



No. 14-073108- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN
DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOFI PASTEUR SA

DOMICILIO _____
LYON, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-073108- -00000-0000 Fecha: 2014-04-04 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 150 adicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

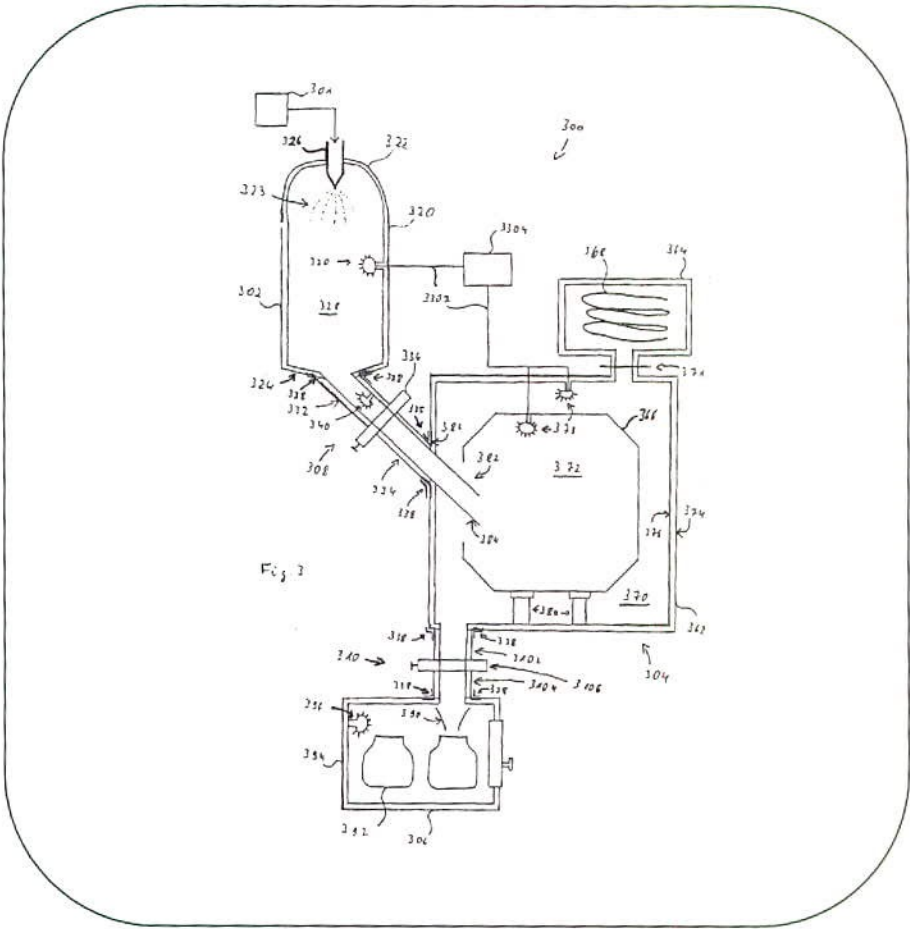
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☐ Capítulo I	☒ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/004168	Fecha 2012/10/04
	Publicación Internacional No.	WO 2013/050162 A1	Fecha 2013/04/11
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/016, F26B 005/006		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	SANOFI PASTEUR SA		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Lyon	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. LUY	Bernhard	Alemán
	2. PLITZKO	Matthias	Alemán
	3. STRUSCHKA	Manfred	Alemán
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Alemania.		Freiburg
	2. Alemania.		Neuenburg
	3. Alemania.		Auggen
	DIRECCIÓN		
	Landsknechtstr. 13, 79102 Freiburg, Alemania.		
	René-Schickele Str. 8, 79395 Neuenburg, Alemania.		
	Lettenstr. 52, 79424 Auggen, Alemania		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
EUROPA		EP	11008057.9	2011/10/05
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 14-0035509	Fecha 2014/04/02
			N° 14-0035509	Fecha 2014/04/01
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante			Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Luz Clemencia Debez	
C.C 35.456.344 de Usaquéen			77#23555 CSJ	
			Tarjeta Profesional 23.555	

MMSMMSINCAID-AF263123WPC20989

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 98 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 10 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Art 66.3. Modificaciones al pliego reivindicatorio bajoel art 66.3 del PCT.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI PASTEUR SA. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales a 10 por \$310.000.

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 April 2013 (11.04.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/050162 A1

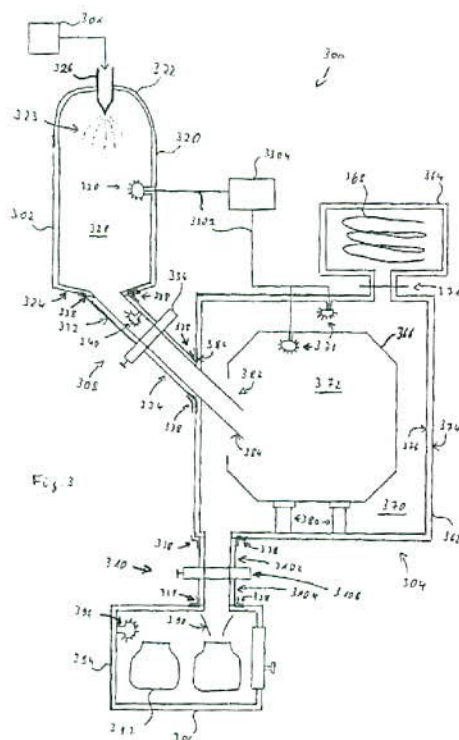
- (51) International Patent Classification:
F26B 5/06 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/004168
- (22) International Filing Date:
4 October 2012 (04.10.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11008057.9 5 October 2011 (05.10.2011) EP
- (71) Applicant: SANOFI PASTEUR SA [FR/FR]; 2, avenue
Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR).
- (72) Inventors: LUY, Bernhard; Landsknechtstr. 13, 79102
Freiburg (DE). PLITZKO, Matthias; René-Schickele-Str.
8, 79395 Neuenburg (DE). STRUSCHKA, Manfred;
Lettenstr. 52, 79424 Auggen (DE).
- (74) Agent: BÖSL, Raphael; Isenbruck Bösl Höschler LLP,
Prinzregentenstrasse 68, 81675 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS LINE FOR THE PRODUCTION OF FREEZE-DRIED PARTICLES



(57) Abstract: A process line (300) for the production of freeze-dried particles under closed conditions is provided, the process line comprising at least the following separate devices: a spray chamber (302) for droplet generation and freeze congealing of the liquid droplets to form particles, and a bulk freeze-dryer (304) for freeze drying the particles, wherein a transfer section (308) is provided for a product transfer from the spray chamber (302) to the freeze-dryer (304), for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices (302, 304) and of the transfer section (308) is separately adapted for closed operation, and the spray chamber (302) is adapted for separation of the liquid droplets from any cooling circuit.

WO 2013/050162 A1

LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS

CRIODESECADAS

Campo Técnico

5 La invención se refiere a criodesecación y en particular a la producción de pellas criodesecadas como material a granel, en donde una línea de proceso para la producción de pellas criodesecadas comprende al menos una cámara de aspersión para la generación de gotitas y
10 criocongelación de las gotitas líquidas para formar pellas, y un criodesecador para criodesecar las pellas.

Antecedentes del Invención

La criodesecación, también conocida como
15 liofilización, es un proceso para desecar productos de alta calidad tales como, por ejemplo, productos farmacéuticos, materiales biológicos tales como proteínas, enzimas, microorganismos, y en general cualquier material termo-
20 sensible y/o sensible a hidrólisis. La criodesecación permite la desecación del producto objetivo mediante la sublimación de cristales de hielo en vapor de agua, es decir, mediante la transición directa del contenido de agua de la fase sólida a la fase gaseosa. La criodesecación con frecuencia se realiza bajo condiciones de vacío, aunque generalmente también
25 funciona bajo presión atmosférica.

En los campos de productos farmacéuticos y productos biofarmacéuticos pueden utilizarse procesos de criodesecación, por ejemplo, para la desecación de formulaciones de fármacos, Ingredientes Farmacéuticos Activos ("API"), hormonas, hormonas peptídicas, anticuerpos monoclonales, productos de plasma sanguíneo o derivados del mismo, composiciones inmunológicas que incluyen vacunas, productos terapéuticos, otros productos inyectables, y en general sustancias que de otra manera pueden no ser estables durante un lapso de tiempo deseado. En productos criodesecados el agua y/u otras sustancias volátiles se eliminan antes de sellar el producto en frascos u otros contenedores. En los campos de productos farmacéuticos y productos biofarmacéuticos, los productos objetivos típicamente se envasan en una forma para preservar su esterilidad y/o contención. El producto secado posteriormente puede reconstituirse al disolverlo en un medio de reconstitución adecuado (por ejemplo, agua estéril u otros diluyentes de grado farmacéutico) antes de utilizarse o de su administración.

Se conocen los principios de diseño para dispositivos criodesecadores. Por ejemplo, los criodesecadores de bandejas comprenden una o más bandejas o repisas dentro de una cámara de desecación (al vacío). Los frascos pueden llenarse con el producto y disponerse en una

bandeja. La bandeja con los frascos llenos se introduce en el criodesecador y se inicia el proceso de desecación.

Sistemas de procesos que combinan congelación por aspersión y criodesecación también se conocen. Por ejemplo, 5 la US 3,601,901 describe un dispositivo altamente integrado que comprende una cámara de vacío con un compartimiento de congelación y un compartimiento de desecación. El compartimiento de congelación comprende una tobera de aspersión en la parte superior de una porción proyectada 10 hacia arriba de la cámara de vacío. El líquido rociado se pulveriza y se congela rápidamente en una cantidad de partículas congeladas pequeñas que caen dentro del compartimiento de congelación para llegar a un ensamble de transportador. El transportador hace avanzar las partículas 15 progresivamente para criodesecación en el compartimiento de desecación. Cuando las partículas alcanzan el extremo de descarga del transportador, se encuentran en forma criodesecada y caen en una tolva de descarga.

En otro ejemplo, la WO 2005/105253 describe un 20 aparato de criodesecación para jugos de frutas, productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, té, y cafés. Una sustancia líquida se pulveriza a través de una tobera de alta presión en una cámara de congelación en donde la sustancia se enfría por debajo de su temperatura eutéctica, por lo cual 25 induce un cambio de fase de líquidos en la sustancia. Un

flujo de co-corriente de aire frío congela las gotitas. Las gotitas congeladas entonces se transportan de manera neumática por la corriente de aire frío mediante una cámara de vacío en una cámara de desecación al vacío y además se
5 someten a una fuente de energía en la misma para ayudar a la sublimación de líquidos a medida que se transporta la sustancia a través de la cámara.

Muchos productos son composiciones que comprenden dos o más agentes diferentes o componentes que se mezclan
10 antes de la criodesecación. La composición se mezcla con una relación predeterminada y después se criodeseca y se llena en frascos para su transporte. Un cambio en la relación de mezclado de la composición después de llenarse en los frascos prácticamente no es viable. En el procedimiento de
15 criodesecación típico, los procesos de mezclado, llenado y desecación no pueden separarse normalmente.

La WO 2009/109550 A1 describe un proceso para estabilizar una composición de vacuna que contiene un adyuvante. Se propone separar, si se desea, la desecación del
20 antígeno de la desecación del adyuvante, seguida por la mezcla de los dos componentes antes de llenarse por combinación o emplear el llenado secuencial de los componentes respectivos. Específicamente, micropellas separadas que comprenden al antígeno o el adyuvante se
25 generan. Las micropellas de antígeno y las micropellas de

adyuvante entonces se mezclan antes de llenarse en los frascos, o se llenan directamente para lograr la relación de mezclado deseada específicamente al momento de mezclarse o llenarse. Se dice que los métodos para proporcionar
5 adicionalmente una mejora en la estabilidad general de la composición, a medida que las formulaciones pueden optimizarse de manera independiente para cada componente. Los estados sólidos separados se dice que evitan las interacciones entre los diferentes componentes durante el
10 almacenamiento, incluso a mayor temperatura.

Los productos en los campos farmacéutico y biofarmacéutico con frecuencia tienen que fabricarse bajo condiciones cerradas, es decir, tienen que fabricarse bajo condiciones estériles y/o bajo contención. Una línea de
15 proceso adaptada para una producción bajo condiciones estériles tiene que diseñarse de manera que no puedan entrar contaminantes en el producto. Similarmente, una línea de proceso adaptada para la producción bajo condiciones de contención tiene que adaptarse de manera que ni el producto,
20 los elementos del mismo, ni los materiales auxiliares pueden dejar la línea de proceso y entrar al ambiente.

Se conocen dos procedimientos para el diseño de las líneas de proceso adaptados para la producción bajo condiciones cerradas. El primer procedimiento comprende
25 colocar toda la línea de proceso o partes/dispositivos de la

misma en al menos un aislador, éste es un dispositivo que aísla su interior y el ambiente entre sí y mantiene las condiciones definidas en el interior. El segundo procedimiento comprende desarrollar un sistema de proceso
5 integrado que proporciona esterilidad y/o contención, la cual normalmente se logra al integrar dentro de un alojamiento un dispositivo el cual se adapta específicamente y se integra altamente para realizar todas las funciones de proceso deseadas.

10 Como ejemplo del primer procedimiento, la WO 2006/008006 A1 describe un proceso para la congelación estéril, criodesecación, almacenamiento, y análisis de un producto peletizado. El proceso comprende congelar las gotitas del producto para formar pellas, criodesecar las
15 pellas, después analizar y cargar el producto en el contenedor. De manera más particular, las pellas congeladas se crean en un túnel de congelación y después se dirigen hacia una cámara de desecación, en donde las pellas se criodesecan en una pluralidad de superficies de portadoras de
20 pellas. Después de la criodesecación, las pellas se descargan en los contenedores de almacenamiento. El proceso de peletización y criodesecación se realiza en un área estéril implementada dentro de un aislador. Recipientes de almacenamiento lleno se transfieren en un análisis de
25 almacenamiento. Para el llenado final, se transfieren los

contenedores de almacenamiento a otra área aislante estéril que contiene una línea de llenado, donde el contenido de los contenedores se transfiere a frascos, estos se sellan después de llenarse y finalmente se descargan desde la línea de
5 llenado aislada.

Poner una línea de proceso en una caja, es decir, en uno o más aisladores, parece ser un procedimiento sencillo para garantizar una producción estéril. Sin embargo, tales sistemas y la operación de los mismos se vuelve cada vez más
10 compleja y costosa con el incremento del tamaño de los procesos y por consiguiente el incremento del tamaño de los aisladores requeridos. La limpieza y esterilización de estos sistemas no sólo requiere que la línea de proceso sea limpiada y esterilizada después de cada partida de
15 producción, sino también el aislador. En casos donde dos o más aisladores se requieren, se producen interconexiones entre las áreas aisladas que requieren esfuerzos adicionales para proteger la esterilidad del producto. En cierto punto, los dispositivos y/o aisladores de proceso ya no pueden
20 realizarse a partir de dispositivos estándar y tienen que desarrollarse específicamente incrementando aún más la complejidad y los costos.

Un ejemplo del segundo procedimiento para proporcionar las líneas de proceso para la producción bajo
25 condiciones cerradas, particularmente proporcionar un sistema

específicamente adaptado y altamente integrado, se proporciona por la US 3,601,901 antes mencionada. De acuerdo con la patente '901, se forman un compartimiento de congelación y un compartimiento de desecación dentro de una
5 cámara de vacío sencilla. Tal procedimiento generalmente excluye el uso de dispositivos estándar, es decir, el equipo de proceso por sí mismo es costoso. Además, debido a la implementación altamente integrada de las diversas funciones de proceso normalmente todo el sistema se encuentra en un
10 modo particular, por ejemplo en una partida de producción, o en un modo de mantenimiento tal como limpieza o esterilización que limita la flexibilidad de la línea de proceso.

15 Compendio de la Invención

En vista de lo anterior, un objeto que subyace la presente invención es proporcionar una línea de proceso y procesos correspondientes para la producción de partículas criodesecadas que incluyen partículas producidas bajo
20 condiciones cerradas. Otro objeto de la invención es proporcionar líneas de proceso más rentables que las actualmente disponibles. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una línea de proceso que sea flexiblemente adaptable de manera que, por ejemplo, los
25 tiempos de producción sean más cortos, la operación general

de la línea de proceso sea más eficiente, y/o el sistema pueda configurarse de manera más flexible para operaciones secuenciales y/o concurrentes de producción, mantenimiento, limpieza, y esterilización, etc.

5 De acuerdo con una modalidad de la invención, uno o más de los objetos anteriores se alcanzan por una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, en donde la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos separados: 1) una cámara
10 de aspersión para la generación de gotitas y criocongelación de las gotitas líquidas para formar partículas; y 2) criodesecador volumétrico para criodesecar las partículas. Se proporciona una sección de transferencia para una transferencia de producto desde la cámara de aspersión hasta
15 el criodesecador. Para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, cada uno de los dispositivos y secciones de transferencia se adaptan por separado para la operación cerrada, en donde la cámara de aspersión se adapta para la separación de las gotitas de
20 líquido de cualquier circuito de refrigeración.

Las partículas por ejemplo, pueden comprender pellas y/o gránulos. El término "pella(s)" como se utiliza en la presente puede entenderse de preferencia con referencia a partículas con una tendencia a ser generalmente
25 esféricas/redondas. Sin embargo, la invención es de igual

manera aplicable a otras partículas o micropartículas (es decir, partículas en el margen de micrómetros), tal como, por ejemplo, gránulos irregularmente formados o microgránulos (en donde éstos últimos tienen al menos sus dimensiones principales en el margen de micrómetros). Las pellas con tamaño en el margen de micrómetros se denominan micropellas. De acuerdo con un ejemplo, la línea de proceso puede disponerse para la producción de micropellas criodesecadas esencial o predominantemente redondas con un valor promedio para los diámetros de las mismas seleccionadas de un margen de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 micrómetros (μm), con una distribución de tamaño de partículas seleccionable, de preferencia estrecho de aproximadamente $\pm 50 \mu\text{m}$ alrededor del valor seleccionado.

El término "material a granel" puede entenderse ampliamente con referencia a un sistema o pluralidad de partículas que hacen contacto entre sí, es decir, el sistema comprende múltiples partículas, micropartículas, pellas, y/o micropellas. Por ejemplo, el término "material a granel" puede referirse a una cantidad suelta de pellas que constituye al menos una parte de un flujo de producto, tal como un lote de un producto que se procesará en un dispositivo de proceso o una línea de proceso, en donde el material a granel se encuentra suelto en el sentido de que no se llena en los frascos, contenedores, u otros recipientes

para transportar o llevar las partículas/pellas dentro del dispositivo de proceso o línea de proceso. Similarmente se aplica para el uso del sustantivo o adjetivo "granel".

El material a granel como se menciona en la
5 presente normalmente se referirá a una cantidad de partículas (pellas, etc.) que excede un embalaje (secundario, o final) o dosis pretendida para un solo paciente. De hecho, la cantidad de material a granel puede relacionarse con un embalaje primario; por ejemplo, una partida de producción puede
10 comprender la producción de material a granel suficiente para llenar uno o más contenedores a granel intermedios (IBC).

Materiales fluidos adecuados para aspersión y/o granulación utilizando los dispositivos y métodos de la presente invención incluye líquidos y/o pastas que, por
15 ejemplo, tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 300mP*s (milipascales * segundo). Como se utiliza en la presente, el término "materiales fluidos" se puede intercambiar con el término "líquido" para el propósito de describir materiales que entran a las diversas líneas de
20 proceso contempladas para aspersión/granulación y/o criodesecación.

Cualquier material puede ser adecuado para su uso con las técnicas de acuerdo con la invención en caso de que el material se fluido, y puede pulverizarse y/o granularse.
25 Además, el material debe ser congelable y/o solidificable.

Los términos "esterilidad" ("condiciones de esterilidad") y "contención" ("condiciones contenidas") se entienden como requeridas por el requisito aplicable reglamentario para un caso específico. Por ejemplo, 5 "esterilidad" y/o "contención" puede entenderse como definidos de acuerdo con los requisitos de GMP ("Buenas Practicas de Fabricación").

Se entiende un "dispositivo" en la presente como unidad de equipo o componente que realiza una etapa de 10 proceso particular, por ejemplo, una cámara de aspersion o congelador por aspersion realiza la etapa de proceso de generacion de gotitas y la criocongelacion de las gotitas liquidas para formar particulas, un criodesecador realiza la etapa de proceso de criodesecar las particulas congeladas, 15 etc.

Además se entiende en la presente que una línea de proceso para una producción de partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo necesariamente tiene que incluir medios para alimentar líquido bajo condiciones 20 estériles y/o condiciones de contención en la línea de proceso, y además tiene que incluir uno o más medios para descargar las partículas criodesecadas bajo condiciones estériles y/o condiciones de contención.

En una modalidad, una o más de las secciones de 25 transferencia interconectan de manera permanente dos, o más,

dispositivos para formar una línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo. Generalmente, los diversos dispositivos de una línea de proceso para una producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas puede proporcionarse como dispositivos separados los cuales se conectan (por ejemplo, se conectan permanentemente) entre sí por una o más de las secciones de transferencia. Secciones de transferencia individuales pueden proporcionar conexiones permanentes entre dos o más dispositivos, por ejemplo, al conectar de manera mecánica, rígida y/o fija o unir los dispositivos respectivos entre sí. Una sección de transferencia puede ser de una sola pared o de doble pared, en donde en este último caso una pared exterior puede proporcionar una interconexión permanente de dispositivos de proceso y por ejemplo puede delinear las condiciones de proceso definidas en un volumen de proceso confinado por la pared exterior, mientras una pared interior puede o no interconectar de manera permanente los dispositivos de proceso. Por ejemplo, la pared interior puede formar un tubo dentro del volumen de proceso el cual se conecta entre los dispositivos sólo en caso de una transferencia de producto.

En modalidades preferidas, cada uno de los dispositivos de proceso tales como la cámara de aspersión y el criodesecador se adaptan por separado para una operación

17
cerrada. Por ejemplo, la cámara de aspersión puede adaptarse de manera individual para una operación estéril y, independiente de la misma, el criodesecador puede adaptarse de manera individual para una operación estéril.

5 Similarmente, cualesquier dispositivos adicionales incluidos en la línea de proceso también pueden adaptarse de manera individual u optimizarse para una operación bajo condiciones cerradas. En cuanto a los dispositivos, cada una o más de las secciones de transferencia también pueden adaptarse de manera

10 individual para una operación bajo condiciones cerradas, lo cual implica que cada sección de transferencia pueda adaptarse para mantener o proteger esterilidad, y/o contención a lo largo de la transferencia de producto a través de la sección de transferencia, y en las transiciones

15 de un dispositivo en la sección de transferencia y desde la sección de transferencia a otro dispositivo.

Las secciones de transferencia pueden comprender medios para separar de manera operativa los dos dispositivos conectados entre sí de manera que al menos uno de los dos

20 dispositivos se pueda operar bajo condiciones cerradas por separado del otro dispositivo sin afectar la integridad de la línea de proceso.

El medio para separar de manera operativa los dos dispositivos conectados puede comprender una válvula, por

25 ejemplo una válvula hermética al vacío, una cámara de vacío,

y/o un componente que permita separar de manera sellada los componentes entre sí. Por ejemplo, la separación operativa puede implicar que las condiciones cerradas, es decir, la esterilidad y/o la contención, se establezcan entre los dispositivos separados. La integridad de la línea de proceso debe mantenerse independiente de la separación operativa, es decir, la conexión permanente entre los dispositivos mediante la sección de transferencia no se ve afectada.

