus conocimientos y proporcionar sólo una bobina de este tipo, o más de dos bobinas de enfriamiento de este tipo. Al proporcionar al menos dos bobinas de refrigeración, una de ellas puede fallar, pero el dispositivo de refrigeración 22 todavía proporciona una superficie refrigerada 24 dentro del dispositivo de refrigeración 22.

Las Figs. 4a y 4b muestran una tercera realización del dispositivo de refrigeración 22. La figura 4a muestra el estado encapsulado del dispositivo de refrigeración 22 en el que el volumen exterior 28 está rodeado por una tubería exterior 27. La figura 4b muestra el dispositivo de refrigeración 22 con una tubería exterior 27 retirada para mostrar más detalles del dispositivo de refrigeración 22.

Como se muestra en las Figs. 4a y 4b, una o más bobinas de refrigeración 285a, 285b pueden ubicarse dentro del volumen exterior 28 situado entre la tubería interior 21 y la tubería exterior 27 (no se muestra en la Fig. 4B). El medio de enfriamiento fluye a través de las bobinas de enfriamiento 285a, 285b, preferiblemente de manera continua y por lo que enfría continuamente cualquier gas dentro de la tubería interior 21. Se puede proporcionar un medio de transferencia de calor de forma ventajosa entre la tubería exterior 27 y la tubería interior 21 dentro del volumen exterior 28 y alrededor de las bobinas de refrigeración 285a, 285b. El medio de transferencia de calor puede ser un aceite de silicio.

Las bobinas de refrigeración 285a, 285b están preferiblemente provistas de elementos de bobina longitudinal 56 dispuestos en paralelo al eje longitudinal A de la tubería interior 21. Dos elementos de bobina longitudinal 56 están dispuestos uno al lado del otro en una dirección circunferencial, y también en el lado longitudinal opuesto de la misma. Los elementos de bobina adyacentes 56 están conectados por los elementos en forma de U 58 en sus extremos de conexión. De este modo, el medio de refrigeración se guía a lo largo de la tubería interior 21 principalmente en una dirección longitudinal paralela a la tubería interior 21, en lugar de en una dirección circunferencial como en el caso de una bobina helicoidal, véase Figs. 3A y 3B. Esto logra una distribución homogénea de la temperatura a lo largo y ancho de toda la longitud de la tubería interior 21 y por lo tanto mejora la transferencia de calor.

Una redundancia se logra mediante el suministro de al menos dos bobinas de enfriamiento separadas 285a, 285b. Elementos de bobina longitudinal 56 de diferentes bobinas de enfriamiento 285a, 285b están dispuestos preferentemente de forma adyacente, de modo que los elementos de bobina longitudinal de diferentes bobinas 285a, 285b alternan en una dirección circunferencial. La distribución de refrigeración se mejora así, e incluso en caso de un fallo de un circuito de bobina, se puede lograr una distribución de refrigeración homogénea con el circuito o circuitos restantes, respectivamente.

Las Figs. 5A y 5B muestran una cuarta realización del dispositivo de refrigeración 22. El volumen exterior 28 está conectado a un medio de transferencia de calor de entrada 62 y conectado a un filtro 60. El medio de transferencia de calor, como el aceite de silicona, a menudo se expande durante el calentamiento, como la esterilización de la línea de transferencia de gas 20 y de la tubería interior 22. El filtro 60 es un filtro de humedad para dejar salir el aire y entrar libremente en el volumen 28 sin ningún riesgo de que el agua entre en el medio succionando aire húmedo hacia atrás. La figura 5A muestra el estado encapsulado del dispositivo de refrigeración en el que el volumen exterior 28 está rodeado por la tubería exterior. La figura 5B muestra el dispositivo de refrigeración 22 con la tubería exterior retirada con el fin de mostrar mejor el posicionamiento de las bobinas de refrigeración, que son las mismas en cuanto a la realización mostrada en las Figs. 4B y 4B. Además, se proporciona una sonda de temperatura 64, que ajusta y controla la temperatura del medio de transferencia de calor.

