

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 971**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2018** **PCT/US2018/055430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2020** **WO20076328**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2018** **E 18799912 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3864359**

54 Título: **Sistema de liofilización a granel**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.12.2023

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. y
RENZI, ERNESTO

74 Agente/Representante:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

ES 2 955 971 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

Sistema de liofilización a granel

5 Campo de la invención

La presente descripción se refiere generalmente a un sistema de liofilización a granel, y más particularmente, a un sistema de liofilización a granel que tiene una boquilla operada a una presión de boquilla de punto de ajuste para generar gotas de producto fluido adecuadas para congelar en una cámara de congelación de un recipiente de congelación con paredes interiores y exteriores en donde la pared interior forma una cavidad y la pared exterior incluye una entrada de cavidad que se extiende desde una ubicación en la pared exterior que es inferior a una salida de cavidad en donde un fluido refrigerante fluye a través de la entrada de la cavidad, la cavidad y la salida de la cavidad para formar una zona de congelación y en donde el sistema de liofilización a granel incluye además una cámara de secado que tiene una pluralidad de estantes inclinados que reciben partículas congeladas de la cámara de congelación en donde un elemento de calentamiento está asociado con cada estante que calienta las partículas congeladas para promover la sublimación y en donde una pluralidad de elementos de vibración ubicados en el exterior la cámara de secado hace vibrar los estantes en una dirección horizontal para provocar que las partículas congeladas avancen con relación a un estante asociado y se muevan de un estante a otro para formar un producto liofilizado en forma de polvo.

20 Antecedentes de la invención

La liofilización es un proceso que elimina un solvente o medio de suspensión, típicamente agua, de un producto. Si bien en la presente descripción se usa agua como disolvente ilustrativo, otros disolventes, como el alcohol, también pueden eliminarse en los procesos de liofilización y pueden eliminarse con los métodos y aparatos que se describen en la presente.

En un proceso de liofilización para eliminar el agua, el agua en el 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 conserva durante el proceso de liofilización y puede garantizarse la estabilidad del producto durante períodos de tiempo relativamente largos. El producto liofilizado es ordinariamente, 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 asegurarse de que todos los componentes del sistema de liofilización que entran en contacto con el producto sean estériles.

La liofilización del producto a granel en condiciones asépticas puede realizarse en un liofilizador en donde el producto a granel se coloca en bandejas. En un ejemplo de un sistema de liofilización convencional 100 que se muestra en la Figura 1, un lote de producto 112 se coloca en bandejas para liofilizadores 121 dentro de una cámara de liofilización 110. Los estantes para liofilizadores 123 se usan para soportar las bandejas 121 y para transferir calor hacia y desde las bandejas y el producto según lo requiera el proceso. Puede usarse un fluido de transferencia de calor que fluye a través de conductos dentro de los estantes 123 para eliminar o agregar calor.

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 hacia 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, al provocar que el vapor de agua se condense como hielo en las bobinas.

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. Los gases no condensables contenidos en las cámaras 110, 120 son eliminados por la bomba de vacío 150 y expulsados a una salida de presión más alta 152.

Los secadores de bandejas suelen diseñarse típicamente para el secado aséptico de viales y no están optimizados para manejar productos a granel. El producto a granel debe cargarse manualmente en las bandejas, liofilizarse y luego eliminarse manualmente de las bandejas. Manipular 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 provocan una transferencia de calor irregular. El producto seco debe eliminarse de las bandejas después del procesamiento, lo que resulta en una pérdida por manipulación del producto.

Debido a que el proceso se realiza en una gran masa de producto, a menudo se produce 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 pobres características de transferencia de calor entre las bandejas, el producto y los estantes.

5 Se han probado varias alternativas a los secadores de bandeja, que a menudo implican el contacto móvil de metal a metal dentro de los secadores de vacío. Esos arreglos presentan problemas en aplicaciones asépticas porque el contacto móvil de metal a metal, como el deslizamiento o la laminación, produce pequeñas partículas metálicas que no pueden esterilizarse fácilmente, y porque los elementos mecánicos móviles, como cojinetes y bujes, tienen superficies ocultas y son difíciles de esterilizar.

10 La congelación por pulverización se ha usado como una técnica para crear un producto a granel congelado por partículas. Los problemas con los sistemas actuales incluyen el control del tamaño de las partículas en el producto a granel congelado y la eliminación eficiente del calor de las gotas pulverizadas,

15 Los documentos WO2005/061088 A1 y US3788095 A describen recipientes de congelación y métodos de formación de partículas congeladas usados para formar productos liofilizados de acuerdo con la técnica anterior.

Resumen

20 Un sistema de boquilla se describe para un sistema de liofilización que tiene un recipiente de congelación que incluye una cámara de congelación. El sistema de boquilla incluye un recipiente de producto que tiene un depósito de producto que recibe producto fluido, en donde el producto fluido define un nivel de líquido adecuado para operar el sistema de boquilla. El sistema de boquillas también incluye al menos una boquilla que se extiende hacia la
25 cámara de congelación, en donde la boquilla se conecta al depósito de producto por un primer pasaje de fluido para permitir un flujo de producto fluido a la boquilla. La boquilla se opera a una presión de boquilla de punto de ajuste para generar gotas de producto fluido que tienen un tamaño adecuado para la liofilización. Una fuente de fluido de ajuste se conecta al depósito de producto mediante un segundo pasaje de fluido para permitir la inyección de un fluido de ajuste en el depósito de producto. El segundo pasaje de fluido incluye una válvula que controla un caudal de fluido de ajuste en el depósito del producto en donde el caudal de fluido de ajuste se ajusta para aumentar la
30 presión dentro del depósito del producto para proporcionar una presión de respaldo que compense los cambios en el nivel de líquido que se producen durante la operación de la boquilla para mantener la presión de la boquilla del punto de ajuste.

Además, se describe un recipiente de congelación para un sistema de liofilización que forma un producto liofilizado en forma de polvo. El recipiente de congelación incluye una pared circunferencial interior que define una cámara de
35 congelación y una pared superior que incluye al menos una boquilla que tiene un extremo de salida de la boquilla que rocía gotas de producto fluido que fluyen hacia abajo a la cámara de congelación. El recipiente de congelación también incluye una pared circunferencial exterior separada de la pared circunferencial interior para formar una cavidad entre las paredes interior y exterior en donde un extremo inferior de la pared interior define una salida de la cámara de congelación. Una salida de la cavidad se extiende desde la pared exterior, en donde la salida de la
40 cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad. Una entrada de la cavidad se extiende desde una ubicación en la pared exterior que es más baja que una ubicación de la salida de la cavidad, en donde la entrada de la cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad. Un fluido refrigerante entra en la cavidad a través de la entrada de la cavidad y fluye a través de la cavidad a un primer caudal y se descarga de la cavidad a través de la salida de la cavidad para formar una zona de congelación que tiene una temperatura de zona de congelación entre la entrada y
45 la salida de la cavidad. Las gotas de producto fluido se congelan en la zona de congelación y forman partículas de producto congelado que salen por la salida de la cámara de congelación. El recipiente de congelación incluye además un sensor de temperatura que detecta una temperatura de salida del fluido refrigerante descargado en la salida de la cavidad, en donde la temperatura de salida es indicativa de la temperatura de la zona de congelación. El primer caudal del fluido refrigerante se ajusta para aumentar o disminuir la temperatura de la zona de congelación
50 para obtener una temperatura de punto de ajuste detectado por el sensor de temperatura para mantener una temperatura de la zona de congelación adecuada para formar las partículas del producto congelado.

Los expertos en la técnica pueden aplicar las características respectivas de la presente invención conjunta o
55 separadamente en cualquier combinación o subcombinación.

La invención es un recipiente de congelación de acuerdo con la reivindicación 1 y un método de formación de
60 partículas de productos congelados de acuerdo con la reivindicación 9.

Breve descripción de los dibujos

60 Las modalidades ilustrativas de la invención se describen con más detalle en la siguiente descripción detallada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

65 La Figura 1 representa un sistema de liofilización convencional.
La Figura 2 es una vista esquemática de un sistema de liofilización a granel de acuerdo con un aspecto de la invención.

Las Figuras 3A y 3B son vistas laterales y superiores, respectivamente, del interior de un recipiente de congelación de acuerdo con un aspecto de la invención.

La Figura 4 es una vista interior de un recipiente de liofilización y una cámara de secado.

La Figura 5 es un pasaje ilustrativo de una partícula congelada con relación a un estante en la cámara de secado.

Las Figuras 6A y 6B ilustran un método de formación de un producto liofilizado de acuerdo con un aspecto de la invención.

Descripción

Aunque varias modalidades que incorporan las enseñanzas de la presente descripción se han mostrado y descrito en detalle en la presente descripción, los expertos en la técnica pueden idear fácilmente muchas otras modalidades variadas que aún incorporan estas enseñanzas. Además, debe entenderse que la fraseología y terminología usadas en la presente descripción es para el propósito de descripción y no debe considerarse como limitante. El uso de "que incluye," "que comprende," o "que tiene" y variaciones de estos en la presente descripción abarcan los elementos enumerados después de estos y los equivalentes de estos, así como también elementos adicionales. A menos que se especifique o limite lo contrario, los términos "montado", "conectado", "soportado" y "acoplado" y sus variaciones se usan ampliamente y abarcan montajes, conexiones, soportes y acoplamientos directos e indirectos. Además, "conectado" y "acoplado" no se restringen a conexiones o acoplamientos físicos o mecánicos.

En un aspecto de la presente descripción, se describen los sistemas y métodos para liofilizar un producto fluido aséptico a granel de manera eficiente, sin comprometer las cualidades asépticas del producto y al mismo tiempo aumentar el rendimiento del producto. Además, los sistemas y métodos de la presente descripción están dirigidos a la liofilización a granel optimizada que proporciona un producto seco en forma de polvo.