De acuerdo con varias modalidades de la invención, al menos uno de los dispositivos de proceso y una de las secciones de transferencia puede comprender una pared de confinamiento que se adapte para proporcionar condiciones de proceso predeterminadas (es decir, condiciones físicas o termodinámicas tales como temperatura, presión, humedad, etc.) dentro de un volumen de proceso confinado, en donde la pared de confinamiento se adapta para aislar el volumen de proceso y un ambiente del dispositivo de proceso entre sí. Independientemente de si la pared de confinamiento comprende estructuras adicionales tales como tubos "paredes interiores" o similar confinadas dentro del volumen de proceso, la pared de confinamiento tiene que cumplir con ambas funciones simultáneamente, es decir, además de mantener las condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso, la pared tiene que adoptar simultáneamente la funcionalidad de un aislador convencional. Ningún aislador adicional por lo tanto se

requiere para una línea de proceso de acuerdo con estas modalidades de la invención. Aisladores convencionales típicamente no son adecuados para su uso en dispositivos de proceso de acuerdo con la invención. En ciertas modalidades, al menos una pared de un aislador se adapta de manera que pueda asegurar de manera simultánea las condiciones de proceso deseadas en el interior, por lo cual define el interior del aislador como el "volumen de proceso". Similarmente, un dispositivo estándar convencional no debe ser adecuado para su uso como dispositivo de proceso de acuerdo con la invención: una pared del mismo que define el interior de un volumen de proceso al menos puede tener que adaptarse de manera que pueda garantizar de manera simultánea el aislamiento del volumen de proceso y la separación ambiental de los dispositivos de proceso entre sí.

En un ejemplo, una sección de transferencia de acuerdo con la invención puede comprender una pared de confinamiento que interconecta de manera permanente o no permanente los dispositivos de proceso para permitir que una operación cerrada (es decir, la conexión puede estar en su lugar al menos durante una fase de proceso que comprenda una transferencia de producto entre los dispositivos conectados). La pared de confinamiento puede aislar un volumen interior tal como volumen de proceso (el cual, por ejemplo, puede ser estéril), de un volumen exterior tal como un ambiente de la

línea de proceso de la que es parte la sección de transferencia (que puede no ser, ni necesita ser estéril). En este respecto, la pared de confinamiento permite simultáneamente el mantenimiento de las condiciones de proceso deseadas dentro del volumen de proceso. El término "condiciones de proceso" se pretende para referirse a la temperatura, presión, humedad, etc., en el volumen de proceso, en donde un control de proceso puede comprender controlar o impulsar tales condiciones de proceso dentro del volumen de proceso de acuerdo con un régimen de proceso deseado, por ejemplo, de acuerdo con una secuencia del tiempo de un perfil de temperatura deseado y/o perfil de presión). Aunque las "condiciones cerradas" (condiciones estériles y/o condiciones de contención) también se someten a control de proceso, estas condiciones se discuten en la presente en muchos casos de manera explícita y por separado de las otras condiciones de proceso indicadas en lo anterior.

En modalidades adicionales, la sección de transferencia puede comprender, extender dentro del volumen de proceso, un mecanismo de transporte tal como un tubo para lograr la transferencia de producto. En tal modalidad, la sección de transferencia tiene una configuración "de doble pared", en donde la pared exterior implementa una pared de confinamiento y la pared interior implementa un tubo. Esta sección de transferencia de doble pared difiere de un tubo

incluido en un aislador convencional en que la pared de confinamiento se adapta para permitir las condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso. En el caso de una conexión permanente, la pared de confinamiento puede interconectar de manera permanente los dispositivos de proceso, aunque la pared interior (tubo, etc.) puede o no estar en su lugar de manera permanente. Por ejemplo, el tubo puede extenderse hacia un criodesecador conectado, por ejemplo, un tambor del mismo; el tubo puede extraerse del criodesecador/tubo tan pronto como se complete una carga del criodesecador/tubo. Independientemente de tales configuraciones, las condiciones de operación cerradas pueden mantenerse por la pared exterior (de confinamiento).

Una pared de confinamiento de un dispositivo de proceso o sección de transferencia, la cual se adapta para funcionar como aislador convencional y para proporcionar adicional y simultáneamente un volumen de proceso de acuerdo con la invención, tiene que adaptarse a una pluralidad de condiciones de proceso que incluyen, pero no se limitan a, proporcionar y mantener un régimen de temperatura deseado, y/o régimen de presión, etc. Por ejemplo, de acuerdo con las prescripciones tales como requisitos de GMP, un sistema de sensor podría utilizarse para determinar que las condiciones estériles y/o las condiciones de contención se encuentren en su lugar/se mantengan. Como otro ejemplo, la limpieza

eficiente y/o esterilización (por ejemplo, Limpieza en el Lugar "CiP" y/o Esterilización en el Lugar "SiP"), puede existir el requisito de que una pared de confinamiento de un dispositivo de proceso/sección de transferencia se diseñe para evitar tanto como sea posible áreas críticas que puedan ser propensas a contaminación/polución y difícil de limpiar/esterilizar. En aún otro ejemplo, puede existir el requisito de que un dispositivo de proceso/sección de transferencia se adapte específicamente para una limpieza eficiente y/o esterilización de los elementos internos, tal como la "pared interna" o tubo mencionado en el ejemplo específico discutido en lo anterior de sección de transferencia. Todas las características no se cumplen por los aisladores convencionales.

Los dispositivos de proceso, que incluyen la cámara de aspersión, el criodesecador y opcionalmente dispositivos adicionales, y una o más de las secciones de transferencia que conecta a los dispositivos pueden formar una línea de proceso integrada que proporcione una protección de extremo a extremo de la esterilidad del producto. Adicional o alternativamente, los dispositivos de proceso y las secciones de transferencia pueden formar una línea de proceso integrada que proporcione contención de extremo a extremo del producto.

Modalidades de la cámara de aspersión pueden comprender cualquier dispositivo adaptado para generación de

gotitas a partir de un líquido y para criocongelación de las gotitas líquidas para formar partículas, en donde las partículas de preferencia tienen una distribución de tamaño estrecho. Generadores de gotitas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, toberas ultrasónicas, toberas de alta frecuencia, toberas giratorias, toberas de dos componentes (binarias), toberas hidráulicas, sistemas de varias toberas, etc. La congelación puede lograrse por caída de gravedad de las gotitas en una cámara, torre, o túnel. Las cámaras de aspersión ejemplares incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de granulación tales como cámaras o torres de granulación, dispositivos de atomización tales como cámaras de atomización, nebulización/atomización y Equipo de congelación, etc.

De acuerdo con una modalidad de la invención, la cámara de aspersión se adapta para separación del producto de cualquier circuito de enfriamiento. El producto puede mantenerse separado de cualquier medio de enfriamiento/congelación circulante primario o fluido, que incluye medio gaseoso o líquido. De acuerdo con una variante de esta modalidad, un volumen interior de la cámara de aspersión comprende un medio opcionalmente estéril no circulante tal como nitrógeno o una mezcla de nitrógeno/aire y una pared interior con temperatura controlada es decir, enfriada como el único componente de enfriamiento para

congelar las gotitas, de manera que pueda evitarse un flujo de enfriamiento contra o concurrente.

De acuerdo con una modalidad de la invención, el criodesecador puede adaptarse para operación separada (es decir, una operación la cual es separada o distinta de la operación o no operación de otro dispositivo de proceso) bajo condiciones cerradas, en donde la operación separada incluye al menos una de una criodesecación de partículas, limpieza del criodesecador, y esterilización del criodesecador.

10 En una modalidad de la línea de proceso, el criodesecador puede adaptarse para una descarga directa del producto en un recipiente final bajo condiciones cerradas. El recipiente puede comprender, por ejemplo, un contenedor tal como un Contenedor a Granel Intermedio ("IBC") para acopio
15 temporal o almacenamiento del producto para mezclado subsiguiente en una formulación final, el llenado en recipientes finales, procesamiento adicional, o el recipiente puede comprender un recipiente final tal como un frasco para el llenado final, y/o el recipiente puede comprender un
20 recipiente de muestra para muestreado. Otras disposiciones subsiguientes del producto también son posibles y/o el recipiente también puede comprender aún otro componente de almacenamiento. De acuerdo con una variante de esta modalidad, el criodesecador puede adaptarse para una descarga
25 directa del producto en el recipiente final bajo protección

de esterilidad del producto. El criodesecador puede comprender un mecanismo de acoplamiento que permite un acoplamiento y desacoplamiento de los recipientes bajo protección de condiciones de esterilidad y/o contención para el producto.

La línea de proceso integrada puede comprender como dispositivo adicional, además de la cámara de aspersión y el criodesecador, tal como un dispositivo de manejo de producto el cual se adapta para al menos una función de descargar el producto desde la línea de proceso, tomar muestras de producto, y/o manipular el producto bajo condiciones cerradas. Además de la sección de transferencia (generalmente, una o más de las secciones de transferencia) que conectan de manera permanente la cámara de aspersión y el criodesecador, una sección de transferencia adicional (generalmente, una o más de las secciones de transferencia) pueden proporcionarse para la transferencia de producto desde el criodesecador hasta el dispositivo de manejo de producto, en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada una de las secciones de transferencia adicionales y el dispositivo de manejo de producto se adapta por separado para una operación cerrada. La sección de transferencia adicional puede conectar de manera permanente el criodesecador al dispositivo de manejo de producto de manera que el dispositivo de manejo de

producto pueda formar parte de la línea de proceso integrada para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo.

En algunas modalidades, la cámara de aspersión se
5 adapta para separar el flujo de producto de cualquier circuito de enfriamiento para la criocongelación del producto. Adicional o alternativamente, la cámara de aspersión puede comprender al menos una pared de temperatura controlada para la criocongelación de las gotitas de líquido.
10 La cámara de aspersión opcionalmente puede ser una cámara de aspersión de doble pared.

El criodesecador puede ser un criodesecador al vacío, es decir, puede adaptarse para una operación bajo vacío. Adicional o alternativamente, el criodesecador puede
15 comprender un tambor giratorio para recibir las partículas.

Al menos una de una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso integrada puede montarse de manera permanente y mecánica en los dispositivos conectados a la misma. Al menos una de una o más de las
20 secciones de transferencia de la línea de proceso puede adaptarse para un flujo de producto que comprende una transferencia por gravedad del producto. La presente invención sin embargo no se limita a transferir producto a través de la línea de proceso sólo por la acción de la
25 gravedad. De hecho, en ciertas modalidades, los dispositivos

de proceso, y secciones de transferencia en particular, se configuran para proporcionar una transferencia mecánica del producto a través de la línea de proceso utilizando uno o más de los componentes de transportador, componentes del tornillo sin fin, y similares.

Una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso pueden comprender al menos una pared con temperatura controlada. Al menos una de una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso integrada puede comprender una doble pared. Adicional o alternativamente, al menos una de una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso puede comprender al menos un tubo enfriado. En el caso donde el criodesecador comprende un tambor giratorio, la sección de transferencia que conecta a la cámara de aspersion y el criodesecador puede proyectarse en el tambor giratorio. Por ejemplo, un tubo de transferencia de la sección de transferencia puede proyectarse en el tambor, en donde un tubo (transferencia) incluido en una sección de transferencia generalmente se entenderá como elemento adaptado para el transporte del producto o que logra un flujo de producto, es decir, una transferencia de producto entre los dispositivos de proceso, por ejemplo, desde un dispositivo de proceso hasta otro dispositivo de proceso.

La línea de proceso puede comprender un componente

de control de proceso adaptado para controlar la separación operativa y la operación separada subsiguiente de uno de al menos dos dispositivos de proceso de la línea de proceso. En algunas de estas modalidades, el componente de control de proceso comprende uno o más de lo siguiente: un módulo para controlar un elemento de separación tal como una válvula o elemento de sellado similar dispuesto en una sección de transferencia para separar los dispositivos, el módulo para determinar si las condiciones cerradas (por ejemplo, condiciones de esterilidad o contención) se establecen en al menos un volumen de proceso proporcionado por al menos uno de los dispositivos, y un módulo para controlar de manera selectiva el equipo de control de proceso relacionado con un dispositivo de proceso separado.

En modalidades particulares, toda la línea de proceso integrada (o porciones de la misma) pueden adaptarse para CiP y/o SiP. Puntos de acceso para la introducción de un medio de limpieza y/o un medio de esterilización que incluyen, pero no se limitan a, uso de toberas, puntos de acceso de vapor, etc. pueden proporcionarse a través de los dispositivos y/o una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso. Por ejemplo, los puntos de acceso de vapor pueden proporcionarse para SiP basada en vapor. En algunas de estas modalidades, todos o algunos puntos de acceso se conectan a un depósito/generador de medio de

limpieza y/o esterilización. Por ejemplo, en una variante, todos los puntos de acceso de vapor se conectan a uno o más generadores de vapor en cualquier combinación; por ejemplo, exactamente un generador de vapor puede proporcionarse para la línea de proceso. En casos donde, por ejemplo, una depuración mecánica debe requerirse, ésta podría incluirse dentro de un concepto de CiP, por ejemplo, al proporcionar un robot correspondientemente adaptado, tal como un brazo robótico.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, un proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas se propone, el cual se realiza por una línea de proceso como se menciona en lo anterior. El proceso comprende al menos las etapas de generar gotitas de líquido y

15 criocongelar las gotitas de líquido para formar partículas en una cámara de aspersión, transferir las partículas bajo condiciones cerradas desde la cámara de aspersión hasta un criodesecador mediante una sección de transferencia, y criodesecar las partículas como material a granel en el

20 criodesecador. Para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, cada uno de los dispositivos y las secciones de transferencia se operan bajo condiciones cerradas. La transferencia de producto al criodesecador opcionalmente puede realizarse en paralelo a la

25 generación de gotitas y la criocongelación en la cámara de

aspersión.

El proceso puede comprender la etapa adicional de separar de manera operativa la cámara de aspersión y el criodesecador después de la finalización de un producto de lote en la cámara de aspersión y la transferencia del producto al criodesecador. Adicional o alternativamente, el proceso puede comprender una etapa de separar de manera operativa la cámara de aspersión y el criodesecador para realizar CiP y/o SiP en uno de los dispositivos separados. La etapa de separar de manera operativa la cámara de aspersión y el criodesecador puede comprender controlar una válvula hermética al vacío en la sección de transferencia (generalmente, una o más de las secciones de transferencia) que conecta a los dos dispositivos.

15

Ventajas de la invención

Varias modalidades de la presente invención proporcionan una o más de las ventajas discutidas en la presente. Por ejemplo, la presente invención proporciona líneas de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas. El manejo de producto estéril y/o contenido se agita mientras se evita la necesidad de poner toda la línea de proceso en un separador o aislador. En otras palabras, una línea de proceso de acuerdo con la invención adaptada por ejemplo para una operación bajo

20

25

condiciones estériles puede operarse en un ambiente estéril. Los costos y complejidad relacionados con utilizar un aislador por lo tanto pueden evitarse mientras aún se adaptan a los requisitos estériles y/o de contención, por ejemplo, los requisitos de GMP. Por ejemplo, puede existir un requisito analítico para prueba a intervalos de tiempo regulares (por ejemplo, cada hora o cada alguna hora) si las condiciones estériles aún se mantienen dentro de un aislador. Para evitar tales requisitos costosos, los costos de producción pueden reducirse considerablemente.

De acuerdo con una modalidad de la invención, cada uno de los dispositivos de proceso de una línea de proceso tal como una cámara de aspersión y un criodesecador así como cualesquier secciones de transferencia que conecta a los dispositivos para lograr un flujo de producto entre los dispositivos bajo condiciones cerradas, se adaptan por separado para la operación cerrada. Cada dispositivo/sección de transferencia puede adaptarse de manera individual y optimizarse para lograr, proteger y/o mantener las condiciones de operación cerrada.

De acuerdo con varias modalidades de la invención, en una línea de proceso integrada, el flujo de producto corre sin interconexión de extremo a extremo, por ejemplo, desde la entrada de un líquido que va a granularse en la línea de proceso hasta la descarga de las partículas de la línea. "Sin

interconexión" en este respecto se entenderá como la descripción de un flujo ininterrumpido de producto sin cortes tales como, por ejemplo, la descarga del producto en uno o más receptáculos intermedios, las transferencias de los mismos, y la recarga del producto desde los receptáculos, como pueda requerirse por una línea de proceso contenida dentro de dos o más aisladores.

Modalidades de la invención evitan varias de las desventajas de los conceptos altamente integrados en donde todas las funciones de proceso se implementan dentro d un dispositivo. La invención permite una operación de línea de proceso flexible. Las secciones de transferencia se adaptan para separar de manera operativa uno o más dispositivos conectados que permiten de esta manera un control independiente del modo operacional de cada dispositivo respectivo. Por ejemplo, aunque un dispositivo opera para la producción de partículas, otro dispositivo se opera para mantener, por ejemplo, lavado, limpieza o esterilización. La posibilidad de una separación operativa proporciona un control en proceso de parámetros relevantes de proceso y/o producto.

Adicional o alternativamente, una modalidad de una línea de proceso de acuerdo con la invención puede operarse totalmente o en segmentos (a un nivel de dispositivo) en modo continuo, semi-continuo o por lote. Por ejemplo, un proceso

de granulación (quasi) continuo puede resultar en un flujo continuo del producto en el criodesecador que a su vez se establece para realizar el desecado del producto recibido en una operación de modo de lotes. Ya que las operaciones de los diferentes dispositivos son separables, el control de la línea de proceso de preferencia es correspondientemente flexible también. Mantenerse con el ejemplo anterior, el criodesecador puede operar en paralelo a la operación del proceso de granulación, o inicia la operación solamente después de que ha terminado el proceso de granulación. Generalmente, "las condiciones cerradas de extremo a extremo" se proporcionan de acuerdo con la invención independiente del modo respectivo configurado para la línea de proceso o partes del mismo. En otras palabras, la protección de "extremo a extremo" de la esterilidad y/o la contención de proceso se proporciona independiente de si el producto se procesa en cualquier combinación de operaciones de modo continuo, semi-continuo o por lotes durante la línea de proceso.

Ciertas modalidades preferidas de una línea de proceso de acuerdo con la invención permiten un desacoplamiento adicional de los diferentes dispositivos de proceso. Por ejemplo, una sección de transferencia que conecta a una cámara de aspersión y un criodesecador puede comprender al menos un componente de almacenamiento temporal. Un flujo de producto continuo de la cámara de aspersión

entonces puede terminarse en el almacenamiento temporal. El almacenamiento temporal se abre hacia el criodesecador para permitir la transferencia de producto del producto temporalmente recolectado y almacenado en el almacén hacia el
5 criodesecador sólo una vez que se ha descargado un lote previo desde el criodesecador o el criodesecador se encuentra listo de otra manera para procesar el lote recolectado y almacenado en el almacén temporal. Tal almacenamiento temporal también permite de esta manera el control
10 (definición, limitación, etc.) de un tamaño de lote.

Dispositivos de procesos separados, aunque puedan operar bajo condiciones cerradas (opcionalmente de extremo a extremo), pueden optimizarse por separado, por ejemplo para eficiencia, solidez, confiabilidad, parámetros físicos de
15 proceso o producto, etc. Las etapas de proceso individuales pueden optimizarse por separado. Por ejemplo, el proceso de criodesecación puede optimizarse al emplear un criodesecador de tambor giratorio para lograr un proceso de desecación muy rápida en comparación con la criodesecación convencional en
20 "líneas" de proceso de un solo dispositivo altamente integrado que incluyen variantes de criodesecación de bandejas. El uso de un criodesecador de material a granel evita la necesidad de utilizar frascos específicos, recipientes u otro tipo de contenedores. En muchos
25 criodesecadores convencionales, contenedores específicamente

adaptados (frascos, etc.) se requieren para el criodesecador particular, por ejemplo, tapones específicos para el paso de vapor de agua pueden requerirse. No se requieren adaptaciones específicas para las modalidades de la invención.

5 La invención permite que las líneas de proceso se adapten fácilmente a diferentes aplicaciones. Dispositivos de procesos separados (pueden adaptarse para una producción bajo condiciones cerradas) y entonces pueden emplearse de acuerdo con la invención. En ciertas modalidades, los dispositivos
10 pueden interconectarse de manera permanente con secciones de transferencia. Esto permite un diseño económico de las líneas de proceso para la producción de materia a granel estéril y/o contenido (por ejemplo, micro pella). Es posible proporcionar un "kit de construcción" de los dispositivos de proceso que
15 incluyen, por ejemplo, cámara de aspersion y dispositivos de criodesecador, los cuales se adaptan previa y generalmente para la operación bajo condiciones cerradas, y para combinar estos dispositivos como se desee para cualquier aplicación específica.

20 En comparación con WO 2006/008006 A1, por ejemplo, ésta enseña compuertas a través de las cuales el producto tiene que transportarse en cubos o contenedores de un aislador al siguiente, la presente invención proporciona líneas de proceso específicas que tienen condiciones
25 herméticamente cerradas de extremo a extremo para el flujo de

producto, de manera que las interconexiones entre los dispositivos no requieren un transporte inmediato del producto en cubos o contenedores sino que las secciones de transferencia se pueden operar para no interrumpir el flujo
5 de producto de extremo a extremo, o para separar los dispositivos sin afectar la integridad de la línea de proceso.

En modalidades particulares, una vez que se ensamblan los dispositivos deseados, y se interconectan de
10 manera permanente con una o más de las secciones de transferencia, no existe necesidad de violar la integridad mecánica y/o de construcción de la línea de proceso. Por ejemplo, los dispositivos y secciones de transferencia de la línea de proceso cerrada pueden adaptarse fácilmente para un
15 lavado, limpieza y/o esterilización automáticos en su lugar de (WiP, CiP y/o SiP), con lo cual se evita la necesidad de limpieza manual que puede incluir desensamblar dos o más partes de la línea de proceso.

Una línea de proceso de acuerdo con la invención
20 permite la producción eficiente de partículas criodesecadas como material a granel. En una modalidad, se introduce líquido al inicio de la línea de proceso y las partículas de secado estériles se recolectan al final de la línea de proceso. Esto permite la producción de (micro)partículas
25 calibradas uniformes liofilizadas estériles como material a

granel, en donde el producto resultante puede ser libre de flujo, libre de polvo, y homogéneo. El producto resultante por lo tanto llega con buenas propiedades de manejo y puede combinarse con otros componentes que pueden ser incompatibles en forma líquida o sólo estables por un corto período de tiempo y de esta manera no adecuados para las técnicas de criodesecación convencionales.

La invención por lo tanto permite una separación del llenado final de la forma de dosificación del proceso de desecación previo que permite de esta manera el rendimiento de llenado a solicitud y/o dosificación a solicitud debido a que la manufactura que exige mucho tiempo del material a granel puede realizarse antes del llenado y/o dosificación particular de una API. Los costos pueden reducirse y los requisitos específicos pueden cumplirse más fácilmente. Por ejemplo, en modalidades particulares, diferentes niveles de llenado se logran fácilmente puesto que diferentes especificaciones finales no requieren etapas de llenado de líquido adicionales y de desecación subsiguientes.

De acuerdo con varias modalidades, las líneas de proceso adaptadas para el procesamiento estéril no requieren contacto directo del producto con un medio de enfriamiento (por ejemplo, nitrógeno líquido o gaseoso). Por ejemplo, la cámara de aspersión puede adaptarse para separar el flujo de producto de una circuitería de enfriamiento primaria. Por

consiguiente, un medio de enfriamiento estéril no se requiere. Es posible operar ciertas líneas de proceso sin el uso de aceite de silicona.

La invención se puede aplicar para las líneas de
5 proceso para la producción de muchas
formulaciones/composiciones adecuadas para criodesecación.
Esto puede incluir, por ejemplo, generalmente en cualquier
material sensible a hidrólisis. Las formulaciones líquidas
adecuadas incluyen, pero no se limitan a, composiciones
10 inmunológicas que incluyen vacunas, productos terapéuticos,
anticuerpos (por ejemplo, monoclonales), porciones de
anticuerpos y fragmentos, otros API basados en proteínas (por
ejemplo, API basados en AND, y sustancias de célula/tejido),
API para formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo,
15 API con baja solubilidad/biodisponibilidad), formas de
dosificación sólidas orales de dispersión rápida o disolución
rápida (por ejemplo, ODT, tabletas oralmente dispersables), y
presentaciones en barra, etc.