**REIVINDICACIONES**

1. Un liofilizador (1) para inducir nucleaciones en productos a base agua (44) a liofilizar, que comprende una cámara de producto (12) adaptada para albergar un gas de vapor y los productos (44), una cámara de condensación (16) conectada a la cámara de producto (12) sobre una válvula de aislamiento (36) de una manera conductora de gas, dicha cámara de condensación (16) está provista de una bomba de gas (18) una línea de transferencia de gas (20) que conecta la cámara del producto (12) con al menos un dispositivo de refrigeración (22) adaptado para generar cristales de hielo cuando dicho gas de vapor se retira de la cámara de productos a través del dispositivo de refrigeración (22) en una primera dirección de flujo de gas (flecha rayada), y el liofilizador se adapta para - después de la generación de los cristales de hielo en el dispositivo de refrigeración (22) - transportar un gas de descarga a través de la línea de transferencia de gas (20) en una segunda dirección de flujo de gas (flecha blanca) en dirección inversa a dicha primera dirección de flujo de gas con el fin de arrastrar los cristales de hielo del dispositivo de refrigeración (22) hacia la cámara del producto (12) para inducir la nucleación de los productos (44) en la misma,
- 15 que se caracteriza en
- una línea de transferencia de gas (20), que comprende el dispositivo de refrigeración (22), separada de la bomba de gas (18) al menos por la cámara de condensación (16), la cámara de condensación (16) que proporciona una línea de pase de gas para el gas de vapor retirado durante la retirada en la primera dirección del flujo de gas, y una línea de pase de gas y/o almacenamiento de gas para la descarga de gas durante el transporte en la segunda dirección del flujo de gas.
2. Un liofilizador de acuerdo con la reivindicación 1, donde la línea de transferencia de gas (20) comprende al menos una primera válvula (V1) entre el dispositivo de refrigeración (22) y el cámara de condensación (16) y se adapta para cerrarse durante el cambio entre la primera dirección del flujo de gas y la segunda dirección del flujo de gas.
3. Un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cámara de condensación (16) está conectada a través de al menos una segunda válvula (V2) a una fuente de gas de descarga, como aire seco o nitrógeno, para proporcionar dicho gas de descarga para dicho pasaje de gas y/o almacenamiento de gas.
4. Un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la línea de transferencia de gas (20) comprende un filtro de gas (34) dispuesto entre la cámara de condensación (16) y el dispositivo de refrigeración (22), opcionalmente también comprende una tercera válvula (V3) dispuesta entre el filtro de gas (34) y la cámara de condensación (16).
5. Un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dispositivo de refrigeración (22) está conectado directamente con la cámara del producto (12) sin interconexión con cualquier válvula o puerto.
6. Un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de refrigeración (22) comprende al menos una tubería tubular (21) que posee una superficie de enfriamiento interna (24) en la que se forman los cristales de hielo y cuya superficie rodea un volumen de tubería (26), la tubería tubular (21) presenta extremos opuestos, en el que al menos uno se conecta a la línea de transferencia de gas (20) y forma parte de ella.
7. Un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de refrigeración (22) comprende múltiples tuberías tubulares (21) dispuestas dentro de la línea de transferencia de gas (20) en paralelo y/o en serie.
8. Un liofilizador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de refrigeración (22) o la línea de transferencia de gas (20) se proporciona con una entrada de gas (32) que comprende una cuarta válvula (V4) para la inyección de vapor de agua limpia corriente arriba o corriente abajo del dispositivo de refrigeración (22).
9. El uso de un liofilizador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para inducir la nucleación en productos a ser liofilizados, que se caracteriza por los pasos de:
- a) enfriar los productos (44) en la cámara del producto (12) a un estado superenfriado,  
 b) con una bomba de gas (18) que retira un gas de vapor a través de la línea de transferencia de gas (20) del producto (12) en una primera dirección de flujo de gas (flecha rayada) a través del dispositivo de refrigeración (22) y luego a través de la cámara de condensación (16) mientras se enfría el gas de vapor en el dispositivo de refrigeración (22) para generar así cristales de hielo en ella,  
 c) transportar un gas de descarga en una segunda dirección de flujo de gas (flecha blanca) inversa a la primera dirección del flujo de gas desde la cámara de condensación (16) a través de la línea de transferencia de gas (20) a través del dispositivo de refrigeración (22) en la cámara del producto (12) de tal forma que los cristales de hielo del dispositivo de refrigeración (22) se descargan en la cámara del producto (12) para inducir la nucleación controlada de los productos en ella,

en donde los pasos anteriores a), b) y c) se llevan a cabo antes de que la sublimación de los productos se lleve a cabo como parte del proceso de liofilización.

