



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 957**

(51) Int. Cl.:
F26B 5/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02791452 .2**

(86) Fecha de presentación : **15.07.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1412686**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

(54) Título: **Cámara para un dispositivo de liofilización.**

(30) Prioridad: **27.07.2001 DE 101 36 498**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(73) Titular/es: **GEA Lyophil GmbH**
Kalscheurener Strasse 96
50354 Hürth, DE

(72) Inventor/es: **Haseley, Peter y**
Oetjen, Georg-Wilhelm

(74) Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

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

Cámara para un dispositivo de liofilización.

La invención se refiere a una cámara para un dispositivo de liofilización con las características del preámbulo de la reivindicación 1 de patente.

La liofilización se ha impuesto especialmente en la industria farmacéutica para la conservación de medicamentos, vacunas, etc. En las cámaras de los dispositivos de liofilización modernos se encuentra una pluralidad de placas de colocación, cuyas superficies de colocación acogen una serie de recipientes, frascos pequeños o similares (100.000 y más). El producto habitualmente disuelto en agua se llena en recipientes de este tipo. Antes de iniciar el proceso de liofilización se realiza la congelación del líquido. Habitualmente esta etapa ya tiene lugar en la cámara del dispositivo de liofilización, refrigerando las superficies de colocación a una temperatura correspondientemente baja (de -40°C a -60°C).

A partir de la publicación alemana para información de solicitud de patente 197 19 298 se conoce una cámara del tipo mencionado al principio. Además se explica en este documento un procedimiento para el control del proceso de liofilización en la cámara. Características del desarrollo del proceso de secado son fundamentalmente dos fases de secado. Mientras aún se encuentre agua cristalizada (congelada) en el producto, se denomina esta fase de secado el secado principal o por sublimación. Cuando ya no existe agua en forma de hielo, el agua restante está absorbida en el producto seco y también ligada en mayor o menor medida de manera fija. La separación de esta agua tiene lugar durante el resecado o secado por desorción. Para el control de un proceso de liofilización de este tipo se ajustan determinadas presiones de cámara y temperaturas de superficie de colocación. Un parámetro fundamental es a este respecto la temperatura del hielo, que puede determinarse a través de mediciones del incremento de presión.

El control de la temperatura del hielo en la superficie de sublimación mediante la presión presupone que en la cámara reina una presión parcial de vapor de agua uniforme. Esta distribución uniforme de la presión sólo es posible en la zona de las paredes de la cámara así como de la puerta o puertas de la cámara de manera limitada. En estas zonas la temperatura del producto que se encuentra en los frascos pequeños no sólo depende de la temperatura de las placas de colocación; también repercute la temperatura de las paredes internas de la cámara mediante radiación térmica. En caso de que por ejemplo el vapor de agua que sale del producto tenga una temperatura de -40°C , entonces esta temperatura se aumenta en las placas de colocación por ejemplo hasta -20°C , mientras que el vapor de agua alcanza en la proximidad de las paredes por ejemplo 20°C . Debido a estas diferencias de temperatura pueden ajustarse diferencias de presión de más del 10%. La condición deseada, de que en la cámara reine una presión parcial de vapor de agua uniforme, ya no se cumple de manera lo suficientemente exacta; la temperatura del hielo que se ajusta ya no es uniforme. La consecuencia es un deterioro de la calidad del producto.

Para evitar la influencia de la temperatura de pared de la cámara en la temperatura del producto que se encuentra en los frascos pequeños se conoce equipar las placas de colocación con un borde externo, que prote-

ge el producto de una radiación térmica procedente de las paredes de la cámara. Sin embargo, estas medidas sólo han tenido un éxito limitado, dado que las diferencias de temperatura entre el borde y las superficies de colocación ascienden aproximadamente a 20°C .

