



MD/EP 3652491 T2 2021.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3652491 (13) T2

(51) Int. Cl.: F26B 5/06 (2006.01.01)  
A61J 1/10 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2020 0539</p> <p>(22) Data de depozit: 2018.07.16</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18755314.4, 2018.07.16</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3652491, 2020.05.20</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201711359</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.07.14</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: GB</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2021, 2021.09.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 19/2021, 2021.05.12</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30</p>
<p>(71) Solicitant: 4D PHARMA LEON, S.L.U., ES</p> <p>(72) Inventatori: CARITE Christophe, GB; DECLOMESNIL Sophie, GB</p> <p>(73) Titular: 4D PHARMA LEON, S.L.U., ES</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Procedeu de liofilizare a unui produs

(57) Rezumat:

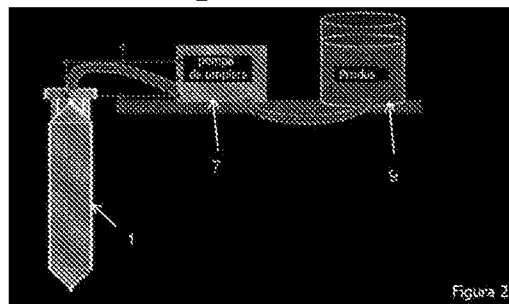
1

Prezenta invenție se referă la sisteme și procese de încărcare în vrac care pot fi utilizate în cicluri de liofilizare, astfel încât produsul care urmează a fi liofilizat este prevăzut cu protecție împotriva contaminării, în cazul în care sistemele de încărcare în vrac sunt rezistente la deteriorare și permit cantități substanțiale de produs să fie liofilizate într-un eficient și economic mod.

Revendicări: 10

Figuri: 8

2



MD/EP 3652491 T2 2021.09.30

**(54) Process for lyophilising a product****(57) Abstract:**

1

The present invention relates to a process for lyophilising a product (3), comprising the steps of providing a bulk product (3) loading system in the form of a bag (1), the bag (1) having an interior and an exterior defined by a flexible wall, the bag (1) further comprising a filling port (5) providing access to the interior of the bag (1), filling a product (3) having a first moisture content into the interior of the bag (1) via the filling port

2

(5), and exposing the product (3) in the interior of the bag (1) to a lyophilisation cycle such that the moisture content of the product (3) is reduced from the first moisture content to a second, lower, moisture content.

Claims: 10

Fig.: 8

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5

Prezenta invenție se referă la procese de reducere a contaminării, astfel încât produsele să poată fi liofilizate într-un mod eficient și economic.

**BAZELE INVENȚIEI**

10

Liofilizarea este un proces utilizat pe scară largă pentru formularea produselor farmaceutice, biotehnologice și de altă natură. Este o modalitate eficientă de preparare a produselor solide, chiar dacă aceste produse sunt produse farmaceutice care sunt destinate administrării sub formă lichidă pacienților. Liofilizarea este, de asemenea, un mod convenabil de a produce preparate care conțin organisme vii sau produse chimice sensibile obținute din organisme.

15

Deși există multe procese de liofilizare operate în comerț, acestea implică, de obicei, trei faze, și anume i) congelarea, ii) uscarea primară sau sublimarea, și iii) uscarea secundară sau desorbția.

20

În timpul fazei de congelare și, opțional, și în timpul fazei de sublimare, produsul este congelat, de obicei între  $-20^{\circ}\text{C}$  și  $-80^{\circ}\text{C}$ . Odată ce produsul a atins temperatura redusă țintă, presiunea la care este expus este redusă și se aplică o cantitate moderată de căldură, ceea ce face ca apa înghețată prezentă în produs să se sublime. Acest prim pas al procesului de liofilizare are ca rezultat, în general, eliminarea cantității majoritare de apă prezentă în produs.

25

În cea de-a treia fază, desorbția, temperatura este crescută pentru a se îndepărta orice molecule de apă necongelate prezente în produs.

30

În general vorbind, procesele de liofilizare acționate în mod eficient pot fi utilizate pentru a produce produse cu un conținut foarte scăzut de apă, de exemplu mai puțin de 5%.

35

La scară pilot sau la scară industrială, liofilizarea se efectuează în mod obișnuit în uscătoare prin congelare. Uscătoarele prin congelare includ, în mod convențional, următoarele componente: a) o pompă de vid pentru a reduce presiunea în uscător; și b) un condensator pentru îndepărtarea umezelii din uscătorul prin congelare prin condensare. Există diferențe între uscătoarele prin congelare în ceea ce privește modul în care este dispus produsul care trebuie liofilizat.

40

În cazul uscătoarelor prin congelare utilizate în mod convențional la prepararea produselor farmaceutice sau biotehnologice, produsul care trebuie liofilizat poate fi încărcat în uscătorul prin congelare în vrac. În astfel de dispoziții, produsul vrac este plasat în tăvi, iar tăvile sunt apoi încărcate în uscătorul prin congelare în vederea liofilizării.

45

Tăvile sunt, în general, dimensionate pentru a maximiza suprafața produsului care este expusă la interiorul uscătorului prin congelare pentru a facilita sublimarea și desorbția apei din produs.

50

În timp ce tăvile de acest tip au fost utilizate în mod eficient timp de mai mulți ani, utilizarea acestora nu este adecvată pentru prepararea tuturor tipurilor de produse.

55

Mai precis, în anumite circumstanțe, consecințele contaminării încrucișate între loturile de produse utilizate cu același uscător prin congelare pot fi deosebit de îngrijorătoare, de exemplu în cazul în care uscătorul prin congelare a fost utilizat anterior cu produse cu potență ridicată, cum ar fi medicamente (unde cantități infime dintr-un astfel de produs ar putea murdări un lot de produse prelucrate ulterior pentru a produce un efect observabil asupra utilizatorilor finali sau pacienților), sau produse bacteriene (în cazul în care organismele singure ar putea contamina loturile de produse care sunt ulterior produse).

Un alt dezavantaj al tăvilor din oțel sau plastic convențional ale uscătorului prin congelare este acela că, între loturile de produse de uscare prin congelare, tăvile trebuie îndepărtate din uscătorul prin congelare, curățate temeinic și, în unele cazuri, sterilizate. Aceste etape de curățare/sterilizare necesită mult timp. În plus, există riscul ca curățarea imperfectă a tăvilor între loturi să fie o cauză suplimentară de contaminare încrucișată.

S-a comercializat o variantă a tăvilor convenționale. Tăvile Lyoguard®, comercializate de către Gore®, sunt tăvi de uscare prin congelare special dezvoltate. Acestea cuprind baze de plastic flexibile cu pereți rigizi în sus pentru a asigura structura tăvii. Tava este închisă de o suprafață superioară realizată dintr-o membrană permeabilă la apă, permițând ieșirea umezelii din produsul din interiorul tăvii în timpul liofilizării.

Tava Lyoguard® este prevăzută și cu un orificiu de umplere pe suprafața sa superioară, prin care produsul poate fi introdus în tavă. Odată ce tava a fost umplută, orificiul de umplere este închis cu o închidere filetată, și tava umplută poate fi încărcată în uscătorul prin congelare pentru liofilizarea produsului.

În timp ce tava Lyoguard® s-a bucurat de succes comercial, există o serie de neajunsuri asociate utilizării sale. În primul rând, membrana permeabilă la apă care închide tava este relativ fragilă și predispusă la deteriorare. În operațiile de liofilizare la scară comercială, multe astfel de tăvi vor fi umplute și stivuite înainte de a fi încărcate în uscătorul prin congelare. În ciuda grijii acordate de agenții care lucrează cu uscătorul prin congelare, există riscul ca, prin stivuirea necorespunzătoare, sau ca urmare a plasării altor elemente deasupra tăvilor Lyoguard® umplute, membrana permeabilă la apă să poată fi străpunsă sau ruptă.

În plus, în timp ce membrana permeabilă la umezeală permite evacuarea umidității din interiorul tăvii Lyoguard®, membrana nu are o construcție „unidirecțională” și, astfel poate apărea pătrunderea din nou a umidității în interiorul tăvii de la exterior.

Mai mult, mai ales atunci când produsul de liofilizat este sub formă de particule, membrana se poate infunda cu produsul, minimizând permeabilitatea sa la umiditate.