Los procesos y aparatos pueden usarse ventajosamente en el secado de productos farmacéuticos fluidos a granel que requieren procesamiento aséptico o estéril, como inyectables. Con respecto a esto, es importante que todos los componentes de un sistema de liofilización que entren en contacto con el producto sean estériles. 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 humedad preservando 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 al usar las técnicas descritas.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden realizarse en parte por al menos un controlador industrial y/o un ordenador usado junto con el equipo de procesamiento descrito a continuación. En una modalidad, el sistema de liofilización a granel 200 (Figura 2) incluye controladores 205A y 205B que controlan la apertura y el cierre de las válvulas 222, 236, 270, 336, 338 y 210, 310, 312, 314, 316, respectivamente. El equipo es controlado por un controlador lógico programable (PLC) que tiene lógica de operación para válvulas, motores, etc. Se proporciona una interfaz con el PLC a través de un ordenador personal (PC). La PC carga una receta o un programa definido por el usuario en el PLC para ejecutarlo. El PLC cargará en la PC los datos históricos de la ejecución para su almacenamiento. La PC también puede usarse para controlar manualmente los dispositivos, al operar pasos específicos como congelación, descongelación, vapor en su lugar, etc.

El PLC y la PC incluyen unidades centrales de procesamiento (CPU) y memoria, así como también interfaces de entrada/salida conectadas a la CPU a través de un bus. El PLC se conecta al equipo de procesamiento a través de las interfaces de entrada/salida para recibir datos de los sensores que monitorean varias condiciones del equipo, como temperatura, posición, velocidad, flujo, etc. El PLC también se conecta para operar dispositivos que forman parte del equipo.

La memoria puede incluir memoria de acceso aleatorio (RAM) y memoria de sólo lectura (ROM). La memoria también puede incluir medios extraíbles, como una unidad de disco, una unidad de cinta, etc., o sus combinaciones. La RAM puede funcionar como una memoria de datos que almacena 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, incluidos los pasos ejecutados en la CPU. El programa puede residir en la ROM y puede almacenarse en los medios extraíbles o en cualquier otro medio no volátil usable por ordenador en el PLC o la PC, como instrucciones legibles por ordenador almacenadas en el mismo para su ejecución por la CPU u otro procesador para realizar los métodos descritos en la presente descripción.

Un sistema de liofilización a granel 200 se muestra en la Figura 2. El sistema 200 incluye una fuente de producto fluido a granel 202, como un producto líquido, y un recipiente de producto 204 que tiene un depósito de producto 206. La fuente de producto 202 y el depósito de producto 206 se conectan por un pasaje de fluido o conducto 208 que proporciona comunicación de fluidos entre la fuente de producto 202 y el depósito de producto 206. El conducto 208 incluye una válvula 210 que controla un flujo de producto fluido 212, como un producto líquido, en el depósito de producto 206. El recipiente de producto 204 también incluye un primer sensor de presión 214 que mide la cabeza de presión estática del producto 212 formada cuando el producto 212 se introduce en el depósito del producto 206. El primer sensor de presión 214 puede ser un transductor de presión diferencial (DPT) que proporciona lecturas de

nivel de líquido del producto 212 en el depósito de producto 206 en base a un cambio en la presión del depósito en el depósito de producto 206. El depósito de producto 206 puede rellenarse parcial o completamente con producto 212 hasta que el primer sensor de presión 214 detecte un nivel de líquido predeterminado del producto 212 adecuado para operar una boquilla 230. Se entendió que pueden usarse otros dispositivos o sensores para determinar la cantidad o el nivel del producto 212 en el depósito de producto 206. El depósito de producto 206 también está en comunicación de fluidos con una fuente de fluido de ajuste estéril 216 tal como un gas nitrógeno (N_2) a través de un conducto de fluido 218 conectado entre la fuente de fluido 216 y el depósito de producto 206 para permitir la inyección de un fluido como un gas estéril 220 en el depósito de producto 206. El conducto de fluido 218 incluye la válvula 222 que controla el flujo de gas en el depósito de producto 206. Una salida 224 del conducto de fluido 218 se ubica de manera que el gas 220 se inyecta en una porción vacía 226 de un depósito de producto parcialmente lleno 206.

El sistema 200 también incluye un recipiente de congelación 228 que tiene al menos una boquilla sustancialmente vertical 230 (ver Figura 3A) que se extiende a través de una pared superior 232 del recipiente de congelación 228. El recipiente de congelación 228 y la boquilla 230 se ubican debajo del depósito de producto 206. Un conducto de fluido 234 que incluye la válvula 236 se conecta entre el depósito de producto 206 y un extremo de entrada 238 de la boquilla 230. Cuando se abre la válvula 236, el producto 212 fluye hacia abajo por gravedad desde el depósito de producto 206 a través de la válvula 236 y hacia el extremo de entrada de la boquilla 238. A continuación, el producto 212 se pulveriza desde un extremo de salida 240 de la boquilla 230 en forma de gotas sucesivas uniformes 242 que fluyen hacia abajo en una cámara de congelación 244 (ver Figura 3A) del recipiente de congelación 228 como se describirá. La boquilla puede fabricarse a partir de zafiro e incluye un actuador piezoeléctrico 235 configurado para producir gotas como las boquillas disponibles en Nisco Engineering AG, Zurich, Suiza.

Es importante controlar el tamaño de las gotas 242, por ejemplo, el diámetro de las gotas 242, cuando se pulveriza el producto 212. El tamaño de la gota depende de al menos tres parámetros operativos de la boquilla 230. Los parámetros incluyen una presión a la que se proporciona el producto 212 a la boquilla 230 (es decir, la presión de la boquilla) y una frecuencia y amplitud de la señal usada para energizar el actuador piezoeléctrico de la boquilla 230. Los inventores han determinado en la presente descripción que debe mantenerse una presión de boquilla constante predeterminada (es decir, una presión de punto de ajuste) para la boquilla 230 con el fin de generar una pluralidad de gotas sucesivas 242 con un tamaño sustancialmente uniforme deseado. Cada gota tiene un diámetro de aproximadamente 1 mm. La presión de la boquilla es detectada por un segundo sensor de presión 246 ubicado entre el depósito de producto 206 y la boquilla 230.

Durante la pulverización del producto 212, se consume el producto 212 en el depósito de producto 206 y el nivel de líquido del producto 212 en el depósito de producto 206 disminuye, al disminuir por lo tanto la presión de la boquilla por debajo de la presión del punto de ajuste. El gas estéril 220 de la fuente de fluido 216 se inyecta en el depósito de producto 206 a un caudal de gas adecuado. El gas 220 se lanza contra el producto 212, al aumentar por lo tanto la presión dentro del depósito de producto 206 y al proporcionar una presión de respaldo. El aumento de la presión compensa la disminución del nivel de líquido del producto 212 y, por lo tanto, mantiene la presión del punto de ajuste para la boquilla 230. El caudal de gas para el gas 220 inyectado en el depósito de producto 206 es controlado o modulado por la válvula 222 para proporcionar un aumento de presión adecuado dentro del depósito de producto 206 que alcanza la presión del punto de ajuste. El caudal de gas puede aumentarse según sea necesario con el fin de compensar nuevas disminuciones en el nivel de líquido del producto 212 y mantener la presión del punto de ajuste para la boquilla 230. Alternativamente, el caudal de gas puede disminuirse según sea necesario, para mantener la presión del punto de ajuste, con el fin de compensar los aumentos en el nivel de líquido del producto 212 que pueden ocurrir cuando el producto 212 se agrega al depósito de producto 206. Por lo tanto, el sensor de presión 246 proporciona información de retroalimentación usada para aumentar o disminuir el caudal de gas para el gas 220 inyectado en el depósito de producto 206. Además, puede usarse un material de amortiguación de vibraciones 237 para aislar la boquilla 230 de las vibraciones ambientales y/o las vibraciones generadas por los elementos de vibración 396, 398, 400, 402 (ver Figura 4) de modo que se mantenga una uniformidad de caída conveniente. El material de amortiguación de vibraciones 237 puede ser un material de amortiguación de vibraciones conocido o puede usarse un arreglo flexible, como una brida sanitaria flexible.

Con referencia a las Figuras 3A y 3B, se muestran vistas laterales y superiores, respectivamente, de un interior del recipiente de congelación 228. El recipiente de congelación 228 incluye una pared circunferencial interior 250 que define la cámara de congelación 244. El extremo de salida de la boquilla 240 se ubica en una porción superior de la cámara de congelación 244 y pulveriza el producto 212 en forma de gotas sucesivas uniformes 242 que fluyen hacia abajo a la cámara de congelación 244. El recipiente de congelación 228 también incluye una pared circunferencial exterior 252 que está separada de la pared interior 250 para formar una cavidad vacía 254 entre las paredes interiores 250 y exteriores 252 que tiene una forma sustancialmente anular. Se entiende que las paredes interiores 250 y exteriores 252 y la cavidad 254 pueden tener otras formas como ovaladas, arqueadas y otras. El recipiente de congelación 228 incluye además conductos de entrada de cavidad 260 y salida 262 que se extienden desde una porción inferior 264 y una porción superior 266 de la pared exterior 252, respectivamente, del recipiente de congelación 228. La entrada de la cavidad 260 conecta una fuente 268 de un fluido refrigerante como nitrógeno líquido (LN_2) a la cavidad 254 para proporcionar una comunicación de fluidos entre la fuente LN_2 268 y la cavidad 254. La entrada de la cavidad 260 incluye una válvula 270 (Figura 2) que controla un flujo de LN_2 272 en la cavidad

254. La salida de la cavidad 262 también está en comunicación de fluidos con la cavidad 254. Como se describirá, el LN₂ 272 se usa para eliminar el calor de una zona de congelación 280 en la cámara de congelación 274 con el fin de bajar la temperatura. En esta modalidad, el LN₂ 272 está en contacto directo con la pared interior 250 como el LN₂ 272 fluye a través de la cavidad 254 para eliminar el calor. El calor es absorbido por el LN₂ 272 al provocar la evaporación de una porción del LN₂ que fluye a través de la cavidad 254, lo que resulta en la descarga del flujo bifásico 285 que incluye N₂ y LN₂ (es decir, flujo combinado N₂/LN₂ 285) de la cavidad 254 a través de la salida de la cavidad 262. En una modalidad, la entrada de la cavidad 260 se ubica de manera que LN₂ entra en la cavidad 254 en una ubicación más baja que la ubicación desde la que el flujo combinado N₂/LN₂ 285 se descarga desde la cavidad 254 a través de la salida de la cavidad 262.