Además ya se propuso, atemperar las paredes y (la) puerta(s) de la cámara. Sin embargo, estas medidas están relacionadas con dificultades técnicas y desventajas económicas prácticamente infranqueables. La cámara con su(s) puerta(s) puede tener en instalaciones de producción, especialmente cuando deben esterilizarse con vapor, una masa de muchas toneladas. Estas masas deberían enfriarse hasta -40°C y a menudo hasta -60°C durante la congelación, lo que o bien lleva a un tiempo de congelación inadmisiblemente largo o bien a sistemas de refrigeración separados, que deben suministrar un múltiplo de potencia frigorífica, a la que es necesaria para las placas de colocación y el producto. Independientemente de estos problemas económicos es técnicamente difícil, enfriar las bridas en la cámara y la brida en la puerta hasta por ejemplo -50°C . Las juntas entre cámara y puerta deben permanecer funcionales a bajas temperaturas, y es difícil, evitar una condensación del vapor de agua en estas bridas. Un aislamiento concebible de las bridas contra la condensación del vapor de agua es técnicamente imposible, dado que la brida de la cámara y la puerta están dispuestas en espacios estériles. Los requisitos de esterilidad en un espacio aséptico excluyen el uso de materiales de aislamiento adecuados para estas bajas temperaturas. Cámaras de liofilización según el preámbulo de la reivindicación 1 de patente se conocen a partir de los documentos de patente estadounidenses 30 48 92 y 3 311 911.

En el objeto del documento de patente estadounidense 30 48 928 una placa 25 de colocación interna está rodeada por un contenedor 13 interno con aberturas 18. Dentro del contenedor 13 se genera la energía necesaria para la liofilización con ayuda de microondas. Las paredes del contenedor 13 sirven para el apantallamiento de las microondas.

En el objeto del documento de patente estadounidense 3 311 911 los elementos 16 con forma de placa, que se encuentran entre las placas 12 de colocación y las superficies de pared interna de la cámara 10, tienen la función de un condensador. La refrigeración de las placas 16 se produce porque un líquido refrigerado, que absorbe vapor de agua, fluye sobre las superficies de las placas.

La presente invención se basa en el objetivo de configurar una cámara para un dispositivo de liofilización del tipo mencionado al principio sin un esfuerzo técnico especial de tal modo, que durante el proceso de liofilización se ajusten relaciones de temperatura y de presión de vapor de agua uniformes.

Según la invención este objetivo se resuelve mediante los rasgos característicos de las reivindicaciones de patente.

El apantallamiento óptico compuesta por elementos de temperatura controlada se encuentra entre las superficies de colocación y las superficies internas de la cámara. Durante la realización del proceso de liofilización los elementos de temperatura controlada se ajustan en cada caso a la temperatura que también tienen las placas de colocación. Las temperaturas de la pared de la cámara ya no pueden influir en la temperatura del producto que se encuentra en los frascos pequeños. En el espacio interno delimitado por los

elementos de apantallamiento ya no reinan diferencias de temperatura y de presión de vapor de agua que puedan medirse.

Ventajas y detalles adicionales de la invención se explicarán mediante un ejemplo de realización mostrado esquemáticamente en las figuras 1 y 2. Muestran

- la figura 1 un corte vertical a través de una cámara según la invención,

- la figura 2, un corte horizontal a través de esta cámara.

En las figuras la cámara está designada con 1, la pared de cámara, con 2, su puerta, con 3 (figura 2), las placas de colocación que se encuentran en la cámara 1, con 4 y un frasco pequeño mostrado a modo de ejemplo, situado sobre la superficie de colocación de una placa 4 de colocación, con 5. La placa 4 de colocación inferior se apoya en una placa 6 de base estacionaria. Las placas 4 de colocación restantes pueden desplazarse hacia arriba y hacia abajo (doble flecha 7) de tal manera, que se modifica su separación. Mediante un acercamiento de las placas de colocación, por ejemplo con ayuda de un accionamiento hidráulico (varilla 8 del émbolo) se produce de la manera conocida el cierre de los frascos 5 pequeños con tapones, que presentan canales de paso para el vapor de agua que terminan lateralmente y se colocan sobre los frascos 5 pequeños antes de iniciarse el proceso de liofilización. La placa 4 de colocación más superior está fijada al sello 9 de la varilla 8 de émbolo.

