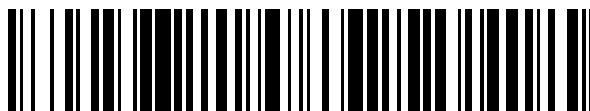


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 334**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2017** **PCT/EP2017/070644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** **WO18036861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2017** **E 17752124 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021** **EP 3504496**

54 Título: **Método y dispositivo para deshidrocongelar**

30 Prioridad:

23.08.2016 DE 102016215844

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

07.12.2021

73 Titular/es:

OPTIMA PHARMA GMBH (100.0%)
Otto-Hahn-Straße 1
74523 Schwäbisch Hall, DE

72 Inventor/es:

HEINZ, TIMO y
PHILIPP, JENS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 883 334 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

Método y dispositivo para deshidrocongelar

[0001] La invención se refiere a un método y a un dispositivo para deshidrocongelar.

[0002] La deshidrocongelación, también conocida como liofilización o criodesecación, es un método para el secado suave de productos de alta calidad, en particular productos farmacéuticos o biotecnológicos, por ejemplo, vacunas o alimentos, en particular para la producción de leche en polvo.

[0003] En relación con la aplicación, cualquier preparación que sea adecuada para la deshidrocongelación se denomina producto. En este caso, en particular, se trata de preparaciones acuosas líquidas o semisólidas, como, por ejemplo, soluciones, emulsiones o suspensiones.

[0004] Los productos que se van a secar se secan en recipientes, como frascos pequeños, llamados viales, frascos de inyección u otros, y se secan en estos.

[0005] Los sistemas de deshidrocongelación conocidos incluyen una cámara de producto, en la que está dispuesto un condensador o a la que está conectada un condensador. En la cámara de producto se proporcionan varias placas de ajuste que se pueden refrigerar y calentar, dispuestas una por encima de la otra, sobre las que se colocan los recipientes, en particular los viales, con el producto que se va a secar llenado en su interior.

[0006] Antes del proceso de secado verdadero, se realiza un enfriamiento y congelación del producto, donde habitualmente el producto se enfría a una cierta temperatura de congelación y la temperatura de congelación se mantiene hasta que se congela el contenido de disolvente del producto. Una congelación se realiza habitualmente a presión atmosférica. La congelación también se denomina cristalización. El comienzo de la congelación se conoce como formación de gérmenes o nucleación.

[0007] El proceso de secado posterior a la congelación se puede dividir en un secado primario y un secado secundario. Durante el secado primario se crea un vacío y el disolvente contenido en el producto se sublima a temperaturas por debajo del punto de congelación. Durante el secado secundario, se evapora más disolvente unido al producto.

[0008] Como se describe, por ejemplo, en la US 8.240.065 B2, la calidad de la formación de gérmenes tiene una fuerte influencia sobre la calidad del producto obtenido por deshidrocongelación. Según la US 8,240,065 B2, para mejorar la formación de gérmenes, se propone que tenga lugar un primer enfriamiento a una temperatura cercana o inferior a la temperatura de transición de fase, donde la presión en la cámara de producto está por encima de la presión atmosférica. Por ejemplo, se produce un enfriamiento de los productos a una temperatura de las placas de ajuste de -7 °C durante un período de aproximadamente 15 minutos. Para la formación de gérmenes, la presión en la cámara de producto se reduce luego rápidamente a presión atmosférica. Esto se logra, por ejemplo, abriendo una válvula a un condensador. A continuación, las placas de ajuste se enfrían a una temperatura entre aproximadamente -40 °C y -45 °C para seguir congelando. El proceso de secado verdadero luego sigue al proceso de congelación.

[0009] De la 199 36 281 A1 se conoce una congelación inducida por vacío, donde inicialmente a una temperatura en la cámara de producto que está por encima del punto de congelación del producto, se reduce la presión en la cámara de producto hasta el inicio de la cristalización visible del disolvente. La temperatura de las placas de ajuste es, por ejemplo, de +10 °C. En un segundo paso, la temperatura en la cámara de secado se reduce a una temperatura que es inferior o idéntica al punto de congelación del producto hasta que el solvente ha cristalizado. En un paso adicional, se realiza el secado primario mediante sublimación del disolvente a presión reducida.

[0010] En el caso de la congelación inducida por vacío, se puede observar que la nucleación o formación de gérmenes comienza en un rango de presión que varía según el tipo y la concentración. El período de tiempo entre las nucleaciones puede ser de varios minutos. Esto puede dar como resultado la sublimación de los productos congelados primero, que se manifiesta en áreas pequeñas y secas en la superficie.