Din cauza construcției sale, s-a constatat că distribuirea produsului de liofilizat în interiorul tăvii în mod uniform poate fi o provocare. Acest lucru poate duce la congelare neuniformă, având drept rezultat apariția de buzunare ale produsului finit care conțin un conținut de umiditate inacceptabil de mare.

În plus, capacitatea tăvii standard Lyoguard® este limitată și, în practică, este dificil să se liofilizeze în mod eficient cantități de produs mai mari de 1 kg.

În funcție de produsul care va fi liofilizat, o altă problemă de îngrijorare pentru unii utilizatori este că, datorită permeabilității la gaz a suprafeței superioare, interiorul tăvii nu poate fi purjat sau menținut în vid, ceea ce poate fi problematic, de exemplu, dacă materialul care trebuie liofilizat este anaerob.

Un alt dezavantaj asociat cu tava Lyoguard® este costul acesteia. Datorită structurii sale relativ complexe, probabil, costul per tavă este ridicat. Acest lucru, combinat cu susceptibilitatea Lyoguard® și a capacității sale de încărcare relativ modeste, înseamnă că există o cerere pentru tăvi de liofilizare sau sisteme de încărcare în vrac care să asigure produsul liofilizat cu protecție împotriva contaminării, care să fie rezistente la deteriorări, să permită cantități de produs care trebuie liofilizate și/sau să permită liofilizarea economică a produselor.

EP 0 914 813 A2 dezvăluie un procedeu de liofilizare a unui medicament, cuprinzând furnizarea unui recipient având un corp principal realizat dintr-o rășină flexibilă și prevăzut cu o porțiune de sac compusă din doi pereți opuși. O regiune îmbinată este formată în porțiunea sacului și o gaură este formată în regiunea îmbinată. Un suport cu un medicament plasat în acesta este atașat ermetic la cel puțin un perete peste gaură pentru a sigila medicamentul în suport. Medicamentul este supus liofilizării în suport.

60

**REZUMATUL INVENȚIEI**

Astfel, conform prezentei invenții, este furnizat un procedeu de liofilizare a unui produs astfel cum este menționat în revendicări.

5

Peretele sacului poate avea orice grosime, cu condiția ca sacul să păstreze o rezistență acceptabilă la deteriorare, și să poată conține în siguranță produsul care urmează a fi liofilizat, păstrând în același timp o flexibilitate acceptabilă. În particular, peretele flexibil al sacului poate avea o grosime cuprinsă între aproximativ 0,1  $\mu\text{m}$  și aproximativ 500  $\mu\text{m}$ , de preferință între aproximativ 10  $\mu\text{m}$  până la aproximativ 200  $\mu\text{m}$ , sau preferabil între aproximativ 50  $\mu\text{m}$  până la aproximativ 150  $\mu\text{m}$ .

10

În plus sau alternativ, în procesul conform prezentei invenții, peretele sacului poate fi un singur strat sau poate avea o construcție multistrat, de exemplu, cuprinzând 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau mai multe straturi. În cazul în care se face referire aici la un „strat interior” al sacului, acesta se referă la stratul cel mai interior care definește interiorul sacului. În cazul în care se face referire aici la un „strat exterior” al sacului, acesta se referă la stratul cel mai exterior care definește exteriorul sacului. Acolo unde peretele sacului are o construcție cu un singur strat, acel strat va fi atât stratul interior, cât și cel exterior al sacului. În construcțiile cu mai multe straturi, materialul din care este realizat fiecare strat poate fi același unul cu celălalt, sau poate fi diferit de materialul din care este realizat cel puțin unul dintre celelalte straturi.

15

20

Sacul poate fi format dintr-o gamă de materiale cu care va fi familiarizat un specialist în domeniu. Materialul sau materialele din care este realizat sacul trebuie să fie suficient de robuste astfel încât să nu fie sau să nu fie grav deteriorate de condițiile la care va sau vor fi expus/expuse în timpul liofilizării, umplerii și/sau expedierii. Materialul (materialele) din care este realizat sacul poate (pot) fi selectat (selectate) pentru a oferi sacului anumite proprietăți. De exemplu, materialul din care este realizat stratul interior al peretelui poate fi sigilat termic la temperaturi mai mici de aproximativ 150°C, mai mici de aproximativ 130°C, mai mici de aproximativ 110°C sau mai mici de aproximativ 90°C. În plus sau alternativ, materialul din care este realizat stratul interior poate fi conform cu Farmacopeea S.U.A. și/sau Europeană.

25

30

În timpul liofilizării, sacul poate fi expus la temperaturi scăzute, de exemplu la temperaturi cuprinse între -50°C și -80°C. În consecință, materialul din care este realizat sacul poate fi rezistent la deteriorări la temperaturi atât de scăzute.

35

Exemple de materiale care pot fi utilizate la realizarea stratului interior al sacului includ materiale polimerice, cum ar fi polietilena (de exemplu HDPE, MDPE, LDPE sau VLDPE), polietilena tereftalată (PET) și PET-aluminiu-OPA.

40

Stratul exterior al sacului poate fi realizat dintr-un material care nu se înmoaie la temperaturi convenționale de etanșare la căldură, de exemplu care are un punct de înmuiere mai mare de aproximativ 90°C, aproximativ 110°C, aproximativ 130°C sau de aproximativ 150°C.

45

Atunci când se folosește o construcție a sacului multistrat, pot fi prezente unul sau mai multe (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5 sau mai multe) straturi intermediare, adică straturi dispuse între straturile interioare și exterioare. Stratul sau straturile intermediare pot fi selectate pentru a conferi proprietăți sacului. De exemplu, sacul poate cuprinde un strat barieră care poate fi un strat intermediar (sau interior sau exterior) al sacului. Un astfel de strat barieră poate limita transmiterea umezelii, oxigenului și/sau luminii prin peretele sacului. Exemple de materiale din care se poate realiza stratul barieră includ materiale metalice sau metalizate, de exemplu, aluminiu și polipropilenă.

50

Per total, peretele sacului poate prezenta anumite proprietăți dorite. În variantele de realizare a invenției, sacul poate fi sterilizabil, de exemplu, poate fi capabil de sterilizare prin iradiere ionizantă (de exemplu, gama și/sau beta), tratament cu abur, tratament termic, de exemplu, prin autoclavă, și/sau tratament chimic, de exemplu cu alcool izopropilic. Astfel, procesul poate include etapa suplimentară de sterilizare a sacului (sau cel puțin a exteriorului) înainte de încărcare într-un liofilizator.

55

60

În plus sau alternativ, peretele sacului poate avea anumite proprietăți barieră. De exemplu, sacul poate fi opac.

5 În plus sau alternativ, peretele sacului poate avea o transmisivitate ridicată a umidității pentru a facilita ieșirea umezelii din sac în timpul liofilizării. În astfel de variante de realizare, viteza de transmisie a vaporilor de apă („WVTR”, în unități de  $g \cdot m^{-2} \cdot d^{-3}$ ) poate fi de cel puțin aproximativ 500, cel puțin aproximativ 750, cel puțin aproximativ 1000, cel puțin aproximativ 1500 sau cel puțin aproximativ 2000. Alternativ, poate fi preferată o construcție mai puțin permeabilă la umezeală. În astfel de variante de realizare, WVTR poate fi mai mic de aproximativ 100, mai mic de aproximativ 50, mai mic de aproximativ 20, mai mic de aproximativ 10, mai mic de aproximativ 5, mai mic de aproximativ 2, mai mic de aproximativ 1, mai mic de aproximativ 0,5, mai mic de aproximativ 0,2 sau mai mic de aproximativ 0,1  $g \cdot m^{-2} \cdot d^{-3}$ . Astfel, atunci când mijloacele de închidere a sacului sunt închise, sacul poate fi esențial impermeabil la umezeală.

15 Produsul poate cuprinde opțional unul sau mai mulți excipienți, cum ar fi lioprotectori, agenți de umplere sau altele asemenea.

Produsul cuprinde celule bacteriene anaerobe vii. Acestea pot fi o singură tulpină de celule sau celule aparținând unei singure specii. Alternativ, poate fi prezent un amestec de celule.