5 10. Un método para inducir la nucleación controlada de productos a base de agua (44) a liofilizar en un liofilizador, que comprende los pasos:

- 10 a) enfriar los productos en la cámara del producto (12) del liofilizador a un estado superenfriado,  
 b) retirar un gas de vapor de la cámara del producto (12) a través de una línea de transferencia de gas (20) en una primera dirección de flujo de gas (flecha rayada) a través del dispositivo de refrigeración (22) y luego a través de la cámara de condensación (16) de un liofilizador mientras se enfría el gas de vapor en el dispositivo de refrigeración (22) para generar así cristales de hielo en ella,  
 15 c) transportar un gas de descarga en una segunda dirección de flujo de gas (flecha blanca) inversa a la primera dirección del flujo de gas desde la cámara de condensación (16) a través de la línea de transferencia de gas (20) a través del dispositivo de refrigeración (22) en la cámara del producto (12) de tal forma que los cristales de hielo del dispositivo de refrigeración (22) se descargan en la cámara del producto (12) para inducir la nucleación controlada de los productos en ella,

20 en donde los pasos anteriores a), b) y c) se llevan a cabo antes de que la sublimación de los productos se lleve a cabo como parte del proceso de liofilización en el liofilizador.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además que el gas de descarga transportado desde la cámara de condensación (16) a través de la línea de transferencia de gas (20) es filtrado por un filtro de gas (34) dispuesto en la línea de transferencia de gas (20) entre la cámara de condensación (16) y el dispositivo de refrigeración (22).

25 12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, que comprende que el gas de vapor que se retira de la cámara del producto (12) se retira con una bomba de gas (18) conectada a la cámara de condensación (16) a través de una línea de vacío (30) separada de la línea de transferencia de gas (20).

30 13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende una válvula de aislamiento (36) que conecta la cámara del producto (12) y la cámara de condensación (16), cuya válvula de aislamiento (36) está cerrada al menos durante el paso b) y/o la válvula de aislamiento (36) está cerrada durante el paso c) y/o la válvula de aislamiento (36) también se cierra antes del paso b).

35 14. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, que comprende además que al menos el dispositivo de refrigeración (22) se esterilice mediante el transporte de vapor caliente a través del mismo tras su uso, al menos en un paso separado a los pasos a), b), c) y al secado al vacío durante la sublimación, preferiblemente también se esterilizan de dicha forma la cámara de productos (12) y la línea de transferencia de gas (20).

40 15. Un método de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 14, que comprende además que la temperatura de una superficie de enfriamiento (24) del dispositivo de refrigeración (22) está oscilando entre -30°C y -90°C, preferentemente entre -50°C y -70 °C durante el paso b), opcionalmente también antes del paso b).

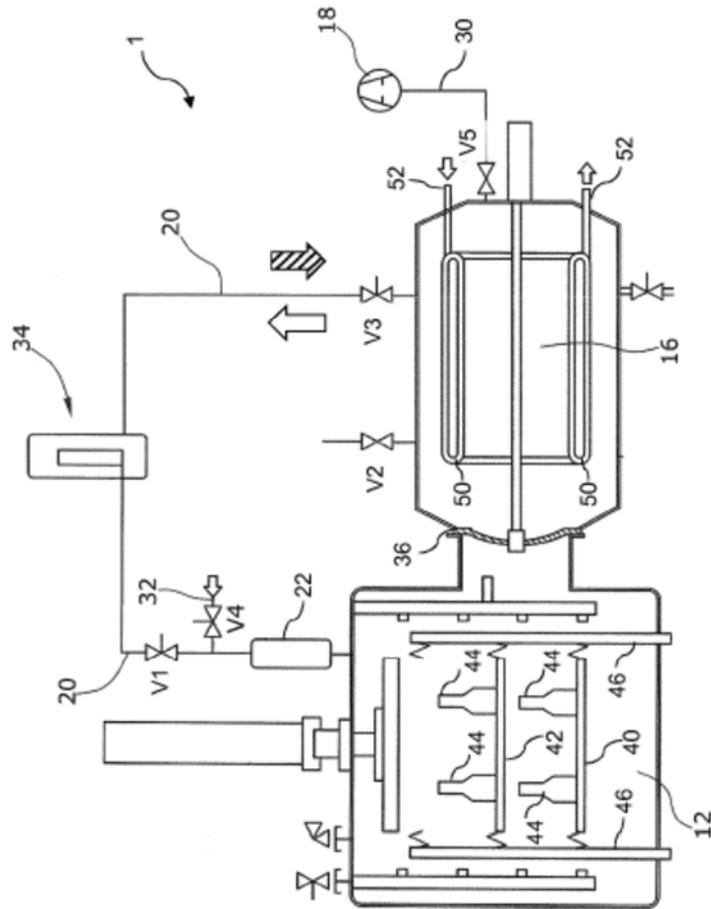


Fig.1