Las placas 4 de colocación son parte componente de un circuito 11 de atemperado indicado con líneas discontinuas. A través del mismo fluye una salmuera, que según sea necesario se enfría en un intercambiador 12 de calor (conectado a una máquina refrigeradora no mostrada) o se calienta con una calefacción 13. Para el desarrollo controlado del proceso de liofilización sirve un sistema de 15 control representado como bloque, al que se alimentan como valor de control entre otros señales desde un detector 16 de presión dispuesto en la cámara. Al inicio del proceso de liofilización se enfrían en primer lugar las placas de colocación (fase de congelación). Durante las fases de secado las placas de colocación tienen temperaturas superiores a 0°C, para acelerar el proceso de evaporación.

La cámara 1 está equipada con un manguito 21 de empalme, al que a través de una válvula 22 están conectados un condensador 23 y una bomba 24 de vacío. El condensador 23 sirve para acumular el vapor de agua, que se produce durante la liofilización. Los gases no condensables se eliminan por la bomba 24 de vacío. La válvula 22 está unida con el sistema 15 de control. De manera intermitente se cierra para poder determinar la temperatura del hielo con ayuda de mediciones del incremento de presión.

Para conseguir el objetivo según la invención, está previsto un apantallamiento entre las superficies de colocación y las superficies internas de la pared 2 de cámara. Está compuesta por varios elementos 31 a 36, que comprenden las placas 4 de colocación de tal manera, que no existe ninguna comunicación visual entre las placas de colocación y los frascos (5) pequeños situados sobre las mismas por un lado y las superficies de pared interna de la cámara por otro. Las separaciones seleccionadas entre los elementos están dimensionadas de tal modo que el transporte de vapor de agua entre las superficies de colocación y el manguito 21

de empalme puede tener lugar fundamentalmente de manera libre. Por ello es conveniente cuando los elementos individuales se solapan a modo de persiana.

En el ejemplo de realización mostrado los elementos 31 a 36 comprenden el paquete de placas de colocación desde todos los lados. Hacia arriba y hacia abajo la placa 4 de colocación superior o inferior forma el apantallamiento visual atemperado, deseado. Si por ejemplo no existe una placa 4 de colocación superior, deben existir uno o varios elementos adicionales que se ocupen del apantallamiento óptico con respecto a la pared superior de la cámara.

Mediante los elementos según la invención se genera un espacio 37 ópticamente hermético hacia fuera, en el que se encuentran las placas 4 de colocación o superficies de colocación para los frascos 5 pequeños. El calor de radiación procedente de las superficies de pared interna de la cámara ya no puede influir en las relaciones de temperatura y presión en el espacio 37. Durante el desarrollo del proceso de liofilización se ajustan las presiones y temperaturas deseadas en el espacio 37 de manera uniforme.

Para conseguir una protección óptima de las superficies de colocación también en zonas de canto del paquete de placas de colocación, los elementos 31, 32 presentan arriba y abajo secciones de extremo dobladas. Una alternativa a ello muestra la figura 2. En la zona de los cantos posteriores del paquete de placas de colocación los elementos 31, 33 ó 32, 33 terminan en cada caso con un intersticio que no impide el paso de vapor. Los intersticios están asociados con una separación suficiente con elementos 34, 35 adicionales, preferiblemente entre los intersticios y la pared 2 de la cámara, cuyo ancho y longitud están seleccionados de tal modo, que no existe una comunicación visual entre las superficies de colocación y la pared interna de la cámara a través de los intersticios.

Con 36 se designa un elemento del tipo según la invención, que está fijado a la puerta 3 de la cámara 1 y está formado de tal manera, que no existe una comunicación visual entre las superficies de colocación y la superficie interna de la puerta. Las secciones 40 dobladas se ocupan del solapamiento necesario de los elementos de apantallamiento en la zona de los cantos anteriores del paquete de placas de colocación.