20 Sacul utilizat în prezenta invenție este prevăzut cu un orificiu de umplere. Scopul principal al orificiului de umplere este de a oferi acces la interiorul sacului pentru a permite umplerea sacului cu produsul pentru liofilizare.

25 Orificiul de umplere poate avea orice formă necesară pentru a îndeplini această cerință. De exemplu, orificiul de umplere poate lua forma unei deschideri simple în peretele sacului. Deschiderea poate avea orice formă, mărime sau dimensiune adecvată. De preferință, sacul este dimensionat pentru a facilita încărcarea într-un liofilizator.

30 Orificiul de umplere poate fi prevăzut cu un guler. Acesta poate fi o componentă separată care este legată de sac (de exemplu, prin lipire sau sudare). Alternativ, gulerul poate fi asigurat de o porțiune îngroșată a peretelui sacului care înconjoară o deschidere în peretele sacului. În orice caz, gulerul poate cuprinde un perete vertical, care definește orificiul de umplere. Gulerul poate avea o construcție substanțial cilindrică, de exemplu, cu un diametru de aproximativ 0,5cm până la 35 aproximativ 20cm, aproximativ 1cm până la aproximativ 10cm sau aproximativ 2cm până la aproximativ 5cm.

40 Orificiul de umplere poate fi prevăzut cu mijloace de cuplare, de exemplu, pentru a permite sacului să fie conectat la aparatul de umplere exterior al sacului, care poate fi utilizat pentru a umple sacul cu produsul de liofilizat. În plus sau alternativ, mijloacele de cuplare pot permite sacului să se conecteze la aparatul de uscare și/sau mijloace de furnizare a gazului inert în interiorul sacului.

45 Orificiul de umplere poate fi prevăzut și cu mijloace de închidere, pentru a permite închiderea sacului înainte sau după liofilizare. Astfel de mijloace de închidere pot cuprinde o închidere care poate fi conectată la sac sau orificiul de umplere pentru a închide orificiul de umplere. Închiderea poate fi un capac, clapetă, platură, capac sau altele asemenea care se pot conecta la sac sau la orificiul de umplere, de exemplu prin filetare, fixare prin frecare, fixare prin prindere, lipire sau altele asemenea.

50 Atunci când sacul include mijloace de închidere, sacul poate fi închis înainte de liofilizare.

55 Interiorul sacului poate fi sterilizat înainte de utilizare, de exemplu prin iradiere ionizantă (de exemplu, gama și/sau beta), tratament cu abur și/sau tratament termic. Sacul, dacă este prevăzut cu mijloace de închidere, poate fi apoi închis, înainte de a fi deschis în momentul în care sacul urmează să fie umplut.

60 În plus sau alternativ, interiorul sacului poate fi purtat înainte de utilizare, de exemplu prin spălarea azotului sau administrarea unui vid. Acest lucru poate fi deosebit de avantajos atunci când produsul de liofilizat este anaerob.

5 In plus sau alternativ, interiorul sacului furnizat în prima etapă a procesului poate fi steril și/sau sacul, dacă este prevăzut cu mijloace de închidere, poate fi închis. Dacă sacul este prevăzut cu orificiul de umplere închis, procedeul conform invenției poate include etapa de deschidere a orificiului de umplere înainte de a umple interiorul sacului cu produsul de liofilizat.

10 În timpul ciclului de liofilizare, sacul va fi de obicei plasat pe un raft frigorific care apoi răcorește produsul din sac. Un transfer uniform de răcire la produsul din sac se realizează cel mai bine atunci când produsul are o grosime uniformă. Dacă grosimea este inegală, regiunile materialului pot fi mai puțin răcite (și astfel uscate). Pentru a maximiza uscarea produsului în sac în timpul liofilizării, sacul poate fi modelat pentru a distribui uniform produsul în sac, astfel încât grosimea sau adâncimea produsului în sac să fie relativ uniformă. Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea unui sac care cuprinde două panouri, în general, plane, distanțate de un perete lateral, peretele lateral fiind, de preferință, de înălțime constantă astfel încât, atunci când sacul este umplut, panourile sunt în mod substanțial coplanare. Peretele lateral poate fi asigurat de clini laterali în sac. Configurarea sacului în acest mod este avantajoasă, deoarece face posibilă atingerea grosimii sau adâncimii uniforme a produsului de liofilizat, indiferent de orientarea sacului în timpul umplerii și încărcării.

20 În unele variante de realizare, cele două panouri în general plane sunt semi-rigide sau rigide.

Sacul poate avea un profil turtit înainte de umplere.

25 Peretele lateral poate avea o înălțime care nu depășește aproximativ 50%, nu depășește aproximativ 40%, nu depășește aproximativ 30%, nu depășește aproximativ 20%, nu depășește aproximativ 15% sau nu depășește aproximativ 10% din lungimea următoarei dimensiuni mai scurte a sacului (de exemplu, lungimea sau lățimea acestuia, oricare dintre acestea este mai scurtă).

30 În plus sau alternativ, peretele lateral al sacului, atunci când este umplut, poate fi mai mare de aproximativ 0,5cm, mai mare de aproximativ 1cm, mai mare de aproximativ 1,5cm, mai mare de aproximativ 2cm, mai mare de aproximativ 3cm, mai mare de aproximativ 5cm, mai mare de aproximativ 7cm, mai mare de aproximativ 10cm sau mai mare de aproximativ 15cm.

35 Sacul poate fi realizat în multe forme diferite. În special, când este privit de sus, sacul poate avea o formă pătrată, dreptunghiulară, circulară sau de altă natură.

40 S-a constatat că procedeul conform prezentei invenții poate fi realizat în mod avantajos folosind loturi de produse care depășesc 1kg per sac. Astfel, cantitatea de produs introdusă în sac poate fi de aproximativ 1kg sau mai mult, aproximativ 1,5kg sau mai mult, aproximativ 2kg sau mai mult, aproximativ 2,5kg sau mai mult, aproximativ 3kg sau mai mult, aproximativ 4kg sau mai mult, sau aproximativ 5kg sau mai mult. Singura constrângere asupra cantității de produs care trebuie liofilizată conform procedurii prezentei invenții este capacitatea internă a uscătorului prin congelare în care se efectuează liofilizarea. Astfel, sacul poate fi umplut cu aproximativ 50kg sau mai puțin, aproximativ 20kg sau mai puțin, sau aproximativ 10kg sau mai puțin de produs.

50 Sacul poate fi produs prin orice mijloace adecvate cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, sacul se poate realiza prin suflarea unui material polimeric. Alternativ, sacul poate fi realizat prin sigilarea a două foi sau panouri de material aranjate coplanar conform unui model predeterminat. În acest caz, etanșarea poate fi realizată prin etanșare termică, etanșare la rece, etanșare prin lipire, sudare sau altele asemenea.

55 Interiorul sacului poate fi expus unui ciclu de liofilizare prin încărcarea sacului într-un uscător prin congelare și acționarea uscătorului prin congelare pentru un ciclu de liofilizare. Ciclul de liofilizare cuprinde în general cel puțin o fază de sublimare, urmată opțional de o fază de desorbție.

60 În cazul în care liofilizarea se efectuează într-un uscător prin congelare, cel puțin o porțiune din sac este deschisă pentru a oferi acces la interiorul sacului în timpul liofilizării. De exemplu, orificiul de umplere poate fi deschis în timpul ciclului de liofilizare. În astfel de variante de realizare, capacitatea de evaporare a sacului având un orificiu de umplere deschis:

- atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,8 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $0,9 \times 10^{-4}$  sau aproximativ  $1,0 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ ,

- atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,7 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $0,8 \times 10^{-4}$ , sau de aproximativ  $0,9 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ ,

5     • atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,5 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,7 \times 10^{-4}$  sau aproximativ  $1,9 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ , și/sau

- atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,0 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,2 \times 10^{-4}$  sau aproximativ  $1,4 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ .

10     În plus sau alternativ, coeficientul global de transfer de căldură ( $K_v$ ) al sacului având un orificiu de umplere deschis:

- atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  sau  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,007$ , aproximativ  $0,008$  sau aproximativ  $0,009$ ,

15     • atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,01$ , aproximativ  $0,012$ , aproximativ  $0,013$ , aproximativ  $0,014$  sau aproximativ  $0,015$ , și/sau

- atunci când este măsurată la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,008$ , aproximativ  $0,01$  sau aproximativ  $0,012$ .