20 Descripción de las Figuras

Aspectos adicionales y ventajas de la invención se volverán aparentes a partir de la siguiente descripción de modalidades particulares ilustradas en las figuras en las cuales:

25 La Figura 1 es una ilustración esquemática de una

modalidad de un flujo de producto en una línea de proceso de acuerdo con la invención;

5 la Figura 2a es una ilustración esquemática de una primera modalidad de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

10 la Figura 2b es una ilustración esquemática de una segunda modalidad de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

15 la Figura 2c es una ilustración esquemática de una tercera modalidad de un modo de configuración de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

la Figura 3 ilustra de manera esquemática una modalidad de una línea de proceso de acuerdo con la invención;

20 la Figura 4 es un corte sesgado alargado de la torre de granulación de la Figura 3;

la Figura 5 es una modalidad de una sección de transferencia de acuerdo con la invención;

25 la Figura 6 es una modalidad de una estación de descarga de acuerdo con la invención;

la Figura 7a es un diagrama de flujo que ilustra una primera modalidad de una operación de una línea de proceso de acuerdo con la invención; y

5 la Figura 7b un diagrama de flujo que ilustra una segunda modalidad de una operación de una línea de proceso de acuerdo con la invención.

10 Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

La Figura 1 ilustra de manera esquemática un flujo 100 de producto que se supone pasa a través de una línea 102 de proceso para la producción de pellas criodesecadas bajo condiciones 104 cerradas. Una sección de alimentación de 15 líquido (LF) alimenta el líquido a una cámara/torre de granulación (PT) donde se somete a generación de gotitas y criocongelación. Las pellas congeladas resultantes entonces se transfieren mediante una primera sección de transferencia (1TS) a un criodesecador (FD) en donde las gotitas congeladas 20 se liofilizan. Después de la liofilización, las pellas producidas se transfieren mediante una segunda sección de transferencia (2TS) hasta a una estación de descarga (DS) la cual proporciona un llenado bajo condiciones cerradas los recipientes 106 finales que entonces se remueven de la línea 25 de proceso.

El cierre 104 se pretende para indicar que el flujo 100 de producto desde la entrada hasta la salida de la línea 102 de proceso se realiza bajo condiciones cerradas, es decir, el producto se mantiene bajo esterilidad y/o
5 contención. En modalidades preferidas, la línea de proceso proporciona condiciones cerradas sin el uso de un aislador (de la cual la función es como se indica por la línea 108 discontinua que separa la línea 100 del ambiente 110). De hecho, el cierre 104 separa el flujo 100 de producto del
10 ambiente 110, en donde el cierre 104 (condiciones cerradas) se implementa individualmente para cada uno de los dispositivos y secciones de transferencia de la línea 102 de proceso. Además, el objetivo de la protección de extremo a extremo de esterilidad y/o contención se logra sin poner todo
15 el proceso dentro un dispositivo individual. De hecho, la línea 100 de proceso de acuerdo con la invención comprende dispositivos de proceso separados (por ejemplo, uno o más PT, FD, DS, etc.) que se conectan como se indica en la Figura 1 por una o más secciones de transferencia (por ejemplo, una
20 1TS, 2TS, etc.) para formar la línea 102 de proceso integrada que permite el flujo 100 de producto de extremo a extremo (o de inicio a fin) sin interconexión.

La Figura 2a ilustra de manera esquemática una configuración de una línea 200 de proceso para la producción
25 de pellas criodesecadas (micropellas) bajo condiciones

cerradas. Brevemente, el producto fluye como se indica por la flecha 202 y de preferencia se mantiene estéril y/o contenido al operar por consiguiente cada uno de los dispositivos separados que incluyen LF, PT, FD y la sección de transferencia 1TS bajo condiciones estériles/contención, que se pretende se indique por los cierres 204, 206, 208, y 210. La estación de descarga DS, aunque actualmente no se encuentra bajo operación, también se adapta para proteger esterilidad/proporcionar contención 214. En la configuración ejemplar de la línea 200 de proceso, como se ilustra en la Figura 2a, la primera sección de transferencia 1TS) se configura en una posición abierta para no limitar o interferir con el flujo 102 de producto, mientras la segunda sección de transferencia (2TS) se configura para separar de manera sellada el criodesecador (FD) y la estación de descarga (DS), es decir, 2TS opera para sellar el FD y proporciona condiciones 212 cerradas en este respecto. Cada uno de los dispositivos, por ejemplo, PT, FD, etc., y las secciones de transferencia, por ejemplo, 1TS y 2TS, se adaptan por separado y se optimizan para su operación bajo condiciones cerradas, mientras que "operación" se refiere a al menos un modo de operación que incluye, pero no se limita a, producción de pellas criodesecadas, o modos de mantenimiento (por ejemplo, una esterilización de un dispositivo de proceso o sección de transferencia

naturalmente también requiere que el dispositivo/sección se adapte para mantener la esterilidad/contención).

Los detalles de cómo los dispositivos de proceso tales como PT o FD pueden proteger la esterilidad/proporcionar contención para los productos procesados en los mismos depende de la aplicación específica. Por ejemplo, en una modalidad, la esterilidad de un producto se protege/mantiene al esterilizar los dispositivos de proceso implicados y las secciones de transferencia. También se observa que un volumen de proceso confinado dentro de una pared herméticamente cerrada después de un proceso de esterilización se considerará estéril durante un tiempo determinado bajo condiciones de procesamiento particulares, tales como, pero no se limitan a, procesamiento del producto bajo un ligero exceso de presión (positiva) en comparación con un ambiente 215. La contención puede considerarse lograda al procesar el producto bajo una presión ligeramente reducida en comparación con el ambiente 215. Estas y otras condiciones de procesamiento adecuadas se conocen por la persona con experiencia.

Como observación general, las secciones de transferencia tal como 1TS y 2TS representadas en la Figura 2a se diseñan para garantizar que el flujo de producto a través de las mismas se logre bajo condiciones cerradas; esto incluye el aspecto de que condiciones cerradas tienen que

asegurarse/mantenerse también para una transición de producto dentro y fuera de la sección de transferencia; en otras palabras, una conexión o montaje de una sección de transferencia a un dispositivo para lograr una transferencia de producto tiene que preservar las condiciones cerradas
5 deseadas.

La Figura 2b ilustra la línea 200 de proceso de la Figura 2a en una configuración 240 operacional diferente, que puede alcanzarse de manera controlada en una secuencia de tiempo después de la configuración representada en la Figura
10 2a. Ambas secciones de transferencia 1TS y 2TS se intercambian para separar de manera operativa los dispositivos de proceso interconectados correspondientes entre sí. La sección 204 de alimentación de líquido (LF) y
15 torre 206 de granulación (PT) por lo tanto forman un subsistema cerrado el cual se separa bajo condiciones de esterilidad y/o contención: (1) del ambiente 215; y (2) de aquellas partes de la línea 200 de proceso separadas por 1TS
208.

20 Similarmente, FD 210 forma un subsistema cerrado adicional que se separa: (1) del ambiente 215; y (2) de los otros dispositivos de proceso adjuntos separados por 1TS 208 y 2TS 212. Si se asume que los dispositivos de proceso de línea 200 de proceso se optimizan para cumplir con los
25 procedimientos de CiP/SiP de limpieza y/o esterilización. Por

consiguiente, un sistema 216 de CiP/SiP se proporciona el cual incluye un sistema de tuberías para proporcionar un medio de limpieza/esterilización a cada uno de los dispositivos de proceso. El sistema de tubería se indica con líneas discontinuas en la Figura 2a. Las líneas sólidas del sistema 216 en la Figura 2b se pretenden para indicar que en la configuración operacional de línea 200 de proceso en la Figura 2b, PT 206 se somete a un proceso de CiP/SiP. Al mismo tiempo, el criodesecador FD procesa un lote de material (producto a granel), como se indica por la flecha 218 cerrada. La descarga de las pellas criodesecadas de FD a DS puede producirse de manera discontinua, que es la manera en que la sección de transferencia 2TS también se cierra durante la operación de desecación del criodesecador FD en la Figura 2a.

Como se indica esquemáticamente en las figuras, los cierres 204 - 214 proporcionan una "envoltura exterior" 222 totalmente cerrada que abarca la línea 200 de proceso. Las secciones 208 y 212 de transferencia interconectan los dispositivos de proceso mientras mantiene las condiciones cerradas para la transferencia de producto a través de la línea 200 de proceso. La envoltura 222 permanece sin cambio de la Figura 2a a la Figura 2b, es decir, la envoltura 222 se mantiene independiente de cualesquier configuraciones de línea de proceso específicas tales como las configuraciones

220 ó 240 y de esta manera implementa el objetivo simbolizado por el cierre 104 en la Figura 1. La línea 200 de proceso se diseña de manera que las interconexiones implementadas por las secciones 208 y 212 de transferencia sean permanentes en el sentido de que desconectar (por ejemplo, desensamblar o remover) una o más de las secciones de transferencia de uno o más de los dispositivos de proceso adjuntos conectados a la misma no se requiera para ninguna configuración y operación de línea de proceso. De esta manera, en algunas modalidades, una o más conexiones para procesar dispositivos de una o más de las secciones de transferencia pueden pretenderse para ser permanentes para la vida útil pretendida de la línea de proceso. Por ejemplo, una conexión permanente puede incluir accesorios/montajes mecánicos permanentes, por ejemplo, mediante conexiones soldadas, conexiones remachadas, pero también conexiones con pernos, adhesivos industriales, etc. Por ejemplo, como se simboliza por el sistema 216 de CiP/SiP en las Figuras 2a, 2b, la limpieza y/o esterilización de un dispositivo de proceso o sección de transferencia puede no requerir ninguna intervención mecánica o manual ya que se realiza automáticamente en el lugar a través de la línea de proceso o en partes (por ejemplo, dispositivos) de la misma. El control automático de las válvulas (o medios de separación similares) proporcionadas junto con las secciones de transferencia (de preferencia por acceso remoto a la misma)

también contribuye a la capacidad de configuración de la línea 200 de proceso para diferentes configuraciones operacionales sin intervención mecánica y/o manual.

Además se observará que la envoltura 222 de cierre
5 de la línea 200 de proceso representada en las Figuras 2a, 2b y 2c resulta de cada uno de los dispositivos de proceso (por ejemplo, LF 204, PT 206, FD 210, y DS 214) y las secciones de transferencia (por ejemplo, 1TS 208 y 2TS 212) de la línea 200 de proceso que se adapta individualmente para la
10 operación cerrada en donde uno o más de los dispositivos/secciones pueden optimizarse individualmente para condiciones/operaciones de esterilidad y/o contención. Como resultado, no existe ningún requisito de utilizar uno o más aisladores, como se requiere típicamente en
15 procedimientos convencionales para proporcionar esterilidad y/o contención junto con dispositivos de proceso tales como PT 206, FD 210, y DS 214. Las optimizaciones individuales descritas en la presente proporcionan soluciones más económicas para proteger la esterilidad y/o proporcionar
20 contención en comparación con sistemas basados en aisladores convencionales. Al mismo tiempo, de acuerdo con los dispositivos de proceso de la invención tales como PT, FD, y DS se proporcionan como dispositivos de proceso mecánicamente separados y por lo tanto pueden operar por separado entre sí.
25 Estas y otras modalidades de la invención permiten una mayor

efectividad de costo en comparación con los procedimientos convencionales tales como dispositivos individuales específicamente diseñados y altamente integrados que tienen que rediseñarse para nuevos requisitos de proceso.

5 La Figura 2c ilustra otra configuración 120 operacional de la línea 200 de proceso. La sección 204 de alimentación de líquido (LF) y la torre 260 de granulación (PT) operan para producir producto congelado, por ejemplo, micropellas, que se transfieren mediante gravedad en la

10 sección 208 de transferencia (1TS). Sin embargo, en comparación con la configuración 220 de la Figura 2a, la sección de transferencia 1TS recibe producto, pero no reenvía el producto al criodesecador FD. De hecho, 1TS 208 se conmuta para separar operativamente PT 206 y FD 210 entre sí. La

15 sección 208 de transferencia (1TS) puede encontrarse equipada con un componente de almacenamiento intermedio para recibir pellas congeladas del PT 206 (un ejemplo detallado de un componente de almacenamiento intermedio se ilustra en la

Figura 5). De esta manera, la producción de la torre 206 de

20 granulación (PT) puede almacenarse de manera intermitente dentro de la sección de transferencia 1TS 208.

La configuración ilustrada en la Figura 2c ilustra que el criodesecador 210 (FD) terminó de liofilizar un lote de producto (por ejemplo, micropellas). La segunda sección

25 212 de transferencia (2TS) ha abierto y de esta manera

permite la transferencia 264 del producto criodesecado del criodesecador 210 (FD) en la estación de descarga 214 (DS) para descarga. Se entenderá que en modalidades preferidas, los ciclos de producción separados en la torre 206 de granulación (PT) (ilustrada como flujo 262 de producto) y en el criodesecador 210 (FD), respectivamente, cada uno se realiza bajo condiciones respectivamente cerradas para cada uno de los diferentes productos manejados en la presente. A medida que la sección de transferencia LTS se adapta para separar de manera operativa la torre 206 de granulación (PT) y el criodesecador 210 (FD) entre sí, diferentes productos pueden procesarse en ambos dispositivos de proceso. Antes de una transferencia de las pellas congeladas desde el almacén intermedio de la sección 208 de transferencia (LTS), el criodesecador 210 (FD) de preferencia puede limpiarse y/o esterilizarse (por ejemplo, mediante CiP/SiP).

Generalmente, la línea 200 de proceso como se representa de manera variada en las Figuras 2a - 2c ilustra una modalidad de una línea de proceso integrada para la producción del producto criodesecado (por ejemplo, micropellas) bajo condiciones cerradas de extremo a extremo en donde los diversos dispositivos de proceso se conectan de manera permanente entre sí, y en donde el líquido puede alimentarse en el sistema en un extremo de la línea de proceso, y el producto liofilizado puede recolectarse en el

otro extremo de la línea de proceso. Si el material fluido (por ejemplo, líquidos y/o pastas) ha estado estéril y la línea 200 de proceso se ha operado bajo condiciones estériles, el producto de secado también será estéril.

5 En varias modalidades preferidas, la línea 200 de proceso se integra permanente y mecánicamente, de esta manera rechazando los requisitos de desensamblar los diversos dispositivos de proceso, lo cual se requiere de manera convencional, por ejemplo, después una partida de producción
10 para realizar una limpieza/esterilización de la línea de proceso.

Los principios de diseño de la línea 200 de proceso también permiten un control en proceso de los parámetros relevantes de proceso/producto puesto que los dispositivos
15 pueden separarse de manera operativa entre sí (por ejemplo, mediante la operación de una o más de las secciones de transferencia) y puede ejecutarse en diferentes modos operacionales y/o modos de control de proceso/producto pueden realizarse y optimizarse individualmente para los
20 dispositivos de proceso separados. Las instalaciones de control de la línea 200 de proceso se adaptan de preferencia para impulsar por separado los modos operacionales para cada uno de los dispositivos de proceso y secciones de transferencia de la línea.

25 La Figura 3 ilustra una modalidad específica de una

línea 300 de proceso diseñada de acuerdo con los principios de la invención para la producción de micropellets criodesecadas bajo condiciones cerradas. La línea 300 de proceso generalmente comprende una sección 301 de alimentación de líquido, torre 302 de granulación, una modalidad específica de una cámara de aspersión o equipo de congelación por aspersión, un criodesecador 304, y una estación 306 de descarga. En una modalidad preferida, la torre 302 de granulación y criodesecador 304 se conectan de manera permanente entre sí mediante una primera sección 308 de transferencia, mientras el criodesecador 304 y la estación 306 de descarga se conectan de manera permanente entre sí mediante una segunda sección 310 de transferencia. Cada una de la sección 308 y 310 de transferencia proporciona transferencias de producto entre los dispositivos de proceso conectados.

La sección 301 de alimentación de líquido indicada esquemáticamente solo en la Figura 3 es para proporcionar el producto líquido a la torre 302 de granulación. La generación de gotitas en la torre 302 de granulación se ve afectada por el índice de flujo, viscosidad a una temperatura determinada, y las propiedades físicas adicionales del líquido así como por las condiciones de procesamiento del proceso de atomización, tal como las condiciones físicas del equipo de aspersión que incluyen frecuencia, presión, etc. Por lo

tanto, la sección 301 de alimentación de líquido se adapta para distribuir de manera controlada el líquido y para distribuir de manera general el líquido en un flujo regular y estable. Para este fin, la sección de alimentación de líquido

5 puede incluir una o más bombas. Cualquier bomba puede emplearse la cual permita una dosificación precisa o medición. Ejemplos de bombas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bombas peristálticas, bombas de membrana, bombas de tipo pistón, bombas excéntricas, bombas de cavidad, bombas

10 de cavidad progresiva, bombas Mohn, etc. Tales bombas pueden proporcionarse por separado y/o como parte de dispositivos de control tales como dispositivos de amortiguamiento de presión, que pueden proporcionarse para un flujo uniforme y presión en el punto de entrada en el componente de generación

15 de gotitas de la torre 302 de granulación (o de manera más general el dispositivo de aspersión). Alternativa o adicionalmente, la sección de alimentación de líquido puede comprender un dispositivo de control de temperatura, por ejemplo, un intercambiador de calor, para enfriar el líquido

20 para reducir las capacidades de congelación requeridas dentro de la torre de granulación. El dispositivo de control de temperatura puede emplearse para controlar la viscosidad del líquido y a su vez en combinación con el índice de alimentación, el índice de tamaño/formación de gotita. La

25 sección de alimentación de líquido puede incluir uno o más

medidores de flujo, por ejemplo un medidor de flujo para cada tobera de un sistema de generación de gotitas de varias toberas, para detectar el índice de alimentación. Uno o más componentes de filtración pueden proporcionarse. Ejemplos para tales componentes de filtración incluyen, pero no se limitan a, filtros de malla, filtros de tela, filtros de membrana, y filtros de absorción. La sección de alimentación de líquido también puede configurarse para proporcionar la esterilidad del líquido; adicional o alternativamente, el líquido puede proporcionarse a la sección de alimentación de líquido pre-esterilizado.

La congelación de las gotitas en un dispositivo de aspersión tal como la torre 302 de granulación puede lograrse, por ejemplo, de manera que la composición diluida, es decir, el producto líquido formulado, se rocíe y/o granule. "Granulación" puede definirse como (por ejemplo, inducida por frecuencia) rompimiento de un flujo líquido constante en gotitas discretas. La granulación no excluye el uso de otras técnicas de generación de gotitas tal como el uso de toberas hidráulicas, componentes de dos toberas, etc. Generalmente, el objetivo de la aspersión y/o granulación es generar gotitas calibradas con márgenes de diámetros, por ejemplo de 200 μm a 1500 μm , con una distribución de tamaño estrecha de $\pm 25\%$, de mayor preferencia $\pm 10\%$. Las gotitas caen en la torre de granulación en la cual se mantiene el

perfil de temperatura espacial, por ejemplo un valor de entre -40°C a -60°C, de preferencia entre -50°C y -60°C, en un área superior y entre -150°C a -192°C, por ejemplo entre -150°C y -160°C, en un área inferior de la torre. Pueden obtenerse
5 menores márgenes de temperatura en la torre mediante sistemas de enfriamiento alternativos, por ejemplo, un sistema de enfriamiento que utiliza helio. Las gotitas se congelan durante su caída para formar las partículas congeladas y calibradas, de preferencia redondas (es decir, micropellas).

10 Específicamente, la torre 302 de granulación de preferencia comprende paredes 320 laterales, un domo 322 y una parte inferior 324. El domo 322 se encuentra equipado con un sistema 326 de generación de gotitas de acuerdo con uno o más de los aspectos discutidos en lo anterior y por ejemplo
15 puede comprender una o más toberas para la generación de gotitas a partir de un líquido (por ejemplo, mediante "atomización") proporcionado al sistema 326 desde la sección 301 de alimentación de líquido. Las gotitas se congelan hasta llegar a la parte inferior 324.

20 Una ilustración en corte sesgado de una modalidad particular de la pared 320 de la torre de granulación se representa en la Figura 4. De preferencia, la pared 320 comprende una doble pared que comprende la pared 402 exterior y la pared 404 interior con el volumen 403 interno definido
25 en las mismas. La pared 404 interior tiene una superficie 406

interior que abarca el volumen 328 interior de la torre 302 de granulación (véase Figura 3). Para enfriar el volumen 328, la pared 404 interior (de manera más precisa la superficie 406 de la pared interior) se enfría por una circuitería 408 de enfriamiento, la cual, como se muestra en la Figura 4, de preferencia comprende un sistema 410 de tuberías que se extiende a través de al menos una parte del volumen 403 interno y se conectan entre una entrada 412 de medio de enfriamiento y una salida 414 de medio de enfriamiento. La entrada 412 y la salida 414 pueden conectarse a un depósito de medio de enfriamiento externo que a su vez comprende equipo adicional tal como bombas, válvulas, y la circuitería 415 de control y/o instrumentación (la cual por ejemplo, puede ser controlada por computadora) según se requiera para un proceso específico. La circuitería 415 de control comprende equipo 416 de sensor dispuesto en la pared 404 interior para detectar las condiciones dentro del volumen 328 interior, el equipo 416 conectado mediante conductos 418 de sensor (línea) (por ejemplo, uno o más hilos eléctricamente conductores, cables de fibra óptica, etc.) para controlar a distancia los componentes de la circuitería de control.

Como se muestra generalmente en la Figura 4, el volumen 403 interno dentro de la doble pared 320 aloja la circuitería 408 de enfriamiento, el sensor 418 (conductos), y opcionalmente la tubería 420 de esterilización que

proporciona el suministro de medio de esterilización para los puntos 422 de acceso medios de esterilización. El vapor puede utilizarse como medio de esterilización que se suministra mediante la canalización 420 y entra el volumen 328 interior de la torre de granulación para esterilización de, por ejemplo, la superficie 406 de la pared interior mediante una o más cabezas 424 proporcionadas adecuadamente (esterilización) en los puntos 422 de acceso. Las cabezas 424 de esterilización, por ejemplo, pueden comprender una pluralidad de toberas 426 (o surtidores) que permiten la introducción de uno o más medios de esterilización adecuados y potencialmente otros fluidos o gases en la torre 302 de granulación. Meter conductos 418, tubería 408, y/o canalización 420 dentro de la doble pared 320 se diseña para minimizar el número de aberturas 426 en la pared 402 exterior y por lo tanto contribuye a mantener de manera eficiente las condiciones cerradas, es decir, la esterilidad y/o contención dentro de la torre 302 de granulación y de esta manera el volumen 328 interno.

Enfriar el volumen 328 interior de la torre 302 de granulación lo suficiente para congelar las gotitas 323 cayendo (véase Figura 3) puede lograrse por medio del enfriamiento de la superficie 406 de la pared interior mediante la tubería 408 de conducción de medio de enfriamiento y proporciona la torre 302 de granulación con

una altura adecuada. Por lo tanto, un flujo de contra o concurrente de gas enfriado en el volumen 328 interno u otra medida para enfriamiento directo de las gotitas 323 que caen se evita. Al evitar el contacto de un medio de enfriamiento primario circulante tal como un flujo contra o concurrente de gas con el producto 323 que cae en el volumen 328 interno de la torre 302 de granulación, la necesidad de proporcionar un medio de enfriamiento estéril costoso se evita cuando se desean partidas de producción estériles. El medio de enfriamiento que circula fuera del volumen 328 interno, por ejemplo en la tubería 408, no necesita ser estéril. La presente invención contempla que la torre de granulación de doble pared y los aparatos de enfriamiento descritos en algunas de las modalidades preferidas en la presente permitirá a los operadores lograr ahorros de costos considerables sobre diseños de torre de granulación existentes. De esta manera, la torre 302 de granulación puede adaptarse para la separación del flujo de producto, es decir, las gotitas 323 que pasan a través del volumen 328 interior, desde el circuito de enfriamiento (primario) representado como tubería 408 y el medio de enfriamiento que circula en el mismo para la criocongelación de las gotitas 323 de líquido. Sin embargo, en aún otras modalidades, el enfriamiento directo y la criocongelación de las gotitas 323 mediante un medio de enfriamiento (estéril) que utiliza esquemas de

granulación típicos también se contemplan. Por ejemplo, un medio de enfriamiento directo podría hacerse recircular en un circuito cerrado para limitar la necesidad de proporcionar una gran cantidad de medio de enfriamiento estéril.

