



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073116- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:11:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 129

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 _____

SANOPI 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. 14-073116- -00000-0000 Fecha: 2014-04-04 17:11:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 129
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/004167	Fecha 2012/10/04
Publicación Internacional No.		WO 2013/050161 A1	Fecha 2013/04/11
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
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	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. PLITZKO		Matthias	Alemania
2. STRUSCHKA		Manfred	Alemania
3. GEBHARD		Thomas	Alemania
4. LUY		Bernhard	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Alemania.			Neuenburg
2. Alemania.			Auggen
3. Alemania.			Kandern
4. Alemania.			Freiburg
René-Schickele Str. 8, 79395 Neuenburg, Alemania.			
Lettenstrasse. 52, 79424 Auggen, Alemania			
Deckemattstrasse 9, 79400 Kandern, Alemania.			
Landsknechtstr. 13, 79102 Freiburg, 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 De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN 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 <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 11008058.7
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 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	Nº 14-0035511	Fecha 2014/04/02
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 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquéen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 92 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 8 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 7 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 34. Modificaciones al pliego reivindicatorio bajo el art 34 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 reivindicaciones adicionales a 10 por

FIGURA CARATTERISTICA

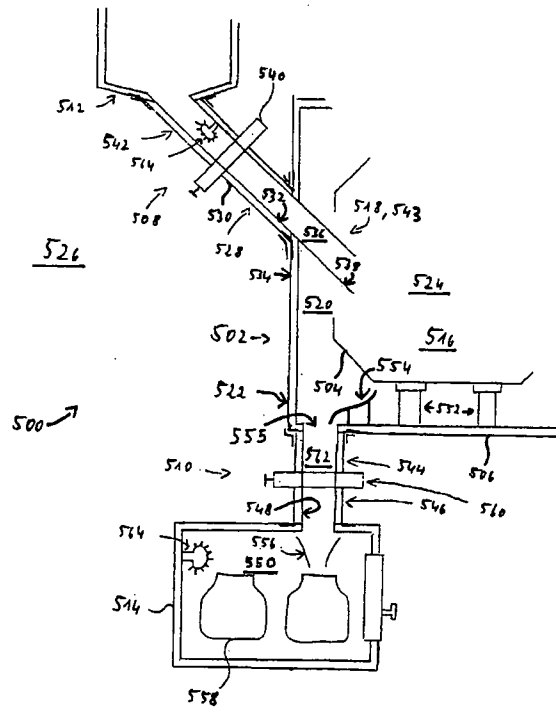


Fig. 5

(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 2013/050161 A1

(51) International Patent Classification:
F26B 5/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/004167

(22) International Filing Date:
4 October 2012 (04.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11008058.7 5 October 2011 (05.10.2011) EP

(71) Applicant: SANOFI PASTEUR SA [FR/FR]; 2, avenue
Pont Pasteur, F-69007 Lyon (FR).

(72) Inventors: PLITZKO, Matthias; René-Schickele Strasse
8, 79395 Neuenburg (DE). STRUSCHKA, Manfred;
Lettenstrasse 52, 79424 Auggen (DE). GEBHARD,
Thomas; Deckemattstrasse 9, 79400 Kandern (DE). LUY,
Bernhard; Landsknechtstr. 13, 79102 Freiburg (DE).

(74) Agent: BÖSL, Raphael; Isenbruck Bösl Hörschler 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,

[Continued on next page]

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

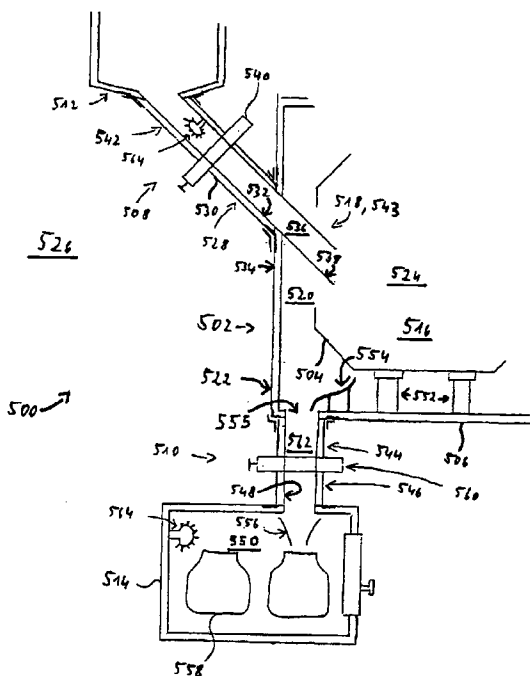


Fig. 5

(57) Abstract: A process line for the production of freeze-dried particles under closed conditions is provided, the process line comprising a freeze-dryer (100) for the bulkware production of freeze-dried particles under closed conditions, the freeze-dryer (100) comprising a rotary drum (104, 302) for receiving the frozen particles, and a stationary vacuum chamber (102) housing the rotary drum (104, 302), wherein for the production of the particles under closed conditions the vacuum chamber (102) is adapted for closed operation during processing of the particles. The drum (104, 302) is in open communication with the vacuum chamber (102) and at least one transfer section (106, 108) is provided for a product transfer between a separate device of the process line and the freeze-dryer (100), the freeze-dryer (100) and the transfer section (106, 108) being separately adapted for closed operation, wherein the transfer section (106, 108) comprises a temperature-controllable inner wall surface

WO 2013/050161 A1

UNA LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS
CRIODESECADAS

Campo Técnico

5 La invención se refiere al campo general de
criodesecación de, por ejemplo, productos farmacéuticos y
otros productos de alto valor. Más específicamente, la
invención se refiere a una línea de proceso para la
producción de partículas criodesecadas y métodos para la
10 producción de material a granel de partículas criodesecadas
bajo condiciones cerradas en donde el criodesecador comprende
un tambor giratorio.

Antecedentes de la Invención

15 La criodesecación, también conocida como
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 cualesquier materiales termo-
20 y/o sensibles a hidrólisis. La criodesecación proporciona la
desecación del producto objetivo mediante sublimación de
cristales de hielo en vapor de agua, es decir, mediante la
transición directa de al menos una porción del contenido de
agua del producto de la fase sólida a la fase gaseosa. La
25 criodesecación se realiza normalmente bajo condiciones de

vacío (es decir, baja presión), pero también funciona generalmente bajo diferentes condiciones de presión, por ejemplo, condiciones de presión atmosférica.

Los procesos de criodesecación en el área
5 farmacéutica pueden emplearse, por ejemplo, para la
dsecación de Ingredientes Farmacéuticos Activos ("API"),
fármacos, formulaciones de fármacos, hormonas, hormonas
peptídicas, carbohidratos, anticuerpos monoclonales,
productos de plasma sanguíneo o derivados de los mismos,
10 composiciones inmunológicas que incluyen vacunas, productos
terapéuticos, otros productos inyectables, y en general
sustancias que de otra manera pueden ser inestables durante
un lapso de tiempo deseado. Para que el producto criodesecado
se almacene y transporte, el agua (u otro solvente) tiene que
15 eliminarse antes de sellar el producto en frascos o
contenedores para preservar la esterilidad y/o contención. En
el caso de productos farmacéuticos y productos biológicos, el
producto criodesecado (liofilizado) puede reconstruirse
posteriormente al disolver el producto en un medio de
20 reconstitución adecuado (por ejemplo, diluyente de grado
farmacéutico) antes de la administración, por ejemplo,
inyección.

Un criodesecador generalmente se entiende como un
dispositivo de proceso empleado en una línea de proceso para
25 la producción de partículas criodesecadas tales como gránulos

o pellas con tamaños que varían típicamente de varios micrómetros a varios milímetros. La línea de proceso puede encontrarse bajo condiciones cerradas, es decir, bajo el requisito de proteger la esterilidad del producto, o bajo el
5 requisito de contención, o ambos. La producción bajo condiciones estériles evita que los contaminantes entren al producto. La producción bajo contención significa que ni el producto, elementos del mismo, ni algunos de los materiales auxiliares o complementarios entran al ambiente.

10 La implementación de una línea de proceso para ejecutarse bajo condiciones cerradas es una tarea compleja. Por lo tanto existe una necesidad general de conceptos de diseño que reduzca la complejidad de las líneas de proceso y los dispositivos de proceso tales como criodesecadores. La
15 reducción de la complejidad de las líneas de proceso y los dispositivos de proceso permite una producción más económica de productos farmacéuticos y/o productos bio-farmacéuticos y otros productos de alta calidad.

Varios procedimientos de diseño para construir
20 criodesecadores se conocen. En un ejemplo, DE 10 2005 020 561 A1 describe la producción de partículas redondas criodesecadas en una cámara de desecación que incluye un lecho fluidizado. En este dispositivo, un gas de proceso con la temperatura adecuada fluye desde abajo del lecho mediante
25 un tamiz inferior a través de la cámara de desecación. El gas

de proceso se deshumidifica, de manera que el gas de proceso absorba la humedad de manera que elimine en consecuencia la humedad del producto mediante sublimación. Aunque el diseño permite la desecación cuidadosa de las partículas redondas
5 con una estructura amorfa, la necesidad de gas de proceso deshumidificado conduce a costos relativamente elevados vistos al utilizar este procedimiento.

La WO 2006/008006 A1 describe un proceso para congelación estéril, criodesecación, almacenamiento, y
10 análisis de un producto peletizado. El proceso comprende crear pellas congeladas en un túnel de congelación, las cuales entonces se dirigen a una cámara de desecación, en donde las pellas se criodesecan en una pluralidad de superficies de transporte de pella; las pellas de esta manera
15 se desecan como material a granel, es decir, antes del llenado de las mismas en frascos. A partir del túnel de alimentación, las pellas se distribuyen por canales alimentadores en los portadores de pellas. Placas de calentamiento se disponen bajo cada uno de los portadores. Se
20 proporciona un vibrador para hacer vibrar la cámara de desecación durante el proceso de desecación. Se realiza la peletización y la criodesecación en un volumen estéril proporcionado dentro de un aislador. Después de la criodesecación, las pellas se descargan en un contenedor de
25 almacenamiento. Mientras se desecan las pellas como material

a granel proporcionan una eficiencia de desecación mayor que la desecación de las pellas sólo después de la distribución de las mismas en los frascos, los otros elementos de las líneas de proceso para proporcionar una cámara de desecación con múltiples portadores de pellas, que tienen disposiciones completas de canales alimentadores y canales para descargar el criodesecador, placas de calentamiento, y medios de vibración conduje a una disposición compleja que puede ser difícil de limpiar/esterilizar, así como tener otras desventajas potenciales. Además, mantener toda la línea de proceso del generador de gotitas, el túnel de congelación, y el criodesecador dentro de un aislador además ayuda a la complejidad y costos asociados con este procedimiento de diseño.

La WO 2009/109550 A1 describe un proceso para estabilizar un adyuvante que contiene una composición de vacuna en forma seca. El proceso comprende granular y congelar una formulación, criodesecar a granel, y después distribuir en seco el producto en el recipiente de contenedores finales. El criodesecador comprende bandejas pre-enfriadas, que recolectan las partículas congeladas que entonces se cargan en anaqueles pre-enfriados en el criodesecador. Una vez que se carga el criodesecador, un vacío se extra en la cámara de criodesecación para iniciar la sublimación de vapor de agua de las pellas. Además de la

criodesecación en bandejas, un número de técnicas, tal como criodesecación atmosférica, desecación en lecho fluidizado, desecación en tambor giratorio al vacío, criodesecación agitada, criodesecación vibrada, y criodesecación por
5 microondas se indican como opciones aplicables para la criodesecación.

DE 196 54 134 C2 describe un dispositivo para criodesecación de productos en un tambor giratorio. El tambor se calienta y el vapor de sublimación liberado del producto
10 se extrae del tambor. El tambor se llena con el producto a granel y se hace girar lentamente para lograr una transferencia de calor estable entre el producto y la pared interior del tambor. La pared interior del tambor puede calentarse por un medio de calentamiento proporcionado en un
15 espacio anular entre el tambor y una cámara que aloja el tambor. El enfriamiento puede lograrse por un medio criogénico insertado en el espacio anular. Se propone que el dispositivo se utilice para materiales farmacéuticos o biológicos. Sin embargo, no se describe específicamente cómo,
20 por ejemplo, la esterilidad del producto se protege o se logra. Siguiendo el procedimiento en WO 2006/008006 A1, un aislador puede necesitar proporcionarse para recibir el dispositivo de criodesecación de DE 196 54 134 C2 para una producción bajo condiciones estériles. Esto conduce a una
25 disposición compleja.

Compendio de la Invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso
5 comprende un criodesecador para la producción de material a granel de las partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, en donde el criodesecador proporciona un proceso de desecación eficiente, tiempos de desecación correspondientemente más cortos, y una producción más
10 económica que la actualmente disponible utilizando métodos convencionales y dispositivos de proceso.

De acuerdo con un aspecto de la invención, una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas con un criodesecador
15 para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas se proporciona para lograr uno o más de los objetos antes mencionados. En modalidades preferidas, el criodesecador comprende una cámara de vacío estacionaria que aloja uno o más tambores giratorios
20 adaptados para recibir las partículas congeladas. Para la producción o procesamiento de partículas bajo condiciones cerradas, la cámara de vacío se adapta para una operación cerrada durante el procesamiento, y el tambor se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío.

25 Como se utiliza en la presente, el término

"producción" incluye, pero no se limita a la producción o procesamiento de partículas criodesecadas para propósitos comerciales, sino también incluye producción para propósitos de desarrollo, propósitos de prueba, propósitos de investigación, y similares. En modalidades particulares, el procesamiento de partículas en el tambor comprende al menos las etapas de cargar las partículas que se secan en el tambor, criodesecación de las partículas en el tambor, y descarga en las partículas secas del tambor. Las partículas pueden comprender gránulos o pellas, en donde el término "pellas" puede referirse de preferencia a partículas con tendencia a ser redonda, mientras el término "gránulos" puede referirse de preferencia a partículas irregularmente formadas. En un ejemplo, las partículas pueden comprender micropellas, es decir, pellas con tamaños en el margen de micrómetros. De acuerdo con un ejemplo específico, el criodesecador puede adaptarse para la producción de micropellas criodesecadas esencialmente redondas con un valor medio para los diámetros de las mismas seleccionados dentro de un margen de aproximadamente 200 a 800 micrómetros (μm), por ejemplo, con una distribución de tamaño de partícula estrecha de aproximadamente $\pm 50 \mu\text{m}$ alrededor del valor seleccionado.