20     Produsul care trebuie liofilizat cuprinde celule vii și diferența de viabilitate determinată i) înainte de ciclul de liofilizare și ii) după ciclul de liofilizare poate fi mai mică de două ordine de mărime sau poate fi mai mică de un ordin de mărime.

25     În plus, înainte sau în timpul ciclului de liofilizare (de exemplu înainte, în timpul sau după faza de sublimare) se face o deschidere în sac pentru a oferi acces la interiorul acesteia. De exemplu, o porțiune din peretele flexibil al sacului poate fi îndepărtată. În astfel de variante, capacitatea de evaporare a sacului având o porțiune din perete îndepărtată:

- atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,2 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,3 \times 10^{-4}$  sau aproximativ  $1,4 \times 10^{-4}$ , sau aproximativ  $1,5 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ ,

30     • atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,0 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,1 \times 10^{-4}$ , sau aproximativ  $1,2 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ ,

- atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,7 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,9 \times 10^{-4}$ , sau de aproximativ  $2,1 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ , și/sau

- atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $1,7 \times 10^{-4}$ , aproximativ  $1,9 \times 10^{-4}$ , sau de aproximativ  $2,1 \times 10^{-4} \text{ kg/s/m}^2$ .

35     În plus sau alternativ, coeficientul global de transfer de căldură ( $K_v$ ) al sacului având un orificiu de umplere deschis:

- atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,01$ , aproximativ  $0,011$  sau aproximativ  $0,012$ ,

40     • atunci când se măsoară la  $-10^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,007$ , aproximativ  $0,009$  sau aproximativ  $0,01$ ,

- atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $150\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,02$ , aproximativ  $0,022$ , aproximativ  $0,023$ , aproximativ  $0,024$  sau de aproximativ  $0,025$ , și/sau

45     • atunci când se măsoară la  $0^{\circ}\text{C}$  și la  $60\mu\text{bari}$  poate fi de aproximativ  $0,012$ , aproximativ  $0,014$  sau aproximativ  $0,015$ .

50     Pentru a minimiza riscul de contaminare a produsului în sac, zona deschiderii realizate în peretele sacului poate fi de preferință mai mică de aproximativ 50%, mai mică de aproximativ 40%, mai mică de aproximativ 30%, mai mică de aproximativ 20% sau mai mică de aproximativ 10% din suprafața totală a exteriorului sacului.

55     Prin îndepărtarea unor cantități relativ mici de perete din sac, expunerea interiorului sacului la contaminarea potențială este minimizată și este mult mai mică decât în cazul tăvilor deschise utilizate în mod convențional pentru liofilizare.

În procedeele conform invenției în care se face o deschidere în peretele sacului, sacul poate fi realizat pentru a facilita acest lucru. De exemplu, peretele sacului poate fi prevăzut cu o linie de rupere, linie de punctare sau altele asemenea și/sau o filă de tragere.

Suplimentar sau alternativ, sacul poate fi prevăzut cu mijloace barieră împotriva particulelor. De exemplu, aceasta ar putea lua forma unei membrane permeabile la umiditate (adică o membrană având un WVTR de cel puțin aproximativ 500, cel puțin aproximativ 1000, cel puțin aproximativ 1500 sau cel puțin aproximativ 2000  $\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-3}$ ) sau o componentă care cuprinde o astfel de membrană care închide o deschidere în peretele sacului și/sau orificiul de umplere pentru a preveni pătrunderea de particule contaminante în interiorul sacului, permițând în același timp ieșirea umidității din acesta.

O astfel de membrană poate fi prevăzută ca parte a sacului (de exemplu, poate fi aplicată pe o regiune din interiorul peretelui sacului în care o porțiune din peretele sacului va fi îndepărtată pentru a produce o deschidere, chiar dacă una este acoperită de membrană) și/sau ca o componentă separată, (de exemplu, un capac, pentru aplicarea pe orificiul de umplere, parțial format din membrană, configurat astfel încât atunci când capacul este aplicat pe orificiul de umplere, cel puțin o parte din acel orificiu este acoperită de membrană).

În timp ce utilizarea unei astfel de membrane poate preveni pătrunderea de particule contaminante în interiorul sacului, după cum se demonstrează în exemplele însoțitoare, s-a constatat în mod avantajos că, chiar și fără utilizarea unei astfel de bariere, rezultate comparabile, în ceea ce privește ratele de umiditate atinse și absența contaminanților pot fi realizate folosind procedeul conform invenției în comparație cu utilizarea tăvii Lyoguard®.

Sacul poate fi umplut utilizând orice tehnică sau aparat adecvat cunoscut de specialiștii în domeniu. Înainte de umplere, unul sau mai multe componente ale produsului care trebuie liofilizat pot fi amestecate. De exemplu, un ingredient activ sau un organism (de exemplu, o bacterie sau o ciupercă) poate fi amestecat cu unul sau mai mulți excipienți (de exemplu, lioprotectori).

În timpul ciclului de liofilizare, sacul umplut poate fi manipulat. De exemplu, sacul poate fi agitat manual sau mecanic sau mutat pentru a se obține o distribuție uniformă a produsului în sac. Suplimentar sau alternativ, după cum s-a discutat mai sus, se poate realiza o deschidere în peretele sacului pentru a maximiza ieșirea umidității din acesta. Astfel de manipulări pot fi efectuate în orice moment al ciclului de liofilizare și pot fi efectuate o dată sau în mod repetat. De exemplu, astfel de manipulări pot fi efectuate înainte, în timpul și/sau după faza de sublimare, și/sau înainte, în timpul sau după faza de desorbție.

Orice aparat adecvat de liofilizare cunoscut unui specialist în domeniu poate fi utilizat în procesul conform prezentei invenții. După cum s-a menționat mai sus, în procedeele conform prezentei invenții, ciclul de liofilizare poate cuprinde o fază de sublimare. Ca parte a acestei faze, produsul poate fi mai întâi congelat. Totuși, acest lucru nu este obligatoriu, deoarece procesele în care produsul (sau unul sau mai multe componente ale produsului) sunt congelate și menținute în condiții de congelare înainte de umplere intră, de asemenea, în sfera de aplicare a prezentei invenții.

Procedeul conform prezentei invenții poate cuprinde în continuare una sau mai multe etape care sunt efectuate după finalizarea ciclului de liofilizare. De exemplu, dacă produsul liofilizat nu trebuie utilizat în etapele de procesare din aval imediat după finalizarea ciclului de liofilizare, sacul poate fi închis pentru a permite în mod convenabil depozitarea produsului liofilizat în sac fără a fi nevoie să se transfere produsul într-un recipient separat. Închiderea sacului poate fi realizată prin orice mijloace adecvate cunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu: etanșarea termică a sacului pentru a închide o deschidere formată în perete și/sau orificiul de umplere; aplicarea mijloacelor de închidere pentru a închide orificiul de umplere; și/sau lipirea sau sudarea unei părți a sacului însuși pentru a închide o deschidere formată în peretele sacului și/sau portul de umplere. În astfel de cazuri, sacul poate fi prevăzut cu mijloace pentru a închide o deschidere în peretele sacului și/sau orificiul de umplere.

Alte etape care pot fi efectuate în procedeele conform invenției după finalizarea ciclului de liofilizare includ măcinarea produsului și/sau umplerea produsului în capsule.