En uso, LN₂ 272 fluye desde el suministro LN₂ 268, a través de la entrada de la cavidad 260, la válvula 270, entra a una porción inferior de la cavidad 254, sube hacia arriba a través de la cavidad 254 y el flujo combinado N₂/LN₂ 285 se descarga desde una porción superior de la cavidad 254 a través de la salida de la cavidad 262. Por lo tanto, el LN₂ 272 se eleva a una altura H en la cavidad 254 correspondiente a la distancia vertical entre una porción inferior de la cavidad 274 de la entrada de la cavidad 260 y una porción inferior de salida 276 de la salida de la cavidad 262. Esto forma una cubierta LN₂ 278 que rodea una porción de la cámara de congelación 244. El LN₂ 272 dentro de la cavidad 254 reduce la temperatura de una porción correspondiente de la cámara de congelación 244 para formar una zona de congelación 280 con una temperatura de zona de congelación y una altura de zona de congelación que es igual a la altura H (es decir, la altura H de la zona de congelación 280). Como se describió anteriormente, el producto 212 se pulveriza desde el extremo de salida de la boquilla 240 en forma de gotas sucesivas uniformes 242 que fluyen hacia abajo a la cámara de congelación 244. La distancia que las gotas 242 recorren hacia abajo a través de la zona de congelación 280 (es decir, la altura H) proporciona una cantidad suficiente de tiempo para que las gotas 242 se congelen y para formar partículas del producto congelado 282 (es decir, partículas congeladas 282) cuando se exponen a la temperatura de la zona de congelación. En una modalidad, la temperatura de la zona de congelación 280 es de aproximadamente -150 a -185 grados C. En esta modalidad, una zona de congelación 280 que tiene una temperatura de zona de congelación suficiente para formar las partículas congeladas 282 se forma sin que se ubiquen en la cavidad 254 tubos, conductos, tuberías, deflectores, válvulas u otras estructuras o dispositivos que permitan o ayuden a formar la zona de congelación 280.

Un sensor de temperatura 283, como un detector de temperatura de resistencia (RTD), se ubica en la salida de la cavidad 262 y monitorea la temperatura del flujo combinado N₂/LN₂ 285 descargado de la salida de la cavidad 262 (es decir, la temperatura de descarga del flujo N₂/LN₂). La temperatura de descarga del flujo N₂/LN₂ es indicativa de la temperatura de la zona de congelación de la zona de congelación 280. De acuerdo con una modalidad de la invención, se determina una temperatura de punto de ajuste para la temperatura de descarga de flujo N₂/LN₂ que es indicativa de la temperatura de la zona de congelación. La temperatura de la zona de congelación puede ajustarse o regularse al aumentar o disminuir el flujo de LN₂ 272 a través de la cavidad 254. En particular, el aumento del flujo LN₂ elimina el calor adicional de la zona de congelación 280, al reducir por lo tanto la temperatura de la zona de congelación. Por el contrario, la disminución del flujo de LN₂ a través de la cavidad 254 elimina menos calor de la zona de congelación 280, al aumentar por lo tanto la temperatura de la zona de congelación. El caudal de LN₂ a través de la cavidad 254 puede ajustarse al controlar la válvula 270. El extremo de salida de la boquilla 240 se ubica a una distancia suficiente de la zona de congelación 280 para garantizar que la operación de la boquilla 230 no se vea afectada por la temperatura fría de la zona de congelación 280. En una modalidad, la boquilla 230 también puede incluir un elemento de calentamiento de boquilla 286, como un calentador eléctrico, para calentar la boquilla 230 y mantener la boquilla 230 a una temperatura de operación adecuada.

La altura H de la zona de congelación 280 se selecciona en base a la temperatura de congelación del producto que se pulveriza y el volumen de las gotas. Para acomodar los productos 212 que tienen diferentes temperaturas de congelación y volúmenes de gota, la altura H de la zona de congelación 280 puede aumentarse o disminuirse al mover la entrada de la cavidad 260 o la salida de la cavidad 262, o al mover tanto la entrada de la cavidad 260 como la salida de la cavidad 262, con relación a la pared exterior 252. En una modalidad, la entrada de la cavidad 260 puede moverse verticalmente hacia arriba con relación a la pared exterior 252 para disminuir la altura H de la zona de congelación 280. En particular, el movimiento de la entrada de la cavidad 260 hacia arriba para disminuir la altura H permite que la congelación de las gotas 242 se produzca más cerca del extremo de salida de la boquilla 240 de lo que ocurriría al mover la salida de la cavidad 262 hacia abajo para disminuir la altura H. La pared exterior 252 puede incluir más de un punto de acoplamiento para unir la entrada de la cavidad 260 o la salida de la cavidad 262, o ambas, en diferentes posiciones verticales en la pared exterior 252 con el fin de mover la entrada de la cavidad 260 o la salida de la cavidad 262, o ambas, para cambiar la altura H. Alternativamente, puede usarse un punto de acoplamiento móvil verticalmente para la conexión a la entrada de la cavidad 260 o a la salida de la cavidad 262, o ambos, para cambiar la altura H.

Después de que las partículas congeladas 282 pasen a través de la zona de congelación 280, las partículas congeladas 282 fluyen hacia abajo a través de una salida de la cámara de congelación 288 definida por la pared interior 250. Un elemento de embudo 290 se une al recipiente de congelación 228. El elemento de embudo 290 incluye un pasaje interno 292 que disminuye de tamaño desde una entrada de embudo 294 a una salida de embudo 296 para formar un pasaje cónico 292. Las partículas congeladas 282 de la salida de la cámara de congelación 288

entran en la entrada del embudo 294, son guiadas hacia abajo por el pasaje cónico 292 y descargadas desde la salida del embudo 296.

El sistema 200 incluye además un recipiente intermedio superior 298 con una cámara intermedia superior 300, un recipiente de liofilización 302 con una cámara de liofilización 304 (ver Figura 4) y un recipiente intermedio inferior 306 con una cámara intermedia inferior 308. El recipiente de liofilización 302 se ubica debajo del recipiente intermedio superior 298 y el recipiente intermedio inferior 306 se ubica debajo del recipiente de liofilización 302. Las válvulas 310 y 312 se conectan entre el elemento de embudo 290 y el recipiente intermedio superior 298 y entre el recipiente intermedio superior 298 y el recipiente de liofilización 302, respectivamente. Las válvulas 314 y 316 se conectan entre el recipiente de liofilización 302 y la cámara intermedia inferior 308 y la cámara intermedia inferior 308 y un recipiente de recolección de productos secos 318, respectivamente. En una modalidad, las válvulas 310, 312, 314 y 316 pueden ser válvulas de mariposa divididas.

Además, el sistema 200 incluye una primera bomba de vacío 320 que está en comunicación de fluidos con las primeras 322 unidades de condensación y segundas 324 conocidas a través de las primeras 326 y segundas 328 líneas de vacío conectadas entre la primera bomba de vacío 320 y las primeras 322 y segundas 324 unidades condensadoras, respectivamente. Una línea de vacío de la cámara de secado 304 que se extiende desde la cámara de secado 304 se conecta entre las primeras 332 y segundas 334 líneas de vacío de condensación que se extienden desde las primeras 322 y segundas 324 unidades condensadoras, respectivamente. Las primeras líneas de vacío de condensación 332 y segunda 334 incluyen las válvulas 336 y 338, respectivamente. La cámara de secado 304 está en comunicación de fluidos con la primera bomba de vacío 320 y la primera unidad de condensación 322 cuando se abre la válvula 336. Alternativamente, la cámara de secado 304 está en comunicación de fluidos con la primera bomba de vacío 320 y la segunda unidad de condensación 324 cuando se abre la válvula 338. Cuando se abre la válvula 336 y se cierran las válvulas 338, 312, 314, la cámara de secado 304 es evacuada por la primera bomba de vacío 320 a una primera presión de vacío. Alternativamente, la cámara de secado 304 se evacua a la primera presión de vacío cuando se abre la válvula 338 y se cierran las válvulas 336, 312, 314. La cámara intermedia superior 300 está en comunicación de fluidos con una segunda bomba de vacío 340 a través de una segunda línea de vacío 342 conectada entre la cámara intermedia superior 300 y la segunda bomba de vacío 340.

Durante la operación del sistema 200, la cámara de congelación 244 y el pasaje cónico 292 se mantienen a una presión atmosférica aproximada. La válvula 310 se cierra durante la generación de un lote de partículas congeladas 282 en el recipiente de congelación 228. Una vez que se completa el lote, la válvula 310 se abre, por lo tanto provoca que las partículas congeladas 282 fluyan hacia abajo por gravedad desde la salida del embudo 296 a través de la válvula 310 y hacia la cámara intermedia superior 300. Una vez que las partículas congeladas 282 del elemento de embudo 290 se transfieren a la cámara intermedia superior 300, la válvula 310 se cierra. Con la válvula 312 también cerrada, la segunda bomba de vacío 340 evacua la cámara intermedia superior 300 a una presión de vacío sustancialmente similar a la presión de vacío en la cámara de secado 304 (es decir, la primera presión de vacío). Una vez que se alcanza la primera presión de vacío, la válvula 312 se abre para permitir que las partículas congeladas 282 fluyan hacia abajo por gravedad desde la cámara intermedia superior 300 a través de la válvula 312 y hacia la cámara de secado 304. Una vez que las partículas congeladas 282 de la cámara intermedia superior 300 se transfieren a la cámara de secado 304, la válvula 312 se cierra. La cámara intermedia superior 300 se devuelve a una presión atmosférica aproximada en preparación para el siguiente lote de partículas congeladas 282. El elemento de embudo 290, la válvula 310, el recipiente intermedio superior 298 y la válvula 312 pueden incluir al menos un elemento refrigerante, como una cubierta de refrigeración de aceite de silicona, que enfría el elemento de embudo 290, la válvula 310, el recipiente intermedio superior 298 y la válvula 312 a una temperatura que inhibe la descongelación de las partículas congeladas 282 que entran en contacto con las paredes y otras superficies del elemento de embudo 290, válvula 310, recipiente intermedio superior 298 y válvula 312.