[0011] De la US 2003/116027 A1 se conoce un método para controlar un proceso de deshidrocongelación mediante radiación óptica. El método y/o los dispositivos para deshidrocongelar se conocen, además, de las US 2010/242301 A1, CN 104 677 084 A, US 2012/102982 A, WO 00/40910 A1 y US 2010/107436 A1.

OBJETO Y SOLUCIÓN

[0012] Un objeto de la invención es proporcionar un método mejorado para la formación de gérmenes durante la deshidrocongelación de productos y método para deshidrocongelar productos, así como un dispositivo para llevarlo a cabo.

[0013] Según la invención, se crea un método para la formación de gérmenes durante la deshidrocongelación de productos en una cámara de producto conectada a un condensador mediante una válvula, que comprende los pasos que se van a realizar consecutivamente en un orden cronológico:

- a) reducir la presión en la cámara de producto y en el condensador a una temperatura que esté por debajo del punto de congelación del producto hasta que se alcance una presión definida que esté por debajo de la presión atmosférica y por encima de una presión de formación de gérmenes específica del producto a la que comienza una formación de gérmenes;
- b) cerrar la válvula entre la cámara de producto y el condensador;
- c) mantener la presión en la cámara de producto y reducir más la presión en el condensador; y
- d) abrir la válvula entre la cámara de producto y el condensador después o cuando se alcance la presión de formación de gérmenes específica del producto en el condensador, de manera que la presión en la cámara de producto se reduzca a una presión por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.

[0014] Los pasos provocan una formación de gérmenes inducida por vacío. Al abrir la válvula, se logra una caída de presión en la cámara de producto con una alta tasa de caída de presión, donde se establece una presión por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto en la cámara de producto. Se omite aproximadamente un rango de presión dentro del cual los productos se congelan en los procesos de formación de imágenes inducidos por vacío convencionales. Como resultado, todos los productos se nuclean en un corto período de tiempo. Dado que la presión en la cámara de producto ya se redujo antes de la caída de presión, solo es necesario compensar una diferencia de presión de unos pocos milibares.

[0015] Un enfriamiento de la cámara de producto se realiza preferiblemente mediante placas de ajuste conocidas. En este caso, en configuraciones ventajosas del método, las placas de ajuste dispuestas en la cámara de producto se enfrían a una temperatura desde aprox. -20 °C hasta aprox. -3 °C, en particular desde aprox. -14 °C hasta aprox. -5 °C. En configuraciones ventajosas, la temperatura de las placas de ajuste se mantiene constante mediante los pasos a) hasta d) del método.

[0016] La presión de formación de gérmenes específica del producto y/o el rango de presión que se va a omitir cerrando y abriendo la válvula pueden ser seleccionados apropiadamente por el experto en la técnica dependiendo de la aplicación, por ejemplo puede seleccionarse adecuadamente en función del producto y/o del tamaño de la cámara de producto.

[0017] En configuraciones ventajosas, la presión en el condensador se reduce a una presión en el rango desde aprox. 0,005 hasta aprox. 3 mbar. Alternativa o adicionalmente, en formas de realización ventajosas, se prevé que la presión en la cámara de producto se reduzca desde aproximadamente 0,3 mbar hasta aproximadamente 2,5 mbar al abrir la válvula y/o la presión en la cámara de producto se reduzca a una presión por debajo del punto triple del producto abriendo la válvula.

[0018] La formación de gérmenes inducida por vacío se realiza según la invención a una temperatura, que está por debajo del punto de congelación del producto. Si los productos se llenan en pequeñas cantidades, la caída de presión no solo provoca la formación de gérmenes, sino también la cristalización completa de los productos. En otras configuraciones, después de la formación de gérmenes inducida por vacío, se proporciona un paso para congelar los productos, donde, para ello, se enfría más la cámara de producto. En una configuración, se mantiene el nivel de presión bajo en la cámara de producto.

[0019] Según una configuración ventajosa, se crea un método de deshidrocongelación de productos que comprende un método para la formación de gérmenes, donde se produce una posterior congelación y una sublimación del disolvente manteniendo la presión que se establece entre la cámara de producto y el condensador una vez abierta la válvula. En otras configuraciones, la presión en la cámara de producto aumenta para una congelación completa, por ejemplo, la cámara de producto se vuelve a llevar a la presión atmosférica. La temperatura de las placas de ajuste también permanece inalterada para la congelación y una sublimación en una configuración.