El término "material a granel" puede entenderse ampliamente como con referencia a un sistema o pluralidad de

partículas que hacen contacto entre sí, es decir, el sistema comprende múltiples partículas, micro-partículas, pellas, y/o micropellas. Por ejemplo, el término "material a granel" puede referirse a una cantidad suelta de pellas que
5 constituyen al menos una parte del flujo de producto, tal como un lote de un producto que se procesará en un dispositivo de proceso tal como un criodesecador o una línea de proceso que incluye el criodesecador, en donde el material a granel se encuentra suelto en el sentido de que no llena en
10 frascos, contenedores, u otros recipientes para transportar o llevar las partículas/pellas dentro del dispositivo de proceso o línea de proceso. Un significado similar se aplica para el término "a granel".

El material a granel descrito en la presente
15 normalmente se referirá a una cantidad de partículas (pellas, etc.) que exceden (secundario, o final) un paquete o dosis pretendida para un paciente individual. De hecho, la cantidad de material a granel puede relacionarse con un paquete primario, por ejemplo, una partida de producción puede
20 comprender producción de material a granel suficiente para llenar uno o más contenedores a granel intermedios ("IBC").

Los términos "esterilidad" ("condiciones estériles") y "contención" ("condiciones contenidas") se entienden como requeridas por el requisito regulatorio
25 aplicable para un caso específico. Por ejemplo, "esterilidad"

y/o "contención" pueden entenderse como definidas de acuerdo con los requisitos de GMP ("Buena Práctica de Fabricación").

El criodesecador proporciona un volumen de proceso, dentro del cual las condiciones de proceso tales como presión, temperatura, humedad (es decir, contenido de vapor, con frecuencia vapor de agua, de manera más general vapor de cualquier solvente de sublimación), etc., se controlan para lograr los valores de proceso deseados sobre un lapso de tiempo prescrito, por ejemplo, una partida de producción. Específicamente, el término "condiciones de proceso" se pretende para referirse a 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 de tiempo de un perfil de temperatura deseado y/o el 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 explícitamente y por separado de las otras condiciones de proceso indicadas en lo anterior.

Las condiciones de proceso deseadas pueden lograrse al controlar los parámetros de proceso por medio de implementar equipo de calentamiento y/o enfriamiento, bombas

de vacío, condensadores, y similares.. El criodesecador puede comprender junto con la cámara de vacío una bomba de vacío y un condensador. El proceso de criodesecación en el volumen de proceso puede soportarse adicionalmente al hacer girar el
5 tambor para incrementar la superficie de producto "efectiva", es decir, la superficie de producto expuesta y de esta manera disponible para la transferencia de calor y masa, etc. Específicamente, el término "superficie de producto efectiva" se entiende en la presente con referencia a la superficie de
10 producto que de hecho se expone y por lo tanto se encuentra disponible para transferencia de calor y 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
15 ningún mecanismo particular de acción o metodología, se contempla que la rotación del producto durante el proceso de desecación expone más el área de la superficie de producto (es decir incrementa la superficie de producto efectiva) que las metodologías de desecación basadas en frascos y/o basadas
20 en bandejas convencionales (que incluyen, por ejemplo, bandeja de desecación vibrada). De esta manera, la utilización de uno o más dispositivos de desecación de tambor giratorio puede conducir un tiempo de ciclo de desecación más cortos que las metodologías de desecación basadas en frascos
25 y/o basadas en bandejas convencionales.

De acuerdo con varias modalidades, la cámara de vacío proporciona el volumen de proceso. En una modalidad, la cámara de vacío se adapta para operar bajo condiciones cerradas, es decir, esterilidad y/o contención, y por consiguiente, la cámara de vacío comprende una pared de confinamiento. La pared de confinamiento se adapta para separar herméticamente o aislar el volumen de proceso de un ambiente, por el cual se define el volumen de proceso. La cámara de vacío además puede adaptarse para operación cerrada, por ejemplo: 1) mientras se carga el tambor con las partículas; 2) criodesecar las partículas; 3) limpiar el criodesecador, y/o 4) esterilizar el criodesecador. El tambor puede confinarse parcial o totalmente dentro del volumen de proceso, es decir, el tambor giratorio puede disponerse totalmente, o de manera parcial dentro del volumen de proceso.

De acuerdo con varias modalidades, la pared de confinamiento de la cámara de vacío contribuye a establecer y/o mantener las condiciones de proceso deseadas dentro del volumen de proceso durante, por ejemplo, una partida de producción y/u otras fases operacionales tales como limpieza y/o esterilización.

En algunas modalidades, la cámara de vacío y el tambor contribuyen a proporcionar las condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso. El tambor puede adaptarse

17
para ayudar a establecer y/o mantener las condiciones de
proceso deseadas. Por ejemplo, uno o más medios de
enfriamiento y/o calentamiento pueden proporcionarse y/o
junto con el tambor para calentar y/o enfriar el volumen de
5 proceso.

Modalidades del criodesecador designado para la
producción de partículas bajo condiciones cerradas incluye
uno o más medios para alimentar las partículas congeladas en
el criodesecador bajo condiciones estériles y/o condiciones
10 de contención, y/o incluyen uno o más medios para descargar
las partículas criodesecadas bajo condiciones estériles y/o
condiciones de contención del criodesecador. Tal medio de
descarga puede comprender compuertas, lumbreras, secciones de
transferencia, y similares.

15 De acuerdo con varias modalidades de la invención,
la cámara de vacío comprende una superficie de pared interior
de temperatura controlable. En este respecto, la cámara de
vacío comprende un alojamiento que al menos en parte es de
doble pared. En variantes de estas modalidades, la cámara de
20 vacío se adapta para enfriar la superficie de pared interior
mientras carga el tambor con partículas. Adicional o
alternativamente, la cámara de vacío se adapta para calentar
la superficie de pared interior en cualquiera, o ambos, de un
proceso de criodesecación y un proceso de esterilización.

25 De acuerdo con varias modalidades de la invención,

el tambor comprende una superficie de pared interior de temperatura controlable. En este respecto, el tambor comprende un alojamiento el cual al menos en parte es de doble pared. En ciertas variaciones de estas modalidades, el
5 tambor se adapta para calentar una superficie de pared interior durante el proceso de criodesecación. Adicional o alternativamente, el tambor puede adaptarse para el enfriamiento adicional de una pared, por ejemplo, en la superficie de pared interior del mismo, para ayudar al
10 enfriamiento del volumen de proceso mediante la pared interior de cámara de vacío mientras se carga el tambor con las partículas.

Modalidades de la invención contemplan la implementación de medios adicionales o alternativos para
15 proporcionar calor a las partículas durante un proceso de liofilización. De acuerdo con modalidades particulares, el calentamiento por microondas puede emplearse. Uno o más magnetrones pueden proporcionarse para generar microondas que se acoplan de preferencia en el tambor por medio de guías de
20 onda tal como, por ejemplo, uno o más tubos de metal. De acuerdo con una modalidad particular, un magnetrón se proporciona junto con la cámara de vacío. Un tubo de metal estacionario de un diámetro en el margen de, por ejemplo, aproximadamente 10 cm a 15 cm, guía las microondas desde el
25 magnetrón mediante la cámara de vacío hacia el tambor. De

preferencia, la guía de onda entra al tambor mediante una abertura en la placa frontal (o placa posterior) del mismo, por ejemplo, mediante una abertura de carga/recarga.

De acuerdo con otras modalidades, múltiples
5 magnetrones y/o guía de ondas pueden emplearse. Se contempla que, si mecanismos de calentamiento alternativos tales como calentamiento de microondas se emplean, mecanismos de calentamiento para calentar una o ambas de una pared interior del tambor y una pared interior de la cámara de vacío son
10 opcionales; sin embargo, modalidades particulares del criodesecador de acuerdo con la invención con frecuencia varía/mecanismos de calentamiento alternativos tales como por ejemplo, paredes interiores del tambor que se pueden calentar y/o cámara de vacío y calentamiento de microondas para
15 implementación flexible de acuerdo con diferentes resúmenes de proceso deseados.

Cuando se emplea calentamiento por microondas, la guía de ondas y/o el magnetrón pueden separarse herméticamente del volumen de proceso, por ejemplo, por medio
20 de una barrera sellada transparente para microondas.

En algunas modalidades de la invención, al menos una de la cámara de vacío y/o los componentes de tambor giratorio se disponen para ser de auto-drenaje con respecto a uno o más de los procesos de limpieza y/o esterilización. Una
25 modalidad de la invención comprende un tambor dispuesto para

que se incline o se pueda inclinar para una o más de las etapas de limpiar por drenaje los líquidos en el proceso de limpieza y/o drenar por esterilización los líquidos y/o condensados en un proceso de esterilización., y/o la descarga
5 del producto después de un proceso de criodesecación. Adicional o alternativamente, la cámara de vacío puede disponerse para que se incline o pueda inclinarse para una o más de las etapas de limpiar por drenaje los líquidos en el proceso de limpieza y/o esterilización por drenaje de los
10 líquidos y/o condensados en un proceso de esterilización. En algunas variantes de estas modalidades, la cámara de vacío se adapta para drenar líquidos/condensados en un tubo de conexión que conecta la cámara de vacío con un condensador. En algunas modalidades, el tambor y la cámara se disponen en
15 inclinaciones mutuamente opuestas.

De acuerdo con varias modalidades, el criodesecador se adapta para descargar directamente el producto dentro de la cámara de vacío en un recipiente final bajo condiciones cerradas. El criodesecador puede adaptarse para
20 acoplamiento/desacoplamiento de un recipiente tal como un contenedor para llenado, y/o el criodesecador puede adaptarse para la recepción del recipiente; por ejemplo, la cámara de vacío puede adaptarse para recibir uno o más contenedores para llenado, es decir, descarga de las partículas desecadas
25 del tambor.

De acuerdo con varias modalidades de la invención, al menos una de la cámara de vacío y el tambor se adaptan para Limpieza en el Lugar ("CiP") y/o Esterilización en el Lugar ("SiP"). En particular, uno o ambos de la cámara de vacío y el tambor pueden adaptarse para SiP con vapor. En algunas modalidades de la invención, uno o más puntos de acceso se proporcionan en una superficie de pared exterior de tambor para dirigir un medio de limpieza y/o esterilización sobre la superficie de pared interior de la cámara de vacío.

Adicional o alternativamente, los puntos de acceso pueden proporcionarse en la superficie de pared interior de la cámara de vacío para dirigir un medio de limpieza y/o esterilización sobre la superficie de pared exterior del tambor y/o dentro del interior del tambor.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas se proporciona, en donde la línea de proceso comprende un criodesecador como se indica en la presente. De acuerdo con varias modalidades de este aspecto de la invención, al menos una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado y el criodesecador, en donde cada uno del criodesecador y las secciones de transferencia se adapta por separado para una operación cerrada. Esto implica que el criodesecador y/o

secciones de transferencia pueden adaptarse de manera individual u optimizar para una operación cerrada. Por ejemplo, el criodesecador (la cámara de vacío del mismo) puede adaptarse de manera individual para una operación
5 estéril y, de manera independiente de la misma, la sección de transferencia puede adaptarse de manera individual para proteger un flujo de producto estéril. En modalidades específicas, la sección de transferencia se adapta para proteger la esterilidad y/o mantener la contención a lo largo
10 de un flujo de producto que se extiende a través de la sección de transferencia en el tambor giratorio o fuera del tambor giratorio/cámara de vacío del criodesecador.

En ciertas modalidades, la sección de transferencia puede montarse permanentemente y de manera mecánica a la
15 cámara de vacío (de acuerdo con otras modalidades, una sección de transferencia se monta de manera separable y mecánica a la cámara de vacío). Por ejemplo, la sección de transferencia puede comprender una estructura de doble pared, en donde la pared exterior es una pared de confinamiento que
20 aísla herméticamente el "volumen de proceso" interior de la sección de transferencia de un ambiente, y la pared exterior se monta en la cámara de vacío para asegurar una conexión hermética al criodesecador. Una pared interior de la sección de transferencia puede formar, por ejemplo, un medio de guía
25 tal como un tubo para guiar un flujo de producto dentro o

fuera del criodesecador, por ejemplo un tambor giratorio del criodesecador. La pared interior de la sección de transferencia no necesita encontrarse en acoplamiento con la cámara de vacío y/o tambor giratorio del criodesecador. Por ejemplo, a medida que el tambor se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío, el tambor puede proporcionarse con una abertura para un medio de guía de la sección de transferencia que se extiende en el tambor.

En una modalidad específica, una primera sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto de un dispositivo de línea de proceso separado para la producción de partículas congeladas en el criodesecador. La primera sección de transferencia puede comprender un túnel de carga que se proyecta en el tambor abierto sin acoplamiento con el mismo. Adicional o alternativamente, una segunda sección de transferencia puede proporcionarse para una transferencia de producto del criodesecador hasta un dispositivo separado de la línea de proceso para descargar las partículas criodesecadas.

En variantes de la invención, el criodesecador comprende al menos un medio de guía de descarga para guiar las partículas criodesecadas que se descargarán del tambor abierto mediante la cámara de vacío hasta la segunda sección de transferencia anteriormente indicada. Tal medio de guía puede disponerse dentro del tambor y/o externamente del

tambor dentro de la cámara de vacío. Cuando se dispone dentro del tambor, una parte o todo del medio de guía puede adaptarse para mezclado del producto a granel cuando el tambor se haga girar en una dirección rotacional, y para dar
5 servicio a una descarga cuando el tambor se haga girar en otra dirección rotacional.