Con referencia a la Figura 4, se muestra una vista interior del recipiente de liofilización 302 y la cámara de secado 304. La cámara de secado 304 incluye las primeras 344 y segundas 346 paredes laterales, una pared inferior 345 y una pared superior 355 que incluye una entrada de cámara de secado 348 que recibe las partículas congeladas 282 de la válvula 312 como se describió anteriormente. La cámara de secado 304 también incluye un puerto de vacío 350 en la pared superior 355 que está en comunicación de fluidos con la línea de vacío de la cámara de secado 330. Durante el funcionamiento del sistema 200, la cámara de secado 304 se evacua por la primera bomba de vacío 320 a la primera presión de vacío a través del puerto de vacío 350. La cámara de secado 304 incluye además una pluralidad de estantes inclinados 352 que reciben las partículas congeladas 282. Los estantes 352 se disponen verticalmente en la cámara de secado 304 para proporcionar estantes superiores e inferiores y una pluralidad de estantes entre los estantes superiores e inferiores. Cada estante 352 está inclinado e incluye una primera porción de extremo 354 y una segunda porción de extremo 356 opuesta a la primera porción de extremo 354. Como se describirá, los estantes 352 calientan las partículas congeladas 282 para promover la sublimación de las partículas congeladas 282. Además, los estantes 352 vibran simultáneamente en una dirección horizontal 412 para provocar que las partículas congeladas 282 se desplacen en el estante entre sí. Esto reorganiza continuamente las partículas congeladas 282 en los estantes 352 para permitir un calentamiento sustancialmente uniforme de las partículas congeladas 282 e inhibir la aglomeración del producto. Además, la vibración en la dirección horizontal 412 provoca que las partículas congeladas 282 se muevan o avancen con relación a un estante asociado y caigan hacia abajo de

un estante a otro debido a la gravedad para finalmente formar el producto liofilizado 284 en forma de polvo que se descarga a través de una salida de la cámara de secado 248 ubicada en la pared inferior 345 de la cámara de secado 304.

5 En una modalidad, la cámara de secado 304 puede incluir los estantes primeros 358, segundos 360, terceros 362, cuartos 364, quintos 366, sextos 368, séptimos 370 y octavos 372. Se entiende que pueden usarse estantes adicionales o menos 352. Al menos un miembro de conexión (374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388) se une entre pares de estantes. En una modalidad, los primeros 374 y segundos 376 miembros de conexión se unen entre los primeros 358 y terceros 362 estantes, el tercero 378 y el cuarto 380 miembros de conexión se unen entre el
10 segundo 360 y cuarto 364 estantes, el quinto 382 y sexto 384 miembros de conexión se unen entre el quinto 366 y séptimo 370 estantes y el séptimo 386 y octavo 388 miembros de conexión se unen entre el sexto 368 y el octavo 372 estantes. En una modalidad, los miembros de conexión 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388 pueden orientarse en una dirección sustancialmente vertical.

15 La primera porción de extremo 354 del primer estante 358 se coloca debajo de la entrada de la cámara de secado 348 de manera que las partículas congeladas 282 de la entrada de la cámara de secado 348 fluyan hacia abajo, o caigan, por gravedad sobre la primera porción de extremo 354 del primer estante 358. El primer estante 358 se orienta con relación a un eje horizontal 390 del recipiente de liofilización 302 de manera que la primera porción de extremo 354 del primer estante 358 es más alta que la segunda porción de extremo 356 para formar una pendiente descendente en una primera dirección 392. El segundo estante 360 se ubica debajo del primer estante 358 de
20 manera que la segunda porción de extremo 356 del segundo estante 360 es más alta que la primera porción de extremo 354 del segundo estante 360 para formar una pendiente descendente en una segunda dirección 394 opuesta a la primera dirección 392. El tercer estante 362 (ubicado debajo del segundo estante 360) y el quinto 366 y el séptimo 370 estantes se inclinan hacia abajo en la primera dirección 392. Los estantes cuarto 364, sexto 368 y octavo 372 se inclinan hacia abajo en la segunda dirección 394 y se ubican debajo de los estantes tercero 362, quinto 366 y séptimo 370, respectivamente. Los estantes primero 358, segundo 360, tercero 362, cuarto 364, quinto 366, sexto 368, séptimo 370 y octavo 372 se disponen de manera que la pendiente descendente entre estantes sucesivos alterna entre la primera 392 y la segunda 394 direcciones. En una modalidad, cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 puede orientarse en un ángulo de aproximadamente 5 grados con relación al eje horizontal 390. Se entiende que pueden usarse otros ángulos. Además, al menos un estante puede tener un ángulo diferente con relación a otros estantes.

La segunda porción de extremo 356 de los estantes segundo 360, cuarto 364, sexto 368 y octavo 372 se extiende más allá de la segunda porción de extremo 356 de un estante inmediatamente anterior, es decir, los estantes
35 primero 358, tercero 362, quinto 366 y séptimo 370, respectivamente, en una dirección sustancialmente horizontal 412 de manera que las partículas congeladas 282 que caen por gravedad desde la segunda porción de extremo 356 de los estantes primero 358, tercero 362, quinto 366 y séptimo 370 son recibidas por la segunda porción de extremo 356 de los estantes segundo 360, cuarto 364, sexto 368 y octavo 372, respectivamente. Además, la primera porción de extremo 354 de los estantes tercero 362, quinto 366 y séptimo 370 se extiende más allá de la primera porción de extremo 354 de un estante inmediatamente anterior, es decir, los estantes segundo 360, cuarto 364 y sexto 368, respectivamente, en una dirección sustancialmente horizontal 412 de manera que las partículas congeladas 282 que caen por gravedad desde la primera porción extrema 354 de los estantes segundo 360, cuarto 364 y sexto 368 son recibidas por la primera porción extrema 354 de los estantes tercero 362, quinto 366 y séptimo 370, respectivamente.

45 Los miembros de conexión primero 374, tercero 382, cuarto 380 y octavo 388 se unen o conectan a los elementos de vibración primero 396, segundo 398, tercero 400 y cuarto 402, respectivamente, ubicados fuera del recipiente de liofilización 228 por los ejes de transmisión primero 404, segundo 406, tercero 408 y cuarto 410, respectivamente, que se extienden a través de las paredes laterales primera 344 y segunda 346. Puede usarse un arreglo de fuelle para cubrir sustancialmente cada uno de los ejes de transmisión 404, 406, 408, 410. La ubicación de los elementos de vibración 396, 398, 400, 402 fuera del recipiente de liofilización 228 y el uso de un arreglo de fuelle respectivo para cada eje de transmisión 404, 406, 408, 410 mantiene un ambiente aséptico dentro de la cámara de secado 304. Cuando se activan, los elementos de vibración primero 396, segundo 398, tercero 400 y cuarto 402 provoca que los ejes de transmisión primero 404, segundo 406, tercero 408 y cuarto 410, respectivamente, vibren en la dirección
55 horizontal 412, lo que a su vez provoca que los estantes primero 358 y tercero 362, quinto 366 y séptimo 370, segundo 360 y cuarto 364, y sexto 368 y octavo 372, respectivamente, para vibrar en la dirección horizontal 412. En una modalidad, los elementos de vibración 396, 398, 400, 402 pueden ser conocidos accionamientos electromagnéticos, neumáticos, hidráulicos o electrónicos o sus combinaciones. Alternativamente, un elemento de vibración puede conectarse directamente a cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372. Por lo tanto, cada estante de un par adjunto de estantes 358 y 362, 360 y 364, 366 y 370, 368 y 372 está inclinado en la misma dirección y los pares de estantes 360 y 364, 366 y 370 están respectivamente por encima y por debajo de un estante inclinado en una dirección diferente. Cada estante de un par adjunto 358 y 362, 360 y 364, 366 y 370, 368 y 372 es vibrado por un solo elemento de vibración 396, 398, 400, 402, respectivamente.

65 Cuando los estantes 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 son vibrados horizontalmente por los elementos de vibración 396, 398, 400, 402, la orientación inclinada hacia abajo de cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370,

372 en las direcciones primera 392 y segunda 394 ayuda a mover las partículas congeladas 282 y/o el producto liofilizado 284 desde el primer estante 358 al octavo estante 372 en orden secuencial. El producto liofilizado 284 se deposita desde el octavo estante 372 hasta la salida de la cámara de secado 248. Con referencia a la Figura 5, se muestra un camino ilustrativo 414 de una partícula congelada 282 con relación al segundo estante 360. La vibración del segundo estante 360 en la dirección horizontal 412 provoca que las partículas congeladas 282 sean arrojadas o levantadas por encima de una superficie 416 del segundo estante 360. La vibración horizontal del segundo estante 360, en combinación con la orientación inclinada del segundo estante 360, avanza la partícula congelada 282 en la segunda dirección 394 con relación al segundo estante 360 desde la segunda porción de extremo 356 hasta la primera porción de extremo 354.

Volviendo a la Figura 4, ahora se describirá el movimiento de las partículas congeladas 282 desde el primer estante 358 hasta el octavo estante 372. Se entiende que las partículas congeladas 282 pueden formar un producto liofilizado 284 antes de llegar al octavo estante 372. La siguiente descripción del movimiento de partículas congeladas también se aplica al movimiento del producto liofilizado 284. Durante la vibración, las partículas congeladas 282 se mueven del primer estante 358 al octavo estante 372 en orden secuencial. En particular, las partículas congeladas 282 recibidas en la primera porción de extremo 354 del primer estante 358 de la entrada de la cámara de secado 348 avanzan en la primera dirección 392 hacia la segunda porción de extremo 356 y subsecuentemente caen por gravedad desde la segunda porción de extremo 356 sobre la segunda porción de extremo 356 del segundo estante 360. Las partículas congeladas 282 luego avanzan en la segunda dirección 394 hacia la primera porción de extremo 354 del segundo estante 360 y subsecuentemente caen por gravedad desde la primera porción de extremo 354 a la primera porción de extremo 354 del tercer estante 362.