[0020] Según la invención, se crea un dispositivo para deshidrocongelar productos, que comprende una cámara de producto, un condensador conectado a la cámara de producto a través de una válvula y un dispositivo de control, donde el dispositivo de control está configurado y diseñado para realizar el método de formación de gérmenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5. En una forma de realización, el dispositivo de control está diseñado de tal manera que se puede realizar de forma completamente automática con parámetros de proceso predeterminables. Para ello, el dispositivo de control comprende, por ejemplo, elementos de ajuste para un accionamiento de la válvula proporcionada entre la cámara de producto y el condensador. En otras configuraciones se realiza una realización semiautomática. El dispositivo de control envía, en este caso, por ejemplo, señales acústicas u ópticas, por medio de las cuales se ayuda a un usuario a realizar el método. Por ejemplo, se le pide a un usuario que cierre o abra la válvula entre la cámara de producto y el condensador.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0021] Otras ventajas y otros aspectos de la invención surgen de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de ejemplos de realización preferidos de la invención, que se explican a continuación por medio de las figuras. En este caso se muestran:

- Figura 1 una representación esquemática de un dispositivo según la invención para deshidrocongelar;
- Figura. 2 una representación esquemática del dispositivo para deshidrocongelar según la figura 1 con la válvula cerrada;
- Figura 3 una representación esquemática del dispositivo para deshidrocongelar según la figura 1 con una compensación de la presión con la válvula abierta; y
- Figura 4 esquemáticamente, un perfil de una temperatura del producto y un perfil de la presión en una cámara de producto cuando se lleva a cabo el método según la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

[0022]

La figura 1 muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para deshidrocongelar productos que comprende una cámara de producto 2 con placas de ajuste 20, un condensador 3 conectado a la cámara de producto 2 a través de una válvula 4 y un dispositivo de control 5. El dispositivo 1 comprende, además, una bomba de vacío 6, que está conectada al condensador 3 a través de una válvula 60. Las figuras 2 y 3 muestran el dispositivo 1 para deshidrocongelar según la figura 1 con la válvula cerrada o abierta 4, donde el dispositivo de control 5 no se muestra en las figuras 2 y 3 para una mejor visión general.

[0023] En el ejemplo de realización mostrado en la figura 1 se proporciona un dispositivo de control central 5, que está conectado, de forma inalámbrica o mediante líneas de datos, a las placas de ajuste 20, al condensador 3, a la válvula 4, a la válvula 60 y a la bomba de vacío 6 o a elementos de los mismos para el intercambio de señales de sensor y/o control. Sin embargo, las rutas de comunicación mostradas por flechas deben entenderse solo esquemáticamente y no muestran ningún cableado. En otras configuraciones se proporcionan más dispositivos de control. Además, a cada uno de los componentes mencionados se le puede asignar su propio dispositivo de control, mediante el cual, por ejemplo, la temperatura de las placas de ajuste 20 se regula a una temperatura predeterminada por el dispositivo de control central 5.

[0024] Para el método según la invención se prevé que la válvula 4 se abra primero y la cámara de producto 2 esté en comunicación con el condensador 3. La temperatura en la cámara de producto 2 y en el condensador se reduce a un valor que está por debajo del punto de congelación del producto. En configuraciones ventajosas, esto tiene lugar porque las placas de ajuste 20 se enfrían a una temperatura que está aproximadamente de 3 a 20 °C por debajo del punto de congelación del producto.

[0025] Para una congelación inducida por vacío, la presión en la cámara de producto 2 y en el condensador 3 se reduce primero hasta que se alcanza una primera presión definida, que está por debajo de la presión atmosférica y por encima de una presión de formación de gérmenes específica del producto a la que comienza la formación de gérmenes. Para ello, la bomba de vacío 6 se opera de manera adecuada, donde la bomba de vacío 6 se acciona, por ejemplo, por medio del dispositivo de control 5.

[0026] La primera presión definida puede ser especificada por el producto específicamente por un experto en la técnica, donde el dispositivo de control 5 presenta una interfaz hombre-máquina para este propósito en una configuración.

[0027] Cuando se alcanza la primera presión definida, la válvula 4 se cierra. La presión en la cámara de producto 2 y en el condensador 3 se controla preferiblemente por medio del dispositivo de control 5 y la válvula 4 se acciona mediante el dispositivo de control 5 cuando se alcanza la primera presión definida. Sin embargo, también es concebible que la válvula 4 sea accionada por un usuario.