5 El medio de enfriamiento que circula dentro de las bobinas 408 generalmente puede ser líquido y/o gaseoso. El medio de enfriamiento que circula dentro de la tubería 408 puede comprender nitrógeno, por ejemplo, puede comprender una mezcla de nitrógeno/aire, y/o salmuera/aceite de silicona,
10 que se ingresa en el sistema 408 de bobina mediante la entrada 410. La presente invención no se limita, sin embargo, a los medios de enfriamiento ejemplares mencionados en lo anterior.

El sistema 326 de generación de gotitas dispuesto
15 con el domo 322 por ejemplo puede comprender una o más toberas de alta frecuencia para transformar el material fluido (por ejemplo, líquidos y/o pastas) para granularse en gotitas. Con respecto a los valores numéricos ejemplares, las toberas de alta frecuencia pueden tener un margen de
20 operación de entre 1 - 4 kHz a una producción de 5-30 g/min por tobera con un líquido de contenido sólido que varía de 5-50% (p/p).

Las gotitas 323 se congelan en su caída inducida por gravedad dentro de la torre 302 de granulación debido al
25 enfriamiento mediado por la pared 320 de temperatura

controlada de la torre 302 de granulación y una atmósfera no
circulante adecuada proporcionada dentro del volumen 328
interno, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno y/o aire
(opcionalmente estéril). En una modalidad ejemplar, en
5 ausencia de mecanismos de enfriamiento adicionales, la
formación de gotitas congeladas en micropellas redondas con
tamaños/diámetros en el margen de 100 - 800 μm a una altura
adecuada de la torre de granulación se encuentra entre 1 - 2
m (metros) mientras se forman las gotitas congeladas en
10 pellas con un margen de tamaño de hasta 1500 μm (micrómetros)
la torre de granulación se encuentra entre aproximadamente 2
- 3 m en donde el diámetro de la torre de granulación puede
encontrarse entre aproximadamente 50 - 150 cm para una altura
de 200 - 300 cm. Las temperaturas en la torre de granulación
15 opcionalmente pueden mantenerse o variarse/ciclarse por
completo entre aproximadamente -50°C a -190°C .

Las gotitas/micropellas 323 congeladas alcanzan la
parte inferior 324 de la torre 302 de granulación. En la
modalidad discutida aquí, el producto entonces se transfiere
20 automáticamente por gravedad hacia y dentro de la sección 308
de transferencia.

La sección 308 de transferencia como se ilustra en
la Figura 3 comprende una entrada 332, una salida 334, y un
componente 336 de separación intermediario. Cada uno de la
25 entrada 332 y la salida 334, respectivamente, puede

comprender al menos un tubo de doble pared, en donde la doble pared puede configurarse de manera similar como se describe para las dobles paredes 320 de la torre 302 de granulación en la Figura 4. Específicamente, las dobles paredes de la entrada 332 y/o la salida 334 opcionalmente pueden comprender 5 circuitería de enfriamiento para enfriar una pared interior, circuitería de sensor, y/o puntos de acceso para limpieza/esterilización. Por ejemplo, en modalidades preferidas, una temperatura constante/en incremento/en 10 disminución con respecto al volumen interior de la sección de transferencia y el producto criogenizado/congelado en la misma pueden mantenerse a lo largo de la sección 308 de transferencia.

Como se ilustra en la Figura 3, los componentes de la entrada 332 y la salida 334 se disponen para lograr una 15 transferencia del producto desde la torre 302 de granulación hasta el criodesecador 304 por gravedad (en otras modalidades, adicional o alternativamente, un transporte mecánico activo se proporciona que comprende, por ejemplo, un 20 componente de transportador, componente de vibración, etc.). Para mantener las condiciones cerradas tales como la esterilidad y/o contención para la transferencia del producto entre los dispositivos de proceso, la sección 308 de transferencia se conecta de manera opcional y permanente a la 25 torre 302 de granulación y al criodesecador 304,

respectivamente, mediante las porciones 338 de fijación esquemáticamente indicadas. Las porciones 338 de fijación mecánica permiten la protección de esterilidad y/o contención en la transición del dispositivo de proceso respectivo a una
5 sección de transferencia y en la transición desde una sección de transferencia hasta el siguiente dispositivo de proceso. La persona con experiencia se encuentra al tanto de las opciones de diseño disponibles en este respecto.

Conexiones permanentes pueden lograrse con
10 soldadura. En otras modalidades, conexiones permanentes, las cuales se pretenden para ser permanentes durante las partidas de producción, limpieza, esterilización, etc., pero que pueden desensamblarse para propósitos de inspección, revisión, validación, etc., pueden lograrse con tornillos y/o
15 pernos. Las tecnologías de sellado que pueden aplicarse junto con las técnicas antes mencionadas para proporcionar el prerrequisito de "condiciones cerradas" (condiciones estériles y/o de contención) incluyen, pero no se limitan a, sellos planos o juntas, o conexiones de pestaña, y similares.
20 Cualquier material de sellado debe ser resistente a absorción y debe soportar bajas temperaturas para evitar fragilidad y/o desgaste con el riesgo de la contaminación de producto que resulte de las mismas. También, puede emplearse un enlace adhesivo siempre y cuando cualquier adhesivo se encuentre
25 libre de emisión.

Se observa que una propiedad de "sellado" se entiende como "libre de fugas" para gas, líquidos, y sólidos, debe mantenerse para diferencias de presión de, por ejemplo, condiciones atmosféricas en un lado y condiciones de vacío en
5 el otro lado, en donde el vacío puede significar una presión tan baja como 10 milibares, o 1 milibar, o 500 microbares, o 1 microbar.

El componente 336 de separación se adapta para proporcionar de manera controlable una separación operativa
10 entre la torre 302 de granulación y el criodesecador 304. Por ejemplo, el componente 336 de separación puede comprender un dispositivo de cierre para cerrar un dispositivo de transferencia tal como un tubo. Modalidades de dispositivos de cierre incluyen, pero no se limitan a, medios de
15 separación sellables, tales como una puerta de charnela, tapa, o válvula. Ejemplo no limitantes para tipos de válvulas adecuados comprenden válvulas de mariposa, válvulas de compresión, y válvulas de guillotina y similares.

Las condiciones cerradas pueden preservarse no sólo
20 con respecto a un ambiente de la línea 300 de proceso, el requisito de "separación operativa" también puede incluir el requisito de un cierre estéril/contenido entre los dispositivos 302 y 304. Por ejemplo, un sello hermético al vacío o cámara puede proporcionarse en el componente 336 de
25 separación en este respecto. Esto puede permitir, por

ejemplo, una partida de producción de modo de lote de criodesecación en el criodesecador 304 bajo vacío, mientras una mayor presión, por ejemplo, presión atmosférica o presión hiperbárica, se mantiene en un componente separado (por ejemplo, la torre 302 de granulación) de la línea de proceso mientras se acopla en otro modo operacional tal como granulación, limpieza, o esterilización. Generalmente, el medio 336 de separación puede adaptarse para separar varios modos operacionales entre sí, de manera que la separación operativa incluye la separación sellable de condiciones operativas tal como presión (con vacío o condiciones de sobrepresión en un lado), temperatura, humedad, etc.

La Figura 5 ilustra otra modalidad ejemplar de la sección 500 de transferencia que puede emplearse en lugar de la sección 308 de transferencia (y/o la sección 310 de transferencia) en la línea 300 de proceso ilustrada en la Figura 3. Similar a las secciones 308 y 310 de transferencia, la sección 500 de transferencia comprende una entrada 502 y una salida 504. Sin embargo, en lugar de sólo un medio de separación tal como una válvula, la sección 500 de transferencia proporciona dos medios 506 y 508 de separación. Además, la sección 500 de transferencia comprende un componente 510 de almacenamiento temporal interconectado entre los medios 506 y 508 de separación. Se contemplan modalidades, en las cuales la sección 500 de transferencia de

la Figura 5 reemplaza la sección 308 de transferencia en la Figura 3. Por consiguiente, el componente 510 de almacenamiento puede adaptarse opcionalmente para almacenar pellas congeladas recibidas de la torre 302 de granulación, en donde el componente 510 de almacenamiento puede recibir y recolectar el producto de una partida de producción (semi) continua de la torre 302 de granulación, o una fracción de una partida de la misma, como controlada y/o medida por la apertura y cierre del medio 506 de separación. De manera similar, la apertura y cierre del medio 508 de separación controla el flujo adicional del producto almacenado dentro del componente 510 de almacenamiento en el criodesecador 304.

La disposición de los dos medios 506 y 508 de separación con el componente 510 de almacenamiento intermedio por lo tanto proporciona opciones de configuración adicionales sobre aquella de la transferencia directa obligatoria del producto desde la torre 302 de granulación hacia el criodesecador 304 como con la sección 308 de transferencia en la Figura 3. Además, la flexibilidad de estos procedimientos y las modalidades correspondientes proporcionan un desacoplamiento adicional de la operación de la torre 302 de granulación y el criodesecador 304, respectivamente, y por consiguiente proporciona posibilidades de operaciones independientes ventajosas de los dispositivos de proceso respectivos.

Generalmente, la sección 500 de transferencia se diseña para preservar las condiciones cerradas (es decir, condiciones estériles y/o de contención) durante la transferencia (y almacenamiento) del producto entre los dispositivos de proceso conectados a la entrada 502 y la salida 504, respectivamente. De esta manera, la sección 500 contribuye a preservar las condiciones cerradas de extremo a extremo de la línea de proceso. Esta característica particular de la sección 500 de transferencia se ilustra en la Figura 5 por los accesorios 522 mecánicos que proporcionan un medio para conectar permanente y mecánicamente la sección 500 de transferencia en el dispositivo de proceso respectivo.

La sección 500 de transferencia, como se ilustra en la Figura 5, comprende una entrada 502 de doble pared, una salida 504, y el almacén 510. Aunque las dobles paredes 512 de la entrada 502 y la salida 504 pueden enfriarse de manera pasiva, por ejemplo, por aislamiento, la doble pared 514 del almacén 510 temporal puede adaptarse para proporcionar una pared interior con temperatura controlada, es decir, enfriamiento activo de la pared interior. En este respecto, el número de referencia 516 indica la circuitería de enfriamiento proporcionada dentro de las dobles paredes 514 del componente 510 de almacenamiento. Específicamente, las dobles paredes 514 del componente 510 de almacenamiento pueden configurarse de manera similar como se discute en lo

anterior para las dobles paredes 320 de la torre 302 de granulación (véase Figura 4). En particular, además de la circuitería 516 de enfriamiento para circular un medio de enfriamiento, la doble pared 514 (y/o las dobles paredes 512) también pueden encerrar en la misma uno o más sistemas de tubería adicionales para transportar fluidos y/o gases, tales como medios de limpieza y/o medios de esterilización. En algunas modalidades preferidas, estos sistemas de tubería adicionales se conectan a los puntos 518 de acceso en la sección 500 de transferencia. En modalidades adicionales, la circuitería de sensor para los elementos 520 de sensor también pueden residir en el interior/a través de las dobles paredes 512 y/o 514. Los elementos 520 de sensor pueden comprender uno o más sensores de temperatura, sensores de presión, y/o sensores de humedad, etc.

Aunque las secciones de transferencia ejemplares ilustradas en las Figuras 3 y 5 contemplan el flujo de producto auxiliado por gravedad, otros mecanismos de transferencia opcionalmente pueden emplearse, tal como la combinación de gravedad y uno o más mecanismos de transferencia adicionales. Por ejemplo, otros mecanismos para el transporte de productos incluyen, pero no se limitan a, mecanismos de tornillos sin fin, bandas transportadoras, mecanismos impulsados por presión, mecanismos soportados con gas, mecanismos impulsados por medios neumáticos, mecanismos

de pistón, mecanismos electrostáticos, y similares.

Con referencia nuevamente a la Figura 3, la etapa de desecación de producto puede realizarse por liofilización, es decir, la sublimación del hielo y la remoción del vapor de agua resultante. El proceso de liofilización puede llevarse a cabo en un dispositivo de proceso de tambor giratorio al vacío. En este respecto, una vez que se carga el criodesecador con el producto, se crea un vacío en la cámara de criodesecación para iniciar la criodesecación de las pellas. Las condiciones de baja presión denominadas como "al vacío" en la presente pueden comprender presiones en o por debajo de 10 milibares, de preferencia en o por debajo de 1 milibar, particularmente de preferencia en o por debajo de 500 microbares. En un ejemplo, el margen de temperatura en la unidad de desecación se mantiene entre aproximadamente -20°C a -55°C , o generalmente en o dentro de un margen de temperatura según se requiera para una desecación adecuada de acuerdo con las especificaciones predefinidas.

Por consiguiente, el criodesecador 304 se encuentra equipado con el tambor 366 giratorio el cual debido a su rotación proporciona una superficie de desecación efectiva grande, del producto y por lo tanto una rápida desecación en comparación con desecación de frascos y/o bandejas. Modalidades de los dispositivos de desecación con tambor giratorio, que pueden ser adecuados dependiendo del caso

individual, incluyen, pero no se limitan a, desecadores de tambor al vacío, desecadores de tambor al vacío por contacto, desecadores de tambor convectivo, y similares. Un desecador de tambor giratorio específico se describe, por ejemplo, en la DE 196 54 134 C2.

El término "superficie de producto efectiva" se entiende en la presente como con referencia a la superficie de producto que de hecho se expone y por lo tanto se encuentra disponible para el calor y la transferencia de masa durante el proceso de desecación, en donde la transferencia de masa en particular puede incluir una evaporación del vapor de sublimación. Aunque la presente invención no se limita a ningún mecanismo particular de acción o metodología, se contempla que la rotación del producto durante el proceso de desecación expone más área de superficie de producto (es decir, incrementa la superficie de producto efectiva) que las metodologías de desecación de frascos y/o bandejas convencionales (incluyendo, por ejemplo, desecación por bandeja vibratoria). De esta manera, la utilización de uno o más dispositivos de desecación de tambor giratorio puede conducir a tiempos más cortos de ciclos de desecación que las metodologías de desecación de frascos y/o bandejas convencionales.

En modalidades preferidas, además de los dispositivos de proceso tales como la torre 302 de

granulación y las secciones de transferencia tales como la sección 308 de transferencia, el criodesecador 304 también se configura por separado para la operación bajo condiciones cerradas. El criodesecador 304 se adapta para realizar al menos las operaciones de criodesecación de pellas, opcionalmente la limpieza automática del criodesecador en su lugar, y la esterilización automática del criodesecador en su lugar.

Específicamente, en ciertas modalidades, el criodesecador 304 comprende una primera cámara 362 y una segunda cámara 364, en donde la primera cámara 362 comprende un tambor 366 giratorio para recibir el producto de la torre 302 de granulación, y la segunda cámara 364 comprende un condensador 368 y una bomba de vacío para proporcionar un vacío en el volumen 370 interno de la cámara 362 y el volumen 372 interno del tambor 366. La válvula 371 se proporciona para separar cámaras 362 y 364 de acuerdo con diferentes modos operacionales del criodesecador 304. La cámara 362 y/o 364 pueden denominarse como "cámaras de vacío" como se utiliza en la presente en virtud de su operación.

En modalidades preferidas, la cámara 362 de vacío comprende una estructura de doble pared que tiene una pared 374 exterior y una pared 376 interior que se construye de manera similar como se ilustra en la Figura 4 para la estructura 320 de doble pared de la torre 302 de granulación.

Específicamente, las dobles paredes 374 y 376 opcionalmente comprenden circuitería de enfriamiento para enfriar el interior 370 de la cámara 362 de vacío y en particular el volumen 372 interior del tambor 366 giratorio y
5 adicionalmente puede comprender además uno o más medios de calentamiento tal como tuberías de calefacción que se pueden operar durante el proceso de liofilización, proceso de limpieza, y/o proceso de esterilización. Adicional o alternativamente, el equipo para transferir calor a las
10 partículas durante la liofilización tal como, por ejemplo, el medio de conducción de calor, por ejemplo, tuberías para transportar un medio de calentamiento a través de las mismas, medios para calentamiento óhmico, por ejemplo, bobinas de calefacción, y/o medios para calentamiento por microondas,
15 por ejemplo, uno o más magnetrones, pueden proporcionarse en cualquier lugar junto con el tambor 366 y/o la cámara 362. La cámara 362 de vacío y la pared 374 exterior y la pared 376 interior de la misma pueden comprender adicionalmente una o más líneas de sensor y/o tuberías para conducir el medio de
20 limpieza y/o esterilización. Elementos de sensor relacionados con detectar temperatura, presión, y similares, y las instalaciones 378 para la limpieza/esterilización automáticas en su lugar pueden disponerse en la pared 376 interior.

El tambor 366 se soporta en su movimiento
25 rotacional por los elementos 380 de soporte. El tambor 366

tiene una abertura 382 libre de manera que las condiciones de presión (tal como las condiciones de vacío), condiciones de temperatura, etc., se promueven entre los volúmenes 370 y 372 internos. En la operación de criodesecación, por ejemplo, el vapor que resulta de la sublimación se extrae del volumen 370 del tambor 366 que contiene las pellas que se criodesecarán en el volumen 370 de la cámara 362 de vacío y además de la cámara 364.

La salida 334 de la sección 308 de transferencia comprende una proyección 384 que se proyecta en el tambor 366 del criodesecador 304 para guiar el producto en el tambor 366. A medida que el tambor 366 se contiene completamente en la cámara 362 de vacío, no es necesario aislar adicionalmente o separar el tambor 366; en otras palabras, la función de proporcionar condiciones cerradas para el procesamiento dentro del dispositivo 304 interior es con la cámara 362 de vacío. Por lo tanto, en ciertas modalidades, la salida 334 de la sección 308 de transferencia puede conectarse de manera permanente a la cámara 362 de vacío de esta manera. Un montaje complejo o disposición de acoplamiento/desacoplamiento entre la sección 308 de transferencia estacionaria y el tambor 366 giratorio no se requiere. De acuerdo con diversas modalidades de la presente invención, la transferencia de producto estéril y/o contenido de la torre 302 de granulación en el tambor 366 giratorio del

criodesecador 304 se implementa de manera confiable y económica.

Modalidades adicionales proporcionan el criodesecador 304 que se adapta específicamente para una
5 operación cerrada (es decir, para operación que preserva la esterilidad del producto que se criodesecará y/o para contención) en donde las cámaras 362 y 364 se diseñan para implementar un alojamiento adecuadamente cerrado. Pueden proporcionarse medios 386 de fijación en el criodesecador 304
10 para conectarse de manera permanente con la sección 308 de transferencia, en particular el medio 338 de fijación de la sección 308 de transferencia, en donde los medios 338 y 386 de fijación se adaptan para asegurar, cuando se fijen entre sí, la esterilidad y/o contención para la transición de
15 producto desde la sección 308 de transferencia hasta el criodesecador 304. Los medios 338 de fijación y los medios 386 en conjunto pueden comprender soldadura, remaches, pernos, etc.

La sección 310 de transferencia conecta el
20 criodesecador 304 y la estación 306 de descarga. La descarga del tambor 366 puede lograrse, por ejemplo, al proporcionar una o más de la siguiente: 1) una abertura de descarga (cualquier abertura 382 y/o una abertura en una sección cilíndrica del tambor 366); 2) proporcionar un medio de guía
25 de descarga; y 3) inclinar el tambor 366. Las pellas

descargadas entonces pueden fluir con/sin la ayuda de la gravedad y/o uno o más transportes mecánicos desde la cámara 362 mediante la sección 310 de transferencia hasta la estación 306 de descarga.

5 La estación 306 de descarga comprende uno o más medios 390 de llenado proporcionados para distribuir el producto recibido desde el criodesecador 304 hasta los recipientes 392. Los recipientes 392 pueden comprender recipientes finales tales como frascos o recipientes

10 intermedios tales como Contenedores a Granel Intermedios ("IBC"). De manera similar a los otros dispositivos de proceso (por ejemplo, dispositivos 302 y 304), la estación 306 de descarga se adapta para su operación bajo condiciones cerradas, de manera que, por ejemplo, un producto estéril

15 puede llenarse en un recipiente 392 bajo condiciones estériles. La estación 306 de descarga en la modalidad mostrada en la Figura 3 tiene dobles paredes 394. Dependiendo de los productos pretendidos a procesarse utilizando la línea 300, la doble pared 394 puede alojar internamente

20 instalaciones tales como aquellas descritas en la Figura 4 con referencia a la doble pared 320 de la torre 302 de granulación. Por ejemplo, la doble pared 394 no puede encontrarse equipada con circuitería de enfriamiento y/o calentamiento, pero puede encontrarse equipada con conductos

25 de sensor que se conectan a los sensores dispuestos en la

pared interior de la estación 306 de descarga para detectar temperatura, humedad, etc. La doble pared 394 además puede encontrarse equipada con tubería para proporcionar puntos 396 de acceso con medio de limpieza/esterilización. Además de
5 cargar los recipientes 392, la estación 306 de descarga adicionalmente puede adaptarse para tomar muestras de productos y/o manipular el producto bajo condiciones cerradas.

El Criodesecador 304 y la estación 306 de descarga
10 se conectan de manera permanente mediante la sección 310 de transferencia. La sección 310 de transferencia comprende la entrada 3102, la salida 3104 y el medio 3106 de separación. La sección 310 de transferencia puede ser similar en diseño a la sección 308 de transferencia. Sin embargo, aunque la
15 sección 310 de transferencia puede proporcionarse con dobles paredes, la circuitería de enfriamiento puede omitirse ya sea en la salida 3104 o en la entrada 3102 y la salida 3104, puesto que en muchos casos, el producto de secado listo para su descarga ya no requiere enfriamiento. Aún entonces, las
20 dobles paredes pueden utilizarse para instalar/encerrar los conductos de sensor y las tuberías para limpieza y/o esterilización (por ejemplo, conducción de los medios de limpieza y/o esterilización), y/o pueden utilizarse para implementar de manera confiable las condiciones cerradas para
25 proteger la esterilidad y/o proporcionar contención para el

flujo de producto desde el criodesecador 304 hasta la estación 306 de descarga.

La Figura 6 ilustra en una parte pertinente una modalidad alternativa de un criodesecador 600 de acuerdo con la invención. El criodesecador 600 comprende una cámara 602 de vacío que aloja un tambor 604 giratorio interno, del cual la construcción puede ser similar a la que se ha descrito para el criodesecador 304 en la Figura 3. El criodesecador 600 se adapta para una descarga directa del producto, dentro de la cámara de vacío 602, en los recipientes 606 bajo condiciones cerradas, es decir, por ejemplo, bajo protección de la esterilidad del producto.

Una cámara 608 de esterilización puede cargarse con uno o más IBC 606 mediante la compuerta 610 sellable. La cámara 608 tiene una compuerta 612 sellable adicional la cual cuando se abre permite la transferencia de los IBC entre la cámara 602 de vacío y la cámara 608 de esterilización. Después de cargar los IBC 606 desde el ambiente mediante la compuerta 610 en la cámara 608, los IBC 606 pueden esterilizarse por medio del equipo 616 de esterilización, el cual, por ejemplo, puede conectarse a un medio de esterilización que también suministra los medios de esterilización al equipo de SiP del criodesecador 600. Después de la esterilización de los IBC 606, la compuerta 612 se abre y los IBC 606 se mueven hacia la cámara 602 de vacío

del criodesecador 600 mediante el uso de un transporte 618 mecánico (por ejemplo, un sistema de tracción).