Una o más secciones de transferencia del dispositivo pueden adaptarse para transferencia por gravedad del producto (y/u otros mecanismos de transporte, tal como
10 mecanismos de tornillo sin fin, de presión, neumáticos). Generalmente, una sección de transferencia para una transferencia de producto entre dispositivos separados de la línea de proceso bajo condiciones cerradas incorpora más funcionalidad que un medio de guía simple tal como un tubo o
15 un túnel. En un primer respecto, condiciones de proceso específicas pueden mantenerse a lo largo de la trayectoria de flujo, por ejemplo, con respecto a una temperatura deseada, y en un segundo respecto, la transferencia de producto se lleva a cabo bajo condiciones cerradas, por ejemplo, la sección de
20 transferencia puede adaptarse para proteger la esterilidad. Similarmente, una sección de transferencia para una transferencia de producto entre dispositivos separados de la línea de proceso bajo condiciones cerradas incorpora más funciones / funcionalidad que un aislador que comprende uno o
25 más medios de guía simples tales como un tubo o un túnel, ya

que un aislador convencional no se adapta típicamente para mantener condiciones de proceso específicas. Específicamente, en configuraciones típicas vistas en el campo, las paredes de un aislador proporcionan cierre hermético de un volumen
5 cerrado, pero no se adaptan para mantener las condiciones de proceso deseadas dentro del volumen.

Modalidades de una sección de transferencia de acuerdo con la invención pueden comprender una superficie de pared interior con temperatura controlada. Por ejemplo, en
10 casos en donde la sección de transferencia comprende una doble pared, como se ejemplifica en lo anterior, una superficie interior de una pared exterior o una superficie interior de una pared interior que forman los medios de guía tales como un tubo o un túnel para un flujo de producto puede
15 diseñarse o prepararse para que tengan temperatura controlada. En ciertas modalidades de una línea de proceso que comprende varias secciones de transferencia, una o más de las secciones de transferencia se adaptan para control de temperatura activo, mientras una o más secciones de
20 transferencia distintas no lo hacen. Por ejemplo, una sección de transferencia proporcionada para descargar partículas criodesecadas desde el criodesecador pueden no adaptarse específicamente para control de temperatura activo, ya que las partículas después de desecarse normalmente no necesitan
25 enfriamiento específico, mientras la sección de transferencia

que guía las partículas congeladas para desecación en el criodesecador pueden adaptarse para control de temperatura activo, en particular enfriamiento, para proporcionar condiciones de proceso óptimas y de esta manera evitar o
5 retardar las características de producto indeseadas que se desarrollen a partir de, por ejemplo, aglomeración de partículas congeladas.

Una sección de transferencia de acuerdo con la invención puede comprender una válvula o medio de sellado /
10 separación similar para separar de manera sellada el criodesecador de otros dispositivos de la línea de proceso. El criodesecador puede adaptarse para condiciones de operación cerrada separada que incluyen, pero no se limitan a, criodesecación de partículas, y limpieza y/o
15 esterilización del criodesecador. Por ejemplo, en caso de una operación de criodesecación separada realizada bajo separación de otros dispositivos de proceso, el criodesecador puede requerir equipo dedicado para controlar las condiciones de proceso tal como la presión. En estas modalidades, el
20 equipo dedicado puede incluir, pero no se limita a, una o más bombas de vacío, que no se separan por una operación de sellado de una o más secciones de transferencia que guían el flujo de producto dentro y/o fuera del criodesecador.

De acuerdo con otras modalidades adicionales de la
25 invención, un proceso para la producción de material a granel

de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas se proporciona, en donde el proceso se realiza utilizando un criodesecador como se representa y entiende en la presente.

El proceso puede comprender al menos las siguientes etapas:

- 5 1) cargar partículas congeladas en un tambor del criodesecador; 2) criodesecar las partículas en el tambor giratorio que se encuentra en comunicación abierta con una cámara de vacío del criodesecador; y 3) descargar las partículas del criodesecador. La cámara de vacío del
10 criodesecador puede operarse bajo condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.

El proceso además puede comprender una o más etapas para controlar la temperatura de una superficie de pared interior de al menos uno de una cámara de vacío y el tambor.

- 15 En algunas modalidades, el tambor se hace girar no sólo en la etapa de desecación, sino también en la etapa de cargar. De acuerdo con variantes de estas modalidades, el tambor se hace girar en la etapa de cargar con una velocidad rotacional alterada, por ejemplo, más lenta, en comparación con la etapa
20 de desecación.

Ventajas de la Invención

- La invención proporciona inter alia conceptos de diseño e ingeniería para dispositivos para la producción de
25 partículas a granel criodesecadas bajo condiciones cerradas.

Con respecto a manejo de productos estériles, el presente criodesecador puede operarse en un ambiente no estéril sin necesidad de un aislador adicional. La complejidad agregada y costos relacionados con el empleo de un aislador por lo tanto
5 pueden evitarse mientras aún proporcione la esterilidad de producto de acuerdo con, por ejemplo, los requisitos de Buena Práctica de Fabricación ("GMP"). De acuerdo con ciertas modalidades, se proporciona un límite por la cámara de vacío del criodesecador inventivo, tal como una pared de
10 confinamiento que confina o define el volumen de proceso. El límite puede adaptarse para funcionar como un aislador convencional y/o para contribuir a establecer o mantener condiciones de proceso deseadas en el volumen de proceso tal como establecer y mantener un régimen de temperatura deseada,
15 régimen de presión, etc.

En modalidades preferidas, un aislador no se requiere para proporcionar una operación bajo condiciones cerradas con el criodesecador de acuerdo con la invención. Por consiguiente, en estas modalidades, aisladores
20 convencionales como los empleados típicamente en el campo no son adecuados para implementar un criodesecador y/o línea de proceso de acuerdo con los principios de diseño de la presente invención. En contraste a los diseños convencionales, por ejemplo, un medio de aislamiento de un
25 aislador (por ejemplo, una pared de aislamiento del mismo)

tener que adaptarse no sólo para proporcionar aislamiento hermético o separación entre una parte interior y una parte exterior, sino también puede tener que adaptarse al menos para contribuir a controlar las condiciones de proceso
5 deseadas en el interior.

Más específicamente, en líneas de proceso de criodesecación convencionales después de establecer inicialmente las condiciones estériles dentro del aislador (por ejemplo, de acuerdo con requisitos de GMP), el operador
10 debe confirmar cada hora o cada algunas horas que la esterilidad realmente se mantiene dentro del aislador. Esta situación requiere emplear equipo de sensor costoso y procedimientos de monitoreo. Como se describe en la presente, la presente invención evita estos requisitos de equipo
15 costoso y procedimientos de monitoreo. Por consiguiente, en modalidades particularmente preferidas, los costos de producción se reducen de manera considerable en comparación con criodesecadores / líneas de proceso de criodesecación convencionales que emplean aisladores. Reducciones de costo
20 similares pueden realizarse con respecto a requisitos de contención en procesos de criodesecación.

De acuerdo con otro ejemplo, el medio que define la pared de confinamiento o el volumen de proceso similar de la cámara de vacío se diseña para evitar, tanto como sea
25 posible, las áreas críticas particularmente propensas a

contaminación o polución. En modalidades preferidas, la cámara de vacío y/o el tambor se adaptan específicamente para limpieza y/o esterilización eficientes. En un escenario de criodesecación convencional, tampoco es viable que el
5 aislador y una superficie exterior del equipo de procesamiento dispuesto entre el aislador se diseñe específicamente en este respecto.

El alojamiento/cámara de vacío puede verse como dedicado particularmente a proporcionar un volumen de proceso
10 y un medio de separación o aislamiento para el volumen de proceso desde el ambiente, mientras el tambor puede verse como dedicado particularmente a proporcionar una sublimación eficiente del vapor de agua a partir de las partículas. Tal separación de tareas permite una optimización separada de las
15 mismas y reduce interferencias potenciales. Como las funciones para proporcionar condiciones de proceso, y esterilidad / contención pueden separarse en parte o totalmente del tambor, la capacidad de rotación del mismo puede ignorarse cuando se optimizan estas funciones. Esto
20 simplifica el diseño de tambor y eventualmente permite de esta manera una amplia aplicación de criodesecadores de tambor. Por ejemplo, considerando un caso en donde el tambor giratorio para recibir las partículas se encuentra en comunicación abierta con una cámara de alojamiento (cámara de
25 vacío). Las condiciones de proceso dentro del volumen de

proceso pueden establecerse / mantenerse por la cámara estacionaria en lugar de por el tambor giratorio. Esto simplifica el diseño con respecto al medio de control de proceso tal como el equipo de calentamiento / enfriamiento, 5 medios de calentamiento / enfriamiento, y/o equipo para proporcionar condiciones de presión (al vacío) al volumen de proceso. En un ejemplo, la necesidad de acoplar una bomba de vacío estacionaria al tambor giratorio por un medio de sellado complejo se evita puesto que la bomba solo necesita 10 acoplarse a la cámara estacionaria.

Como un ejemplo adicional, proporcionar el tambor en una conexión abierta con la cámara simplifica la carga del tambor giratorio con las partículas. Un medio de sellado complejo para el equipo estacionario, por ejemplo, túneles de 15 carga, que se extiende hacia el tambor giratorio no se requiere.

Aunque la presente invención no se pretende para limitarse en ningún mecanismo, emplear un tambor giratorio para la desecación de partículas incrementa la superficie 20 efectiva del producto la cual a su vez acelera la transferencia de masa y calor, en comparación con la desecación de partículas en reposo (considera, por ejemplo, desecación en frascos convencional o desecación de material a granel en bandejas estacionarias). Más específicamente, en 25 casos de criodesecación en frascos, la disponibilidad

incrementada de la superficie de producto proporcionada por el movimiento rotacional del tambor permite una transferencia de masa y calor más eficiente que lo que se ve en la desecación en frascos del producto. Por ejemplo, debido a la

5 superficie incrementada de producto, la transferencia de masa y calor no necesita llevarse a cabo a través del producto congelado debido a que existen menos capas de material que reducen una difusión del vapor de agua en comparación con la desecación en frascos. Además, no se encuentran presentes

10 tapones para impedir la liberación y remoción del vapor de agua. Con la desecación de material a granel la necesidad de cargar y descargar frascos se desvanece, lo cual a su vez conduce a un diseño simplificado y/u opciones de flexibilidad incrementadas para el criodesecador. A medida que la etapa de

15 llenado puede realizarse después de la criodesecación, frascos específicos, tapones, contenedores, IBC ("Contenedores de Depósito Intermedios"), etc., no se requieren generalmente. La desecación en tambor a granel puede conducir a condiciones de desecación más homogéneas

20 para todo el lote.

Cualquiera de uno, o ambos, de la cámara de vacío y el tambor pueden comprender una pared con temperatura controlable. Esta característica permite un control de temperatura eficiente para operación bajo condiciones

25 cerradas y puede evitar o reducir el empleo de otros medios

de enfriamiento / calentamiento, tal como el equipo para proporcionar un flujo de un gas seco, frío, y típicamente estéril mediante el volumen de proceso, y/o el equipo de calentamiento tal como radiadores, placas de calefacción, etc., dentro del volumen de proceso. Esta característica se contempla para disminuir la complejidad y costos del criodesecador y/o la línea de proceso en la cual puede emplearse el criodesecador.

Varias modalidades de la invención pueden proporcionarse de manera flexible con un o más mecanismos de calentamiento. Por ejemplo, para calentar partículas durante la liofilización, además de o como alternativa a un tambor que se puede calentar y/o paredes de la cámara de vacío, el calentamiento por microondas (y/o aún otros mecanismos de calentamiento) podrían proporcionarse. Se observará que los procedimientos de calentamiento por microondas con frecuencia sufren del problema de inhomogeneidades de campo de microondas que pueden producirse en escalas de longitud de onda, por ejemplo, en escalas de aproximadamente 10 cm a 15 cm. Estas escalas son más grandes que los tamaños de partículas (en o por debajo de la escala de centímetros) y por lo tanto pueden resultar en que ciertas partículas reciban transferencia de energía excesiva y sobrecalentamiento, fusión, e incluso se quemen mientras las partículas se reciben demasiado lento de una transferencia de

calor que resulta en que se retarda la sublimación.

Una medida para superar el problema de inhomogeneidad puede ser proporcionar múltiples magnetrones y/o múltiples guías de onda que lleguen a la cavidad de
5 criodesecación, por ejemplo el tambor (o la cámara de vacío). Sin embargo, de acuerdo con modalidades específicas de la invención, un solo magnetron y una sola guía de onda para guiar las microondas en el tambor mediante, por ejemplo, una
10 abertura frontal del tambor (por ejemplo, la abertura de carga) es suficiente. Sin que se desee enlazarse a ninguna teoría, el impacto de las inhomogeneidades de campo dentro del tambor puede reducirse en comparación con criodesecar partículas estacionarias (por ejemplo, desecación en frascos, y/o desecación en bandejas, que incluye desecación vibrada),
15 ya que con la desecación de tambor las partículas se encuentran en movimiento permanente debido a la rotación del tambor. Siempre y cuando las trayectorias de las partículas en el campo de microondas se encuentran al menos en el orden de la longitud de onda de las microondas, resulta un
20 calentamiento de partículas general y sustancialmente uniforme.

Generalmente, modalidades del criodesecador de acuerdo con la invención pueden adaptarse de manera flexible para los requisitos de proceso específicos, por ejemplo,
25 regímenes de proceso deseados. Dependiendo de los detalles de

uno o más regímenes de proceso deseados para realizarse por el dispositivo, puede ser suficiente proporcionar sólo uno de la cámara o el tambor con una pared con temperatura controlable. En otras aplicaciones, por ejemplo en casos
5 donde el criodesecador se pretende para utilizarse para una amplia gama de regímenes de proceso, tanto el tambor como la cámara pueden encontrarse equipados con paredes con temperatura controlable. En un ejemplo, el tambor puede configurarse para proporcionar un control de temperatura
10 adicional o complementario sobre aquellos proporcionados por la cámara.

El control de temperatura puede incluir aplicar enfriamiento, por ejemplo, antes de y/o durante la carga del tambor con partículas. Adicional o alternativamente, el
15 control de temperatura puede incluir aplicar calentamiento, por ejemplo, durante el proceso de liofilización y/o durante un proceso complementario tal como esterilización.