[0028] La figura 2 muestra el dispositivo 1 con la válvula cerrada 4. Después de cerrar la válvula 4, la presión en la cámara de producto 3 se mantiene y la presión en el condensador 4 se reduce más mediante la bomba de vacío 6. Se produce una nueva disminución de la presión en el condensador 3, por ejemplo, hasta que se alcanza una segunda presión definida en el condensador 3, que está por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.

[0029] Cuando se alcanza la segunda presión definida, la válvula 4 se abre. Preferiblemente, se controla una presión en el condensador 3 por medio del dispositivo de control 5 y, por medio del dispositivo de control 5, la

válvula 4 se acciona cuando se alcanza la segunda presión definida. Sin embargo, también es concebible en este paso que la válvula 4 sea accionada por un usuario.

5 [0030] La segunda presión definida también puede ser especificada por un especialista en función del producto. En otras configuraciones se prevé que el experto en la técnica especifique la presión que se establecerá en la cámara de producto 2 después de que se haya abierto la válvula 4, donde el dispositivo de control 5 utiliza este valor para determinar la segunda presión definida, teniendo en cuenta las propiedades del dispositivo 1, como el tamaño de la cámara de producto 2. En otras configuraciones más, la presión en el condensador 3 se reduce
10 durante un período de tiempo predeterminado.

[0031] La figura 3 muestra el dispositivo 1 después de abrir la válvula 4 entre la cámara de producto 2 y el condensador 2 después o cuando se alcance la segunda presión definida en el condensador 3, donde, como se indica mediante las flechas en la figura 3, la presión en la cámara de producto 2 se reduce a una presión por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.
15

[0032] La figura 4 muestra esquemáticamente un perfil de una temperatura de producto 7 y un perfil de la presión 8 en una cámara de producto 2 (véase la figura 1) cuando se lleva a cabo el método según la invención. La temperatura de las placas de ajuste 20 en la cámara de producto 2 (véanse las figuras 1 a 3) está representada mediante una línea 9. La temperatura de las placas de ajuste 20 es de aproximadamente -10 °C.
20

[0033] En un primer paso a) se reduce una presión 8 en la cámara de producto 2 y en el condensador 3 (véase la figura 1) hasta que se alcance una primera presión definida, que está por debajo de la presión atmosférica y por encima de una presión de formación de gérmenes específica del producto a la que comienza la formación de gérmenes.
25

[0034] En un segundo paso b) se cierra la válvula 4 entre la cámara de producto 2 y el condensador 3.

[0035] En un tercer paso c) se mantiene la presión en la cámara de producto y se reduce más la presión en el condensador 3 hasta que se alcance una segunda presión definida que está por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.
30