Los elementos de sección están atemperados. Están formados como placas de pared doble relativamente delgadas (inferiores a 1 cm) y a través de ellos fluye un medio de refrigeración/calentamiento (salmuera). Las placas tienen convenientemente una capacidad calórica lo más reducida posible y se componen de acero fino.

En la figura 1 se muestra un circuito 41 de temperatura independiente del circuito 11 para las placas 4 de colocación con el intercambiador 42 de calor y la calefacción 43. Todos los elementos de apantallamiento son parte componente de este circuito 41. A través de líneas 44 de unión flexibles (figura 2) también está abastecido el elemento 36 fijado a la puerta 3 de la cámara.

A decir verdad existe la posibilidad de incluir los elementos de apantallamiento también en el circuito 11 de las placas de colocación. Sin embargo, debido a los requisitos de potencia diferentes y desplazados en el tiempo son convenientes dos circuitos 11 y 41 separados. El bloque 15 de control también sirve para el control del circuito 41.

Las figuras muestran además que el detector 16

de presión se encuentra en el espacio 37. Como valor de control es decisiva la presión en este espacio 37.

La presión fuera del espacio 37 es irrelevante para el desarrollo controlado del proceso de liofilización.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de liofilización con una cámara (1) que comprende

- una pared (2) de cámara con superficies internas,
- placas (4) de colocación de temperatura controlada que se encuentran dentro de la cámara (1) para recipientes (5), en los que se encuentra el producto que va a liofilizarse durante la realización de la liofilización,

- un condensador (23) conectado a la cámara (1), que sirve para acumular el vapor de agua que se produce durante la liofilización, así como

- elementos (31 a 36) en forma de placa de temperatura controlada, que se encuentran entre las placas (4) de colocación y las superficies de pared interna de la pared (2) de cámara y que rodean un espacio (37) interno, en el que se encuentran las placas (4) de colocación;

caracterizado porque

- las separaciones entre los elementos (31 a 36) que forman el espacio (37) interno están dimensionadas de tal modo que el transporte del vapor de agua, que fluye durante la liofilización desde los recipientes (5) a través de los espacios intermedios entre los elementos (31 a 36) hacia el condensador (23), tiene lugar fundamentalmente de manera libre, y

- los elementos (31 a 36) dispuestos entre las placas (4) de colocación y las superficies de pared interna de la pared (2) de cámara rodean las placas (4) de colocación de tal modo, que no existe ninguna comunicación visual entre las placas (4) de colocación y los recipientes (5) situados sobre las mismas por un lado y las superficies de pared interna de la pared (2) de cámara por otro.

2. Cámara según la reivindicación 1, **caracterizada** porque los elementos de temperatura controlada

son placas formadas con una pared doble, que son parte componente de un circuito (11, 41) de agente refrigerante.

3. Cámara según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque está dispuesta una pluralidad de placas (31 a 36) o elementos de temperatura controlada para la generación de la hermeticidad óptica de tal modo, que se solapan entre sí.

4. Cámara según la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizada** porque las placas (31 a 36) o elementos de temperatura controlada están equipados para la generación de la impermeabilidad óptica de secciones (38, 39, 40) dobladas, que comprenden el paquete de placas de colocación en los lados, arriba o abajo.

5. Cámara según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque las placas (4) de colocación y las placas (31 a 36) de temperatura controlada que sirven para el apantallamiento óptico son parte componente de un circuito (11) refrigerante común.

6. Cámara según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque las placas (4) de colocación y las placas (31 a 36) de temperatura controlada, que sirven para el apantallamiento óptico, son en cada caso partes componentes de un circuito (11, 41) refrigerante, que son independientes entre sí.

7. Cámara según una de las reivindicaciones anteriores con una puerta de cámara, **caracterizada** porque la pared (36) interna de la puerta porta una o varias de las placas (31 a 36) o elementos de temperatura controlada.

8. Cámara según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque dentro del espacio (37) apantallado de manera ópticamente hermética hacia fuera está dispuesto un detector (16) de presión que sirve para el control del desarrollo del proceso de liofilización.