El movimiento de las partículas congeladas 282 con respecto a los restantes estantes 362, 364, 366, 368, 370 y 372 corresponde al movimiento de los primeros 358 y segundos 360 estantes. Con respecto a los estantes tercero 362 y cuarto 364, las partículas congeladas 282 avanzan en la primera dirección 392 con relación al tercer estante 362 hacia la segunda porción de extremo 356, caen por gravedad sobre la segunda porción de extremo 356 del cuarto estante 364, avanzan en la segunda dirección 394 en el cuarto estante 364 hacia la primera porción de extremo 354, y cae por gravedad sobre la primera porción de extremo 354 del quinto estante 366. Con respecto a los estantes quinto 366 y sexto 368, las partículas congeladas 282 avanzan en la primera dirección 392 con relación al quinto estante 366 hacia la segunda porción de extremo 356, caen por gravedad sobre la segunda porción de extremo 356 del sexto estante 368, avanzan en la segunda dirección 394 en el sexto estante 368 hacia la primera porción de extremo 354, y cae por gravedad sobre la primera porción de extremo 354 del séptimo estante 370. Con respecto a los estantes séptimo 370 y octavo 372, las partículas congeladas 282 avanzan en la primera dirección 392 con relación al séptimo estante 370 hacia la segunda porción de extremo 356, caen por gravedad sobre la segunda porción de extremo 356 del octavo estante 372, avanzan en la segunda dirección 394 en el octavo estante 372 hacia la primera porción de extremo 354 y cae por gravedad sobre la válvula 314.

Mientras que la cámara de secado 304 está al vacío como se describió anteriormente, cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 se calienta simultáneamente para calentar las partículas congeladas 282 y promover la sublimación de las partículas congeladas 282 a medida que se vibran y caen hacia abajo de un estante a otro. En una modalidad, cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 se conecta a una fuente de fluido de transferencia de calor 418 mediante una manguera flexible o conducto 420 que proporciona comunicación de fluidos entre una fuente de fluido de transferencia de calor asociada 418 y estante asociado 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372. Cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 recibe fluido de transferencia de calor de una fuente de fluido de transferencia de calor asociada 418 a través de un conducto de fluido de transferencia de calor asociado 420. Cada conducto 420 puede incluir las primeras secciones de conducto sustancialmente verticales 422 y segunda 424 que tienen los primeros extremos de conexión 426 y segundo 428 unidos a una fuente de fluido de transferencia de calor asociada 418 y un estante asociado 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, respectivamente. Una sección de conducto curvo 430 se ubica entre la primera 422 y la segunda 424 secciones de conducto vertical para formar un conducto sustancialmente en forma de U 420. Cada conducto 420 se orienta en línea con la dirección de vibración de un estante asociado (es decir, la dirección horizontal 412) de manera que la forma de U de cada conducto 420 proporciona una longitud adicional para acomodar el desplazamiento horizontal de un estante asociado 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 durante la vibración.

El fluido de transferencia de calor recibido por un estante respectivo 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 agrega calor de manera que la temperatura de cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 aumenta progresivamente desde el primer estante 358 hasta el octavo estante 372. Por ejemplo, el primer estante 358 puede mantenerse a -40 grados y la temperatura de cada estante sucesivo puede aumentar en 10 grados C, por ejemplo. Por lo tanto, las partículas congeladas 282 se exponen a temperaturas progresivamente más altas en cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 para promover la sublimación de las partículas congeladas 282 a medida que las partículas congeladas 282 vibran y se mueven hacia abajo de un estante a otro. Esto forma el producto liofilizado 284 en forma de polvo que finalmente cae por gravedad desde la primera porción de extremo 354 del octavo estante 372 hacia la válvula 314. Alternativamente, cada estante 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372 puede calentarse mediante un calentador eléctrico, una fuente de energía electromagnética u otro elemento de calentamiento conocido.

A medida que el líquido congelado en el producto 212 se sublima, el vapor se extrae de la cámara de secado 304 mediante la primera bomba de vacío 320 a través de la línea de vacío de la cámara de secado 330 y se recolecta en la primera unidad de condensación 322 cuando se abre la válvula 336. Las superficies de condensación enfriadas en las primeras 322 y segundas 324 unidades de condensación recolectan el vapor. En el caso del vapor de agua, el vapor se condensa como hielo en las superficies de condensación. Por ejemplo, una superficie de condensación puede incluir una bobina de condensación mantenida 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 que provoca el vapor de agua se condense como hielo en las bobinas.

Cuando se alcanza una capacidad de hielo de la primera unidad de condensación 322, la válvula 336 se cierra y la válvula 338 se abre para permitir que el vapor se recolecta en la segunda unidad de condensación 324. El hielo condensado se elimina simultáneamente de la primera unidad de condensación 322 para que la primera unidad de condensación 322 pueda usarse nuevamente para recolectar vapor cuando la segunda unidad de condensación 324 alcance su capacidad de hielo. Cuando la primera unidad de condensación 322 vuelve a alcanzar su capacidad, se repite el proceso descrito anteriormente de cambiar a la segunda unidad de condensación 324 para recolectar vapor, mientras se elimina simultáneamente el hielo de la primera unidad de condensación 322. La primera unidad de condensación 322 o la segunda 324 pueden usarse para recolectar vapor mientras se elimina el hielo de la unidad de condensación que no se está usando (es decir, por ejemplo, el vapor se recolecta en la primera unidad de condensación 322 mientras que el hielo se elimina simultáneamente de la segunda unidad de condensación 324 o la segunda unidad de condensación 324 se usa para recolectar vapor mientras que el hielo se elimina simultáneamente de la primera unidad de condensación 322) para permitir la operación continua del sistema 200. En una modalidad, pueden usarse más de dos unidades de condensación para recolectar el vapor.

La cámara de secado 304 también incluye una placa deflectora 432 ubicada entre el puerto de vacío 350 y el primer estante 358. La placa deflectora 432 puede orientarse en una orientación similar a la del primer estante 358. Como se describió anteriormente, la vibración de los estantes provoca que las partículas congeladas 282 sean arrojadas o levantadas sobre una superficie de un estante respectivo. La placa deflectora 432 sirve para impedir que las partículas congeladas 282 sean arrastradas indeseablemente al puerto de vacío 350 por la primera bomba de vacío 320. La placa deflectora 432 se mantiene suficientemente fría mediante un elemento refrigerante, como una cubierta de refrigeración de aceite de silicona, para inhibir la descongelación de cualquier partícula congelada 282 que entre en contacto con la placa deflectora 432. Además, la placa deflectora 432 aísla las partículas congeladas 282 de las áreas más cálidas de la cámara de secado 304.

Volviendo a la Figura 3, la cámara intermedia inferior 308 está en comunicación de fluidos con la segunda bomba de vacío 340 a través de una tercera línea de vacío 434 conectada entre la cámara intermedia inferior 308 y la segunda bomba de vacío 340. Cuando las válvulas 314 y 316 están cerradas, la segunda bomba de vacío 340 evacua la cámara intermedia inferior 308 a la primera presión de vacío. Una vez que se recibe un lote de producto liofilizado 284 del octavo estante 372 como se describió anteriormente, se abre la válvula 314, lo que provoca que el producto liofilizado 284 fluya hacia abajo por gravedad hacia la cámara intermedia inferior 308. Una vez que el lote de producto liofilizado 284 se transfiere a la cámara intermedia inferior 308, la válvula 314 se cierra y la cámara intermedia inferior 308 se devuelve a una presión atmosférica aproximada. A continuación, se abre la válvula 316 para permitir la descarga del producto liofilizado 284 por gravedad en el recipiente de recolección de productos secos 318, como un recipiente estéril de acero inoxidable. El producto liofilizado 284 puede usarse luego para llenar recipientes como viales, jeringas, etc. para el envío. Alternativamente, el producto liofilizado 284 puede depositarse en un alimentador de tolva que sirve como alimentador para llenar directamente el producto liofilizado 284 en los viales, jeringas, etc. sin usar un recipiente de recolección 318. Además, la cámara intermedia inferior 308 se evacua a la primera presión de vacío en preparación para recibir un siguiente lote de producto liofilizado 284.

Con referencia a las Figuras 6A y 6B, un método 436 para formar un producto liofilizado 284. En el paso 438, el producto fluido 212 se pulveriza en una cámara de congelación 244 que está a una presión atmosférica aproximada para formar partículas congeladas 282. En el paso 440, las partículas congeladas 282 se transfieren a una cámara intermedia superior 300 que está a una presión atmosférica aproximada. En el paso 442, la cámara intermedia superior 300 se evacua a una primera presión de vacío. En el paso 444, las partículas congeladas 282 se transfieren de la cámara intermedia superior 300 a una cámara de secado 304 que también se evacua a la primera presión de vacío. Una vez que las partículas congeladas 282 se transfieren a la cámara de secado 304, la cámara intermedia superior 300 se devuelve a la presión atmosférica aproximada en preparación para recibir un siguiente lote de partículas congeladas 282 en el paso 446. El método 436 también incluye proporcionar estantes inclinados 352 en la cámara de secado 304 que reciben las partículas congeladas 282 en el paso 448. En el paso 450, los estantes 352 vibran para desplazar las partículas congeladas 282 para permitir un calentamiento uniforme de las partículas congeladas 282 y el avance de las partículas congeladas 282 desde un estante superior 358 hasta un estante inferior 372. Simultáneamente con la vibración, las partículas congeladas 282 se calientan para provocar la sublimación del líquido congelado para producir un vapor y formar un producto liofilizado 284 en forma de polvo en el paso 452. En el paso 454, se proporcionan al menos dos unidades de condensación 322, 324 en las que se usa una unidad de condensación para recolectar vapor mientras que se elimina simultáneamente el hielo de otra unidad de condensación que ha alcanzado la capacidad de hielo para permitir el funcionamiento continuo del sistema 200. El producto liofilizado 284 se transfiere entonces de la cámara de secado 304 a una cámara intermedia inferior 308

5 evacuadas a la primera presión de vacío en el paso 456. La cámara intermedia inferior 308 vuelve a la presión atmosférica aproximada en el paso 458. El producto liofilizado 284 se transfiere entonces de la cámara intermedia inferior 308 a un recipiente de recolección de productos secos o alimentador de tolva 318 en el paso 460. En el paso 462, la cámara intermedia inferior 308 se evacua a la primera presión de vacío en preparación para recibir un siguiente lote de producto liofilizado 284.