Proporcionar la cámara y/o el tambor con un medio de calentamiento para calentar una pared, por ejemplo, una
20 pared interior (opcionalmente una pared exterior del tambor) proporciona varias ventajas, tal como reducción de tensiones mecánicas y/o tiempos de transición reducidos para hacer transición de un modo operacional a otro (por ejemplo, transición de una criodesecación a un modo de limpieza y/o
25 esterilización). Tales transiciones pueden implicar que se

aplique vapor caliente a estructuras mantenidas durante la desecación a temperaturas alrededor de, por ejemplo, -60 °C. El calentamiento de, por ejemplo, las paredes interiores de la cámara y/o el tambor permiten adaptación continua de las estructuras actualmente frías antes de aplicar vapor a las mismas, y por consiguiente permite acortar de manera considerable las escalas de tiempo comparadas con un calentamiento pasivo después de la finalización del proceso de desecación. Similarmente, un medio de enfriamiento activo puede acortar de manera considerable los tiempos de enfriamiento después de un proceso de limpieza y/o esterilización que implica altas temperaturas. De acuerdo con un ejemplo específico, un tiempo de enfriamiento pasivo para una configuración determinada puede ser de 6-12 horas, que pueden acortarse a aproximadamente 1 hora (o menos) por enfriamiento activo de, por ejemplo, una o más paredes de la cámara y/o tambor.

Entidades estructurales mencionadas en la presente como secciones de transferencia se describen en la presente como una opción para proporcionar la transferencia de partículas dentro y/o fuera del criodesecador bajo condiciones cerradas, es decir, bajo protección de esterilidad y/o disposición de condiciones de contención. Un procedimiento de diseño que incluye tales entidades permite la flexibilidad cuando se integra el criodesecador con

dispositivos separados adicionales en una línea de proceso. Una sección de transferencia puede proporcionar: 1) aislamiento de un ambiente, es decir, proporcionar condiciones cerradas; 2) condiciones de proceso deseadas, por ejemplo mediante enfriamiento; y 3) guiar el flujo de producto desde un dispositivo a otro. Estas tareas (y otras) pueden lograrse por diferentes componentes de una sección de transferencia. Por ejemplo, una sección de transferencia de doble pared puede comprender una pared exterior herméticamente cerrada para proporcionar condiciones cerradas, que pueden conectarse de manera correspondiente a una pared exterior de la cámara de vacío, mientras una pared interior de la sección de transferencia comprende un túnel, tubo, tubería o medio de guía similar para las partículas. El medio de guía puede extenderse mediante la pared o paredes de la cámara hacia el tambor, con o sin acoplamiento con el tambor. La asignación de tareas a diferentes componentes estructurales en el criodesecador y/o la sección de transferencia de esta manera permiten un diseño simplificado pero eficiente.

Ya que el volumen de proceso se proporciona principalmente por la cámara de alojamiento (vacío) del criodesecador, los dispositivos del criodesecador de acuerdo con modalidades de la invención pueden adaptarse de manera flexible a uno o más de varios tipos de instalaciones de

descarga y recipientes de descarga, en los cuales se llenan las partículas secas. Después de descargar las partículas del tambor, las partículas pueden llenarse directamente bajo condiciones cerradas proporcionadas por la cámara en
5 contenedores recibidos en o acoplados en la cámara. Alternativamente, una sección de transferencia puede proporcionarse para guiar las partículas en una sección de manejo de producto separado para descarga y/u otras operaciones de manejo de producto. Los medios de guía para
10 guiar el flujo de producto desde el tambor hacia los recipientes y/o la sección de transferencia pueden proporcionarse de manera flexible dentro del volumen de proceso abarcado por las condiciones cerradas proporcionadas por la cámara estacionaria.

15 El criodesecador de acuerdo con la invención generalmente puede emplearse para desecar un amplio espectro de partículas tales como gránulos o pellas de diferentes tamaños y/o márgenes de tamaño. El criodesecador de acuerdo con la invención puede operarse de manera flexible en un modo
20 de lote, por ejemplo, para criodesecar un lote de partículas, y/o puede operarse en un modo continuo, por ejemplo, durante una fase de carga, el criodesecador puede recibir continuamente partículas congeladas de un dispositivo de generación de partículas corriente arriba, evitar la
25 aglomeración de las partículas recibidas, y proporcionar un

enfriamiento adecuado. Esta es solo una ilustración de la flexibilidad proporcionada por una o más de las modalidades de la presente invención.

Al menos uno de la cámara y el tambor pueden adaptarse para CiP y/o SiP, que simplifican la limpieza y/o esterilización, y contribuye a tiempos de mantenimiento acortados entre las partidas de producción, etc. En este respecto, el criodesecador de acuerdo con la invención puede adaptarse específicamente para una limpieza/esterilización eficiente. Por ejemplo, el tambor, la cámara, o ambos pueden inclinarse para limpieza y/o esterilización por drenaje de líquidos y/o condensados desde los dispositivos respectivos. En ciertas modalidades, una abertura existente en la pared de confinamiento del volumen de proceso puede reutilizarse para drenaje, por ejemplo, una abertura para una conexión al condensador, con lo cual se proporciona un diseño simple pero eficiente.

Generalmente, con la capacidad total para CiP / SiP permite un diseño de criodesecador en donde el volumen de proceso puede mantenerse cerrado permanente y herméticamente, es decir, integrado, por un medio simple tal como conexiones con soldadura o con pernos, que permite un diseño económico y un rendimiento cuando se compara con dispositivos que requieren una intervención manual y/o desensamblaje, por ejemplo, para propósitos de limpieza y/o esterilización, y de

esta manera se restringen de manera correspondiente en su diseño.

Breve Descripción de las Figuras

5 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:

la Figura 1 es una ilustración esquemática de una
10 primera modalidad de un criodesecador de acuerdo con la invención;

la Figura 2 es una ilustración esquemática de una segunda modalidad de un criodesecador en una vista lateral;

la Figura 3 es una vista en corte transversal
15 esquemática que ilustra detalles del criodesecador de la Figura 2;

la Figura 4 ilustra detalles de la cámara de vacío y el tambor del criodesecador de la Figura 3;

la Figura 5 ilustra en parte una línea de proceso
20 que comprende un criodesecador de acuerdo con la invención;

la Figura 6 es una vista en corte de una tercera modalidad de un criodesecador de acuerdo con la invención; y

la Figura 7 es un diagrama de flujo que ilustra una operación del criodesecador de las Figuras 2, 3.

Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

La Figura 1 ilustra esquemáticamente componentes de la modalidad 100 de un criodesecador, en donde una asignación de funciones a los componentes y una interconexión de los mismos se indican. El criodesecador 100 puede emplearse en una línea de proceso para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas. El criodesecador 100 comprende una cámara 102 de alojamiento y un tambor 104, y se conecta con las secciones 106 y 108 de transferencia para una transferencia del producto P /110 dentro y fuera de un volumen 112 de proceso, respectivamente.

La tarea 114 de la cámara 102 de alojamiento es definir el volumen 112 de proceso y establecer / mantener las condiciones de proceso tales como presión, temperatura, humedad, etc., dentro de valores deseados dentro del volumen 112 de proceso, que incluye la cámara 102 de alojamiento que se encuentra equipada con medios para controlar los parámetros de proceso adecuados por consiguiente para proporcionar un régimen de proceso deseado al volumen 112 en una forma bien definida, confiable y repetitiva.

En una modalidad, la cámara 102 de alojamiento se adapta para proporcionar condiciones de vacío al volumen 112 de proceso, en donde "vacío" se entiende para denotar una baja presión o una presión inferior por debajo de una presión atmosférica, como se conoce por la persona con experiencia.

Las condiciones de vacío como se utilizan en la presente pueden significar una presión tan baja como 10 milibares, o 1 milibar, o 500 microbares, o 1 microbar. Debe observarse que la liofilización generalmente puede realizarse en diferentes regímenes de presión y, por ejemplo, puede realizarse bajo presión atmosférica. Muchas de las configuraciones del criodesecador descritas en la presente no obstante incluyen una cámara de alojamiento que aloja un tambor giratorio, en donde la cámara de alojamiento se implementa como una cámara de vacío, ya que la liofilización puede realizarse de manera eficiente bajo vacío. Por lo tanto, la cámara 102 de alojamiento en la Figura 1 se denota después de esto como una "cámara de vacío", aunque se entenderá que una cámara de vacío es sólo una modalidad de una cámara de alojamiento general que puede considerarse adecuada para implementar los conceptos de diseño discutidos en la presente.

Generalmente, la cámara 102 de alojamiento (vacío) opera para establecer o mantener condiciones de proceso predefinidas en el volumen 112 de proceso mediante la aplicación de parámetros de proceso, el control de los mismos generalmente se indica como el bloque 114 de función en la Figura 1. Con referencia a una condición de proceso de "vacío", la condición puede establecerse/mantenerse al controlar el equipo asociado con la cámara de vacío 102, tal

como una bomba de vacío, de acuerdo con parámetros de control adecuados, en donde puede existir cierta regulación de realimentación de las condiciones de proceso como medida o junto con el volumen 112 de proceso para establecer los
5 parámetros de control de proceso por consiguiente. La ilustración de una circuitería de sensor opcional así como circuitería de regulación de realimentación se omite de la Figura 1. Una bomba de vacío es solo uno de una pluralidad de dispositivos de equipo que posiblemente podrían aplicarse a o
10 junto con la cámara 102 de vacío en la Figura 1, sin embargo, la bomba de vacío también se omite de la figura para claridad.

Con respecto a una condición de proceso "temperatura" dentro del volumen 112 de proceso, en
15 modalidades preferidas, se proporcionan medios de control de temperatura (calentamiento y/o enfriamiento) junto con la cámara 102 de vacío. Medios de control de temperatura adecuados pueden comprender la aplicación de un medio de enfriamiento, medio de calentamiento, calor de radiación (en
20 donde la radiación puede ser radiación de microondas, por ejemplo), calor eléctrico, etc. para el volumen 112 de proceso, ya sea indirectamente mediante una superficie de pared interior de la cámara 102 de vacío y/o directamente mediante la aplicación al interior de la cámara 102 de vacío
25 (es decir, el volumen 112 de proceso). Por ejemplo, la

energía de calentamiento puede irradiarse directamente en el volumen de proceso. Control de parámetros adecuado de los medios de calentamiento y/o enfriamiento de preferencia cae bajo el bloque 114 de función.

5 Con respecto a una condición de proceso "humedad", es decir, un contenido de vapor de agua del volumen 112 de proceso, puede proporcionarse un condensador (omitido en la Figura 1) junto con la cámara 102 de vacío, es decir, en comunicación temporal o permanente con el volumen 112 de
10 proceso. Por ejemplo, durante una partida de producción (es decir, una desecación de las partículas "P"), para establecer y mantener una condición de proceso de un volumen predefinido para la humedad en el volumen 112, uno o más de los parámetros 114 de proceso puede relacionarse con la operación
15 del condensador.

Las tareas ilustradas dentro del recuadro 114 en la Figura 1 no sólo pueden referirse a una operación de la cámara 102 de vacío durante una criodesecación sino también a otros procesos/modos operacionales. Por ejemplo, el
20 criodesecador 100 puede operarse en un modo de recarga o carga, en donde las partículas P se guían en una forma quasi-continua desde un generador de partículas corriente arriba (por ejemplo, un congelador por aspersión, torre de granulación, etc.) mediante la sección 106 de transferencia
25 hasta el criodesecador 100. El producto por lo tanto fluye

con la proporción de generación de partículas en el criodesecador, es decir, el tambor 104 se carga con la proporción de generación de partículas. En el modo de carga, las condiciones de proceso pueden comprender una presión similar como en el generador de partículas corriente arriba, y/o puede comprender una presión del orden de una presión atmosférica (y/o una presión en la sección 106 de transferencia). Una temperatura en el volumen 112 de proceso también puede controlarse de manera similar a una temperatura en el generador de partículas (y/o una temperatura en la sección 106 de transferencia). Dependiendo de los detalles de la generación de partículas, en el modo de carga, una humedad del volumen 112 de proceso puede o no controlarse de manera activa.

Las funciones 114 además pueden comprender control de los parámetros de proceso para un modo de limpieza y/o un modo de esterilización. En una modalidad, el criodesecador 100 se encuentra equipado con uno o más medios tales como puntos de acceso de limpieza/esterilización (por ejemplo, toberas, cabezas de varias toberas, etc.) así como uno o más medios de drenaje para implementarse CiP y/o SiP para la cámara 102 de vacío. Se observará que tales puntos de acceso no necesariamente necesitan disponerse directamente en la cámara de vacío; por ejemplo, medios para dirigir un medio de limpieza/esterilización a estructuras tales como una pared

interior de la cámara 102 de vacío pueden disponerse junto con el tambor 104 alojado en la cámara 102. El control de los parámetros relacionados con el flujo de medio de limpieza/esterilización en los puntos de acceso puede ser parte de las funciones 114. De manera similar, los parámetros relacionados con los medios de control de presión y/o temperatura discutidos en lo anterior también pueden controlarse de manera activa en el modo de limpieza/esterilización, y/o en un modo de transición para la transición desde uno de los modos antes discutidos hasta otro. Por ejemplo, un enfriamiento de la cámara de vacío después de la limpieza/esterilización y/o un calentamiento de la cámara 102 después del procesamiento de desecación opcionalmente pueden acortarse por el control de temperatura activo.

Se entenderá que las funciones 114 de preferencia incluyen, pero no requieren, la ejecución de esquemas de control, procedimientos o programas predeterminados que implementan un régimen de proceso específico o procesamiento mediante la definición de secuencias de tiempo para parámetros de control relevantes.

Además de la función o tarea 114 (conjunto de tareas, bloque de función) de las condiciones de proceso de control en el volumen 112 en varios modos operacionales, la cámara 102 de vacío también tiene asociada con la misma la

función 116 de separar o aislar el volumen 112 de proceso de un ambiente 118 del volumen 112. Las funciones relacionadas con la tarea 116 pueden relacionarse con al menos una de proteger una condición de esterilidad dentro de volumen 112 de proceso (que incluyen o no partículas P, por ejemplo, después o antes de la carga) y proporcionar contención para el interior de la cámara 102, es decir, evitar cualquier transferencia de material desde el volumen 112 de proceso hasta el ambiente 118, ya sea un producto sólido, líquido, gaseoso, (fármaco) o excipientes, polución o desgaste. Para implementar la tarea 116, la cámara 102 puede comprender una pared 120 parcial o completa y herméticamente cerrada. La pared 120 puede definir esencialmente el volumen 112 de proceso como el interior o la parte interna del mismo. La pared 120 puede comprender una pared simple, una doble pared, o una combinación de las mismas.