#### **SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR**

Cu titlu de exemplu, una sau mai multe variante de realizare a prezentei invenții vor fi descrise acum cu referire la desenele însoțitoare în care:

Figura 1 este un desen schematic al unui aparat pentru utilizare într-un proces în conformitate cu un prim exemplu de realizare a prezentei invenții, cu un sac într-o primă orientare de umplere;

Figura 2 este un desen schematic al aparatului din figura 1, cu sacul într-o a doua orientare de umplere;

5 Figura 3 prezintă o multitudine de saci care au fost umpluți printr-un procedeu conform prezentei invenții, în care sacii sunt depozitați atât într-o primă orientare verticală, cât și într-o a doua orientare orizontală;

Figura 4a prezintă două vederi în perspectivă și o vedere de capăt a unui sac neumplut pentru utilizare într-un procedeu conform prezentei invenții;

10 Figura 4b prezintă o vedere laterală și frontală a unui sac care a fost umplut utilizând un procedeu conform prezentei invenții;

Figura 5 este un grafic care prezintă o comparație a capacității de evaporare determinată la o temperatură de  $-10^{\circ}\text{C}$  pentru procese conform prezentei invenții și procese care utilizează aparate convenționale de liofilizare;

15 Figura 6 este un grafic care prezintă o comparație a capacității de evaporare determinată la o temperatură de  $0^{\circ}\text{C}$  pentru procese conform prezentei invenții și procese care utilizează aparate convenționale de liofilizare;

Figura 7 este un grafic care prezintă o comparație a Coeficientului global de transfer de căldură ( $K_v$ ) determinat la o temperatură de  $-10^{\circ}\text{C}$  pentru procese conform prezentei invenții și procese care utilizează aparate convenționale de liofilizare; și

20 Figura 8 este un grafic care prezintă o comparație a Coeficientului global de transfer de căldură ( $K_v$ ) determinat la o temperatură de  $0^{\circ}\text{C}$  pentru procese conform prezentei invenții și procese care utilizează aparate convenționale de liofilizare.

## 25 DESCRIEREA DETALIATĂ A DESENELOR

### Exemplul 1 - Sistem de încărcare în masă

Figura 1 ilustrează un procedeu de liofilizare a unui produs conform prezentei invenții în care este prevăzut un sistem de încărcare în masă a produsului sub forma unui sac 1. Sacul 1 are un interior și un exterior definite de un perete flexibil. Sacul 1 cuprinde un orificiu de umplere 5 care oferă acces la interiorul sacului 1, și prin care interiorul sacului 1 este umplut cu un produs 3 având un prim conținut de umiditate. Produsul 3 este pompat dintr-un buncăr de stocare 9 folosind o pompă de umplere 7. În sistemele convenționale, pentru a minimiza riscul de contaminare, produsul este umplut doar în încercarea de liofilizare cu puțin timp înainte de liofilizare. Această sincronizare a etapelor de umplere și liofilizare necesită un nivel ridicat de atenție și planificare din partea utilizatorului. În schimb, în procesul conform prezentei invenții, având în vedere faptul că sacul 1 poate fi prevăzut cu o închidere, odată ce umplerea este finalizată, sacul 1 poate fi închis și depozitat până la un moment în care va avea loc liofilizarea.

40 După cum se poate observa în Figura 1, datorită dimensiunilor sacului 1, produsul 3 stocat în acesta are o grosime uniformă. Acest lucru este avantajos deoarece facilitează îndepărtarea uniformă a umezelii din produsul 3 în timpul liofilizării. În plus, astfel cum se arată în Figura 2, sacul poate fi umplut la diferite orientări, iar dimensiunile sale determină distribuția uniformă a produsului; în figura 1 sacul 1 este umplut într-o orientare orizontală, iar în figura 2 sacul este umplut într-o orientare verticală.

După cum se poate observa din figura 3, sacii 1 pot fi încărcăți pe rafturile de liofilizare la diferite orientări (de exemplu, verticale sau orizontale) fără o pierdere inacceptabilă a uniformității produsului.

55 Figurile 4a și 4b oferă o vedere de gamă a sacilor 1 neumpluți (Figura 4a) și a celor umpluți (Figura 4b). După cum se poate vedea din aceste figuri, sacul 1 este prevăzut cu două panouri plane 2 distanțate de un perete lateral 4. Înălțimea peretelui lateral 4 este constantă, ceea ce înseamnă că interiorul sacului 1 are o înălțime relativ fixă, asigurându-se că produsul 3 umplut în acesta are o adâncime uniformă.

După cum reiese din acest exemplu, sacii 1 utilizați în procesul prezentei invenții pot fi utilizați continuu în mai multe etape ale procesului de formulare, de la primirea și depozitarea produsului umed în timpul depozitării, în timpul liofilizării și în timpul depozitării post-liofilizare.

Tăvile de liofilizare utilizate în mod convențional nu au putut fi utilizate pentru depozitarea prelungită a produselor de calitate farmaceutică, fie pre-, fie post-liofilizare.

5 **Exemplul 2 - Performanța proceselor conform prezentei invenții comparativ cu procesele care utilizează aparate convenționale de liofilizare**

10 Testele au fost efectuate pentru a se evalua performanța de uscare prin congelare a procesului conform prezentei invenții în comparație cu procesele care utilizează aparate utilizate în mod convențional. Sacul din Exemplul 1 a fost testat (atât cu orificiul de umplere deschis (prezentat ca "netăiat"), cât și cu o parte din exteriorul său tăiat (prezentat ca "tăiat")) alături de o tavă din plastic PETG, o tavă din oțel inoxidabil (inox) și o tavă Lyoguard. Recipientele au fost umplute cu apă, congelate și liofilizate pentru o perioadă definită la două temperaturi primare de uscare (-10°C și 0°C) și la două presiuni de cameră (150 μbari și 60 μbari). S-a măsurat cantitatea de apă, care a permis capacitatea de evaporare și coeficientul global de transfer de căldură, Kv, pentru fiecare sistem. Rezultatele sunt prezentate în Figurile de la 5 la 8.

20 După cum se poate observa, performanța sistemului conform invenției a fost comparabilă cu cea a tăvii Lyoguard. În mod avantajos, totuși, sacii utilizați în prezenta invenție costă doar cațiva euro pentru fabricare, în timp ce tăvile Lyoguard se vând cu amănuntul la peste 100 € per tavă. Într-adevăr, după cum se poate observa din figurile de la 5 la 8, în unele dintre teste, sacul conform prezentei invenții a depășit tava Lyoguard.

25 **Exemplul 3 - Viabilitatea tulpinilor bacteriene liofilizate utilizand procedeul conform prezentei invenții**

30 Trei compoziții cuprinzând tulpini bacteriene separate (Roseburia hominis (Tulpina A), Bifidobacterium breve (Tulpina B) și Enterococcus gallinarum (Tulpina C)), precum și lioprotectori zaharoză/cisteină au fost umplute în saci separați astfel cum este descris în Exemplul 1 și apoi sacii au fost sigilați prin închiderea orificiilor de umplere. Conținutul sacilor a fost apoi congelat și sacii s-au încărcat într-un uscător prin congelare. Atunci când s-a intamplat acest lucru, capătul sacului cel mai îndepărtat de orificiul de umplere a fost îndepărtat, expunând interiorul sacului, iar sacul tăiat a fost apoi supus ciclurilor de liofilizare, în conformitate cu condițiile prezentate mai jos:

35

<b>Tulpina A</b>	<b>Valori</b>
Desicarea primară a temperaturii (PD)	<b>-25°C până la -10°C</b>
PD cu vid	<b>150 μbari</b>
Desicarea secundară a temperaturii (SD)	<b>+25°C</b>
SD cu vid	<b>50 μbari</b>
<b>Tulpina B</b>	<b>Valori</b>
Desicarea primară a temperaturii (PD)	<b>-30°C până la -10°C</b>
PD cu vid	<b>50 μbari</b>
Desicarea secundară a temperaturii (SD)	<b>+25°C</b>
SD cu vid	<b>50 μbari</b>
<b>Tulpina C</b>	<b>Valori</b>
Desicarea primară a temperaturii (PD)	<b>-20°C până la +10 °C</b>
PD cu vid	<b>150 μbari</b>
Desicarea secundară a temperaturii (SD)	<b>+25°C</b>
SD cu vid	<b>50 μbari</b>

Contorizarea celulelor bacteriene a fost efectuată înainte și după liofilizare. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tulpină	Viabilitate înainte de uscare prin congelare	Viabilitate după uscare prin congelare
Tulpina A	1,10 <sup>10</sup> CFU * /g substanță uscată	1,10 <sup>10</sup> CFU /g substanță uscată
Tulpina B	3,10 <sup>11</sup> CFU /g substanță uscată	1,10 <sup>11</sup> CFU /g substanță uscată
Tulpina C	4,10 <sup>12</sup> CFU /g substanță uscată	2,10 <sup>12</sup> CFU /g substanță uscată
*Unități de formare a coloniei		

- 5 Astfel cum este evident, sacii din Exemplul 1 au permis în mod avantajos liofilizarea a trei tulpini bacteriene diferite fără pierderi semnificative sau inacceptabile ale viabilității.