El tambor 604 giratorio opcionalmente puede encontrarse equipado con una abertura 620 periférica, como se indica esquemáticamente en la Figura 6, que puede controlarse de manera automática para abrirse después de que se ha completado la criodesecación de un lote de productos para descargar el producto desde el tambor 604 en uno o más de los IBC 606. El sistema 618 de tracción puede mover los IBC 606 llenos nuevamente en la cámara 608 para un sellado estéril adecuados de los IBC 606, antes de descargarlos desde la cámara 608. El sellado adecuado de los IBC 606 llenos también puede realizarse alternativamente en la cámara 602 de vacío.

Las secciones de transferencia tales como las secciones 308 y 310 descritas en la línea 300 de proceso (Figura 3) se proporcionan para un flujo de producto a granel entre los dispositivos de proceso bajo preservación de condiciones cerradas. Ya que no existe ningún flujo de material a granel entre la cámara 602 de vacío y la cámara 608 de esterilización, no se necesita ninguna sección de transferencia adicional en esta modalidad. No obstante, la cámara 608 de esterilización se integra con la cámara 602 de vacío de manera que pueden preservarse las condiciones cerradas de extremo a extremo en caso de que se introduzcan recipientes vacíos en la cámara 602 de vacío. De preferencia,

la compuerta 612 cuando se cierra preserva la esterilidad y/o contención del producto procesado en el criodesecador 600.

Se observará que los criodesecadores ilustrados en las Figuras 3 y 6 no se limitan a técnicas de criodesecación al vacío. Generalmente, la criodesecación que incluye sublimación, puede formarse con varios regímenes de presión y pueden realizarse, por ejemplo, bajo presión atmosférica. Por lo tanto, un criodesecador empleado en una línea de proceso de acuerdo con la invención puede ser un criodesecador al vacío, un criodesecador adaptado para criodesecación en otro régimen de presión (el cual aún puede tener que adaptarse para la operación cerrada, es decir, para proteger esterilidad y/o preservar contención), o un criodesecador que puede operarse bajo regímenes variados de presión, por ejemplo, al vacío o presión atmosférica.

Con referencia nuevamente a la Figura 3, como un aspecto para proporcionar una línea de proceso permanentemente integrada confiable y económica que preserve las condiciones de procesamiento cerradas de extremo a extremo, toda la línea 300 de proceso se adapta para CiP y/o SiP, tal como se indica por los puntos 330 de acceso del medio de limpieza/esterilización ejemplares en la torre 302 de granulación, los puntos 340 de acceso en la sección 308 de transferencia, los puntos 378 de acceso en el criodesecador 304, y los puntos 396 de acceso en la estación 306 de

descarga. Cada uno de estos puntos de acceso puede proporcionarse con un medio de esterilización tal como vapor mediante la tubería 3302 en comunicación de flujo de preferencia con un solo depósito 3304 de medio de esterilización (y en otras modalidades: varios), que comprende opcionalmente, por ejemplo, un generador de vapor. El sistema de depósito 3304 y la tubería 3302 puede controlarse por consiguiente de manera que se realiza la limpieza y/o esterilización por toda la línea 300, o por una o más partes individuales o subsecciones de la línea de proceso. Tal situación se ilustra de manera ejemplar en la Figura 2b, en donde sólo la torre de granulación PT se limpia y esteriliza, mientras otros dispositivos tales como FD y DS se encuentran en diferentes modos operacionales (es decir, no encargados de mantenimiento de CiP y/o SiP o de otra manera). Con respecto a una sección de transferencia adaptada para separar de manera operacional un primer dispositivo de proceso de un segundo dispositivo de proceso, se observa que opcionalmente sólo una parte de esta sección de transferencia puede someterse a limpieza/esterilización, particularmente en caso del primer dispositivo de proceso (o segundo) se somete a limpieza/esterilización: entonces (sólo) la entrada o salida de la sección de transferencia conectada al primer dispositivo de proceso (o segundo) también puede someterse a limpieza/esterilización.

La Figura 7a ilustra una modalidad 700 de procesamiento operativo ejemplar de la línea 300 de proceso de la Figura 3, ya que tal referencia se llevará a la línea de proceso y los dispositivos de procesamiento de la misma cuando sea necesario. Generalmente, el proceso se relaciona con la producción de pellas criodesecadas bajo condiciones 702 cerradas. En la etapa 704, la torre 302 de granulación se alimenta con material fluido (por ejemplo, líquidos y/o pastas) que se granula y opera para generar gotitas del material y criogenizar/congelar las gotitas líquidas/licuadas para formar cuerpos congelados (por ejemplo, producto, partículas, micropartículas, pellas, micropellas). En la etapa 706, la cual puede realizarse de manera subsiguiente a la etapa 704 como se muestra en la Figura 7a, también puede realizarse al menos en paralelo a la etapa 704, el producto se transfiere desde la torre 302 de granulación mediante la sección 308 de transferencia hacia el criodesecador 304 (eventualmente en el tambor 366 giratorio del mismo) bajo condiciones cerradas. Por ejemplo, en caso de que la partida 700 de producción comprenda la producción de micropellas estériles, la transferencia en la etapa 706 se produce bajo protección de esterilidad del producto.

Cuando el proceso de granulación en la torre 302 de granulación se finaliza y las pellas congeladas generadas en la misma se han transferido totalmente al criodesecador 304,

como se ilustra de manera operativa en la etapa 708 de la Figura 7a, la torre 302 de granulación y el criodesecador 304 de preferencia se separan de manera operativa y se controlan de manera independiente por la válvula 336 de la sección 308 de transferencia para separar de manera sellada (por ejemplo, 5 bajo condiciones herméticas al vacío) los dispositivos 302 y 304 entre sí. En ciertas modalidades, las etapas 710 y 712 subsiguientes pueden realizarse al menos parcialmente en paralelo. En la etapa 712, el criodesecador 304 se controla de manera operativa para criodesecar las pellas transferidas 10 previamente en la etapa 706 como material a granel. En la etapa 710 se realizan CiP y/o SiP en la torre 302 de granulación, por ejemplo para preparar la torre de granulación para una partida de producción subsiguiente.

15 En la etapa 714 el producto criodesecado se descarga del criodesecador 304 hacia la estación 306 de descarga. La etapa 714 puede realizarse después de que se completa la etapa 712, pero también puede realizarse en paralelo a la etapa 710. La etapa 714 de descarga puede 20 comprender abrir la sección 310 de transferencia. Para preservación de las condiciones cerradas, por ejemplo, esterilidad, la estación 306 de descarga puede limpiarse y/o esterilizarse antes de abrir la sección 310 de transferencia.

Después de que se completa la descarga en la etapa 25 714 y se llena toda la producción de lote (o una porción de

la misma) en uno o más recipientes 392, la sección 310 de transferencia puede configurarse para separar de manera operativa el criodesecador 304 de la estación 306 de descarga. En la etapa 716, CiP y/o SiP entonces pueden realizarse en el criodesecador 304. Después de descargar los recipientes 392 llenos desde la estación 306 de descarga, CiP/SiP también pueden realizarse en la estación 306 de descarga ya sea en paralelo a las etapas 716 y/o 710 en el criodesecador 304 o de manera subsiguiente. Tan pronto como las etapas 710 y 716 se finalicen, la operación 700 de la línea 300 de proceso se ha finalizado y la línea 300 de proceso puede encontrarse disponible para la siguiente partida de producción. Las etapas 710 y 716 de limpieza y/o esterilización pueden realizarse en cualquier momento, pero de preferencia se realizan antes del comienzo de una partida de producción.

Sin embargo, en otras modalidades, las partidas de producción subsiguientes pueden comenzar sin que se finalice la limpieza y/o esterilización del criodesecador 304 (como en la etapa 716 en la Figura 7), puesto que en una línea de proceso que se puede separar de manera operativa, las partidas de producción subsiguientes pueden comenzar tan pronto como se ha completado la limpieza y/o esterilización de la torre de granulación.

Un esquema 730 de operación ejemplar se ilustra de

igual manera en la Figura 7b. La etapa 732 comprende la alimentación de líquido, la generación de gotitas del mismo y la criocongelación de las gotitas líquidas para formar las pellas congeladas en la torre 302 de granulación. La etapa 5 734 comprende la limpieza y/o esterilización del criodesecador 304, es decir, es idéntica a la etapa 716. En ciertas modalidades, las etapas 732 y 734 pueden realizarse en paralelo. De esta manera, la etapa 732 también puede insertarse en el esquema 700 de la Figura 7a que se realiza 10 después de la etapa 710 y en paralelo a la etapa 716.

Después de que se finaliza la etapa 734, la sección 308 de transferencia puede abrirse en la etapa 736 que permite un flujo de producto de las pellas congeladas producidas en la etapa 732 y la carga de las mismas en el 15 tambor 366 giratorio. Aunque la etapa 736 tiene que seguir la etapa 734 para la protección de esterilidad del producto, la etapa 732 puede realizarse con cualquier relación de tiempo a la etapa 736, por ejemplo, la granulación puede iniciar antes o después de abrir la sección de transferencia en la etapa 20 736. Dependiendo de las configuraciones y parámetros de la línea de proceso, puede ser ventajoso llenar las pellas congeladas en un tambor de rotación lenta, ya que éste se contempla para ayudar a evitar aglomeraciones de partículas (por ejemplo, pellas o micropellas). Por lo tanto, en ciertas 25 modalidades, en la etapa 706 y/o la etapa 736 el tambor 366

giratorio se mantiene girando. Además, la transferencia de producto realizada en la etapa 706 y/o etapa 736 puede realizarse continuamente durante (es decir, en paralelo a) la congelación por aspersión en la etapa 704 y/o etapa 732.

5 En una modalidad modificada de la línea 300 de proceso, la sección 500 de transferencia de la Figura 5 se emplea entre la torre 302 de granulación y el criodesecador 304 de manera que las pellas congeladas producidas en la torre 302 de granulación puedan almacenarse temporalmente en
10 el almacén 512 de la sección 500 de transferencia hasta que se abra la válvula 508 de transferencia en la etapa 736 para cargar las pellas congeladas en el tambor 366 giratorio. Esta secuencia se contempla para desacoplar adicionalmente la operación de los dispositivos 302 y 304 entre sí mientras se
15 mantiene las condiciones cerradas, es decir, esterilidad y/o contención. Después de la carga de las pellas en el criodesecador 304, las pellas se criodesecan en la etapa 738. El proceso 730 en la Figura 7b, por ejemplo, puede continuar con las etapas (710 y) 714 y 716.

20 En otra modalidad modificada, la torre de granulación continúa la granulación y la alimentación del almacén 512 temporal de la sección 500 de transferencia con pellas congeladas, mientras las pellas congeladas se descargan por lotes desde el almacén 512 en el criodesecador
25 304 de acuerdo con la capacidad del criodesecador 304. De

esta manera, los índices de producción de la torre 302 de granulación y el criodesecador 304, respectivamente, pueden desacoplarse en cierto grado incluyendo modos operacionales (quasi) continuos y por lotes de los dispositivos de proceso pueden acoplarse dentro de la línea de proceso en casos de secciones de transferencia adaptadas por consiguiente y/o controlables. Las secciones de transferencia no pueden o no deben encontrarse equipadas con almacén temporal como se ilustra en la Figura 5. Una sección de transferencia tal como la sección 308 en la Figura 3 simplemente puede controlarse para "almacenar de manera temporal" las pellas congeladas en el área 324 de fondo de la torre 302 de granulación al mantener los medios 336 de separación cerrados.

Las modalidades ejemplares descritas en la presente se pretenden para ilustrar la flexibilidad de los conceptos de la línea de proceso de acuerdo con la invención. Por ejemplo, proporcionar las condiciones cerradas de extremo a extremo por los dispositivos de proceso cada uno adaptado específicamente para su operación bajo condiciones cerradas y que interconecta de manera permanente estos dispositivos con las secciones de transferencia también adaptadas para protección de esterilidad y/o preservación de contención, evita la necesidad de emplear uno o más aisladores para lograr las condiciones cerradas. Una línea de proceso de acuerdo con la invención puede operarse en un ambiente no

estéril para fabricar un producto estéril. Esto conduce a ventajas correspondientes en requisitos analíticos y costos asociados. Además, modalidades preferidas evitan las dificultades experimentadas en líneas de proceso típicas que emplean múltiples aisladores que surgen durante el manejo de productos mientras se conecta las interconexiones entre los diversos aisladores. Las líneas de proceso de acuerdo con la invención de esta manera no se limitan por el tamaño de aislador disponible, y en principio no existe ningún límite de tamaño en las líneas de proceso adaptadas para operación bajo condiciones cerradas. La invención contempla que reducciones de costo considerables son posibles en GMP completamente adaptada típica, GLP (Buena Práctica de Laboratorio), y/o GCP (Buena Práctica Clínica) y equivalentes internacionales, procesos de fabricación y operaciones, al evitar la necesidad de utilizar una pluralidad de aisladores costosos.

En estas u otras modalidades, aunque los conceptos de la línea de proceso inventivos proporcionan un sistema integrado, por ejemplo, en el sentido de condiciones cerradas de extremo a extremo, los dispositivos de proceso tales como la torre de granulación (u otro dispositivo de cámara de aspersión) y el criodesecador se mantienen claramente separados entre sí y también se pueden separar operativamente por función de las secciones de transferencia

interconectadas. De esta manera, las desventajas de los sistemas altamente integrados en donde todo el proceso se realiza dentro de un solo dispositivo específicamente adaptado se evitan. Mantener múltiples dispositivos de proceso como unidades separadas permite a uno optimizar por separado cada uno de los dispositivos de proceso con respecto a su funcionalidad específica. Por ejemplo, de acuerdo con una modalidad de la invención, se contempla que una línea de proceso que comprende un criodesecador que comprende un tambor giratorio proporcione tipos de desecación comparativamente más rápidos que las metodologías convencionales. En modalidades adicionales, la optimización separada de los dispositivos de proceso tal como la torre de granulación y/o el criodesecador permite una optimización separada de los mecanismos de enfriamiento aplicados. Como se ilustra en los ejemplos, es posible proporcionar líneas de proceso que no necesitan un medio de enfriamiento estéril tal como el nitrógeno líquido/gaseoso (mezcla), lo cual reduce de manera correspondiente los costos de producción. Ya que los conceptos inventivos se pueden aplicar a producción de material a granel, las líneas de proceso no necesitan adaptarse a ningún recipiente específico tales como IBC o frascos, y en un ejemplo adicional, tapones específicos para desecación en frascos no se requieren. Si se desea, una línea de proceso puede adaptarse a recipientes específicos, pero

esto puede preocupar sólo al dispositivo interesado con la descarga, por ejemplo, una estación de descarga de la línea.

Los productos que resultan de las líneas de proceso adaptadas de acuerdo con la invención pueden comprender
5 virtualmente cualquier formulación en líquido o estado de pasta fluida que sea adecuado también para procesos de criodesecación convencionales (por ejemplo, de tipo anaquel), por ejemplo, anticuerpos monoclonales, APIs basados en proteínas, APIs basados en ADN, sustancias de
10 células/tejidos, vacunas, APIs para formas de dosificación sólidas tales como APIs con baja solubilidad/biodisponibilidad, formas de dosificación sólidas de rápida dispersión como ODTs, tabletas oralmente dispersables, adaptaciones en barras, etc., así como varios
15 productos en las industrias de productos químicos finos y productos alimenticios. En general, materiales fluidos adecuados para granulación incluyen composiciones que son responsables de los beneficios de los procesos de criodesecación (por ejemplo, estabilidad incrementada una vez
20 criodesecado).

La invención permite la generación de, por ejemplo, partículas liofilizadas estériles y calibradas de manera uniforme, por ejemplo, micropellas, como material a granel. El producto resultante puede ser de flujo libre, libre de
25 polvo y homogéneo. Tales productos tienen buenas propiedades

de manejo y pueden combinarse fácilmente con otros componentes, en donde los componentes pueden ser incompatibles en estado líquido o solo estables por un corto periodo de tiempo y de esta manera no adecuados de otra forma para criodesecación convencional. Ciertas líneas de proceso de esta manera pueden producir una base para una separación de procesos de llenado y procesos antes de la desecación, es decir, llenado a solicitud se vuelve prácticamente viable. La manufactura que relativamente exige mucho tiempo del material a granel puede realizarse fácilmente incluso si la dosificación del API aún va a definirse. Diferentes composiciones / niveles de llenado pueden realizarse fácilmente sin el requisito de otra composición líquida, aspersión, desecación y llenado subsiguiente. Puede reducirse por consiguiente la salida al mercado.

Específicamente, la estabilidad de una variedad de productos puede optimizarse (por ejemplo, que incluyen, pero no se limitan a, vacunas simples o multivariantes con o sin adyuvantes). Convencionalmente, se ha sabido que la criodesecación se realiza como una etapa final en la industria farmacéutica que sigue convencionalmente el llenado del producto en frascos, jeringas, o contenedores más grandes. El producto desecado tiene que rehidratarse antes de su uso. La criodesecación en forma de partículas, particularmente en forma de micropellas permite una

estabilización similar de, por ejemplo, un producto de vacuna de secado como se conoce para la criodesecación sola simple, o puede mejorar la estabilidad para almacenamiento. La criodesecación de material a granel (por ejemplo, micropellas para vacuna o química fina) ofrece varias ventajas en comparación con la criodesecación convencional; por ejemplo, pero no se limita a, lo siguiente: permite el mezclado de los productos secados antes de llenarse, permite que tituladores se ajusten antes del llenado, permite la reducción de las interacciones entre cualesquier productos, de manera que sólo la interacción de productos se produzca después de la rehidratación, y permite en muchos casos una mejora en estabilidad.

De hecho, el producto que va a criodesecarse a granel, puede resultar a partir de un líquido que contiene, por ejemplo, antígenos junto con un adyuvante, la desecación separada de los antígenos y el adyuvante (en partidas de producción separadas, que pueden, sin embargo, realizarse en la misma línea de proceso de acuerdo con la invención), seguidas por el mezclado de los dos ingredientes antes del llenado o por un llenado secuencial. En otras palabras, la estabilidad puede mejorarse al generar micropellas separadas de antígenos y adyuvante, por ejemplo. La formulación de estabilización puede optimizarse de manera independiente para cada antígeno y adyuvante. Las micropellas de antígenos y

adyuvante pueden llenarse de manera subsiguiente en los recipientes finales o pueden mezclarse antes de llenarse en los recipientes. El estado sólido separado permite que uno evite interacciones de almacenamiento completo (incluso a mayor temperatura) entre antígenos y adyuvante. De esta manera, pueden alcanzarse configuraciones, en donde el contenido del frasco puede ser más estable que cualquier otra configuración. Las interacciones entre los componentes pueden estandarizarse ya que sólo se producen después de la rehidratación de la combinación seca con uno o más agentes rehidratantes tales como un diluyente adecuado (por ejemplo, agua o solución salina regulada).

Para soportar un sistema mecánicamente integrado y permanente que proporcione esterilidad de extremo a extremo y/o contención, adicionalmente, un concepto de limpieza específico para toda la línea de proceso se contempla. En una modalidad preferida, un solo generador de vapor, o generador/depósito similar para un medio de limpieza/esterilización se proporciona el cual mediante tuberías adecuadas sirve a los diversos dispositivos de proceso que incluyen las secciones de transferencia de la línea. El sistema de limpieza/esterilización puede configurarse para realizar CiP/SiP automático para partes de la línea o toda la línea, lo cual evita la necesidad de procesos de limpieza/esterilización complejos y que exigen

mucho tiempo que requieren el desensamblaje de la línea de proceso y/o que tienen que realizarse al menos en parte manualmente. En ciertas modalidades, la limpieza/esterilización de los aisladores no se requiere o se evita por completo. La limpieza/esterilización de sólo una parte de la línea de proceso puede realizarse, mientras otras partes de la línea se encuentran en diferentes modos operacionales, que incluyen, funcionamiento a toda la capacidad de procesamiento. Los sistemas convencionales altamente integrados, normalmente ofrecen sólo la posibilidad de limpiar y/o esterilizar todo el sistema al mismo tiempo.

Por consiguiente, la materia objeto de la invención se relaciona con un proceso para preparar una composición de vacuna que comprende uno o más antígenos en forma de partículas criodesecadas que comprenden:

Criodesecar una solución líquida a granel que comprende uno o más antígenos de acuerdo con el proceso de la invención, y

Llenar las partículas criodesecadas obtenidas en un recipiente.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona a un proceso para preparar una composición de vacuna que contiene adyuvante que comprende uno o más antígenos en forma de partículas criodesecadas que comprende:

Criodesecar una solución líquida a granel que

comprende un adyuvante y uno o más antígenos de acuerdo con el proceso de acuerdo con la invención, y

5 Llenar las partículas criodesecadas obtenidas en un recipiente.

Alternativamente cuando uno o más antígenos y el adyuvante no se encuentran en la misma solución, el proceso para preparar una composición de vacuna que contiene adyuvante que comprende:

10 Criodesecar por separado un líquido granel de adyuvante y una solución líquida a granel que comprende uno o más antígenos de acuerdo con el proceso de la invención,

15 Mezclar las partículas criodesecadas de uno o más antígenos con las partículas criodesecadas del adyuvante, y

Llenar la mezcla de partículas criodesecadas en un recipiente.

La solución líquida a granel de antígenos puede
20 contener para por ejemplo, virus atenuados vivos, muertos o el componente antígeno de virus como el virus de la Influenza, Rotavirus, Flavivirus (incluyendo por ejemplo serotipos de virus de dengue (DEN) 1, 2, 3 y 4, virus de encefalitis japonesa (JE), virus de la fiebre amarilla (YF) y
25 virus del Nilo Occidental (WN) así como flavivirus

quimérico), virus de Hepatitis A y B, virus de la Rabia. Las soluciones líquidas a granel de los antígenos también pueden contener bacterias atenuadas vivas, muertas, o componente antígeno de bacterias tales como proteína bacteriana o
5 antígenos de polisacáridos (conjugados o no conjugados), por ejemplo de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile* serotipo b.

10 Una solución líquida a granel que comprende uno o más antígenos significa una composición obtenida al final del proceso de producción de antígeno. La solución líquida a granel de antígenos puede ser una solución de antígeno purificada o no purificada dependiendo de si el proceso de
15 producción de antígeno comprende una etapa de purificación o no. Cuando la solución líquida a granel comprende antígenos diversos, pueden originarse de las mismas especies de microorganismos o diferentes. Normalmente, la solución líquida a granel de antígenos comprende un regulador y/o un
20 estabilizador que por ejemplo puede ser un monosacárido tal como manosa, un oligosacárido tal como sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, un alcohol de azúcar tal como sorbitol, manitol o inositol, o una mezcla de dos o más diferentes de estos estabilizadores antes mencionados tales como una mezcla
25 de sacarosa y trehalosa. De manera ventajosa, la

concentración de monosacárido-oligosacárido, alcohol de azúcar o mezcla de los mismos en la solución líquida a granel de antígenos varía de 2% (p/v) al límite de solubilidad en el producto líquido formulado, de manera más particular varía desde 5% (p/v) hasta 40% (p/v), desde 5% (p/v) hasta 20% (p/v) o desde 20% (p/v) hasta 40% (p/v).

Las composiciones de las soluciones líquidas a granel de los antígenos que contienen tales estabilizadores se describen en particular en WO 2009/109550, de la cual la materia objeto se incorpora para referencia.