10 Por lo tanto, el sistema de liofilización 200 permite un proceso continuo de liofilización. Además, el producto liofilizado 284 se fabrica sin usar secadores de bandejas en los que el producto a granel se carga manualmente en bandejas, se liofiliza y luego se elimina manualmente de las bandejas. El producto liofilizado 284 no requiere molienda para lograr un tamaño de polvo adecuado y uniformidad. Además, los aspectos de la invención proporcionan una técnica mejorada para procesar cantidades a granel de materiales asépticos en un ambiente controlado y aséptico.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente de congelación (228) para un sistema de liofilización (200) que forma productos liofilizados (284) en polvo, que comprende:

una pared circunferencial interior (250) que define una cámara de congelación (244);
 una pared superior (232) que incluye al menos una boquilla (230) con un extremo de salida de boquilla (240) que pulveriza gotas de producto fluido (242) que fluyen hacia abajo a la cámara de congelación;
 una pared circunferencial exterior (252) separada de la pared circunferencial interior para formar una cavidad (254) entre las paredes interior y exterior en la que un extremo inferior de la pared interior define una salida de la cámara de congelación (288);
 una salida de la cavidad (262) que se extiende desde la pared exterior, en donde la salida de la cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad;
 una entrada de la cavidad (260) que se extiende desde una ubicación en la pared exterior que es más baja que una ubicación de la salida de la cavidad, en donde la entrada de la cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad y en donde un fluido refrigerante (268) entra a la cavidad a través de la entrada de la cavidad y fluye a través de la cavidad a un primer caudal y se descarga de la cavidad a través de la salida de la cavidad para formar una zona de congelación (280) que tiene una temperatura de zona de congelación entre la entrada de la cavidad y la salida de la cavidad en donde las gotas de producto fluido se congelan en la zona de congelación y forman partículas de producto congelado (282) que salen de la salida de la cámara de congelación; el recipiente de congelación se caracteriza porque comprende además:
 un sensor de temperatura (283) que detecta una temperatura de salida del fluido refrigerante descargado en la salida de la cavidad, en donde la temperatura de salida es indicativa de la temperatura de la zona de congelación y en donde el recipiente de congelación se configura para ajustar el primer caudal del fluido refrigerante para aumentar o disminuir la temperatura de la zona de congelación para obtener una temperatura de punto de ajuste detectada por el sensor de temperatura para mantener una temperatura de zona de congelación adecuada para formar el congelado partículas del producto.

2. El recipiente de congelación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la boquilla incluye un elemento de calentamiento de boquilla (286) para calentar la boquilla y mantener la boquilla a una temperatura de operación adecuada.

3. El recipiente de congelación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde se selecciona una altura (H) de la zona de congelación en base a la temperatura de congelación del producto fluido que se pulveriza por la boquilla y un volumen de las gotas.

4. El recipiente de congelación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la salida de la cavidad puede moverse verticalmente en la pared exterior para cambiar el tamaño de la zona de congelación y acomodar una pluralidad de productos fluidos, cada uno con diferentes temperaturas de congelación.

5. El recipiente de congelación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cavidad tiene una forma sustancialmente anular.

6. El recipiente de congelación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fluido refrigerante está en contacto directo con la pared interior a medida que el fluido refrigerante fluye a través de la cavidad para formar la zona de congelación.

7. El recipiente de congelación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la boquilla se opera a una presión de boquilla de punto de ajuste mantenido mediante la inyección de un fluido de ajuste (220) en un depósito de producto (206) que tiene un nivel de líquido definido por el producto fluido adecuado para operar la boquilla en donde el caudal del fluido se ajusta para aumentar la presión dentro del depósito del producto para proporcionar una presión de respaldo que compense los cambios en el nivel de líquido que ocurren durante la operación de la boquilla.

8. El recipiente de congelación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al aumentar el primer caudal del fluido refrigerante se elimina el calor adicional de la zona de congelación para reducir la temperatura de la zona de congelación y al disminuir el primer caudal del fluido refrigerante se elimina menos calor de la zona de congelación para aumentar la temperatura de la zona de congelación.

9. Un método de formación de partículas de productos congelados (282) usado para formar productos liofilizados (284), que comprende:

proporcionar una pared circunferencial interior (250) que define una cámara de congelación (244);
 proporcionar una pared superior (232) que incluye al menos una boquilla (230) con un extremo de salida de boquilla (240) que pulveriza gotas de producto fluido (242) que fluyen hacia abajo a la cámara de congelación;

- proporcionar una pared circunferencial exterior (252) separada de la pared circunferencial interior en donde un extremo inferior de la pared interior define una salida de la cámara de congelación (288); proporcionar una cavidad (254) entre las paredes interior y exterior;
- 5 proporcionar una salida de la cavidad (262) que se extiende desde la pared exterior, en donde la salida de la cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad;
- proporcionar una entrada de la cavidad (260) que se extiende desde una ubicación en la pared exterior que es más baja que una ubicación de la salida de la cavidad, en donde la entrada de la cavidad está en comunicación de fluidos con la cavidad;
- 10 suministrar un fluido refrigerante (268) que entra en la cavidad a través de la entrada de la cavidad y fluye a través de la cavidad a un primer caudal y se descarga de la cavidad a través de la salida de la cavidad para formar una zona de congelación (280) que tiene una temperatura de zona de congelación entre la entrada de la cavidad y la salida de la cavidad en donde las gotas de producto fluido se congelan en la zona de congelación y forman partículas de producto congelado (282) que salen de la salida de la cámara de congelación;
- 15 proporcionar un sensor de temperatura (283) que detecte una temperatura de salida del fluido refrigerante descargado en la salida de la cavidad, en donde la temperatura de salida es indicativa de la temperatura de la zona de congelación; y
- ajustar el primer caudal del fluido refrigerante para aumentar o disminuir la temperatura de la zona de congelación para obtener una temperatura de punto de ajuste detectado por el sensor de temperatura para mantener una temperatura de la zona de congelación adecuada para formar las partículas del producto congelado.
- 20
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, que proporciona además un elemento de calentamiento de boquilla (286) para que la boquilla caliente la boquilla y mantenga la boquilla a una temperatura de operación adecuada.
- 25 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que incluye además mover verticalmente la salida de la cavidad en la pared exterior para cambiar el tamaño de la zona de congelación y acomodar una pluralidad de productos fluidos, cada uno con diferentes temperaturas de congelación.
- 30 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores-9-11, en donde la cavidad tiene una forma sustancialmente anular.
13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9-12, en donde el fluido refrigerante está en contacto directo con la pared interior a medida que el fluido refrigerante fluye a través de la cavidad para formar la zona de congelación.
- 35 14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9-13, que incluye además la operación de la boquilla a una presión de boquilla de punto de ajuste mantenida al inyectar un fluido de ajuste (220) en un depósito de producto (206) que tiene un nivel de líquido definido por el producto fluido adecuado para operar la boquilla en donde el caudal del fluido se ajusta para aumentar la presión dentro del depósito de producto para proporcionar una presión de respaldo que compense los cambios en el nivel de líquido que ocurren durante la
- 40 operación de la boquilla.