Por ejemplo, en ciertas modalidades, la pared 120 se cierra herméticamente con un mínimo de aberturas bien definidas para una transferencia de materia y energía dentro y fuera del volumen 112 de proceso así como soporte mecánico para estructuras que se orientan hacia el volumen 112 de proceso. Las aberturas en la pared 120 pueden comprender múltiples secciones 106 y 108 de transferencia, en los puntos de acceso del medio de limpieza/esterilización antes mencionados, una o más aberturas de drenaje para eliminar los

restos de limpieza y/o esterilización, y aberturas de sensor. El bloque 116 de función puede comprender un control activo de válvulas y/u otros medios de sellado dispuestos en o junto con una o más de las aberturas anteriores, y también pueden
5 comprender funciones relacionadas con la determinación/detección sin condiciones cerradas deseadas de hecho se establecen o mantienen dentro del volumen 112 de proceso.

Regresando al tambor 104 y las diversas funciones
10 descritas en la presente, se observa que el tambor 104, en modalidades preferidas, puede cargarse con partículas P en un modo de carga en donde ciertas modalidades de la misma se han discutido ya en lo anterior. Las partículas pueden transportarse y mantenerse en el tambor 104 giratorio durante
15 un modo de desecación y descargarse de manera subsiguiente del tambor/descargarse del criodesecador 100 en un modo de recarga/descarga. Por consiguiente, una vez que las tareas (funciones, bloques de funciones) asignadas al tambor 104 es la tarea 122 para recibir y transportar partículas P
20 transferidas en el criodesecador 100 mediante la sección 106 de transferencia. La tarea 122 puede lograrse por ejemplo por un diseño adecuado del tambor para recibir y mantener la cantidad deseada de partículas. Además, una inclinación del tambor puede encontrarse activamente para permitir que una o
25 más de cargar, desecar, y descargar. Por ejemplo, el tambor

104 puede inclinarse desde una posición por defecto general para descargar las partículas, y después de esto puede regresarse a la posición por defecto. Las funciones activas de la función 122 también pueden comprender detectar 5 propiedades a granel que incluyen detectar un nivel de carga y/o detectar un grado de aglomeración de partículas así como detectar propiedades de partículas tales como temperatura o humedad.

Los bloques 124 de función en la Figura 1 ilustran 10 que el tambor 104 además puede comprender o equiparse con uno o más medios para ayudar a controlar las condiciones de proceso en el volumen 112 de proceso durante uno o más de los diversos modos operacionales del criodesecador 100. En principio, el control de las condiciones de proceso puede 15 asignarse a uno o ambos de la cámara 102 de vacío y el tambor 104 ya que ambos se encuentran en contacto directo con el volumen 112 de proceso. Sin embargo, se contempla que para muchas aplicaciones, la cámara 102 de vacío puede ocupar la mayor parte de controlar las condiciones de proceso (bloque 20 114 de función) mientras el tambor 104 ayuda (bloque 124 de función), si se requiere, como equipo de control de parámetro de proceso correspondiente que de manera general y preferible puede disponerse en o en asociación con la cámara estacionaria en lugar del tambor giratorio para el diseño 25 económico.

La funciones 124 de control de condición de proceso complementarias por lo tanto pueden verse como opcionales. Por ejemplo, el tambor 104 giratorio opcionalmente puede encontrarse equipado con medios para controlar una presión o una humedad en el volumen 112 de proceso. En este respecto, se observa que el volumen 126 interno de tambor puede mantenerse en comunicación permanente con el volumen 128 externo (ambos volúmenes 126 y 128 se entienden como formando juntos el volumen 112 de proceso) con respecto a la transferencia de material y energía de manera que, por ejemplo, la presión, temperatura, y condiciones de humedad generalmente se equilibran en volúmenes 126 y 128. Aunque la presente invención no se limita a ningún mecanismo particular o teorías de operación se contempla que en principio mantener el tambor y la cámara en comunicación abierta puede no impedir controlar la presión y/o unidad mediante el tambor, sin embargo esto generalmente puede no ser una opción preferida.

La tarea 124 puede comprender un control de temperatura (complementario) dentro del volumen 112 de proceso. Por ejemplo, en algunas modalidades, uno o más medios de calentamiento y/o enfriamiento pueden disponerse en o de otra manera asociarse con el tambor 104 para ayudar al medio de control de temperatura correspondiente (función 114) de la cámara 102 de vacío. Por ejemplo, el medio de

calentamiento puede proporcionarse para ayudar a calentar el volumen 112 de proceso y/o las partículas P, y/o medios de enfriamiento pueden proporcionarse para un enfriamiento adicional durante una fase de carga. Se contempla que el medio de control de temperatura en el tambor 104 puede
5 remplazar el medio correspondiente en la cámara 102.

Soportar una desecación eficiente de partículas P se indica como función 130 adicional del tambor 104 en la Figura 1. En este respecto, se observa que una o más ventajas
10 relacionadas con los principios de diseño como se discute en la presente también puede lograrse al emplear un portador de partículas que comprende una o más bandejas estacionarias o vibratorias para recibir las partículas llenas en los frascos o como un material a granel. Sin embargo, se considera que es
15 una opción de diseño preferida con una vista en la eficiencia en términos de tiempos de desecación, resultados de desecación, costos de producción, etc., para emplear un tambor giratorio como el portador de partículas. Por esta razón, el componente 104 se denomina como el tambor 104,
20 mientras que se entiende que en general otros portadores de partículas adicional o alternativamente, pueden emplearse dependiendo de las circunstancias tales como, por ejemplo, el tamaño de lote, la eficiencia de desecación deseada y el tiempo de desecación, y el contenido de humedad admisible de
25 las partículas después de la desecación, etc.

Ejemplos adicionales de las funciones incluidas en la tarea 130 comprenden que el tambor puede adaptarse de manera específica para soportar una gran superficie de producto durante la desecación, que puede incluir una
5 velocidad de rotación adecuada del tambor así como medidas adicionales que soportan una revolución eficiente y mezclada de las partículas. En este respecto, velocidades de rotación típicas durante un proceso de criodesecación incluyen, pero no se limitan a, entre aproximadamente 0.5-10 rotaciones por
10 minuto (rpm), de preferencia entre 1 - 8 rpm, mientras la velocidad rotacional durante una carga en una modalidad puede establecerse en aproximadamente 0.5 rpm.

Como ejemplo adicional, una función de control se relaciona al mantener la superficie de producto elevada al
15 evitar la aglomeración de partículas durante la carga, que a su vez puede lograrse, por ejemplo, al mantener el tambor 104 en rotación (lenta) durante la carga. Controlar las condiciones de proceso de acuerdo con la función 124 también se contempla para soportar adicionalmente la desecación
20 eficiente. Por lo tanto algunas medidas pueden asignarse de manera arbitraria a una u otra de las tareas 124 y 130; esto puede relacionarse, por ejemplo, con la aplicación de calor al volumen 126 de tambor.

Se observará que cualquier función relacionada
25 proporciona condiciones cerradas al volumen 112 de proceso,

tal como proteger la esterilidad de las partículas P se asigne de preferencia a la cámara 102 con la función 116. Tales asignaciones permiten que el tambor 104 se diseñe para encontrarse en comunicación abierta con la cámara 102 con las
5 ventajas correspondientes discutidas en la presente.

Las secciones 106 y 108 de transferencia tienen tareas 132 y 134 asignadas, respectivamente, para proporcionar una transferencia de partículas dentro y fuera del volumen 112 de proceso bajo condiciones cerradas, es
10 decir, bajo protección de esterilidad y/o contención. Las tareas 132 y 134 pueden comprender funciones similares a las que se han descrito con respecto a la tarea 116 de la cámara 102 de vacío. Por ejemplo, las secciones 106 y 108 de transferencia pueden diseñarse para proporcionar una
15 separación hermética entre el interior 107 y 109 de las secciones 106 y 108 y un ambiente tal como el ambiente 118 para proteger la esterilidad y/o contención. Los interiores 107 y 109 además pueden adaptarse entonces para las tareas 136 y 138 para transportar el producto y guiar el flujo de
20 producto dentro/fuera del volumen 112 de proceso. La disposición de la condición cerrada para una operación separada del criodesecador 100 también puede pertenecer a tareas 132 y 134, las cuales pueden implementarse por uno o más medios de sellado adaptados para establecer de manera
25 controlada un cierre hermético de interiores 107 y 109 de las

secciones 106 y 108 de transferencia, que resultan en un corte de flujo de producto y además evita que cualquier transferencia de material dentro o fuera de volumen 112 de proceso a lo largo de los interiores 107 y 109.

5 Las secciones 106 y 108 de transferencia
opcionalmente pueden asignarse además a una tarea 140 y/o 142
para aplicar condiciones "de proceso" adecuadas a interiores
107 y 109 de las secciones 106 y 108. Por ejemplo, de acuerdo
con la tarea 140, la sección 106 de transferencia puede
10 adaptarse para controlar una temperatura en el interior 107
mediante medios de enfriamiento adecuados. Para la sección
108 de transferencia, un mecanismo de enfriamiento activo
puede ya no requerirse de manera que la tarea 142 puede no
comprender funciones de control de temperatura. Con respecto
15 a un proceso de limpieza/esterilización, las tareas 140 y 142
pueden comprender aplicar un medio de limpieza/esterilización
a los interiores 107 y 109 mediante tubería adecuada y puntos
de acceso de medio de limpieza/esterilización. Funciones de
control similares también pueden incluirse en las funciones
20 114 y 124 para la cámara y el tambor, respectivamente, que
induce al criodesecador 100 se habilite para CiP/SiP.

Se entenderá generalmente que parte o todas, por
ejemplo, las tareas 114, 124, 140 y 142 pueden realizarse al
ejecutar esquemas de control predefinidos, procedimientos o
25 programas que especifican secuencias puntuales para conducir

parámetros de control relevantes, por lo que se implementa un régimen de proceso deseado específico.

La Figura 2 es una vista lateral de una modalidad 200 de un criodesecador que comprende una cámara 202 de vacío y condensador 204 interconectado por medio de un tubo 206 5 equipado con la válvula 207 para separar de manera controlable la cámara 202 y el condensador 204 entre sí. Una bomba de vacío opcionalmente puede proporcionarse junto con el condensador 204 o el tubo 206. Una sección 208 de 10 transferencia se proporciona para cargar el criodesecador 200 con partículas congeladas. La sección 208 de transferencia puede conectarse o se puede conectar asociada con un dispositivo separado de una línea de proceso y/o un contenedor u otro dispositivo de almacenamiento para 15 almacenar partículas que se procesarán bajo condiciones cerradas.

En varias modalidades, la cámara 202 de vacío y el condensador 204 generalmente tienen forma cilíndrica. Específicamente, la cámara 202 de vacío puede comprender una 20 sección 210 principal cilíndrica terminada con conos 212 y 214, que puede montarse de manera permanente y fija con la sección 210 principal (como se muestra de manera ejemplar para el cono 212), o puede montarse de manera removible, como se muestra de manera ejemplar por medio del cono 214 montado 25 con una pluralidad de sujeciones 216 con pernos para mantener

la sección 210 principal. En algunas de las modalidades, la sección 208 de transferencia se conecta de manera permanente al cono 214 extremo para guiar un flujo de producto dentro de la cámara 202 de vacío bajo condiciones cerradas. Cada una de la sección 210 principal y el cono 214 de la cámara 202 de vacío comprenden una lumbrera 218 y 220, respectivamente, para una descarga de producto desde la cámara 202 de vacío que puede lograrse al menos en parte por gravedad (opcionalmente asistida por uno o más mecanismos de transporte activos).

La Figura 3 ilustra un corte sesgado en corte transversal del criodesecador 200 de la Figura 2 que muestra aspectos relacionados con la cámara 202 de vacío en mayor detalle. Específicamente, la cámara 202 aloja un tambor 302 giratorio, el soporte rotacional del mismo se omite en la Figura 3 para claridad. El tambor 302 de preferencia tiene forma generalmente cilíndrica con una sección 304 principal cilíndrica terminada por conos 306 y 308. El tambor 302 se adapta para recibir pellas congeladas mediante la sección 208 de transferencia.

Una abertura 310 se proporciona en el cono 308. Mediante la abertura 310, el volumen 312 interno del tambor 302 de preferencia se encuentra en comunicación abierta con el volumen 314 externo dentro de la cámara 202 de vacío. Por lo tanto, las condiciones de proceso tales como presión,

temperatura, y/o humedad tienden a igualarse entre los volúmenes 312 y 314; de esta manera, incluso si existen diferencias en las condiciones de proceso entre ambos volúmenes en un proceso en marcha, por ejemplo, debido al calentamiento aplicado solamente dentro o solamente fuera del tambor, los volúmenes 312 y 314 pueden entenderse como formando juntos el volumen 316 de proceso de la cámara 202.

De manera similar, como se ha descrito con referencia a la modalidad 100 de alto nivel de la Figura 1, también en la modalidad 200 del criodesecador ilustrado en las Figuras 2 y 3 la cámara 202 de vacío se le ha asignado la tarea de proporcionar condiciones cerradas para el volumen 316 de proceso confinado dentro de/definido por una pared 318 de la cámara 202, es decir, para proteger la esterilidad y/o proporcionar contención con respecto a un ambiente 320. La pared 318 se implementa como pared herméticamente cerrada con cualquier abertura en la misma siendo sellada herméticamente o que se puede sellar con respecto al ambiente 320. El tubo 206 así como el condensador 204 también se cierran herméticamente.

Además, en algunas modalidades, la cámara 202 de vacío se adapta para proporcionar funciones para lograr condiciones de proceso dentro del volumen 316 de proceso de acuerdo con un régimen de proceso deseado al controlar los parámetros de proceso adecuados. En este respecto, la pared

318 de cámara por ejemplo, puede encontrarse equipada con uno o más medios de enfriamiento/calentamiento, circuitería de sensor para detectar condiciones de proceso dentro del volumen 316 de proceso, medios de limpieza/esterilización, etc. (y/o medios de soporte para soportar uno o más de los medios antes mencionados), como se ilustra por las lumbreras 322 y 323 de conexión para tubería/cableado correspondientes. La pared 318 puede ser de una sola pared, o puede ser de doble pared. Con respecto a controlar las condiciones de presión, una bomba de vacío para evacuar el volumen 316 de proceso a una presión inferior deseada puede ser operable mediante el tubo 206, aunque no obstante también se considera como "equipo" de la cámara 202 de vacío.