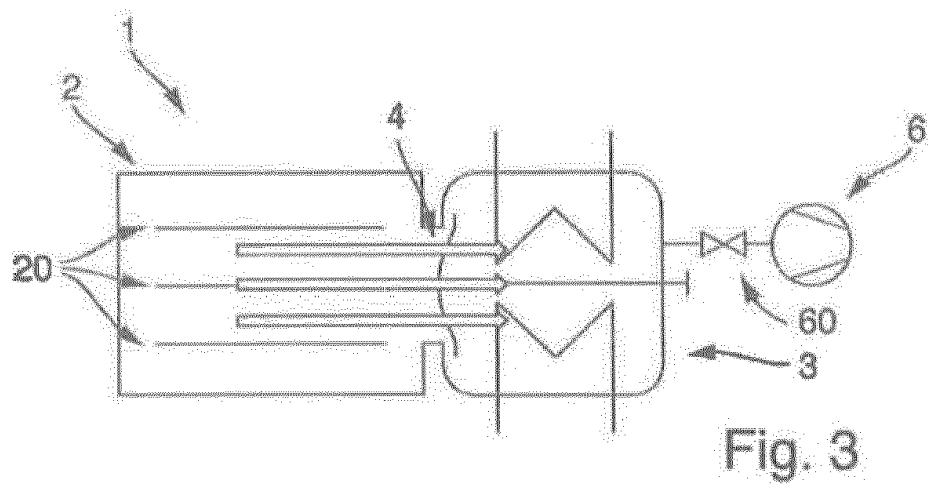
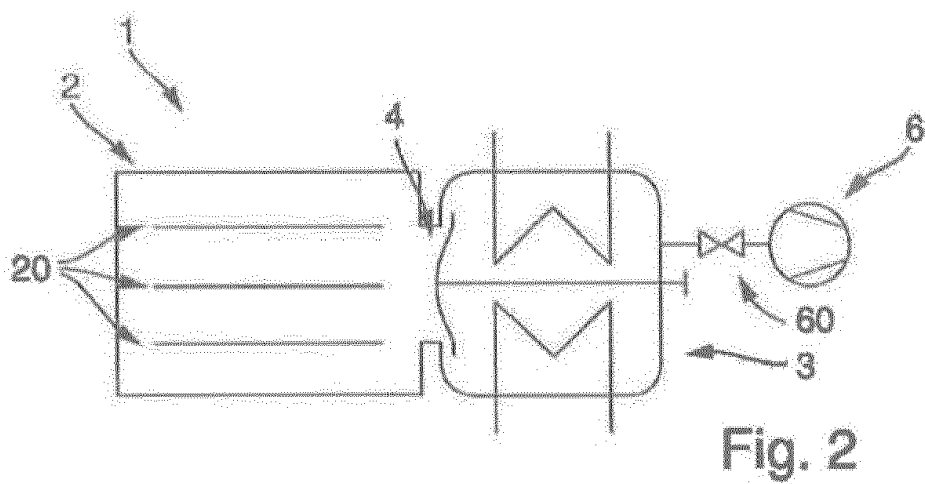
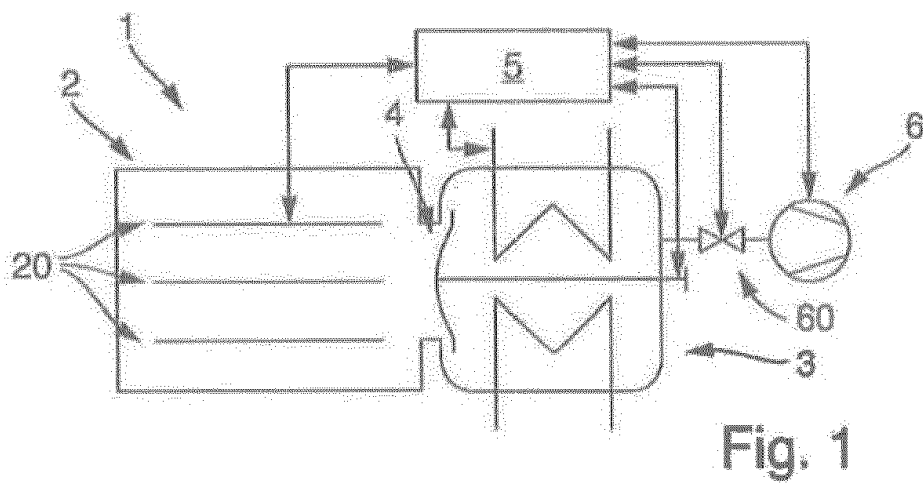
[0036] En un cuarto paso d) se abre la válvula 4 entre la cámara de producto 2 y el condensador 3 y, de esta manera, se logra una compensación de la presión. Como se representa esquemáticamente en I, la igualación de presión tiene el efecto de que la presión en la cámara de producto 2 se reduce en poco tiempo a una presión por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.
35

[0037] La presión que se ha reducido a aproximadamente 0,7 mbar provoca la formación de imágenes, donde la formación de imágenes tiene lugar en todos los productos dentro de una cámara de producto 2 casi simultáneamente. Debido a la baja temperatura dominante, los productos se congelan completamente en el caso de pequeñas cantidades de llenado, sin necesidad de reducir más la temperatura de las placas de ajuste 20. El período de tiempo en el que los productos están completamente congelados o cristalizados está marcado con II.
40