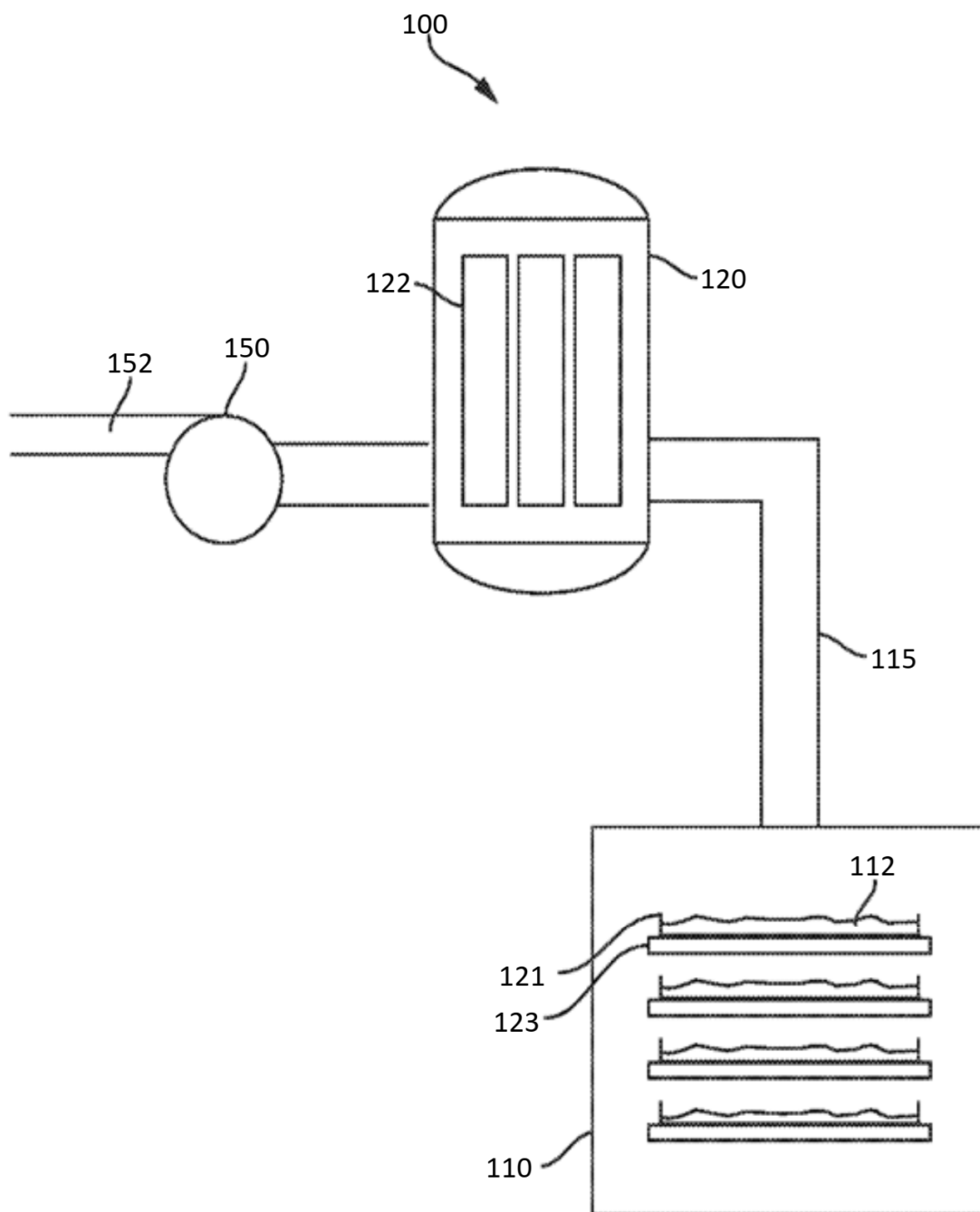


FIGURA 1
TÉCNICA ANTERIOR

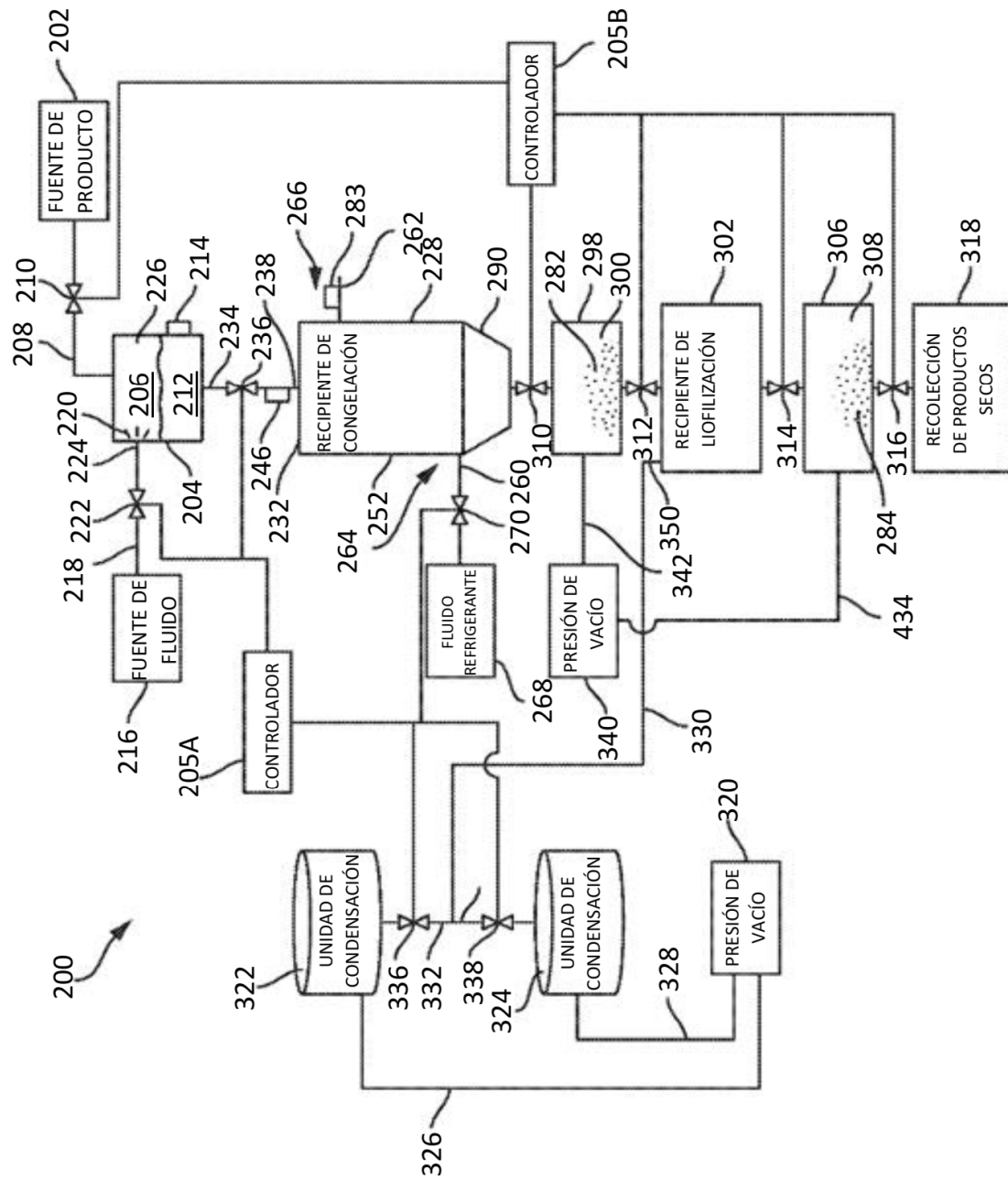


FIGURA 2

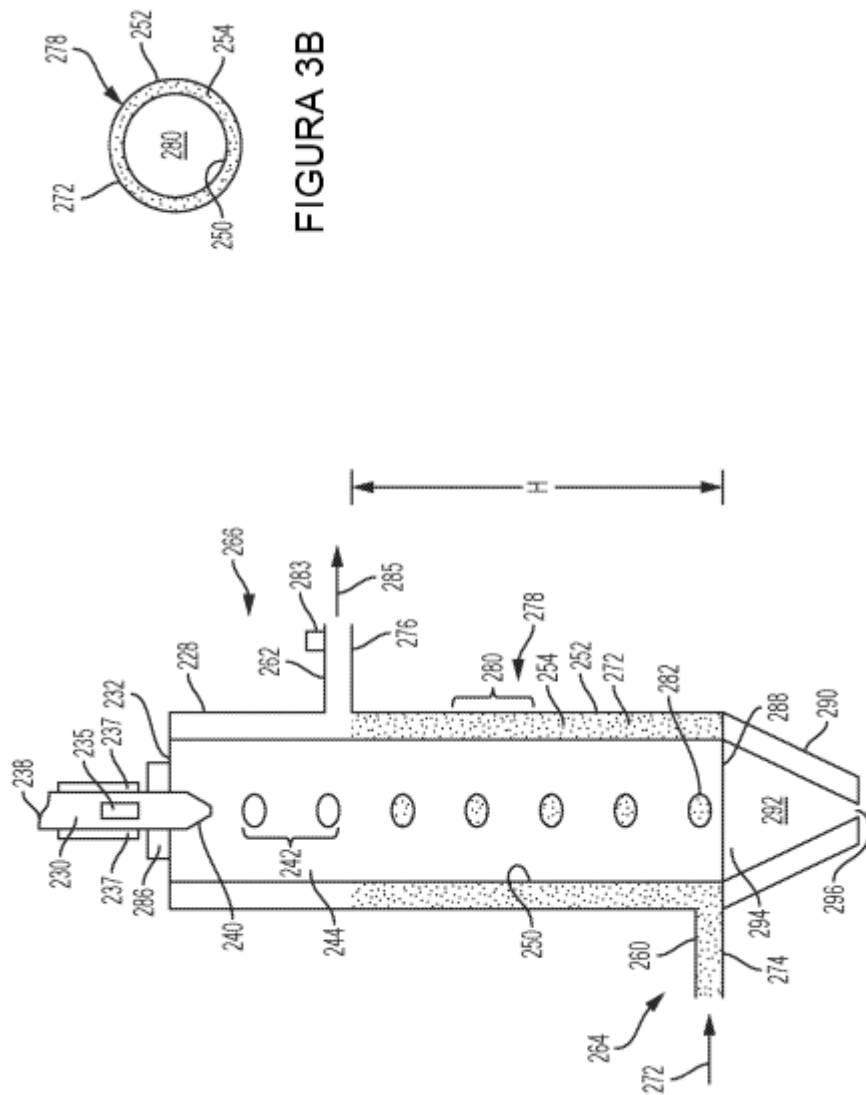


FIGURA 3A

FIGURA 3B