Adicional o alternativamente, el medio de calentamiento puede proporcionarse de acuerdo con otras modalidades. Por ejemplo, además de o como alternativa al medio de calentamiento proporcionado para calentar las superficies de pared interior desde la cámara 202 de vacío y/o el tambor 302, un magnetrón puede proporcionarse para la generación de radiación de microondas, la cual entonces se guía por un tubo de guía de ondas en el tambor 302. El tubo puede recorrer una pared de cámara de vacío y el volumen 316 de proceso para entrar en, por ejemplo, la abertura 310 del tambor 302. De acuerdo con algunas modalidades, el tambor se puede calentar y/o las paredes de la cámara de vacío pueden

omitirse si se encuentra disponible un calentamiento por microondas.

En una modalidad preferida, la sección 208 de transferencia tiene dobles paredes con la pared 324 exterior proporcionando condiciones cerradas si se desea dentro de un volumen 326 interior. La pared 324 exterior puede conectarse de manera permanente con la pared 318 de la cámara 202 de vacío en un aspecto que contribuye a proporcionar condiciones cerradas. La pared 328 interior forma un túnel de carga que se extiende a través del volumen 326 interior y en el volumen 316 de proceso de la cámara 202 de vacío. Ya que condiciones cerradas se proporcionan por medio de la pared 324 exterior un producto estéril puede transportarse mediante el túnel 328 de carga hacia la cámara 202.

Más específicamente, en ciertas modalidades el túnel 328 de carga que se proyecta en el tambor 302 que por lo tanto se carga directamente mediante el túnel 328. El cono 308 y la abertura 310 se adaptan de preferencia de manera que una carga deseada de partículas puede recibirse y transportarse en el tambor 302 giratorio. Adaptaciones adicionales del tambor 302 para transportar partículas pueden comprender controlar una inclinación de tambor 302 y pueden comprender medidas adicionales como se conoce por la persona con experiencia en el campo. La abertura 310 puede diseñarse de manera que el túnel 328 de carga puede extenderse en el

tambor 302 sin ningún acoplamiento con el mismo. Aunque la presente invención no se pretende para limitarse a ningún mecanismo particular, se contempla que un acoplamiento (por ejemplo, de sellado) del túnel 328 estacionario con el cono 310 giratorio se requiere, ya que no es el tambor 302, sino la cámara 202 la que controla las condiciones de proceso para la porción 312 interna de tambor del volumen 316 de proceso; por consiguiente, un acoplamiento de sellado para proporcionar condiciones cerradas se requiere sólo entre la sección 208 de transferencia (de manera más precisa, su pared 324 exterior) y la cámara 202 de vacío estacionaria, que simplifica y/o proporciona más flexibilidad al diseño de criodesecador 200.

Ya que el tambor 302 se contiene dentro del volumen 316 de proceso, puede adaptarse de manera flexible para ayudar a proporcionar condiciones de proceso deseadas dentro del volumen 316 de proceso. El medio de enfriamiento y/o calentamiento adicional por ejemplo puede proporcionarse de manera opcional junto con la pared 330 de tambor.

La Figura 4 ilustra secciones de la pared 318 de la cámara 202 de vacío así como la pared 330 del tambor 302. En la modalidad ilustrada con la Figura 4, la pared 318 de cámara de vacío es una doble pared que comprende la pared 402 exterior y la pared 404 interior con la superficie 406 de pared interior confrontando el volumen 316 de proceso. La

superficie 406 de pared interior de preferencia se puede controlar por temperatura mediante uno o más medios de enfriamiento y calentamiento. Específicamente, una circuitería 408 de enfriamiento se proporciona la cual se muestra en la Figura 4 como comprendiendo un sistema 410 de tubo que se extiende a través de al menos parte del volumen 403 interno dentro de la doble pared 318. El sistema 410 de tubo se conecta entre una entrada 412 de medio de enfriamiento y una salida 414 de medio de enfriamiento. La tubería 410 puede entrar y salir de la doble pared 318 mediante una de las lumbreras 322 ya ilustradas en la Figura 3. La tubería 410 puede conectarse de manera externa con equipo adicional tal como un depósito de medio de enfriamiento, bombas, válvulas y circuitería de control para enfriar el volumen 316 de proceso según se requiera para un régimen de proceso descrito. En particular, la circuitería de control y/o la circuitería 408 de enfriamiento pueden adaptarse para un enfriamiento de la superficie 406 de pared interior durante una carga del tambor 302 con partículas.

En la modalidad ilustrada en la Figura 4, la doble pared 318 además se encuentra equipada con circuitería 416 de calentamiento ejemplar implementada por una o más bobinas 418 de calentamiento con circuitería 420 de suministro de energía correspondiente. El suministro de energía opcionalmente puede controlarse por la circuitería de control para calentar el

volumen 316 y 314 de proceso como se requiera para un régimen de proceso prescrito. Por ejemplo, la circuitería de control y/o ola circuitería 416 de calentamiento puede adaptarse para calentar la superficie 406 de pared interior durante un
5 proceso de criodesecación, un proceso de limpieza y/o un proceso de esterilización.

La circuitería de control antes mencionada puede comprender circuitería 422 que incluye equipo 424 de sensor dispuesto en la pared 404 interior para detectar condiciones
10 de proceso dentro del volumen 316 y 314 de proceso y conectada mediante los conductos 426 a los componentes de control remoto de la circuitería de control de proceso. El equipo 424 de sensor puede incluir, por ejemplo, elementos de sensor para detectar condiciones tales como presión,
15 temperatura, y/o humedad y similares.

En modalidades preferidas, el equipo 428 de esterilización se proporciona incluyendo la tubería 429 dentro de la pared 318 (típicamente, para equipo separado de limpieza y esterilización puede proporcionarse, sin embargo
20 sólo un sistema se ilustra en la Figura 4). La tubería 429 de esterilización proporciona suministro de medio de esterilización para puntos 430 de acceso de medios de esterilización, en donde por ejemplo, puede utilizarse vapor como medio de esterilización. El punto 430 de acceso puede
25 implementarse como cabeza 432 de varias toberas con una

pluralidad de toberas en donde algunas de las toberas 434 pueden dirigirse hacia la superficie 406 de pared interior para la esterilización de la misma y otras toberas 436 pueden dirigirse hacia una superficie 438 exterior de la pared 330 del tambor 304 para esterilización de la misma. Un sistema para proporcionar un medio de limpieza al interior del espacio 316 y 314 de proceso puede implementarse de manera similar como se describe aquí para el equipo 428 de esterilización.

10 Regresando al tambor 304, la pared 330 del mismo también puede implementarse como doble pared con la superficie 438 exterior de la pared 440 exterior de la misma dirigida hacia la superficie 406 de pared interior de la pared 404 interior de la cámara 202 de vacío, mientras la
15 pared 442 interior, de manera más precisa la superficie 444 de pared interior de la misma, define el volumen 312 interno al tambor 304, que no obstante es parte del volumen 316 de proceso común.

 En modalidades adicionales, el tambor 302 puede
20 comprender adicionalmente una superficie 444 de pared interior de temperatura controlable como se especifica en lo siguiente. La doble pared 330 puede contener equipo 446 de calentamiento mostrado como implementado por las bobinas 448 de calentamiento y el suministro 450 de energía
25 correspondiente en la Figura 4, que puede adaptarse para

calentamiento (por ejemplo, adicional) de la superficie 444 de pared interior durante un proceso de criodesecación, proceso de limpieza, y/o proceso de esterilización. Además, la doble pared 330 contiene equipo 452 de enfriamiento que
5 incluye tubería 454 para guiar un medio de enfriamiento a lo largo de al menos porciones del interior 441 de la doble pared 312 de tambor. El equipo 452 de enfriamiento puede adaptarse para un enfriamiento (adicional) de la superficie 444 de pared interior que confronta hacia el volumen 312
10 interior del tambor 302 durante la carga del tambor 302 con partículas.

Un medio de enfriamiento empleado en el sistema 408 para enfriar la superficie 406 de pared interior del alojamiento/cámara 202 de vacío, por ejemplo, puede
15 comprender, pero no se limita a, nitrógeno (N₂) o una mezcla de nitrógeno/aire, o una mezcla de salmuera/aceite de silicona. Además o alternativamente al equipo 416 de calentamiento ilustrado en la Figura 4, por ejemplo, las bobinas de calentamiento como se conocen comúnmente en el
20 campo pueden emplearse para calentamiento. En una modalidad, la temperatura de superficie de pared interior de un alojamiento/cámara de vacío se puede controlar dentro de un margen de aproximadamente -60°C a + 125°C. Un control de temperatura asociado con el tambor 302 puede proporcionarse
25 de manera similar como se discute en lo anterior para la

cámara 202 de alojamiento/vacío. Adicional o
alternativamente, la utilización de un enfriamiento gaseoso
y/o medio de calentamiento es posible dentro de la
experiencia de la técnica. Medios de calentamiento eléctrico
5 pueden aplicarse dentro de las dobles paredes 318 y/o 330 de
la cámara 202 de alojamiento/vacío y/o el tambor 302
adicional o alternativamente puede comprender láminas que
permiten la disposición uniforme del calor así como otros
dispositivos de funcionamiento similar y/o materiales.

10 La circuitería de control para controlar la
operación del criodesecador 200 puede comprender el equipo
456 de sensor dispuesto en la pared 442 interior para
detectar condiciones de proceso dentro del volumen 312 de
tambor interior, en donde el equipo 456 comprende elementos
15 458 de sensor conectados mediante los conductos 460 de sensor
a los componentes de control central de la circuitería de
control. Sondas de temperatura opcionalmente pueden
proporcionarse dentro del tambor en proximidad al producto
que se seca y por ejemplo pueden proporcionarse en la sección
20 304 principal del tambor 302, y/o en los conos 306 y 308 de
terminación.

En modalidades preferidas, la doble pared 330
además contiene equipo de limpieza/esterilización mencionado
generalmente con el número 461. Una pluralidad de puntos 462
25 de acceso de medios de limpieza y/o esterilización puede

proporcionar un medio de limpieza/esterilización tal como vapor a los volúmenes 316 y 314 de proceso. El punto 462 de acceso puede implementarse como una cabeza 464 de varias toberas que comprende toberas 466 dirigidas hacia la superficie 438 de pared exterior y que comprende las toberas 468 dirigidas hacia la superficie 406 de pared interior de la pared 318 de la cámara 202 de vacío para limpieza/esterilización de la misma. Además, el equipo 461 de esterilización también comprende de preferencia las cabezas 470 de varias toberas dirigidas hacia el volumen 312 y 316 interior en el tambor 302 para limpieza/esterilización de la superficie 444 de pared interior de la doble pared 330 de tambor. Uno o más medios de limpieza/esterilización pueden transportarse en cualquier caso en los puntos 462 y 470 de acceso mediante la tubería 472. Se observa que las toberas 436 del sistema 428 de esterilización asociadas con la pared 318 de la cámara 202 de vacío por un lado, y las toberas 468 del sistema 460 de esterilización asociado con la pared 330 del tambor 302 implementa un aspecto específico de un sistema para SiP para un criodesecador que comprende una cámara de alojamiento que aloja un tambor giratorio.

Se observa generalmente que el tambor 302 comprende porciones de una sola pared y porciones de doble pared. Por ejemplo, el tambor 302 puede comprender conos 306 y 308 de una sola pared (Véase, por ejemplo, Figura 3) y puede

comprender una sección 304 principal de doble pared.

La Figura 5 ilustra una modalidad 500 ejemplar de una línea de proceso que incluye un criodesecador 502 que comprende un tambor 504 giratorio alojado en una cámara 506 de vacío. Varias propiedades del criodesecador 506 pueden ser similares a aquellas del criodesecador 200 ilustrado en las Figuras 2 y 3. Sin embargo, en la Figura 5, las secciones 508 y 510 de transferencia se ilustran conectando el criodesecador 502 a los dispositivos 512 y 514 de proceso de la línea 500.

En una modalidad preferida, el volumen 516 interno del tambor 504 se encuentra en comunicación mediante la abertura 518 con el volumen 520 externo confinado dentro de las dobles paredes 522 de la cámara 506 de vacío, el volumen interno 516 y el volumen externo 520 forman el volumen 524 de proceso del criodesecador 502. La pared 522 que confina todo el volumen 524 de proceso se sella herméticamente y por lo tanto se habilita para proporcionar el procesamiento bajo condiciones cerradas, es decir, protección de esterilidad y/o contención con respecto a un ambiente 526 del criodesecador 500.

La sección 508 de transferencia se proporciona para guiar un flujo de producto desde la cámara 512 de aspersión hasta el criodesecador 502, en donde la cámara 512 de aspersión es solo una modalidad ejemplar de un generador de

partículas y sólo se representa esquemáticamente en la Figura 5. La cámara 512 de aspersión puede representarse como cualquier tipo de dispositivo de aspersión y/o granulación conocido en el campo que incluye, por ejemplo, una cámara de aspersión/granulación, y/o una torre, y/o un túnel de enfriamiento/congelación, y similares.

La sección 508 de transferencia de preferencia comprende la doble pared 528 con la pared 530 exterior y la pared 532 interior. Para guiar el flujo de producto desde la cámara 512 de aspersión hasta el criodesecador 502 (similar a la tarea 136 de la Figura 1), la pared 532 interior de la doble pared 528 de la sección 506 de transferencia forma un túnel de carga que se extiende en el tambor 504 sin acoplamiento con el mismo. La pared 530 exterior de la doble pared 528 se adapta para proporcionar condiciones cerradas (Véase tarea 132).

Para lograr las condiciones cerradas de extremo a extremo para la producción de partículas criodesecadas en la línea 500 de proceso, entre otras características la pared 530 exterior de preferencia en una conexión de montaje herméticamente cerrada a la cámara 512 de aspersión y al criodesecador 502. Específicamente, la pared 530 exterior de la doble pared 528 se monta con la pared 534 exterior de la doble pared 522 de la cámara 506 de vacío, el montaje contribuye al cierre hermético de los volúmenes internos, es

decir, el volumen 524 de proceso y el volumen 536 de transferencia dentro de la sección 508 de transferencia. Además de conectarse para proporcionar un cierre total para toda la línea 500 de proceso, se observará que un
5 criodesecador 500, la sección 508 de transferencia, y los dispositivos 512, 514 adicionales/secciones 510 de transferencia de la línea 500 de proceso cada uno se adaptan por separado para una operación bajo condiciones cerradas, por ejemplo, al proporcionar la cámara 506 de vacío cerrada
10 herméticamente en caso del criodesecador 500, o al proporcionar la pared 530 exterior herméticamente cerrada en caso de la sección 506 de transferencia. Las condiciones cerradas de extremo a extremo para la línea 500 de proceso se logran sin aisladores adicionales.