Cuando la composición de vacuna contiene un adyuvante, por ejemplo puede ser:

1) un adyuvante en partículas tal como: liposomas y en particular liposomas catiónicos (por ejemplo, DC-Choi, véase por ejemplo, US 2006/0165717, DOTAP, DDAB y liposomas de 1,2-Dialcanoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (EtilPC), véase US 7,344,720), micelas de lípido o detergente u otras partículas de lípidos (por ejemplo, Iscomatrix de CSL o de Isconova, virosomas y proteo-cocleados), nanopartículas o micropartículas de polímeros (por ejemplo, nano o micropartículas de PLGA y PLA, partículas de PCPP, partículas de alginato/chitosan) o polímeros solubles (por ejemplo, PCPP, chitosan), partículas de proteínas tales como las proteosomas de *Neisseria meningitidis*, geles minerales (adyuvantes de aluminio estándar: AlOOH , AlPO_4),

micropartículas o nanopartículas (por ejemplo, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), nanohíbridos de polímero/aluminio (por ejemplo, nanopartículas de PMAA-PEG/ AlOOH y PMAA-PEG/ AlPO_4) emulsiones de O/W (por ejemplo, MF59 de Novartis, AS03 de GlaxoSmithKline Biologicals) y emulsión de W/O (por ejemplo, ISA51 e ISA720 de Seppic, o como se describen en WO 2008/009309). Por ejemplo, una emulsión de adyuvante adecuada para el proceso de acuerdo con la presente invención es aquella descrita en WO 2007/006939.

10 2) un extracto natural tal como: el extracto de saponina QS21 y sus derivados semisintéticos tales como aquellos desarrollados por Avantogen, extractos de célula pared bacteriana (por ejemplo, el esqueleto de pared celular micobacterium desarrollado por Corixa/GSK y factor cuerda de micobacterium y su derivado sintético, dimicolato de trehalosa).

 3) un estimulador de Receptores de Tipo Toll (TLR). Es agonistas de TLR naturales o sintéticos particulares (por ejemplo, lipopéptidos sintéticos que estimulan heterodímeros TLR2/1 o TLR2/6, ARN de doble cadena que estimula TLR3, LPS y su derivado MPL que estimula TLR4, E6020 y RC-529 que estimula TLR4, flagelina que estimula TLR5, ARN de una sola cadena e imidazoquinolinas sintéticas de 3M que estimulan TLR7 y/o TLR8, ADN CpG que estimula TLR9, agonistas de NOD naturales o sintéticos (por ejemplo, Muramil dipéptidos),

20

25

agonistas de RIG natural o sintéticos (por ejemplo, ácidos nucleicos virales y en particular ARN de fosfato 3').

Cuando no existe incompatibilidad entre el adyuvante y la solución líquida a granel de los antígenos puede agregarse directamente a la solución. La solución líquida a granel de los antígenos y el adyuvante puede ser por ejemplo una solución líquida a granel de una anatoxina adsorbida en una sal de aluminio (alun, fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio) que contiene un estabilizador tal como manosa, un oligosacárido tal como sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, un alcohol de azúcar tal como sorbitol, manitol o inositol, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de tales composiciones se describen en particular en WO 2009/109550, de la cual la materia objeto se incorpora para referencia.

Las partículas criodesecadas de la composición de vacuna sin adyuvante o con adyuvante normalmente se encuentran bajo la forma de partículas esféricas que tienen un diámetro promedio entre 200µm y 1500µm. Además, puesto que la línea de proceso de acuerdo con la invención se ha diseñado para la producción de partículas bajo "condiciones cerradas" y pueden esterilizarse, de manera ventajosa, las partículas criodesecadas de las composiciones de vacuna obtenidas son estériles.

Aunque la presente invención se ha descrito con

respecto a sus modalidades preferidas, se entenderá que esta descripción es para propósitos ilustrativos solamente.

Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud de patente europea EP 11 008 057.9-1266, de la cual la
5 materia objeto de las reivindicaciones se enlistan a continuación para plenitud:

1. Una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos
10 separados:

- una cámara de aspersion para generación de gotitas y criocongelación de las gotitas líquidas para formar partículas; y
- un criodesecador a granel (304) para criodesecar
15 las partículas; en donde

una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde la cámara de aspersion hasta el criodesecador, y

para la producción de partículas bajo condiciones
20 cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos y la sección de transferencia se adapta por separado para operación cerrada.

2. La línea de proceso de acuerdo con el punto 1, en donde la sección de transferencia interconecta de manera
25 permanente los dos dispositivos para formar una línea de

proceso integrada para la producción de partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo.

3. La línea de proceso de acuerdo con el punto 2, en donde la sección de transferencia comprende medios para
5 separar de manera operativa los dos dispositivos conectados entre sí de manera que al menos uno de los dos dispositivos se pueda operar bajo condiciones cerradas por separado del otro dispositivo sin afectar la integridad de la línea de proceso.

10 4. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, al menos uno de los dispositivos de proceso y la sección de transferencia comprende una pared de confinamiento que se adapta para proporcionar condiciones de proceso predeterminadas dentro de un volumen de proceso
15 confinado, en donde la pared de confinamiento se adapta para aislar el volumen de proceso y un ambiente del dispositivo de proceso entre sí.

5. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde los dispositivos de proceso
20 y la sección de transferencia forman una línea de proceso integrada que proporciona protección de extremo a extremo de esterilidad del producto y/o contención de extremo a extremo del producto.

6. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de
25 los puntos precedentes, en donde el criodesecador se adapta

para operación separada bajo condiciones cerradas, la operación separada incluye al menos uno de criodesecación de partículas, limpieza del criodesecador, y esterilización del criodesecador.

5 7. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde la línea de proceso integrada comprende como dispositivo adicional un dispositivo de manejo de producto adaptado para al menos uno de descarga de producto desde la línea de proceso, tomar muestras de
10 producto, y manipulación del producto bajo condiciones cerradas.

8. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde la cámara de aspersión (comprende al menos una pared de temperatura controlada para
15 criocongelación de las gotitas de líquido.

9. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde el criodesecador es un criodesecador al vacío.

10. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera
20 de los puntos precedentes, en donde el criodesecador comprende un tambor giratorio para recibir las partículas.

11. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde al menos una de una o más de las secciones de transferencia de la línea de proceso
25 comprende al menos una pared de temperatura controlada.

12. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde toda la línea de proceso se adapta para Limpieza en el Lugar "CiP" y/o Esterilización en el Lugar "SiP".

5 13. Un proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas realizadas por una línea de proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, el proceso comprende al menos las siguientes etapas de proceso:

- 10 - generar gotitas de líquido y criocongelación de las gotitas líquidas para formar partículas en una cámara de aspersión;
- transferir el producto bajo condiciones cerradas desde la cámara de aspersión a un criodesecador
- 15 mediante una sección de transferencia; y
- criodesecar las partículas como material a granel en el criodesecador;

 en donde para la producción de partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los

20 dispositivos y de la sección de transferencia se opera por separado bajo condiciones cerradas.

 14. El proceso de acuerdo con el punto 13, en donde la transferencia de producto hasta el criodesecador se realiza en paralelo a la generación de gotitas y la

25 criocongelación en la cámara de aspersión.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de los puntos 13 y 14, que comprende una etapa para separar de manera operativa la cámara de aspersión y el criodesecador para realizar CiP y/o SiP en uno de los dispositivos
5 separados.

REIVINDICACIONES

1. Una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso caracterizada porque comprende al menos los
5 siguientes dispositivos separados:

una cámara de aspersion para la generación de gotitas y criocongelación de las gotitas de líquido para formar partículas; y

un criodesecador a granel para criodesecar las
10 partículas; en donde

una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde la cámara de aspersion hasta el criodesecador;

para la producción de las partículas bajo
15 condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos y de la sección de transferencia se adapta por separado para operación cerrada, y

la cámara de aspersion se adapta para la separación de las gotitas de líquido de cualquier circuito de enfriamiento para la criocongelación de las partículas, para
20 evitar un flujo de enfriamiento contra o concurrente.

2. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la sección de transferencia interconecta de manera permanente los dos
25 dispositivos para formar una línea de proceso integrada para

la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo.

3. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la sección de transferencia comprende medios para separar de manera operativa los dos dispositivos conectados entre sí de manera que al menos uno de los dos dispositivos se puede operar bajo condiciones cerradas por separado del otro dispositivo sin afectar la integridad de la línea de proceso.

10 4. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos uno de los dispositivos de proceso y la sección de transferencia comprende una pared de confinamiento que se adapta para proporcionar condiciones de proceso
15 predeterminadas dentro de un volumen de proceso confinado, en donde la pared de confinamiento se adapta para aislar el volumen de proceso y un ambiente del dispositivo de proceso entre sí.

20 5. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los dispositivos de proceso y la sección de transferencia forman una línea de proceso integrada que proporciona protección de extremo a extremo de esterilidad del producto y/o contención de extremo a extremo del
25 producto.

6. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el criodesecador se adapta para operación separada bajo condiciones cerradas, la operación separada incluye al menos una de criodesecación de partículas, limpieza del criodesecador, y esterilización del criodesecador.

7. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la línea de proceso integrada comprende como dispositivo adicional un dispositivo de manejo de producto adaptado para al menos una de descargar el producto desde la línea de proceso, tomar muestras de producto, y manipular el producto bajo condiciones cerradas.

8. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la cámara de aspersión comprende al menos una pared con temperatura controlada para criocongelar las gotitas de líquido.

9. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el criodesecador es un criodesecador al vacío.

10. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el criodesecador comprende un tambor giratorio para recibir las partículas.

11. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso comprende al menos una pared con
5 temperatura controlada.

12. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque toda la línea de proceso se adapta para Limpieza en el Lugar "CiP" y/o Esterilización en el Lugar "SiP".

10 13. Un proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas realizado por una línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el proceso caracterizado porque comprende al menos las siguientes etapas de proceso:

15 generar gotitas de líquido y criocongelación de las gotitas de líquido para formar partículas en una cámara de aspersión;

transferir el producto bajo condiciones cerradas desde la cámara de aspersión hasta un criodesecador mediante
20 una sección de transferencia; y

criodesecar las partículas como material a granel en el criodesecador,

en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los
25 dispositivos y de la sección de transferencia se opera por

separado bajo condiciones cerradas.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la transferencia del producto al criodesecador se realiza en paralelo a la generación de gotitas y la criocongelación en la cámara de aspersión.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque comprende una etapa de separar de manera operativa la cámara de aspersión y el criodesecador para realizar CiP y/o SiP en uno de los dispositivos separados.

16. Un proceso para preparar una composición de vacuna que comprende uno o más antígenos en forma de partículas criodesecadas caracterizado porque comprende:

criodesecar una solución líquida a granel que comprende uno o más antígenos de acuerdo con la línea de proceso como se describe en las reivindicaciones 1 a 15; y llenar las partículas criodesecadas obtenidas en un recipiente.

17. Un proceso para preparar una composición de vacuna que contiene adyuvante que comprende uno o más antígenos en forma de partículas criodesecadas caracterizado porque comprende:

a. Criodesecar una solución líquida a granel que comprende el adyuvante y uno o más antígenos de acuerdo con la línea de proceso como se describe en las reivindicaciones

1 a 15, y

b. Llenar las partículas criodesecadas obtenidas en un recipiente;

o alternativamente cuando la solución líquida a granel de a) no comprende el adyuvante,

c. Criodesecar por separado un volumen líquido del adyuvante y una solución líquida a granel que comprenden uno o más antígenos de acuerdo con la línea de proceso como se describe en las reivindicaciones 1 a 15,

10 d. Mezclar las partículas criodesecadas de uno o más antígenos con las partículas criodesecadas del adyuvante, y

e. Llenar la mezcla de las partículas criodesecadas en un recipiente.

15 18. El proceso de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque todas las etapas de la línea de proceso se llevan a cabo bajo condiciones estériles.

19. El proceso de conformidad con las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque las partículas
20 criodesecadas son estériles.

20. Una composición de vacuna bajo la forma de partículas criodesecadas obtenidas por un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona una línea de proceso (300) para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos separados: una cámara de aspersión (302) para la generación de gotitas y la criocongelación de las gotitas de líquido para formar partículas, y un criodesecador a granel (304) para la criodesecación de las partículas, en donde una sección de transferencia (308) se proporciona para una transferencia de producto desde la cámara de aspersión (302) hasta el criodesecador (304), para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos (302, 304) y de la sección de transferencia (308) se adapta por separado para una operación cerrada, y la cámara de aspersión (302) se adapta para separación de las gotitas de líquido de cualquier circuito de enfriamiento.

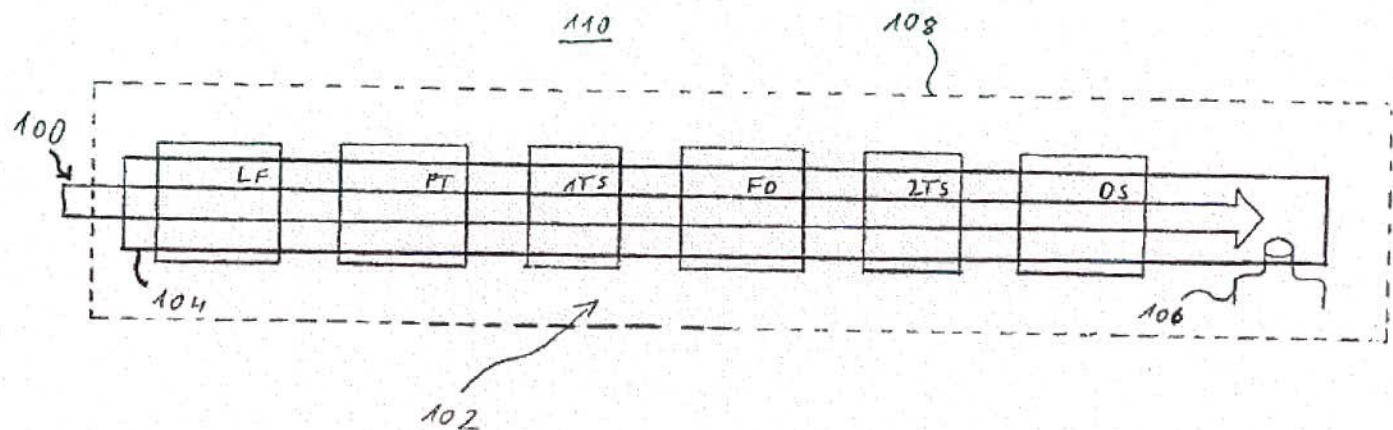


Fig. 1

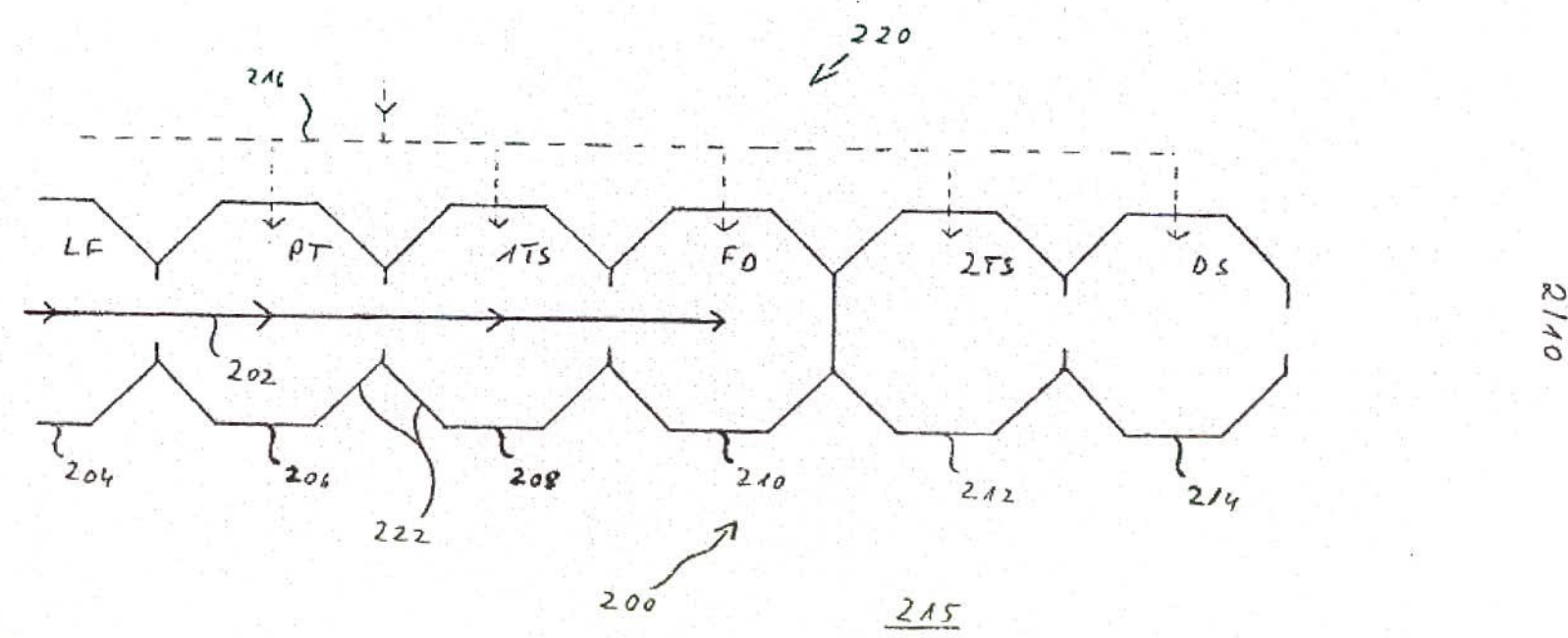


Fig. 2a

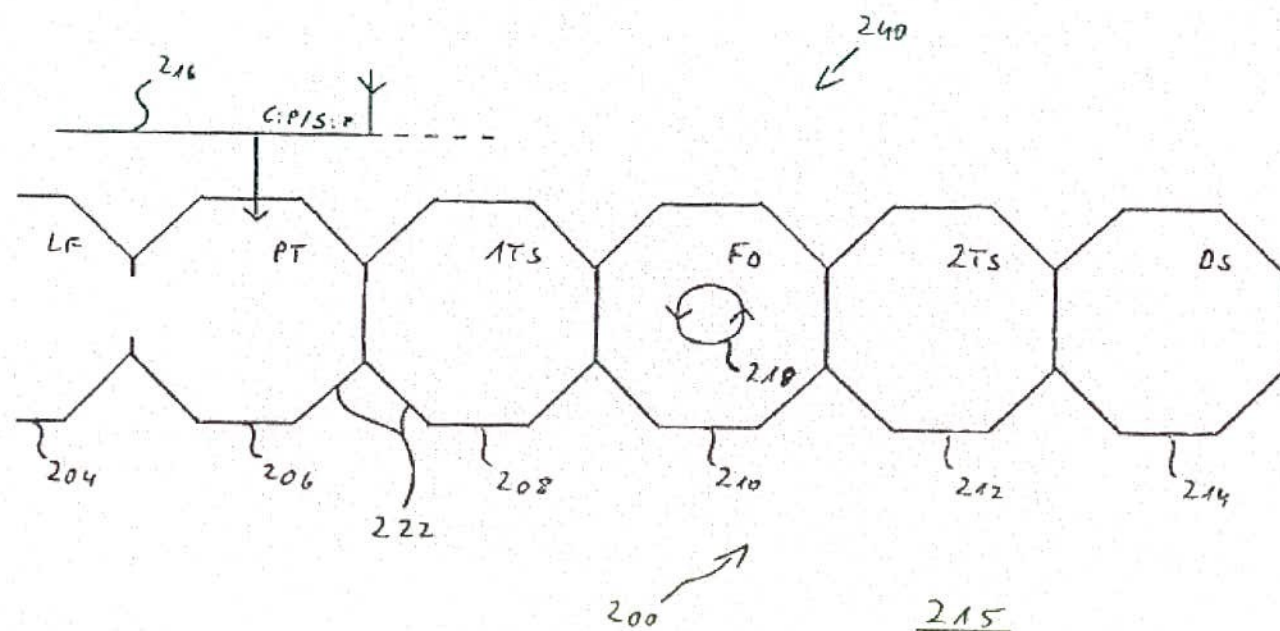
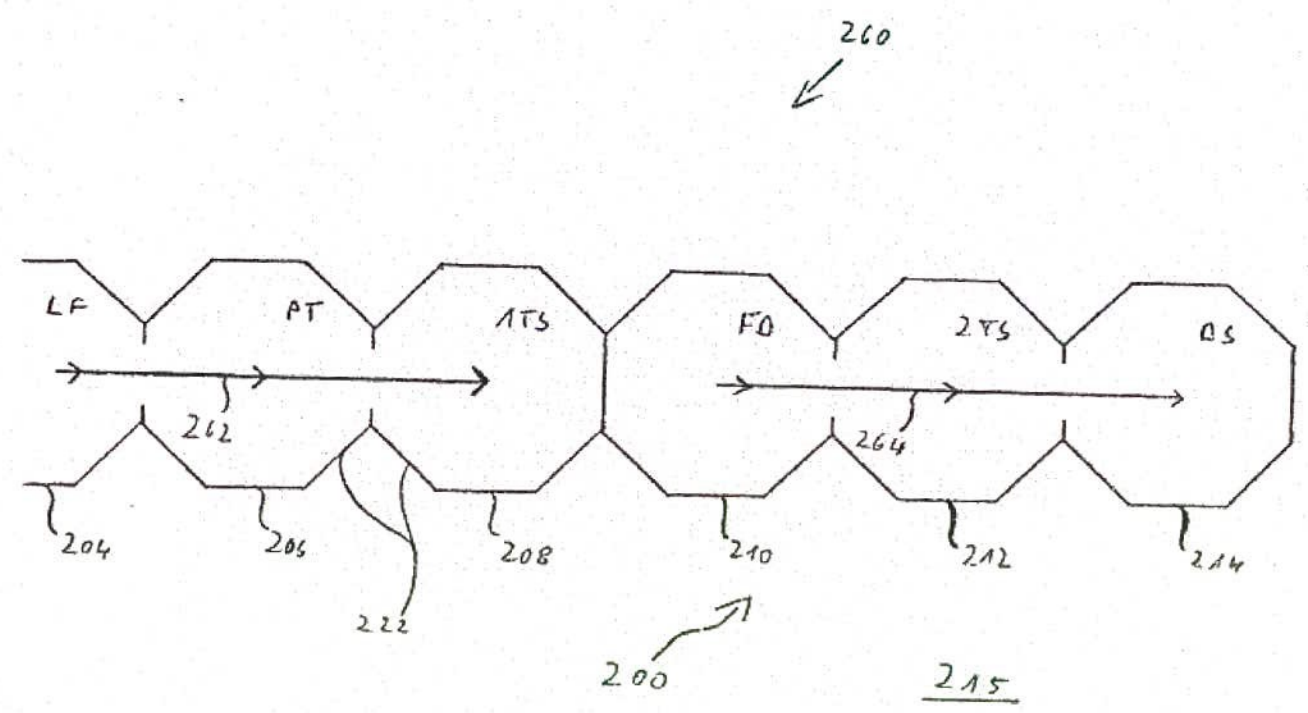