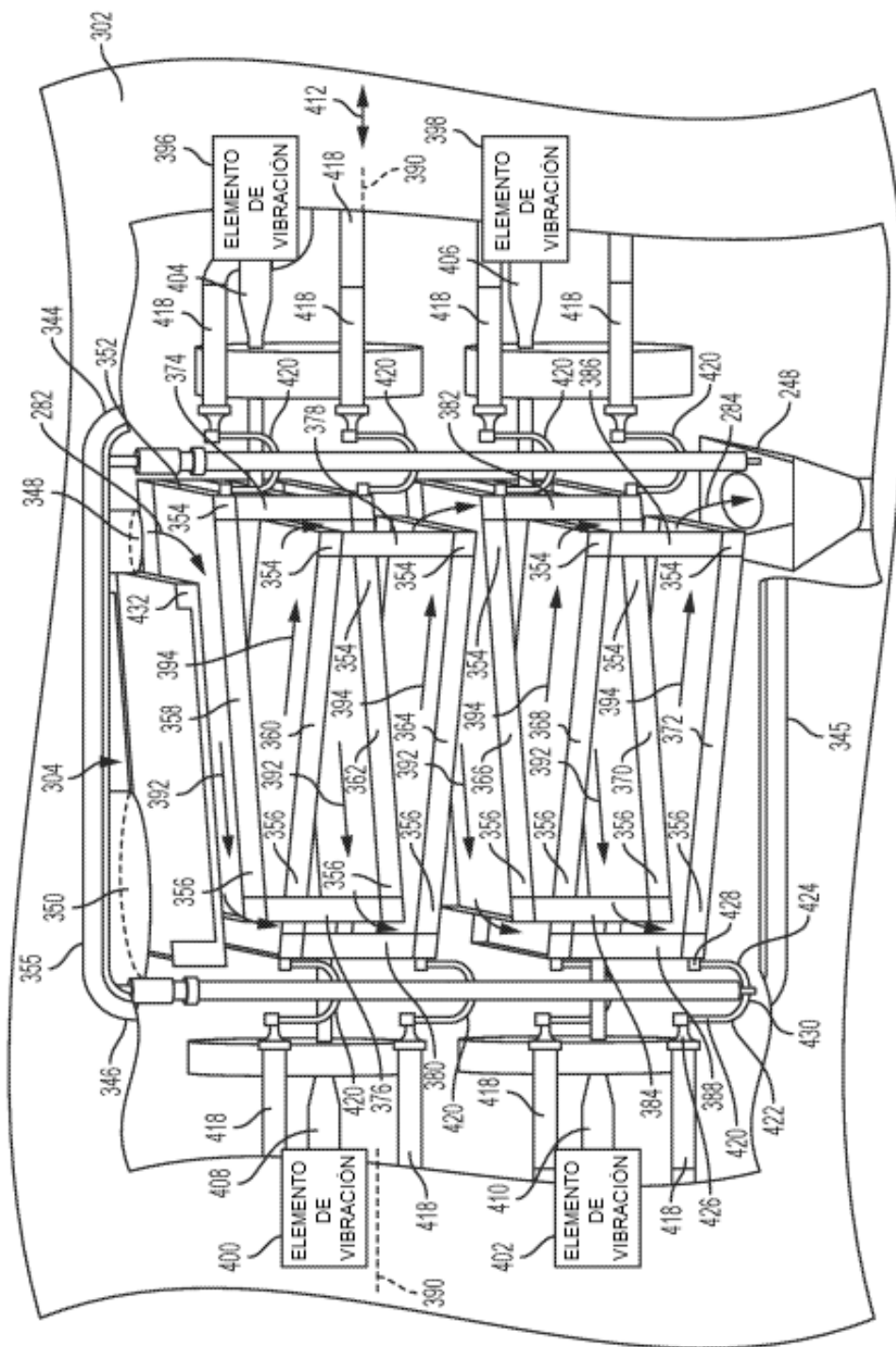


FIG. 4

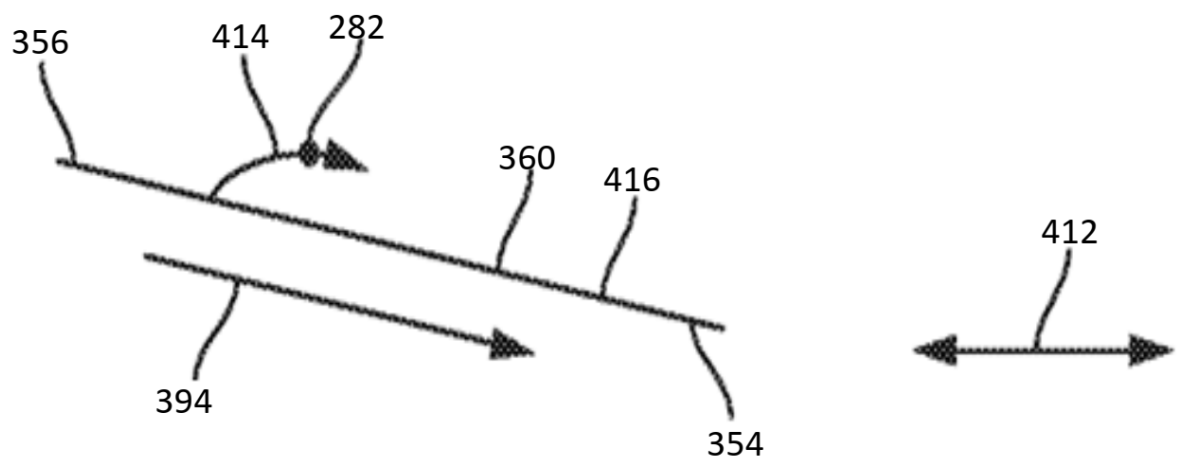


FIGURA 5

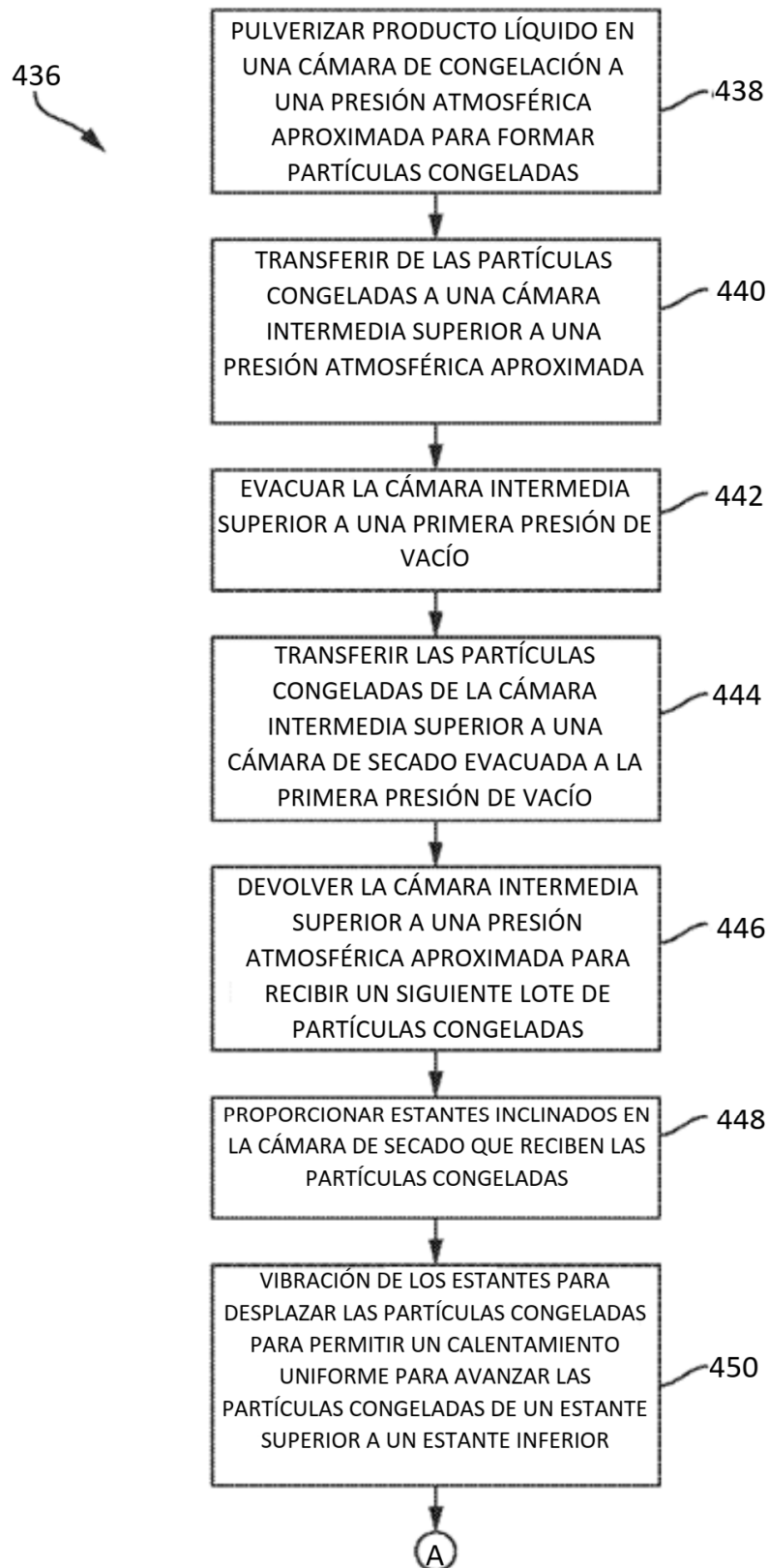


FIGURA 6A

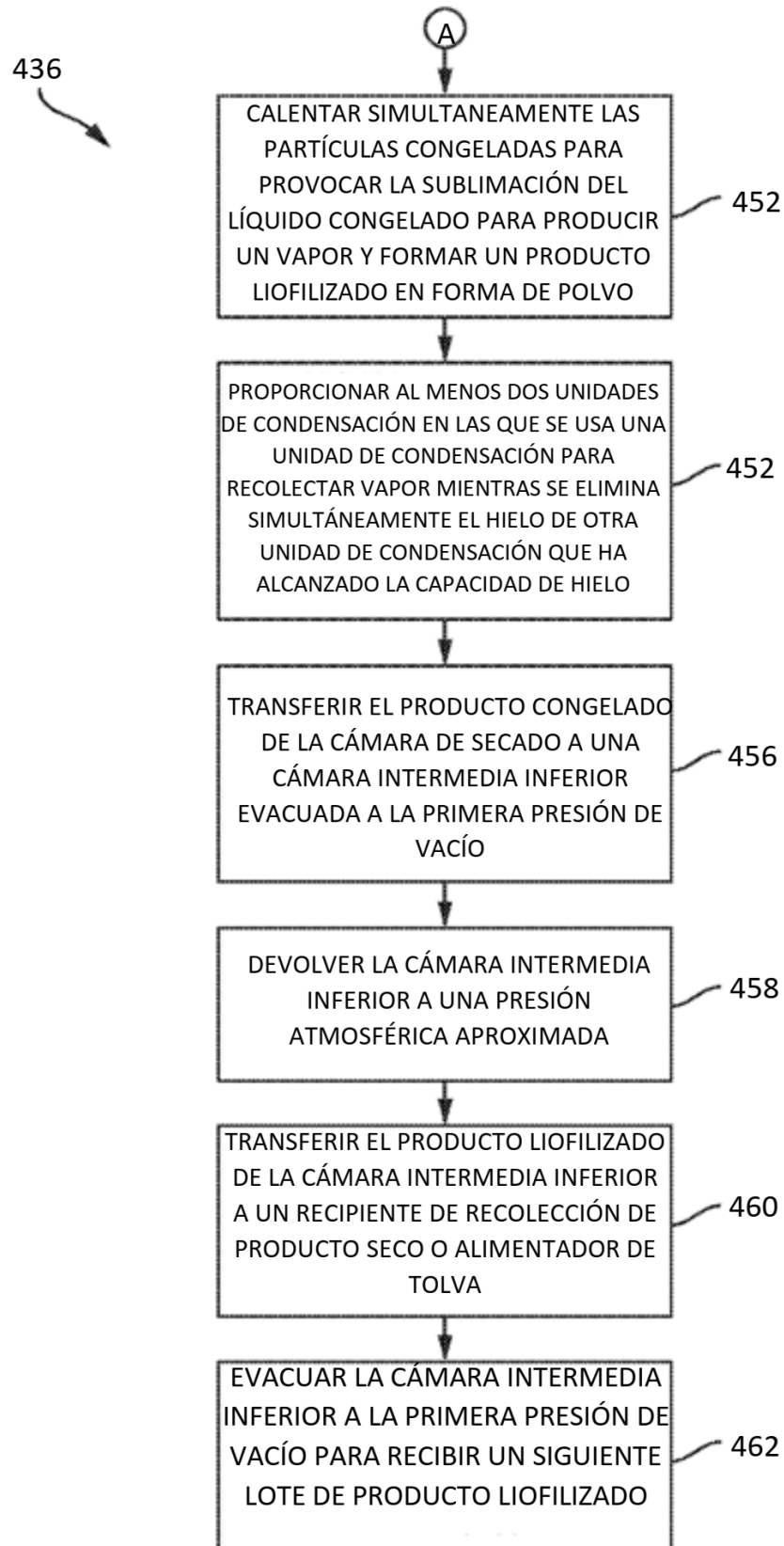


FIGURA 6B