15 Como se ilustra en la Figura 5, la sección 508 de transferencia se adapta para una transferencia por gravedad de partículas congeladas desde la cámara 512 de aspersión hasta el criodesecador 500. Aunque no se muestra en detalle en la Figura 5, la doble pared 528 de la sección 508 de
20 transferencia puede adaptarse para proporcionar condiciones de proceso deseadas en el volumen 536 de transferencia (Véase tarea 106 en la Figura 1). Por ejemplo, la pared 532 interior puede comprender una superficie 538 de pared interior con temperatura controlable. Específicamente, y de manera similar
25 a lo que se ha descrito de manera ejemplar en lo anterior

para las dobles paredes 318 y 330 de la cámara 202 de vacío y el tambor 302 giratorio, respectivamente, en la Figura 4, la doble pared 528 puede contener equipo de enfriamiento para enfriar la superficie 538 de pared interior durante al menos una transferencia de producto desde la cámara 512 de aspersión mediante la sección 508 de transferencia hasta el criodesecador 500, y/o puede comprender equipo de calentamiento para calentar la superficie 538 de pared interior durante al menos una limpieza y/o esterilización de la sección 508 de transferencia. El enfriamiento y/o calentamiento correspondientes también pueden aplicarse para acortar las escalas de tiempo para una adaptación de la sección 508 de transferencia a las condiciones de proceso deseadas, es decir, reducir los tiempos de enfriamiento o calentamiento requeridos para limitar la tensión mecánica en una transición entre los procesos, por ejemplo, en una transición desde un proceso de producción hasta un proceso de limpieza/esterilización o vice versa. De manera similar como se ilustra en la Figura 4, la sección 508 de transferencia también puede adaptarse para CiP/SiP.

En algunas modalidades, la sección 508 de transferencia comprende la válvula 540 para separar de manera configurable y sellada el criodesecador 502 de la cámara 512 de aspersión. En un estado cerrado, la válvula 540 puede proporcionar condiciones cerradas a ambos dispositivos 502 y

512 conectados en la sección 508 de transferencia, es decir, la sección 542 de entrada y la sección 543 de salida que se proyecta en el tambor 504 se cierran herméticamente entre sí y por lo tanto forman un tubo oculto cerrado a partir de la
5 perspectiva de cada uno de un volumen de proceso dentro de la cámara 512 de aspersión y el volumen 524 de proceso del criodesecador 502, respectivamente.

La sección 510 de transferencia conecta al criodesecador 502 con la sección 514 de descarga
10 subsiguiente. Brevemente, la sección 510 de transferencia se observa que comparte varios aspectos estructurales, funcionales y de diseño como se ven la sección 108 de transferencia de la Figura 1. La sección 510 de transferencia comprende una doble pared 544 con la pared 546 exterior
15 montada de manera permanente y mecánica a la cámara 506 de vacío en el primer lado y la sección 514 de descarga en el otro lado para proporcionar una conexión cerrada entre las mismas con respecto a proteger esterilidad y/o proporcionar contención. La pared 548 interior forma un tubo dentro del
20 cual se guían las partículas criodesecadas desde el volumen 524 y 520 de proceso del criodesecador 502 hasta el volumen 550 de proceso proporcionado por la sección 514 de descarga.

Para descargar partículas desde el criodesecador 502 después de una finalización de un proceso de
25 criodesecación, las partículas criodesecadas pueden

descargarse en el tambor 504 de acuerdo con una o más diversas técnicas en el campo. Por ejemplo, con o sin la rotación saliente, el tambor 504 puede inclinarse al controlar de manera correspondiente los pilotes 552 de
5 soporte. Los medios 554 de guía de descarga esquemáticamente indicados se proporcionan para guiar las partículas criodesecadas desde la abertura 518 del tambor 504 mediante el volumen 520 de proceso de la cámara 504 de vacío hasta la sección 510 de transferencia. El medio 554 de guía y/o la
10 pared 548 interior de la sección 510 de transferencia puede comprender un tubo que se extiende hacia el volumen 520 de proceso, opcionalmente con una canaleta y/o tolva de alimentación/salida. En un ejemplo, el medio de guía puede comprender una estructura continua que forma un tubo en una
15 sección cerca de la abertura 518 del tambor 504 y forma una canaleta abierta o canal en una sección cerca de la abertura 555 para guiar las partículas hacia la sección 510 de transferencia.

La sección 510 de transferencia, en particular la
20 pared interior/tubo 548, se adapta para transferencia por gravedad de las partículas a la sección 514 de descarga. La sección 510 de transferencia también comprende una válvula 560 para separar de manera configurable los volúmenes 524 y 550 de proceso entre sí.

25 Una o ambas de la sección 514 de descarga y la

sección 510 de transferencia pueden comprender medios 556 de guía para guiar el flujo de producto hacia los recipientes 558 tal como los frascos, Contenedores de Depósito Intermedios ("IBC"), etc., bajo condiciones cerradas. La 5 sección 514 de descarga además puede adaptarse para proporcionar condiciones cerradas al producto para procesos tales como llenado.

En algunas modalidades, la sección 510 de transferencia no se adapta para enfriar el volumen 562 de 10 transferencia interior, ya que el enfriamiento de las partículas criodesecadas puede no ser necesario. Sin embargo, como se ha discutido para la sección 508 de transferencia, el calentamiento y opcionalmente también el equipo de enfriamiento pueden proporcionarse no obstante para acortar 15 los lapsos de tiempo requeridos para una adaptación de temperatura entre diferentes procesos. Toda la línea 500 de proceso puede adaptarse para CiP/SiP, como se ilustra, por la incorporación de uno o más puntos 564 de acceso de medio de limpieza/esterilización.

20 La Figura 6 es una vista en corte de una modalidad 600 adicional de un criodesecador de acuerdo con la invención. En estas modalidades, el criodesecador 600 comprende la cámara 602 de vacío que aloja un tambor 604 giratorio, en donde la construcción y funcionalidades de 25 estos componentes en muchos aspectos serán similares a

aquellas previamente descritas en otras modalidades en la presente. En contraste a la modalidad 502 ilustrada en la Figura 5, el criodesecador 600 se adapta para una descarga directa del producto, es decir, el llenado de producto en los
5 recipientes 606 puede realizarse bajo condiciones cerradas dentro del volumen 603 de proceso dentro de la cámara 602 de vacío, de manera que el flujo 607 de producto a granel continúa a través del volumen 603 de proceso y termina en los recipientes 606.

10 En ciertas modalidades, el sistema 608 de doble compuerta de cámara de esterilización puede cargarse con una o más IBC 606 mediante compuerta 610 sellable. La cámara 608 opcionalmente comprende una compuerta 612 sellable adicional la cual cuando se abre permite la transferencia de IBC entre
15 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. Después de la esterilización de los IBC 606, la compuerta 612
20 se abre y los IBC 606 se mueven dentro de la cámara 602 de vacío por medio de un sistema 618 de tracción. Cuando se cierra, la compuerta 612 se configura para preservar la esterilidad y/o contención para el volumen 603 de proceso proporcionado por la cámara 602 de vacío.

25 En algunas modalidades, el tambor 604 giratorio se

puede inclinar y/o puede equiparse con una abertura 620
periférica esquemáticamente indicada, que se puede controlar
para abrir una descarga de un lote de producto después de la
dsecación. El sistema 618 de tracción entonces puede mover
5 los IBC 606 llenos nuevamente en la cámara 608 para el
sellado estéril adecuado de los IBC 606 antes de la descarga
de la cámara 608. El sellado adecuado del IBC 606 lleno
alternativamente también puede realizarse en la cámara 602 de
vacío.

10 Modalidades adicionales también proporcionan uno o
más medios para esterilizar los IBC 606 dentro de la cámara
602 de vacío, la cual entonces puede, por ejemplo,
esterilizarse antes del inicio de una partida de producción y
cuando se establece en condiciones estériles dentro del
15 volumen 603 de proceso. Tal configuración puede ser ventajosa
en caso de recipientes requeridos para recibir una partida de
producción completa que puede almacenarse totalmente en la
cámara de vacío antes de iniciar la partida, es decir, antes
de establecer las condiciones cerradas. Esto puede requerir
20 que uno o más medios se proporcionen dentro del volumen de
proceso establecido por la cámara 602 de vacío para sellar
los recipientes después de llenarse bajo condiciones cerradas
continuas, por ejemplo, dentro del volumen de proceso. Aunque
esto puede llegar al costo de complejidad agregada para el
25 criodesecador, uno, por otro lado, puede con una instalación

de descarga directa ahorrar dispositivos adicionales y/o guardar uno o más aisladores para descarga y llenado. Ventajas generales de utilizar el volumen de proceso proporcionado por la cámara de alojamiento (cámara de vacío) para descarga directa/llenado, se basa entre la cámara se adapta para controlar las condiciones de proceso deseadas de cualquier manera.

En aún otra modalidad, la línea de proceso comprende una instalación de acoplamiento dispuesta en el alojamiento/cámara de vacío para los recipientes finales. Por ejemplo, tal instalación de acoplamiento se implementa como sección de transferencia modificada tal como aquella 508 y 510 ilustradas en la Figura 5. Los recipientes se acoplan directamente en un tubo de descarga que se proyecta dentro y/o fuera de la cámara de alojamiento (cámara de vacío). En este respecto, solo la esterilidad del interior de los recipientes necesita asegurarse para garantizar el llenado. La esterilidad necesita mantenerse mientras los recipientes se encuentran en el estado acoplado, es decir, de acoplamiento a desacoplamiento/sellando los recipientes).

Con respecto a la limpieza/esterilización de un criodesecador de acuerdo con la invención, y en este respecto con referencia nuevamente a la Figura 2, el criodesecador 200 ilustrado en la presente se dispone en el bastidor 222 mediante las estructuras 224 de soporte. El bastidor 222

proporciona un ángulo 226 de inclinación del criodesecador 200 con respecto a una orientación horizontal. Una inclinación sin desvanecimiento de la cámara 202 y/o el condensador 204 por ejemplo puede utilizarse para implementar un procedimiento de auto-drenaje con respecto a los procesos de limpieza y/o esterilización. En una modalidad preferida, uno o más medios de limpieza y/o medios de esterilización o condensados introducidos en la cámara 202 de vacío pueden drenarse mediante el tubo 206 de conexión al condensador 204, donde cualquier drenaje puede dejar el criodesecador 200 mediante la lumbrera 228. En aún otras modalidades, el condensador se monta horizontalmente (lo cual podría significar que el condensador no es de auto-drenaje), mientras sólo la cámara de vacío puede montarse con una inclinación permanente o temporal/ajustable.

En otras modalidades, en lugar de drenar el tubo 206, la cámara 202 de vacío adicional o alternativamente, comprende una lumbrera de drenaje. Como el requisito de drenaje puede liberarse, el tubo 206 podría diseñarse de manera más flexible.

El ángulo 226 de inclinación de preferencia se dispone de manera permanente o temporal u opcionalmente el bastidor 222 puede adaptarse para movimiento a través de un margen de inclinación 226 ajustables, por ejemplo entre 0° - 45°. Una inclinación 226 temporal/ajustable puede ser

preferible en algunas modalidades con respecto a la descarga de producto mediante las lumbreras 220 ó 218. En el caso de una inclinación alterable o ajustable, las conexiones a otros dispositivos tales como la sección 208 de transferencia, aunque potencialmente también el tubo 206 por sí mismos son flexibles o se configuran de manera que también son adecuadamente alterables/ajustables.

Como se muestra en la Figura 3, el tambor 302 también puede disponerse de manera similar con respecto a una línea 332 horizontal, con un ángulo 334 de inclinación no desvanecido, de esta manera permitiendo el volumen 312 interno del tambor 302 implementarse como de auto-drenaje con respecto a los medios de limpieza y/o esterilización, los condensados de esterilización, etc. El tambor 302 se configura de manera que los restos de un proceso de limpieza/esterilización tal como líquidos y condensados permitan que el tambor 302 entre en la cámara 202. Los restos entonces pueden dejar la cámara 202 de vacío mediante el tubo 206, como se describe en lo anterior. Como se ilustra en la Figura 3, la inclinación 330 del tambor 304 y la inclinación 226 de la cámara 202 de vacío pueden seleccionarse para oponerse general y mutuamente entre sí, es decir, el tambor y la cámara se inclinan en direcciones opuestas. Esto se contempla para proporcionar mayor flexibilidad de diseño que incluye particularmente diseños de criodesecador compacto. El

tambor 302 puede inclinarse de manera permanente por cualquier ángulo 330 de inclinación determinado, o la inclinación 330 puede ser ajustable, de manera que, por ejemplo, el tambor 302 se alinea horizontalmente durante la
5 criodesecación y sólo se inclina selectivamente, por ejemplo, para un drenaje del resto de limpieza/esterilización. Generalmente, la presente invención proporciona conceptos de diseño flexibles con respecto a capacidades de auto-drenaje del criodesecador. Este aspecto de la invención se contempla
10 para ser un aspecto importante para implementar conceptos de CiP/SiP.

La Figura 7 ilustra con el diagrama 700 de flujo, una modalidad 770 ejemplar de una operación del criodesecador 200 de las Figuras 2 y 3. Generalmente, la operación del
15 criodesecador 200 se relaciona con un proceso para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas (Véase Figura 7, 702).