Fig. 2b

3/10



4/10

Fig. 2c

5/10

115

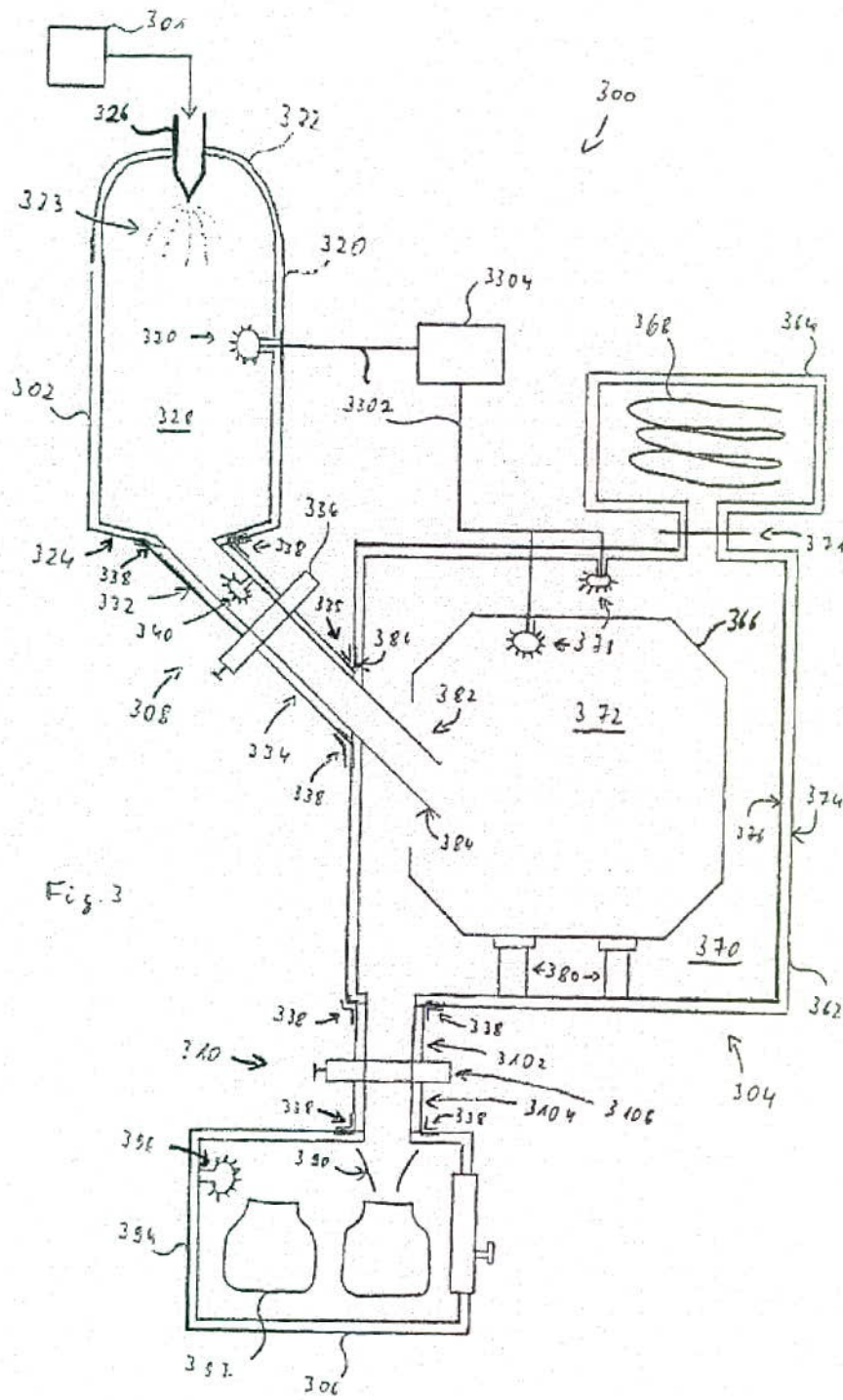
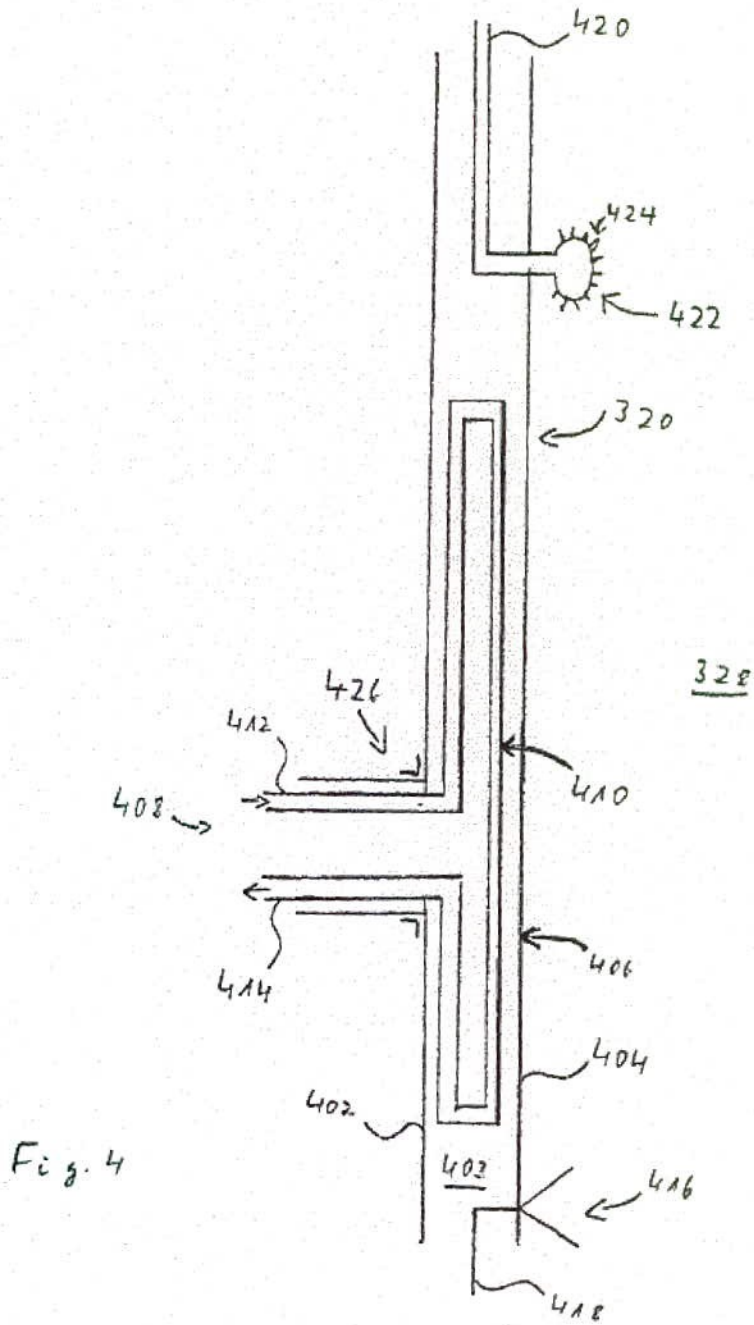


Fig. 3



7/10

117

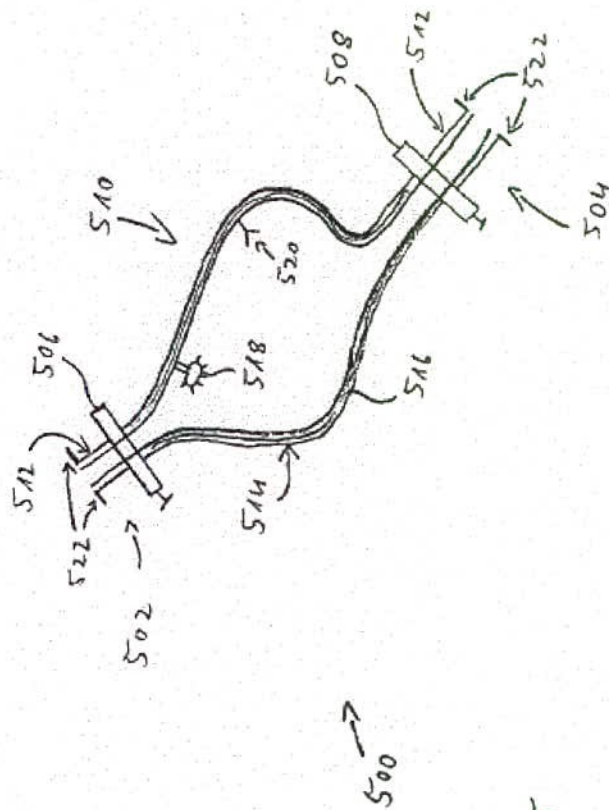


Fig. 5

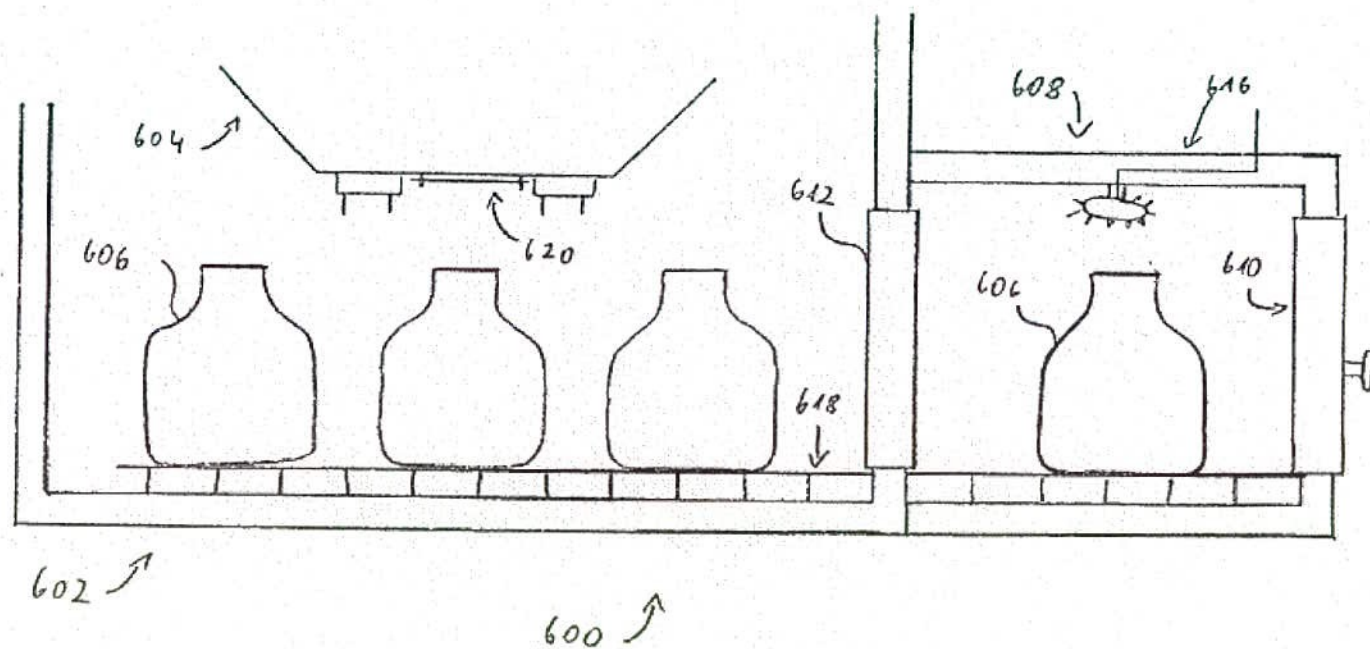


Fig. 6

9/10

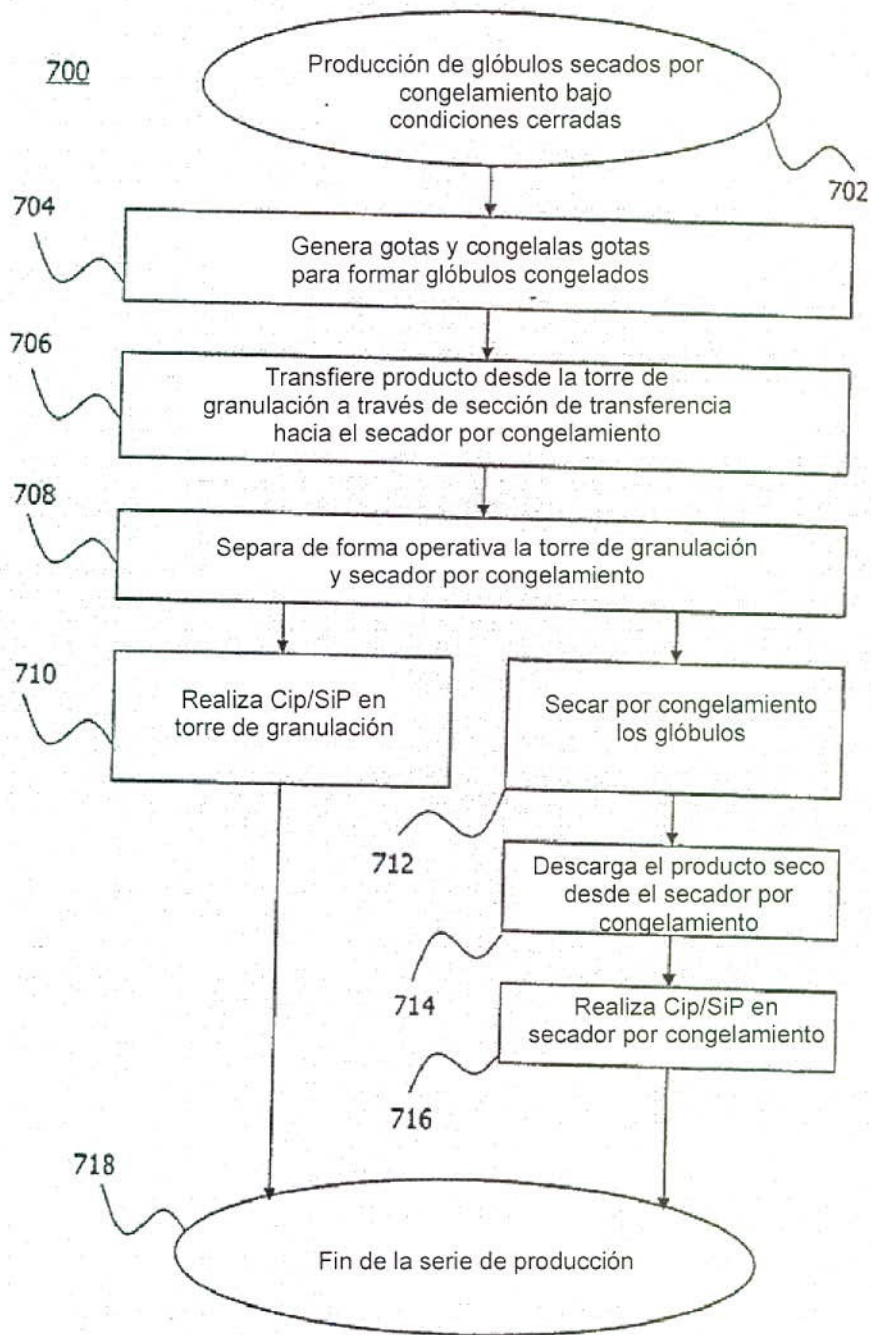


Fig. 7a

10/10

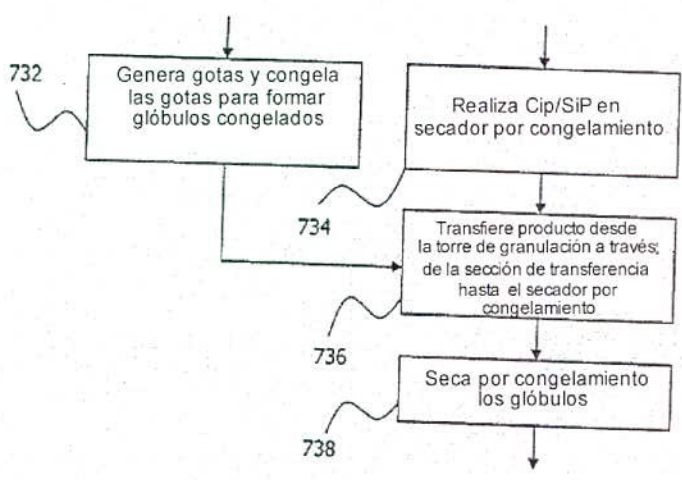


Fig. 7b

PATENT COOPERATION TREATY

121

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

B1	Bö
B2	<i>[Signature]</i>
B3	
Sekr	<i>[Signature]</i>
EDV	
Ablg.	

PCT

To:

Bösl, Raphael Konrad
Isenbruck Bösl Hörschler LLP
Prinzregentenstrasse 68
81675 München
ALLEMAGNE

03. Feb. 2014

Frist:

Vorfrist:

WV:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

29.01.2014

Applicant's or agent's file reference

S67724PC1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2012/004168

International filing date (day/month/year)

04.10.2012

Priority date (day/month/year)

05.10.2011

Applicant

Sanofi Pasteur SA

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Ter Haar, Heidi

Tel. +31 70 340-3817



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S67724PC1	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2012/004168	International filing date (day/month/year) 04.10.2012	Priority date (day/month/year) 05.10.2011	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. F26B5/06			
Applicant Sanofi Pasteur SA			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>11</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
31.07.2013		29.01.2014	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Hauck, Gunther Telephone No. +31 70 340-3581	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/004168

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-41 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 filed with the letter of

20-12-2013

Drawings, Sheets

1/10-10/10 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).

124

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/004168

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2012/004168

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 EP 0 699 645 A1 (ICI PLC [GB]) 6 March 1996 (1996-03-06)
- D2 EP 2 101 131 A1 (TERRUZZI FERCALX S P A [IT]) 16 September 2009
(2009-09-16)

1 Independent Claims 1 and 2

1.1 Closest Prior Art

- 1.1.1 D2 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claims 1 and 2, and discloses a process line for the production of freeze fried particles under end-to-end closed conditions (figure 1; paragraphs 20, 48, 49, 78, 79, 97-105).

Remark: D1 does NOT disclose a process line for the production of freeze fried particles under end-to-end closed conditions. Although the production of explosives are disclosed in D1 and the skilled man - executing the teaching of D1 - would minimize the risk of explosions by employing inert gases in an obvious way, an "end-to-end closed condition" is neither disclosed nor obvious, since this **very strict** requirement is simply not necessary (see description, page 4, lines 55 to page 5, line 3 which describes product handling without specific measures).

1.2 Novelty and Inventive Step

- 1.2.1 The subject-matter of claims 1 and 2 therefore differs from this known process line in that
the freezer comprises a cooled inner wall as the only cooling component, thereby avoiding counter- or concurrent cooling flow, and is therefore new (Article 33(2) PCT).
- 1.2.2 The problem to be solved by the present invention may be regarded as how to improve the process line in regards to achieving sterility.
- 1.2.3 The solution to this problem proposed in claims 1 and 2 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/004168

- 1.2.3.1 Although the distinguishing feature "cooled inner wall as the only cooling component, thereby avoiding counter- or concurrent cooling flow" is disclosed in D1 (page 3, lines 19-21), the skilled man - starting with D2 dealing with "closed end-to-end" freeze drying of pharmaceuticals - would NOT search in the field of freeze drying explosives.
- 1.2.3.2 The distinguishing feature is NOT disclosed in the context of "closed end-to-end" freeze drying of pharmaceuticals.
- 1.2.3.3 The use of circulating / flowing cryogenic liquids or gases is standard practice in the field.
- 1.2.3.4 Starting from D2, the distinguishing feature is considered a non obvious solution of the problem.

2 Independent Claims 14, 17 and 18

- 2.1 Process claims 14, 17 and 18 refer back to (hence employ) the process line defined in claims 1 or 2 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

3 Dependent Claims 3-13, 15, 16, 19 and 20

- 3.1 Claims 3-13 are dependent on claim 1 or 2 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 3.2 Claims 15, 16 are dependent on claim 14 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 3.3 Claims 19, 20 are dependent on claim 17 or 18 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

ISENBRUCK | BÖSL | HÖRSCHLER LLP
Patentanwälte

Patentanwälte · Postfach 86 08 80 · D-81635 München

European Patent Office
80298 München

EPO - Munich
68

20. Dez. 2013

Dr. Raphael Bösl
Postfach 86 08 80
81635 München
Tel. +49 (89) 99 88 54-0
Fax +49 (89) 99 88 54-99
boesi@ib-patent.de

Patentanwälte*
European Patent Attorneys?
European Trade Mark &
Design Attorneys?

For and on behalf of the LLP:

MANNHEIM
Günter Isenbruck
Dr.phil.nat. - Dipl.-Chem.
Wolfram Hörschler
Dipl.-Ing.
Markus Jacobi
Dr.phil.nat. - Dipl.-Chem.
Alexander Schuck
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Hans Christoph Rippe
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem. - LL.M.
Edwin Büchel
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Karsten Kudla
Dr.-Ing. - Dipl.-Ing.
Dagmar Schnalke
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Susanne Möller
Dipl.-Ing.
Ivo Ruttekolb
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biochem.

MÜNCHEN
Raphael Bösl
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Fritz Lahrz
Dr.rer.nat. - Dipl.-Natw. ETH
Andrea Teschemacher
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biol.
Andrea Lailner-Rieske
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biol.
Jörg Hoffmann
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biochem.
Ulrike Herr
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Tanja Pintsch
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biol. II
Stephanie Nottrott
Dr.rer.physiol. - Dipl.-human biol.
Thorsten Brüntjen
Dipl.-Phys. - Bacc.Math.
Florian Laus
Dipl.-Ing.
Sandra Zinner
Dr.rer.nat. - M.Sc. (Chem.)

DÜSSELDORF
Stefan Féaux de Lacroix
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Dorothee Hollah
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Daniel Steinbusch
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Marc Gerauer
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.

Munich, December 20, 2013

PCT/EP2012/004168 / WO2013/050162

Sanofi Pasteur

Process line for the production of freeze-dried particles

Our Ref: S67724PC1 BÖ/LAU/ens

This is in reply to the 2nd written opinion of the International Searching Authority dated October 14, 2013.

Herewith, a new set of claims 1 to 20 is filed and it is requested to exchange the pending set of claims by this new set of claims and to base the further examination on the new set of claims.

I. AMENDMENTS TO THE CLAIMS

The new independent claim 1 is based on pending claim 1, wherein it has been further specified that the means of adaptation of the spray chamber for separation of the liquid droplets from any cooling circuit for the freeze congealing of the particles is a cooled inner wall as the only cooling component for freezing the droplets, for avoiding a counter- or concurrent cooling flow, as has been indicated in the above captioned 2nd opinion under item 1.2 as well as has been discussed with the Authorized Officer by telephone on November 7, 2013. This amendment is based on, for example, originally filed description page 9, lines 8 to 14.

MANNHEIM
info-man@ib-patent.com

MÜNCHEN
info-muc@ib-patent.com

DÜSSELDORF
info-dus@ib-patent.com

Website: www.ib-patent.com

Isenbruck Bösl Hörschler LLP is registered in England and Wales as a Limited Liability Partnership with registered number OC 340012. Registered Office: Isenbruck Bösl Hörschler LLP, 10 Orange Street, Haymarket, London WC2H 7DQ, UK. The German branch is registered at the Mannheim county court under No. PR 700145. A patent lawyer of the LLP referred to as a "partner" is not necessarily a member (*Gesellschafter*) but maybe an employee of the LLP in a senior position. This equally applies to patent lawyers that cannot be classified as either a partner or a member. A list of members and non-members and further information regarding the LLP is available at www.ib-patent.com. VAT-Reg.No. DE 226 569 505

Furthermore, a new independent claim 2 has been introduced, which is based on new independent claim 1, and in which the subject-matter of pending dependent claim 5 has been included.

The remaining claims 3 to 20 correspond to pending claims 2 to 19, which have been adopted and renumbered accordingly. Finally, pending claim 20 has been deleted.

II. NOVELTY AND INVENTIVE STEP

As already discussed with the Authorized Officer by telephone on November 7, 2013, a process line as described in new independent claims 1 and 2 including a cooled inner wall as the only cooling component for freezing the droplets in order to avoid a counter- or concurrent cooling flow can not be derived from any one of the cited relevant documents D2 (EP 2 101 131 A1) and D3 (US 2008/060213 A1), neither taken alone nor in combination, since these documents all particularly use a counter- or concurrent cooling flow. As to D1 (EP 0 699 645 A1), please find the following:

D1 particularly relates to a process for the production of exothermically reacting compositions, such as propellant or explosive, wherein droplets are formed by dispersion by means of nozzles and sprayed into a cooling medium inside a chamber of a freezing apparatus in order to form solidified droplets which, then, are freeze-dried afterwards.