Se va aprecia faptul că variantele de realizare prezentate în figuri și descrise mai sus sunt doar cu titlu de exemplu, și că alterările sau modificările pot fi făcute în cadrul invenției, astfel cum se definește în revendicările următoare.

**(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- EP-A2- 0 914 813
- US-A- 4 035 924
- US-A- 4 973 327
- US-A1- 2008 229 609
- US-A1- 2017 000 738

**(57) Revendicări:**

1. Procedeu de liofilizare a unui produs care cuprinde:  
furnizarea unui sistem de încărcare în masă sub formă de sac (1), sacul (1) având un interior și un exterior definite de un perete flexibil, sacul cuprinzând în plus un orificiu de umplere (5) care oferă acces la interiorul sacului (1);

umplerea unui produs (3) cuprinzând celule bacteriene vii având un prim conținut de umiditate în interiorul sacului (1) prin orificiul de umplere (5);

încărcarea sacului umplut (1) într-un liofilizator; și

expunerea produsului (3) în interiorul sacului (1) unui ciclu de liofilizare

prin menținerea orificiului de umplere (5) deschis, sau

prin deschiderea orificiului de umplere (5) dacă orificiul de umplere (5) a fost închis după umplerea produsului (3) în interiorul sacului (1), sau

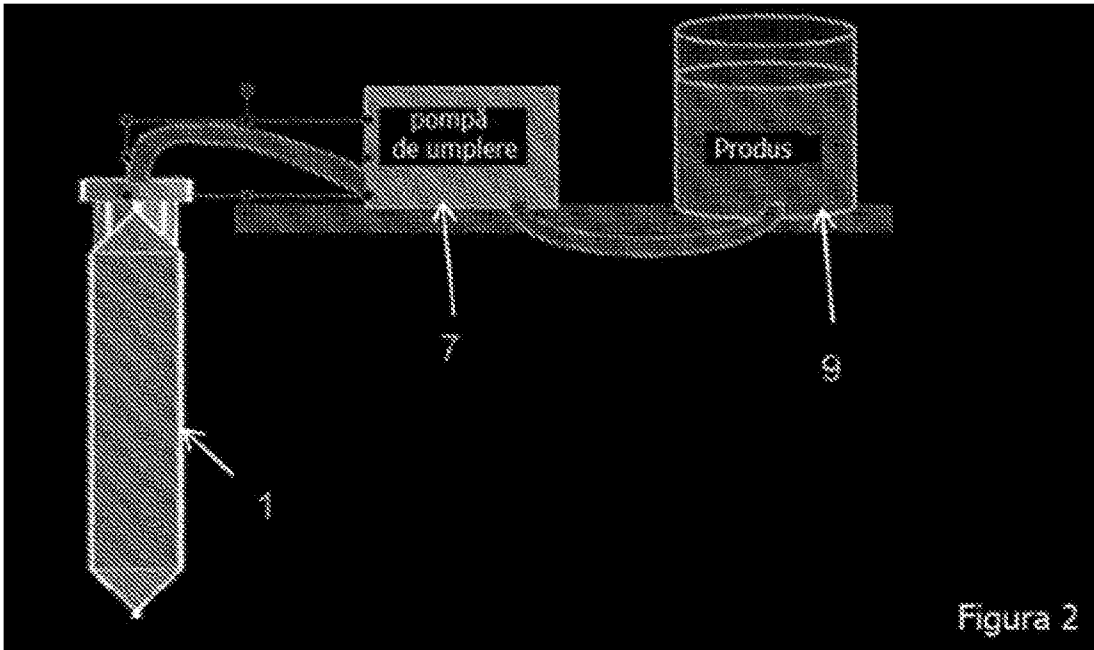
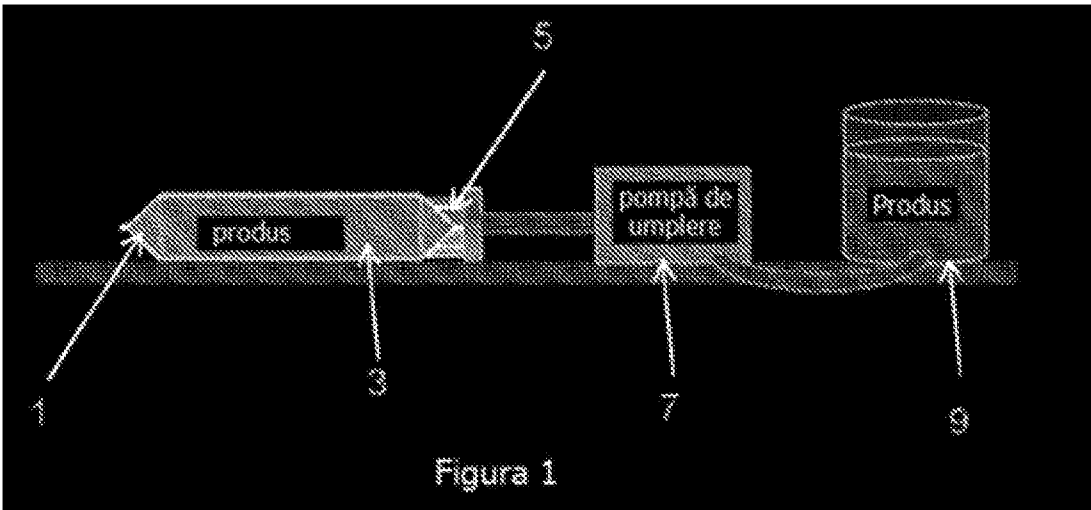
prin îndepărtarea unei porțiuni din peretele flexibil al sacului (1), astfel încât conținutul de umiditate al produsului (3) să fie redus de la primul conținut de umiditate la un al doilea conținut de umiditate mai mic.