[0038] En el ejemplo de realización ilustrado tiene lugar una sublimación posterior del producto congelado, también manteniendo la presión que se establece tras la finalización del paso 4) y manteniendo la temperatura de las placas de ajuste en aproximadamente -10 °C. Sin embargo, estos parámetros de proceso son solo a modo de ejemplo y los pasos de acuerdo con la invención para un proceso de congelación mejorado se pueden combinar con otros pasos del proceso para una congelación o un secado completos.
45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para formar gérmenes durante la deshidrocongelación de productos en una cámara de producto (2), donde la cámara de producto (2) está conectada a un condensador (3) a través de una válvula (4), que comprende los siguientes pasos que se van a realizar sucesivamente en orden cronológico:
 - 10 a) reducir la presión en la cámara de producto (2) y en el condensador (3) a una temperatura que esté por debajo del punto de congelación del producto hasta que se logre una presión definida, que esté por debajo de la presión atmosférica y por encima de una presión de formación de gérmenes específica del producto a la que comienza una formación de gérmenes;
 - b) cerrar la válvula (4) entre la cámara de producto (2) y el condensador (3);
 - c) mantener la presión en la cámara de producto (2) y reducir más la presión en el condensador (3);
 - 15 d) abrir la válvula (4) entre la cámara de producto (2) y el condensador (3) después de alcanzar o cuando se alcance la presión de formación de gérmenes específica del producto en el condensador (3), de manera que se reduzca la presión en la cámara de producto (2) a una presión por debajo de la presión de formación de gérmenes específica del producto.
- 20 2. Método para formar gérmenes durante la deshidrocongelación de productos según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** las placas de ajuste (20) dispuestas en la cámara de producto (2) se enfrían durante los pasos a) hasta d) a una temperatura desde aprox. -20 °C hasta aprox. -3° C, en particular desde aprox. -14 °C hasta aprox. -5 °C.
- 25 3. Método para formar gérmenes durante la deshidrocongelación de productos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** la presión en el condensador (3) se reduce en el paso c) a una presión de formación de gérmenes específica del producto en la zona desde aprox. 0,005 mbar hasta aprox. 3 mbar.
- 30 4. Método para formar gérmenes durante la deshidrocongelación de productos según la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizado por el hecho de que** la presión en la cámara de producto (2) se reduce en el paso d) desde aprox. 0,3 mbar hasta aprox. 2,5 mbar abriendo la válvula (4).
- 35 5. Método para formar gérmenes durante la deshidrocongelación de productos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por el hecho de que** la presión en la cámara de producto (2) se reduce en el paso d) a una presión por debajo del punto triple del producto abriendo la válvula (4).
- 40 6. Método para deshidrocongelar productos, que comprende un método para formar gérmenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por** el paso adicional de
 - e) congelar el producto y sublimar el disolvente manteniendo la presión que se establece entre la cámara de producto (2) y el condensador después de abrir la válvula (4).
- 45 7. Dispositivo para deshidrocongelar productos, que comprende una cámara de producto (2) y un condensador (3), donde la cámara de producto (2) está conectada al condensador (3) a través de una válvula (4), y un dispositivo de control (5), **caracterizado por el hecho de que** el dispositivo de control (5) está diseñado y configurado para llevar a cabo el método de formación de gérmenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.



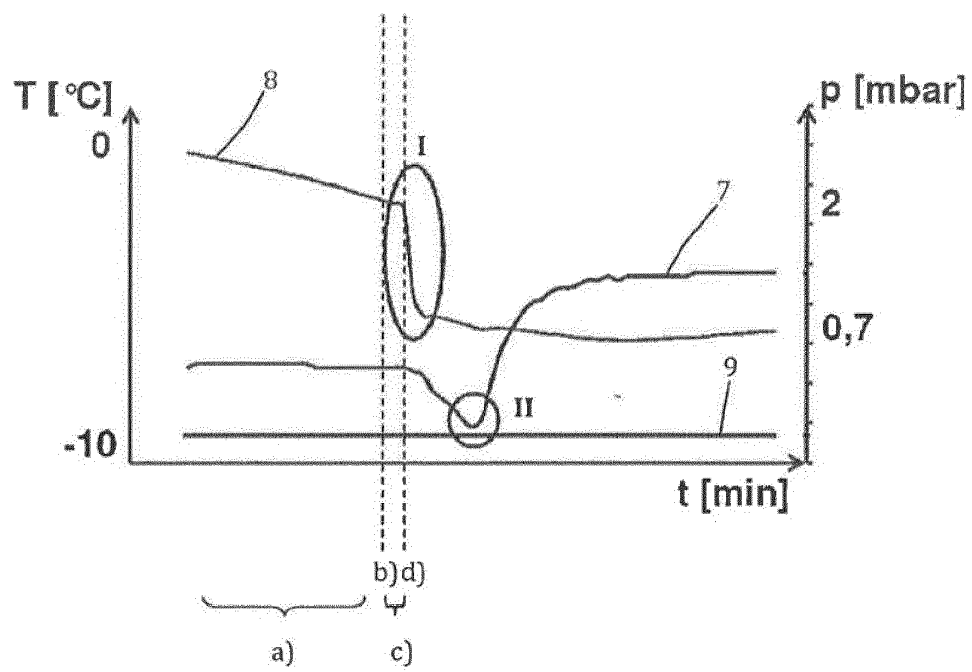


Fig. 4