The present invention in accordance with new independent claims 1 or 2, on the other hand, particularly describes a process line for the production of freeze-dried particles under closed conditions, in particular pharmaceutical products and the like. The process line comprises, inter alia, a spray chamber, a bulk freeze-dryer, and a transfer section for a product transfer from the spray chamber to the freeze-dryer, wherein each of the process line components is separately adapted for closed operation in order to achieve the production of the particles under end-to-end closed conditions. With such a particular structure of a process line, each of the spray chamber, the bulk freeze-dryer and the transfer section can operate under closed condition, thereby keeping or protecting sterility of the interior and, thus, of the product (see, for example, description page 6, lines 21 to 30). Thereby, sterile and/or contained product handling is enabled by the process line of the present invention, while avoiding the necessity of putting the entire process line into a separator or isolator. In doing so, the costs and complexity related to using an isolator can be avoided while still conforming to sterile and/or containment requirements, as is particularly desired when producing pharmaceutical products or

the like (see, for example, description page 12, lines 6 to 17). Also, with the process line of the present invention, hermetically closed conditions for the product flow can be achieved, resulting in the fact that interfaces between the process line components do not require intermediate transportation of the product in bins or containers (see, for example, description page 14, lines 11 to 17).

In contrast thereto, D1 particularly describes on description page 4, line 55 et seqq. that "In operation, the lid 34 [*of the drying chamber connected to the freezing apparatus*] may be removed or the seal 35 may be broken to allow the chambers 31 and 36 to be separated so that the rack 32 and the trays 33 may be put in place.", wherein the chamber pressure is brought to atmospheric pressure and then the chamber is "opened " for introducing the rack and trays, which can only be understood as an open process. Furthermore, it is shown in Figs. 2 and 3 and described, for example, in example 1 of D1 (see description page 5, lines 7 to 38) that the droplets fall through the inside of the freezing chamber, the frozen droplets fall to the bottom of the freezing chamber and are "[...] subsequently transferred to a vacuum freeze-dryer." Here, after spray-freezing before being transferred, the frozen particles are kept in an intermediate hopper (see D1, description page 4, lines 26 to 31, "metering hopper 6"). In line with the respective comprehensive experience of the inventors of the present invention, particles that are directly collected in a hopper after spray-freezing tend to form large particle agglomerates, such as several particle clusters or -in the worst case- even one big block of particles. Now, in order to de-agglomerate such clusters or such a block, additional manual steps are necessary, which again can not be carried out if sterile conditions are to be maintained. This clearly shows that the freezing chamber and the vacuum freeze-dryer of D1 are not permanently interconnected, resulting in the fact that the structure of process components as described in D1 are in fact not connected under end-to-end closed conditions. Thus, the process components of D1 can not achieve sterility and/or end-to-end containment of the freeze-dried product.

In fact, it should be acknowledged that the entire description of D1 lacks any reference to sterility or containment of the product to be freeze-dried, since the product of D1, i.e. the explosive or pyrotechnic composition to be produced, does not require such strict and demanding conditions as achieved by the process line of the invention. Thereto, it is pointed out that there is no mentioning in D1 at any part that the disclosed device could be used at all for the manufacture of any kind of sterile products. In particular, the process as disclosed in D1 specifically describes the use of a stirrer for the suspension (see D1, description page 3, line 1). Without any additional means, the use of such a stirrer is not suitable for sterile applications. Furthermore, the disclosed process is described by using e.g. a rotating disc nozzle (see D1, description page 3, line 12), which can not be used for sterile applications due to the generated me-

chanical attrition. Also, the process of D1 comprises steps of compaction or compression (see D1, description page 3, lines 32 to 35, description page 4, lines 39 & 40, or also Example 1 on description page 5), which steps are not suitable for sterile applications since anything like a sterilizable tablet press is not available at present. Moreover, the process as described in D1 comprises the recirculation of the freezing gas through the freezing chamber and the cyclone separator (see D1, description page 4, line 48) without mentioning any kind of means allowing the gas to be processed in a sterile manner. Therefore, the process line of new independent claims 1 and 2 is new in view of D1, respectively.

The technical effect of this significant difference in regard to D1 can be found in the fact that the process line of the present invention can keep or protect sterility of each of the process line components. The object to be solved, thus, can be formulated as achieving sterility of the entire process line. Starting from D1, the skilled person trying to solve this object might be in the position to achieve such an overall sterility by arranging the structure of D1 inside an isolator, based on his specific knowledge of the technical field, which can be found in part in the further cited prior art documents. However, he is not in the position to redesign or further develop the entire process line in order to achieve end-to-end closed conditions based on this existent knowledge. Therefore, the process line of new independent claims 1 and 2 is considered to be also based on an inventive step in view of the cited prior art, respectively.

III. FINAL REMARKS

Here, the Authorized Officer is thanked for his very pleasant and helpful feedback during the above mentioned telephone conversation.

In case the Authorized Officer is of a different opinion in this respect or regarding any other question, a further Communication or a personal consultation would very much be appreciated before receiving the final written opinion of the International Preliminary Examining Authority.

R. Bösl

Dr. Raphael Bösl
European Patent Attorney

Enclosure:

- new claims 1 to 20 (marked-up copy)
- new claims 1 to 20 (clean copy)

PCT/EP2012/004168
Sanofi Pasteur SA

July 31, 2013
our ref: S67724PC1

AMENDMENTS UNDER ARTICLE 34 PCT

New claims 1 to 20 (clean copy)

1. A process line for the production of freeze-dried particles under closed conditions, the process line comprising at least the following separate devices:
 - a spray chamber for droplet generation and freeze congealing of the liquid droplets to form particles; and
 - 5 a bulk freeze-dryer for freeze drying the particles; wherein
 - a transfer section is provided for a product transfer from the spray chamber to the freeze-dryer;
 - for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices and of the transfer section is separately adapted for closed operation, and
 - 10 the spray chamber is adapted for separation of the liquid droplets from any cooling circuit for the freeze congealing of the particles, for avoiding a counter- or concurrent cooling flow.
2. The process line according to claim 1, wherein the transfer section permanently
 - 15 interconnects the two devices to form an integrated process line for the production of the particles under end-to-end closed conditions.
3. The process line according to claim 2, wherein the transfer section comprises means for operatively separating the two connected devices from each other such that at least one of
 - 20 the two devices is operable under closed conditions separately from the other device without affecting the integrity of the process line.
4. The process line according to any one of the preceding claims, wherein at least one of the process devices and the transfer section comprises a confining wall which is adapted
 - 25 for providing predetermined process conditions within a confined process volume, wherein the confining wall is adapted for isolating the process volume and an environment of the process device from each other.
5. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the process
 - 30 devices and the transfer section form an integrated process line providing end-to-end protection of sterility of the product and/or end-to-end containment of the product.

PCT/EP2012/004168
Sanofi Pasteur SA

July 31, 2013
our ref: S67724PC1

6. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer is adapted for separated operation under closed conditions, the separated operation including at least one of particle freeze-drying, cleaning of the freeze-dryer, and sterilization of the freeze-dryer.
- 5
7. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the integrated process line comprises as further device a product handling device adapted for at least one of discharging the product from the process line, taking product samples, and manipulating the product under closed conditions.
- 10
8. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the spray chamber comprises at least one temperature-controlled wall for freeze congealing the liquid droplets.
- 15
9. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer is a vacuum freeze-dryer.
10. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer comprises a rotary drum for receiving the particles.
- 20
11. The process line according to any one of the preceding claims, wherein at least one of the one or more transfer sections of the process line comprises at least one temperature-controlled wall.
- 25
12. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the entire process line is adapted for Cleaning in Place "CiP" and/or Sterilization in Place "SiP".
13. A process for the production of freeze-dried particles under closed conditions performed by a process line according to any one of the preceding claims, the process comprising at least the following process steps:
30 generating liquid droplets and freeze congealing of the liquid droplets to form particles in a spray chamber;
 transferring the product under closed conditions from the spray chamber to a freeze-dryer via a transfer section; and
35 freeze drying the particles as bulkware in the freeze-dryer,
 wherein for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices and of the transfer section is separately operated under closed conditions.

PCT/EP2012/004168
Sanofi Pasteur SA

July 31, 2013
our ref: S67724PC1

14. The process according to claim 13, wherein the product transfer to the freeze-dryer is performed in parallel to droplet generation and freeze-congealing in the spray chamber.
- 5 15. The process according to claim 13 or 14, comprising a step of operatively separating spray chamber and freeze-dryer to perform CiP and/or SiP in one of the separated devices.
16. A process for preparing a vaccine composition comprising one or more antigens in the form of freeze-dried particles comprising:
- freeze-drying a liquid bulk solution comprising said one or more antigens
- 10 according to the process line as described in claims 1 to 15; and
- filling the freeze-dried particles obtained into a recipient.
17. A process for preparing an adjuvant containing vaccine composition comprising one or more antigens in the form of freeze-dried particles comprising:
- 15 a. Freeze-drying a liquid bulk solution comprising said adjuvant and said one or more antigens according to the process line as described in claims 1 to 15, and
- b. Filling the freeze-dried particles obtained into a recipient;
- or alternatively when the liquid bulk solution of a) does not comprise said adjuvant,
- 20 c. Freeze-drying separately a liquid bulk of said adjuvant and a liquid bulk solution comprising said one or more antigens according to the process line as described in claims 1 to 15,
- d. Blending the freeze dried particles of said one ore more antigens with the freeze dried particles of adjuvant, and
- 25 e. Filling the blending of freeze-dried particles into a recipient.
18. A process according to claim 16 or 17, wherein all the steps of the process line are carried out under sterile conditions.
- 30 19. A process according to claims 16 to 18, wherein the freeze-dried particles are sterile.
20. A vaccine composition under the form of freeze-dried particles obtained by a process according to any of claims 16 to 20.

AMENDMENTS ACCORDING TO RULE 66.3 PCT

New claims 1 to 20 (clean copy)

1. A process line for the production of freeze-dried particles under closed conditions, the process line comprising at least the following separate devices:

a spray chamber for droplet generation and freeze congealing of the liquid droplets to form particles; and

5 a bulk freeze-dryer for freeze drying the particles; wherein

a transfer section is provided for a product transfer from the spray chamber to the freeze-dryer;

for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices and of the transfer section is separately adapted for closed operation, and

10 the spray chamber is adapted for separation of the liquid droplets from any cooling circuit for the freeze congealing of the particles by comprising a cooled inner wall as the only cooling component for freezing the droplets, for avoiding a counter- or concurrent cooling flow.

15 2. A process line for the production of freeze-dried particles under closed conditions, the process line comprising at least the following separate devices:

a spray chamber for droplet generation and freeze congealing of the liquid droplets to form particles; and

a bulk freeze-dryer for freeze drying the particles; wherein

20 a transfer section is provided for a product transfer from the spray chamber to the freeze-dryer;

for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices and of the transfer section is separately adapted for closed operation,

25 the spray chamber is adapted for separation of the liquid droplets from any cooling circuit for the freeze congealing of the particles by comprising a cooled inner wall as the only cooling component for freezing the droplets, for avoiding a counter- or concurrent cooling flow; and

30 the process devices and the transfer section form an integrated process line providing end-to-end protection of sterility of the product and/or end-to-end containment of the product.

3. The process line according to claim 1 or 2, wherein the transfer section permanently interconnects the two devices to form an integrated process line for the production of the particles under end-to-end closed conditions.
- 5 4. The process line according to claim 3, wherein the transfer section comprises means for operatively separating the two connected devices from each other such that at least one of the two devices is operable under closed conditions separately from the other device without affecting the integrity of the process line.
- 10 5. The process line according to any one of the preceding claims, wherein at least one of the process devices and the transfer section comprises a confining wall which is adapted for providing predetermined process conditions within a confined process volume, wherein the confining wall is adapted for isolating the process volume and an environment of the process device from each other.
- 15 6. The process line according to any one of claims 1 and 3 to 5, wherein the process devices and the transfer section form an integrated process line providing end-to-end protection of sterility of the product and/or end-to-end containment of the product.
- 20 7. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer is adapted for separated operation under closed conditions, the separated operation including at least one of particle freeze-drying, cleaning of the freeze-dryer, and sterilization of the freeze-dryer.
- 25 8. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the integrated process line comprises as further device a product handling device adapted for at least one of discharging the product from the process line, taking product samples, and manipulating the product under closed conditions.
- 30 9. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the spray chamber comprises at least one temperature-controlled wall for freeze congealing the liquid droplets.
10. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer
35 is a vacuum freeze-dryer.
11. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the freeze-dryer comprises a rotary drum for receiving the particles.

12. The process line according to any one of the preceding claims, wherein at least one of the one or more transfer sections of the process line comprises at least one temperature-controlled wall.

13. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the entire process line is adapted for Cleaning in Place "CiP" and/or Sterilization in Place "SiP".

14. A process for the production of freeze-dried particles under closed conditions performed by a process line according to any one of the preceding claims, the process comprising at least the following process steps:

generating liquid droplets and freeze congealing of the liquid droplets to form particles in a spray chamber;

transferring the product under closed conditions from the spray chamber to a freeze-dryer via a transfer section; and

freeze drying the particles as bulkware in the freeze-dryer,

wherein for the production of the particles under end-to-end closed conditions each of the devices and of the transfer section is separately operated under closed conditions.

15. The process according to claim 14, wherein the product transfer to the freeze-dryer is performed in parallel to droplet generation and freeze-congealing in the spray chamber.

16. The process according to claim 14 or 15, comprising a step of operatively separating spray chamber and freeze-dryer to perform CiP and/or SiP in one of the separated devices.

17. A process for preparing a vaccine composition comprising one or more antigens in the form of freeze-dried particles comprising:

freeze-drying a liquid bulk solution comprising said one or more antigens

according to the process line as described in claims 1 to 13; and

filling the freeze-dried particles obtained into a recipient.

18. A process for preparing an adjuvant containing vaccine composition comprising one or more antigens in the form of freeze-dried particles comprising:

a. Freeze-drying a liquid bulk solution comprising said adjuvant and said one or more antigens according to the process line as described in claims 1 to 13, and

b. Filling the freeze-dried particles obtained into a recipient;

or alternatively when the liquid bulk solution of a) does not comprise said adjuvant,

PCT/EP2012/004168
Sanofi Pasteur SA

December 20, 2013
our ref: S67724PC1

- c. Freeze-drying separately a liquid bulk of said adjuvant and a liquid bulk solution comprising said one or more antigens according to the process line as described in claims 1 to 13,
- d. Blending the freeze dried particles of said one ore more antigens with the freeze dried particles of adjuvant, and
- e. Filling the blending of freeze-dried particles into a recipient.

19. A process according to claim 17 or 18, wherein all the steps of the process line are carried out under sterile conditions.

20. A process according to claims 17 to 19, wherein the freeze-dried particles are sterile.

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

132

MODIFICACIONES DE ACUERDO CON LA REGLA 66.3 PCT

Nuevas reivindicaciones 1 a 20 (copia en limpio)

1. Una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelamiento bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende por lo menos los siguientes dispositivos separados:

una cámara de rociado para generación de gotas y congelamiento de las gotas líquidas para formar partículas; y

un secador por congelamiento a granel para secar por congelamiento las partículas; en donde

se proporciona una sección de transferencia para una transferencia de producto desde la cámara de rociado hasta el secador por congelamiento;

para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas extremo a extremo cada uno de los dispositivos y de la sección de transferencia se adapta de forma separada para operación cerrada, y

la cámara de rociado se adapta para separación de las gotas líquidas de cualquier circuito de refrigeración para el congelamiento de las partículas al comprender una pared interna enfriada como el único componente de refrigeración para congelar las gotas, para evitar un contraflujo o flujo de refrigeración concurrente.

2. Una línea de proceso para la producción de partículas secadas por congelamiento bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende por lo menos los siguientes dispositivos separados:

una cámara de rociado para generación de gotas y congelamiento de las gotas líquidas para formar partículas; y

un secador por congelamiento a granel para secar por congelamiento las partículas; en donde

se proporciona una sección de transferencia para una transferencia de producto desde la cámara de rociado hasta el secador por congelamiento;

para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas extremo a extremo cada uno de los dispositivos y de la sección de transferencia se adapta de forma separada para operación cerrada,

la cámara de rociado se adapta para separación de las gotas líquidas de cualquier circuito de refrigeración para el congelamiento de las partículas al comprender una pared interna enfriada como el único componente de

140

refrigeración para congelar las gotas, para evitar un contraflujo o flujo de refrigeración concurrente; y

los dispositivos de proceso y la sección de transferencia forman una línea de proceso integrado que proporciona protección extremo a extremo de esterilidad del producto y/o contención extremo a extremo del producto.

3. La línea de proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la sección de transferencia interconecta de forma permanente los dos dispositivos para formar una línea de proceso integrado para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas extremo a extremo.

4. La línea de proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sección de transferencia comprende medios para separar de forma operativa los dos dispositivos conectados entre sí de tal manera que por lo menos uno de los dos dispositivos es operable bajo condiciones cerradas de forma separada desde el otro dispositivo sin afectar la integridad de la línea de proceso.

5. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde por lo menos uno de los dispositivos de proceso y la sección de transferencia comprende una pared de confinamiento que se adapta para proporcionar condiciones de proceso predeterminadas dentro de un volumen de proceso confinado, en donde la pared de confinamiento se adapta para aislar uno del otro el volumen del proceso y el entorno del dispositivo de proceso.

6. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en donde los dispositivos de proceso y la sección de transferencia forman una línea de proceso integrado que proporciona protección extremo a extremo de esterilidad del producto y/o contención extremo a extremo del producto.

7. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el secador por congelamiento se adapta para operación separada bajo condiciones cerradas, la operación separada incluye por lo menos una de secado por congelamiento de partícula, limpieza del secador por congelamiento, y esterilización del secador por congelamiento.

8. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la línea de proceso integrado comprende como dispositivo adicional un dispositivo de manejo de producto adaptado para por lo menos uno de descargar el producto desde la línea de proceso, tomar muestras de producto, y manipular el producto bajo condiciones cerradas.
9. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cámara de rociado comprende por lo menos una pared controlada con temperatura para congelamiento de las gotas líquidas.
10. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el secador por congelamiento es un secador por congelamiento de vacío.
11. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el secador por congelamiento comprende un tambor giratorio para recibir las partículas.
12. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde por lo menos una de una o más secciones de transferencia de la línea de proceso comprende por lo menos una pared controlada con temperatura.
13. La línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la línea de proceso completa se adapta para Limpieza en el Lugar "CiP" y/o Esterilización en el Lugar "SiP".
14. Un proceso para la producción de partículas secadas por congelamiento bajo condiciones cerradas realizada por una línea de proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el proceso comprende por lo menos las siguientes etapas de proceso:
- generar gotas líquidas y congelamiento de las gotas líquidas para formar partículas en una cámara de rociado;
 - transferir el producto bajo condiciones cerradas desde la cámara de rociado hasta un secador por congelamiento a través de una sección de

142

transferencia; y

secar por congelamiento las partículas como mercancías a granel en el
secador por congelamiento,

en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas
extremo a extremo cada uno de los dispositivos y de la sección de
transferencia se opera de forma separada bajo condiciones cerradas.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la transferencia de
producto al secador por congelamiento se realiza en paralelo a la generación
de gotas y congelamiento en la cámara de rociado.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, que comprende una etapa
para separar de forma operativa la cámara de rociado y el secador por
congelamiento para realizar CiP y/o SiP en uno de los dispositivos separados.

17. Un proceso para preparar una composición de vacuna que comprende uno o
más antígenos en la forma de partículas secadas por congelamiento que
comprende:

secar por congelamiento una solución a granel líquida que comprende
dicho uno o más antígenos de acuerdo con la línea de proceso como se
describe en las reivindicaciones 1 a 13; y

cargar las partículas secadas por congelamiento obtenidas en un
recipiente.

18. Un proceso para preparar un adyuvante que contiene composición de vacuna
que comprende uno o más antígenos en la forma de partículas secadas por
congelamiento que comprende:

a. Secar por congelamiento una solución a granel líquida que comprende
dicho adyuvante y dicho uno o más antígenos de acuerdo con la línea de
proceso como se describe en las reivindicaciones 1 a 13, y

b. Cargar las partículas secadas por congelamiento obtenidas en un
recipiente; o alternativamente cuando la solución a granel líquida de a)
no comprende dicho adyuvante,

c. Secar por congelamiento de forma separada un volumen de líquido de
dicho adyuvante y una solución a granel líquida que comprende dicho
uno o más antígenos de acuerdo con la línea de proceso como se

describe en las reivindicaciones 1 a 13,

- d. Mezclar las partículas secadas por congelamiento de dicho uno o más antígenos con las partículas secadas por congelamiento del adyuvante, y
- e. Cargar la mezcla de partículas secadas por congelamiento en un recipiente.

5

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde todas las etapas de la línea de proceso se llevan a cabo bajo condiciones estériles.

10 20. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 17 a 19, en donde las partículas secadas por congelamiento son estériles.

15

20

Traducción efectuada por HCB de documento escrito originalmente en inglés
COLO 20989 841 004 5 - Id. 263215

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI PASTEUR SA

domiciliado (s) 2, Avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon,
en/of Francia

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as

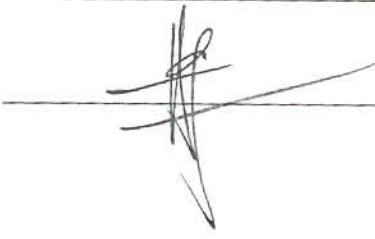
apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20 March 2014

En/in by

Por/by HERVÉ GICQUIAUX

Firma/Signature 

146

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **LÍNEA DE PROCESO PARA LA
PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS**
PCT/EP2012/004168
Solicitante :**SANOFI PASTEUR SA**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **SANOFI PASTEUR SA**, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555 y JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No.40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.330 de Cartago (Valle), para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. N° 23.555 del C.S. de la J
C.C. N° 35.456.344

MMS\NCA\COLO-20989-841-004-5

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel. (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

147

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0035509

Bogotá D.C., Abril 02 de 2014 - 09:16:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	35455	01/04/2014		5.150.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073108- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:08:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 150

CÓDIGO: 20989-84-004-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 2 de 2014 - 09:16:10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

146

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0035422

Bogotá D.C., Abril 01 de 2014 - 17:03:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610746286	01/04/2014	17.952.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073108- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

0020:20989-844-004-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

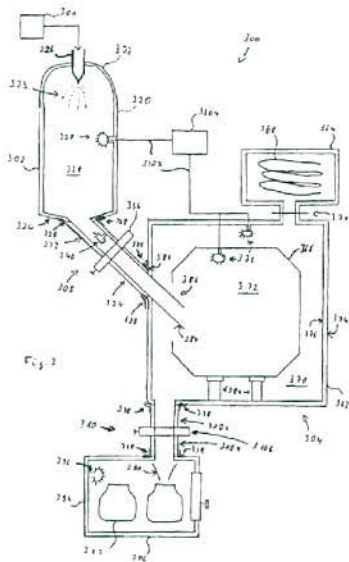
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 1 de 2014 - 17:03:38

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	F26B 005/006
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	SANOFI PASTEUR
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11008057.9	(32) Fecha 2011/10/05	(33) País EP
		(72) Inventor(es)	BERNHARD LUY Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		2014/05/05
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		2012/10/04
	No. de solicitud PCT/EP2012/004168		
		(87)	Publicación internacional
		Fecha:	2013/04/11
		N° publicación:	WO 2013/050162 A1
(54) Titulo: LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS			

Resumen:

Se proporciona una línea de proceso (300) para la producción de partículas criodeseccadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende al menos los siguientes dispositivos separados: una cámara de aspersión (302) para la generación de gotitas y la criocongelación de las gotitas de líquido para formar partículas, y un criodeseccador a granel (304) para la criodeseccación de las partículas, en donde una sección de transferencia (308) se proporciona para una transferencia de producto desde la cámara de aspersión (302) hasta el criodeseccador (304), para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo cada uno de los dispositivos (302, 304) y de la sección de transferencia (308) se adapta por separado para una operación cerrada, y la cámara de aspersión (302) se adapta para separación de las gotitas de líquido de cualquier circuito de enfriamiento.





No. 14-073108- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	