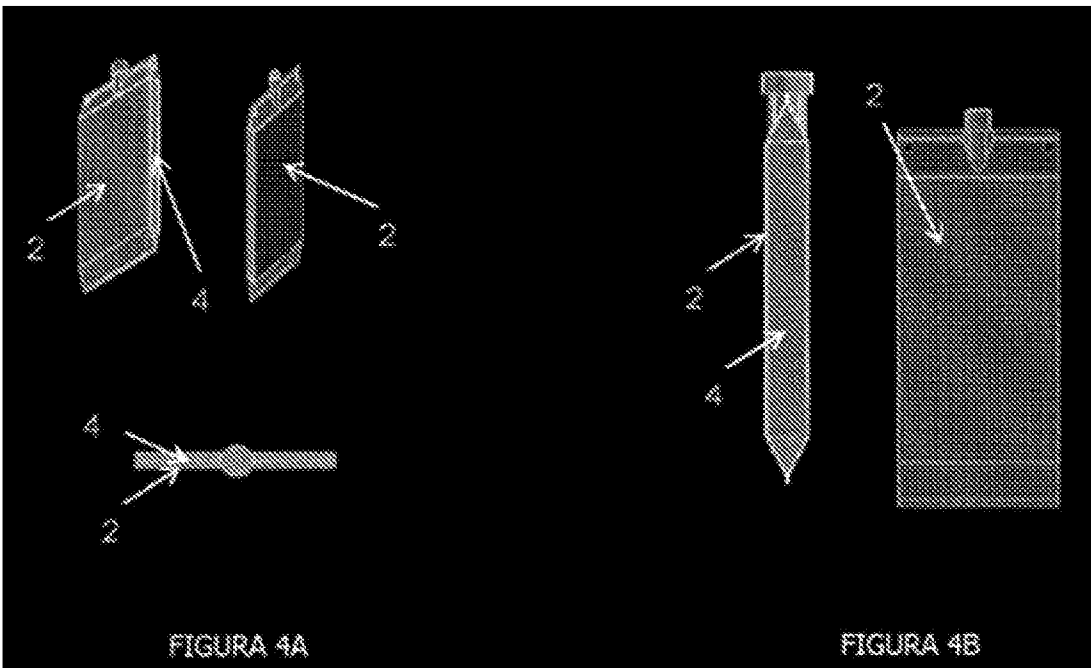
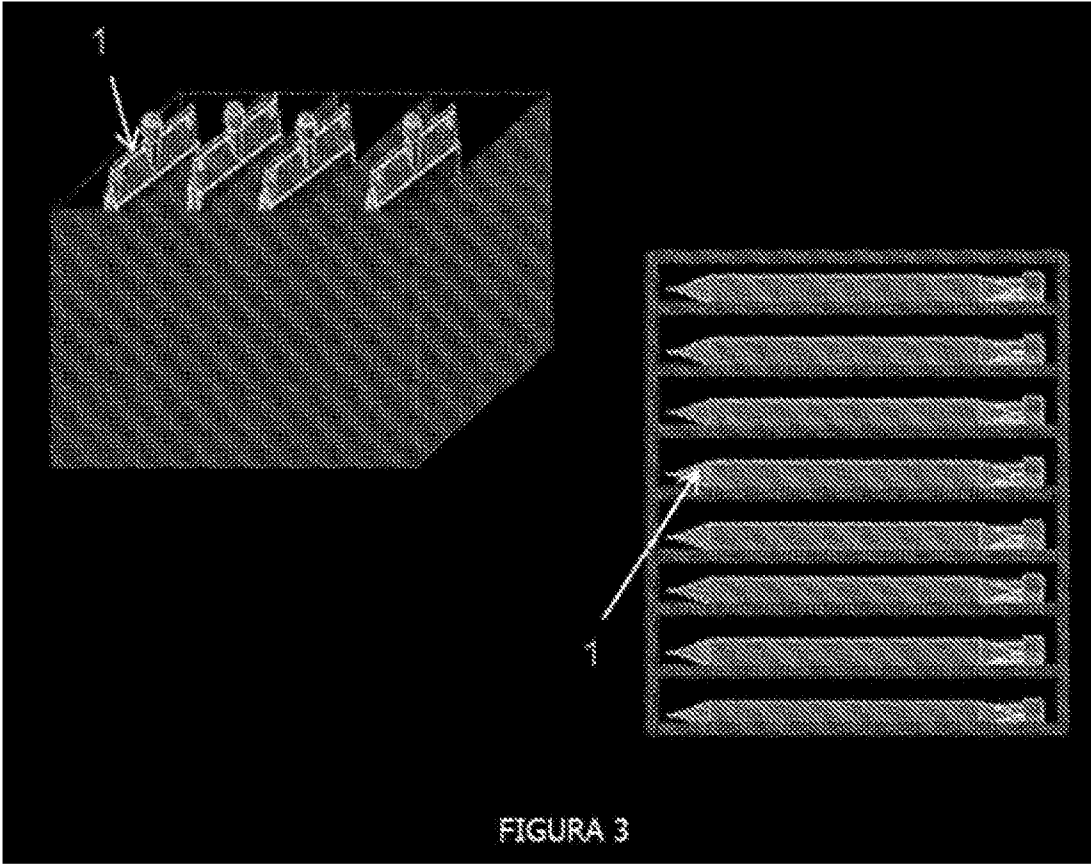
2. Procedeu conform Revendicării 1, în care, atunci când este umplut, sacul (1) are doi pereți în general coplanari (2) distanțați de un perete lateral (4), peretele lateral (4) având o înălțime substanțial constantă.

3. Procedeu conform Revendicărilor 1 sau 2, în care, în cazul în care produsul (3) din interiorul sacului (1) este expus ciclului de liofilizare prin îndepărtarea unei porțiuni din peretele flexibil al sacului (1), etapa de îndepărtare a unei porțiuni din peretele flexibil al sacului (1) se efectuează după începerea ciclului de liofilizare.

4. Procedeu conform oricăreia dintre Revendicările 1 la 3, în care peretele flexibil cuprinde un strat metalic.

5. Procedeu conform revendicării 4, în care stratul metalic este un strat de aluminiu.
6. Procedeu conform oricăreia dintre Revendicările 1 la 5, care cuprinde în plus etapa de îndepărtare a produsului (3) din sacul (1).
7. Procedeu conform Revendicării 6, care cuprinde în plus etapa de utilizare a produsului (3) îndepărtat din sac (1) pentru a se prepara o formă de dozare.
8. Procedeu conform Revendicării 7, în care etapa de preparare a unei forme de dozare cuprinde umplerea unei capsule cu produsul (3).
9. Procedeu conform Revendicării 1, în care diferența de viabilitate a celulelor bacteriene umplute în sacul (1) în comparație cu viabilitatea celulelor bacteriene la finalizarea ciclului de liofilizare este mai mică de două ordine de mărime.
10. Procedeu conform Revendicării 1 la 9, în care diferența de viabilitate a celulelor bacteriene umplute în sacul (1) în comparație cu viabilitatea celulelor bacteriene la finalizarea ciclului de liofilizare este mai mică de un ordin de mărime.





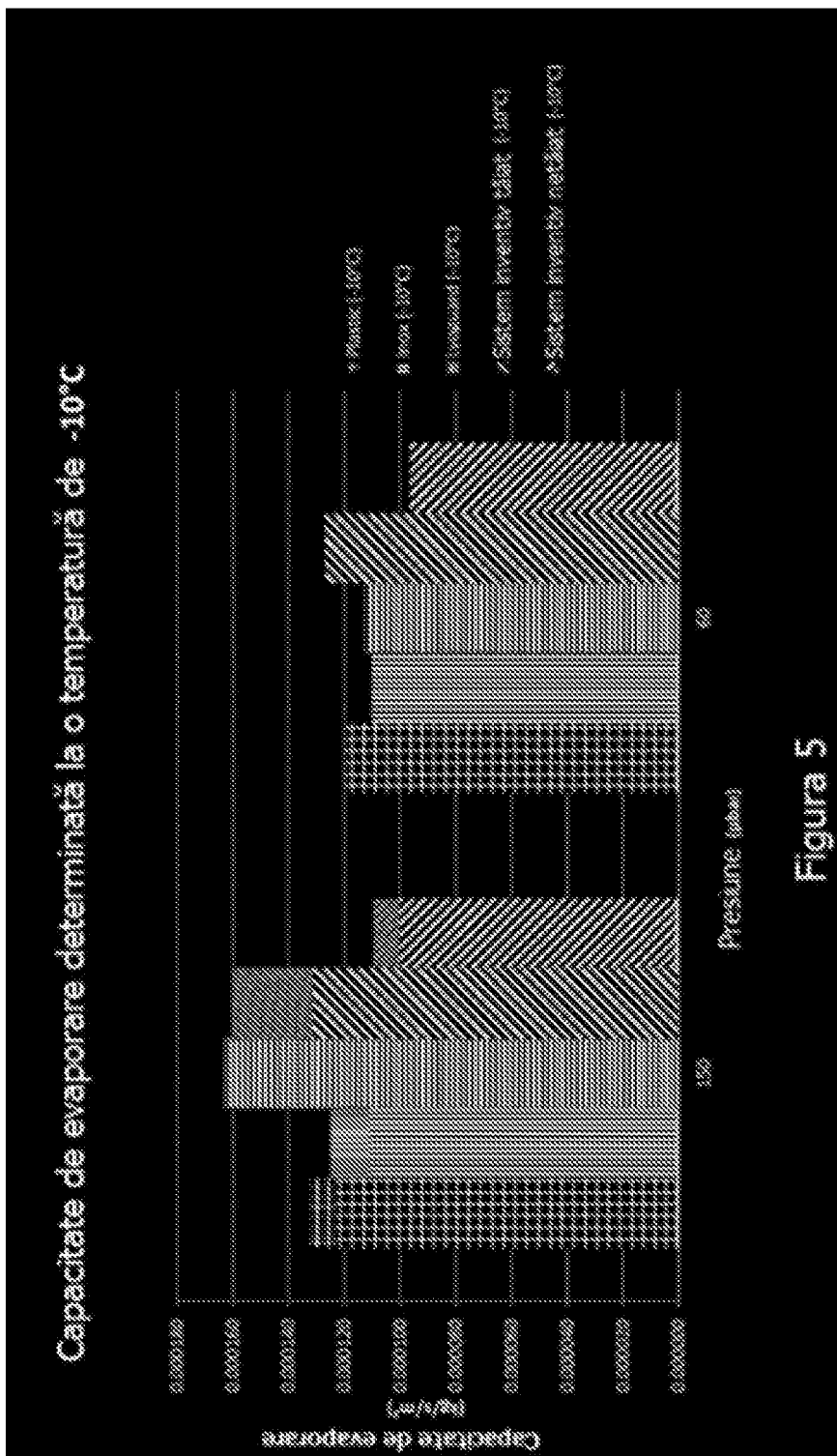


Figura 5



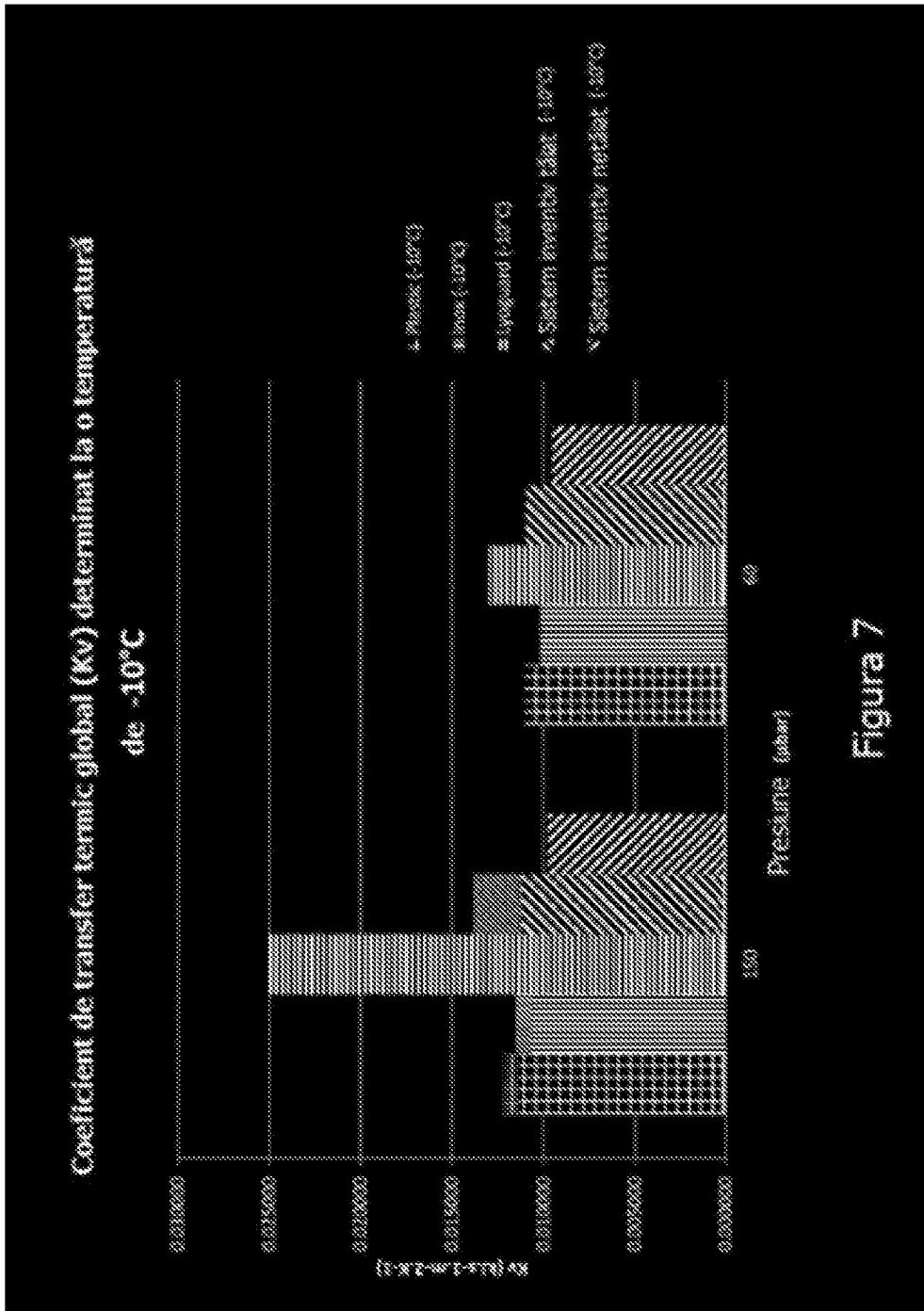


Figura 7

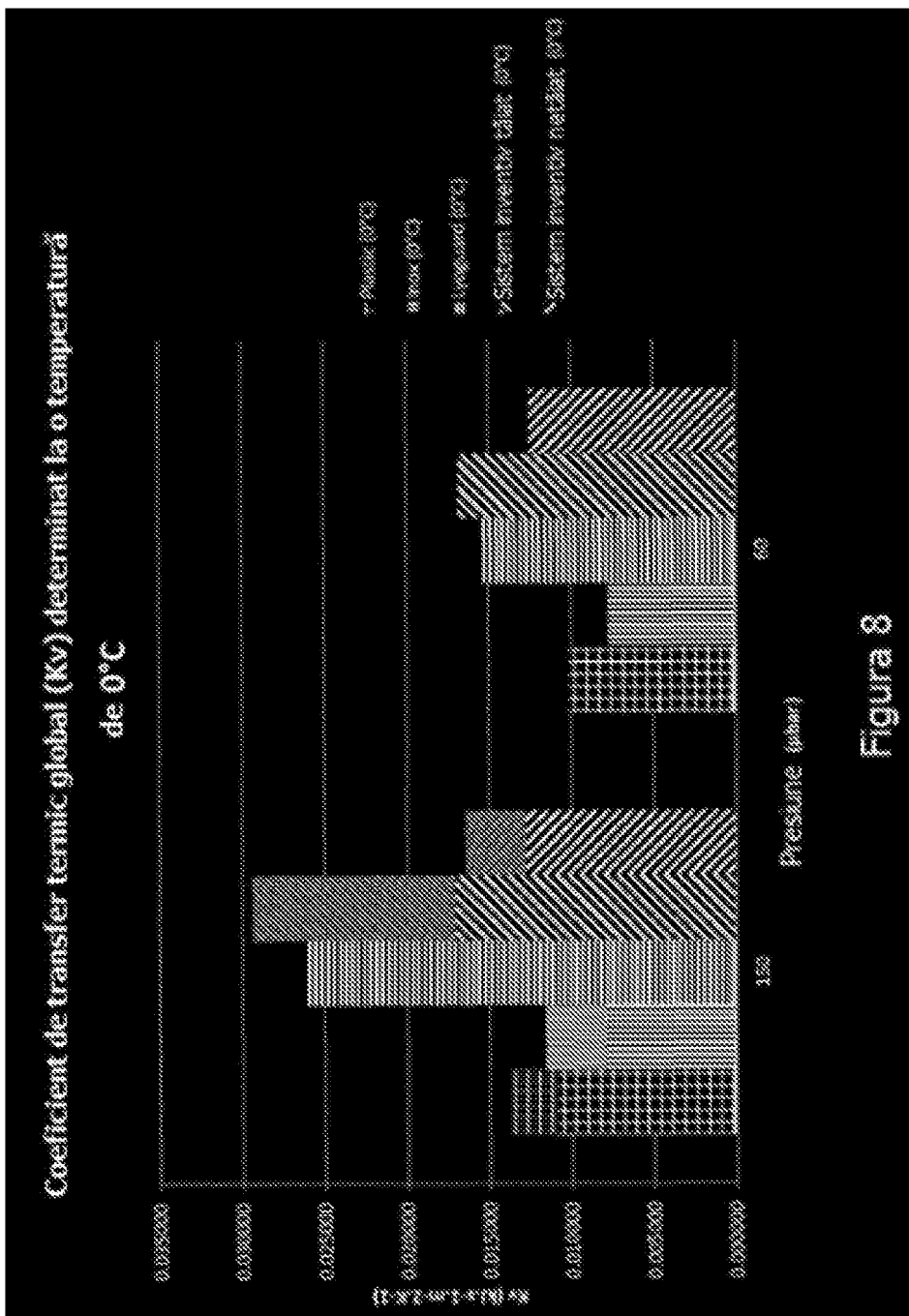


Figura 8