En la etapa 704, la limpieza y/o esterilización de al menos el criodesecador 200 se realiza. En particular, esto
20 puede incluir limpieza y/o esterilización de toda la superficie 406 de pared interior (Figura 4) de la cámara 202 de vacío que confina el volumen 316 de proceso (Véase Figura 3) y de un tambor 302 con superficie 438 de pared exterior y la superficie 444 de pared interior (Figura 4). Para preparar
25 una partida de producción subsiguiente, por ejemplo, para

mantener la esterilidad después de la esterilización, normalmente cualquier limpieza y/o esterilización se realiza de preferencia bajo condiciones cerradas de la cámara 202 de vacío. Generalmente, como uno de los aspectos relacionados con la disposición de cierre hermético o "condiciones cerradas" para un volumen de proceso y/o el producto procesado en el mismo, tal cierre hermético incluye sellado de cualesquier aberturas en las paredes que confinan el volumen de proceso. Estas aberturas pueden incluir lumbreras, orificios de perforación, etc., que se proporcionan para uno o más de al menos lo siguiente: toberas, circuitería de sensor tal como, por ejemplo, sondas de temperatura, montajes para elementos de sensor, un soporte de tambor, etc. Las aberturas también incluyen las aberturas proporcionadas para montar secciones de transferencia tal como la sección 208, la cual puede proporcionarse en las paredes interiores de la cámara 202 de vacío, y/o las paredes interiores/exteriores del tambor 302. Se observa que para un concepto de cierre hermético cualquier disposición de energía, medios de enfriamiento/calentamiento, medio de limpieza/esterilización, etc. para el tambor 302 interno también puede considerarse como recorriendo necesariamente y eventualmente las paredes de la cámara 202 de vacío desde el ambiente 320 y disposiciones adecuadas para mantener "condiciones cerradas" deben tomarse en cuenta en los conceptos de diseño.

Con referencia adicional a la etapa 704, la limpieza y/o esterilización puede comprender controlar la temperatura de, por ejemplo, la superficie 406 de pared interior de la cámara 202 de vacío y/o la superficie de pared exterior 438 e interior 444 del tambor 302. Por ejemplo, una o más de las superficies de pared pueden (pre-)calentarse para reducir la tensión mecánica de la misma cuando se aplica vapor para propósitos de esterilización y/o para soportar el proceso de esterilización en sí. Los restos de cualquier proceso de limpieza/esterilización pueden eliminarse basándose en una capacidad de auto-drenaje del tambor y/o la cámara de vacío tal como se ilustra de manera ejemplar en las Figuras 2, 3, o por otros medios adecuados.

En la etapa 706, partículas congeladas se cargan en el tambor 302 del criodesecador 200. Las partículas pueden recibirse de cualquier generador de partículas adaptado para producir partículas congeladas tales como pellas, gránulos, etc. Una continuidad de las condiciones de cierre hermético como se establece en la etapa 704 de preferencia se asegura en el volumen 316 de proceso del criodesecador 200. Por ejemplo, mantener las condiciones cerradas dentro del volumen 316 de proceso puede determinarse a intervalos de tiempo regulares (por ejemplo, de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, y unidades de intervención de tiempo, que incluyen segundos, minutos, horas y días, etc.). La partida 700 de

producción puede interrumpirse si cualquier violación de las condiciones de cierre (u otras condiciones de proceso o especificaciones) se detecta, incluyendo, pero no limitándose a, operación de apertura no deseada de las válvulas selladas, secciones de transferencia, etc.

En modalidades preferidas, durante la etapa 706 de carga, al menos la porción 312 de volumen de proceso interno al tambor 312 puede controlarse para proporcionar condiciones óptimas para las partículas recibidas en la misma. Por ejemplo, además de mantener las partículas en un estado congelado, en caso de un proceso de carga continua durante un lapso de tiempo de una generación de partículas en un generador de partículas, corriente arriba, uno de los requisitos correspondientes puede comprender evitar una aglomeración de las partículas recibidas antes de la desecación.

Por consiguiente, la etapa 706 de carga puede comprender generalmente un control de temperatura activo del volumen 316 de proceso mediante el enfriamiento de las paredes 318 y 330 de la cámara de vacío y/o el tambor. Por ejemplo, cuando las paredes pueden haberse calentado a altas temperaturas durante la etapa 704 de CiP/SiP, para acortar los tiempos de enfriamiento de los mismos, un enfriamiento activo de las paredes de la cámara de vacío y/o el tambor puede realizarse antes de iniciar la carga de las partículas.

En un ejemplo adicional, el enfriamiento activo puede emplearse para reducir tiempos de enfriamiento después de la esterilización de 6-12 horas (o más) hasta 1 hora (o menos). Un enfriamiento puede continuar para proporcionar una
5 temperatura óptima al menos dentro del volumen 312 interno del tambor 302 para recibir las partículas en el mismo y reducir la aglomeración del mismo.

En algunas modalidades, para proporcionar el enfriamiento deseado, las paredes 318 de la cámara 202 de
10 vacío pueden enfriarse por consiguiente. En este respecto, el tambor 302 puede equiparse con equipo de enfriamiento adicional, y el tambor puede contribuir por sí mismo al enfriamiento. Dependiendo de la cantidad de enfriamiento requerido, los detalles de la configuración del criodesecador
15 y el régimen de control del mismo, el enfriamiento activo puede realizarse alternativamente por (paredes 330 de) el tambor 302, mientras (paredes 318 de) la cámara 202 de vacío permanecen pasivas.

Como medida adicional para proporcionar
20 enfriamiento eficiente de las partículas cargadas y/o para evitar la aglomeración de las mismas, la etapa 706 de carga puede comprender proporcionar una rotación del tambor 302. Por ejemplo, el tambor puede mantenerse en una rotación continua o discontinua, y/o puede hacerse girar
25 constantemente o con velocidades de rotación variadas. De

acuerdo con un ejemplo, el tambor 302 puede hacerse girar continuamente con una velocidad constante la cual generalmente es menor que la velocidad de rotación durante la desecación. Uno o más patrones rotacionales predeterminados para el tambor pueden aplicarse, y/o el tambor puede hacerse girar en respuesta a una determinación de condiciones de proceso tal como una carga de corriente de un tambor, humedad (es decir, contenido de vapor de agua) y temperatura dentro del volumen 312, 314, y 316 de proceso, etc.

10 En la etapa 708, las partículas cargadas en el tambor giratorio se criodesecan. La cámara 202 de vacío se encuentra en carga para proporcionar condiciones cerradas del producto. La protección de esterilidad y/o la disposición de condiciones de contención pueden comprender que la sección 15 208 de transferencia se selle con respecto al generador de partículas corriente arriba. Además, la criodesecación puede comprender que se establezca un vacío que comprende condiciones de baja presión pre-definidas dentro del volumen 314 de proceso de la cámara 202 de vacío mediante la acción 20 de la bomba 207 de vacío y, ya que el tambor 302 que lleva las partículas se encuentra en comunicación abierta, también la porción 312 interna de un tambor del volumen 316 de proceso. En modalidades preferidas, el vapor de agua que se evapora en las partículas debido a la sublimación se extrae 25 de las porciones 312 y 314 de volumen de proceso en

comunicación debido a la acción del condensador 204 y la bomba 207 de vacío.

Para establecer y/o mantener las condiciones de proceso deseadas durante la desecación, además del
5 condensador 204 que extrae el vapor de agua, la bomba de vacío mantiene la presión a un nivel de vacío deseado, etc., también el equipo de calentamiento proporcionado, por ejemplo, dentro de las paredes 318 de la cámara 202 de vacío y/o las paredes 330 del tambor 302 pueden controlarse para
10 calentar de manera activa el volumen 316 de proceso que incluyen las partículas que se desecaran para lograr temperaturas a un nivel deseado. Dependiendo de los detalles tal como la carga del tambor 302, la intensidad del proceso de sublimación en marcha, etc., puede ser suficiente que, por
15 ejemplo, sólo las paredes 330 del tambor 304 se calienten, por ejemplo, sólo una superficie 444 interior del mismo. En una modalidad alternativa, el tambor no se encuentra equipado con medios de calentamiento para limitar una complejidad del diseño del tambor; en este caso, solamente la cámara de
20 vacío, por ejemplo, una superficie de pared interior de la misma, puede operarse para calentar el volumen de proceso confinado durante la liofilización (y/o aún otros mecanismos de calentamiento, tal como un calentamiento por microondas, puede proporcionarse). Tal configuración es posible como
25 porciones 312 y 314 de volumen de proceso interna y

externamente al tambor 302 de transporte de partículas que se encuentra en comunicación entre sí. Sin embargo, un calentamiento realizado por el tambor para algunas modalidades puede ser más eficiente para lograr una
5 temperatura deseada para las partículas que se criodesecarán.

Durante la criodesecación, el tambor 304 puede hacerse girar opcionalmente para maximizar la superficie de producto disponible para la relación directa de vapor de agua en el volumen 312 de proceso. Para los patrones de rotación
10 que se aplican durante la desecación, consideraciones básicamente similares tienen que realizarse como se discute en lo anterior para la etapa de carga. Sin embargo, una velocidad de rotación puede en algunas modalidades mantenerse a una mayor velocidad que la etapa de carga. En un ejemplo,
15 el tambor se mantiene en una velocidad continua y constante de rotación durante la criodesecación. En una modalidad, el criodesecador se proporciona con un tambor giratorio de velocidad variable de acuerdo con las adaptaciones de una unidad de transmisión para el tambor y/o procedimiento de
20 control del mismo, en donde al menos dos diferentes modos de rotación se proporcionan, particularmente un primer modo de rotación (por ejemplo, continuo, lenta) que se aplica durante una carga de partículas, y un segundo modo de rotación (continuo, más rápido) que se aplica durante la
25 criodesecación de las partículas. En aún otras modalidades,

el tambor y/o control del mismo se adapta proporcionar movimientos de rotación discontinuos (de inicio y parado) o de varias velocidades.

En otra modalidad, la velocidad de rotación se controla de acuerdo con, por ejemplo, el estado actual del proceso de liofilización. Por ejemplo, al cambiar la velocidad de rotación del tambor, la superficie de producto disponible para evaporación directa puede incrementarse o disminuirse, lo cual a su vez se contempla para influenciar las condiciones de proceso tal como humedad y temperatura en el volumen de proceso. Como resultado, la velocidad de rotación resulta ser un parámetro de proceso que se encuentra opcionalmente disponible para controlar un proceso de liofilización.

En la etapa 710, la criodesecación de las partículas se termina, por ejemplo, ya que se ha detectado que la humedad de las partículas ha disminuido a un nivel deseado. Durante una descarga de las partículas del criodesecador, la cámara 202 de vacío continúa siendo responsable de mantener las condiciones cerradas para el producto, ya sea hasta que haya transportado todo el producto a granel a una sección/estación de descarga separada (Véase Figura 5) o hasta que se han llenado las partículas directamente a los recipientes finales y estos se sellan dentro de la cámara de vacío o se retiran de la cámara de

vacío mediante una compuerta en una cámara de sellado separada (Véase Figura 6) o aislador.

Un control de temperatura activo puede o no requerirse en la etapa de descarga, ya que las partículas
5 desecadas normalmente no requieren enfriamiento después de la desecación. Sin embargo, después de que se ha completado la descarga, puede aplicarse un calentamiento para coincidir con las condiciones dentro del volumen 316 de proceso de la cámara 202 de vacío con un ambiente antes de, por ejemplo,
10 una remoción de recipientes llenados (y sellados) de la cámara 202 de vacío.

En la etapa 712 el proceso 700 se termina. Esto puede implicar que las condiciones cerradas no necesitan mantenerse más. El calentamiento activo puede realizarse
15 utilizando equipo de calentamiento asociado con la cámara 202 de vacío y/o el tambor 302, por ejemplo, para preparar un proceso de limpieza/esterilización subsiguiente en escalas de tiempo cortas. Como se pretende indicar por la flecha 714, después de una limpieza/esterilización, el criodesecador 200
20 puede implicarse inmediatamente en una siguiente partida de producción. Adicional o alternativamente, las operaciones de mantenimiento tales como comprobación de la circuitería de sensor y otro equipo de control, etc., puede realizarse en este tiempo.

25 De acuerdo con modalidades particulares de la

invención, un criodesecador comprende un alojamiento con un tambor giratorio interno. El alojamiento, implementado por ejemplo, como cámara de vacío, se adapta para proporcionar condiciones cerradas, y por lo tanto el criodesecador puede
5 operarse para producir un producto estéril en un ambiente no estéril. En algunas modalidades, el criodesecador además puede comprender medios de carga y descarga completamente contenidos. Un tubo de carga inclinado puede alcanzar opcionalmente el tambor para cargar continuamente las
10 partículas tales como micropellets durante un proceso de generación de partículas tal como granulación, congelación por aspersión, etc., en el tambor giratorio para mantener el producto ahí en movimiento durante la carga/carga.

Modalidades del criodesecador como se discute en la presente pueden utilizarse de manera benéfica para
15 criodesecación de, por ejemplo, partículas congeladas de libre flujo estériles como material a granel. El uso de un tambor giratorio para recibir las partículas permite tiempos de desecación significativamente reducidos comparados con, por ejemplo, desecadores de bandeja y/o de frascos, ya que
20 con una superficie de producto incrementada, puede acelerarse la transferencia de masa y de calor. La transferencia de calor no necesita llevarse a cabo a través del producto congelado, y las tapas para difusión de vapor de agua son más
25 pequeñas en comparación con, por ejemplo, desecación en

frascos, en donde pueden requerirse tapones. En una adaptación a frascos/tapones específicos que permiten paso de vapor se requiere, por ejemplo, debido a que no se utilizan frascos/tapones. Condiciones de desecación homogéneas para
5 todos los lotes pueden proporcionarse.

Proporcionar superficies de pared con temperatura controlada en particular para enfriamiento se contempla, por ejemplo, para reducir la demanda de medios de enfriamiento estériles tales como nitrógeno líquido estéril o aceite de
10 silicona, con lo cual se contribuye a la economización del criodesecador y/o un proceso que incluye el criodesecador.

El criodesecador puede adaptarse para CiP/SiP, por ejemplo, el alojamiento puede ser esterilizable con vapor. La cámara de alojamiento/vacío y/o el tambor pueden
15 inclinarse/se pueden inclinar para soportar el drenaje de líquidos/condensados y/o la descarga del producto. Para descargar un producto, la cámara de alojamiento/vacío puede comprender elementos de guía/descarga para guiar las partículas después de la descarga del tambor en un recipiente
20 final o mediante una sección de transferencia que incluye un túnel de descarga a una sección de descarga separada.

Modalidades de un criodesecador como se describe en la presente permiten una operación en un ambiente no estéril para fabricar un producto estéril. Esto evita la necesidad de
25 emplear un aislador para lograr condiciones cerradas, que

implican que los criodesecadores de acuerdo con la invención no se limiten con respecto a los tamaños de aislador disponibles. Además las ventajas correspondientes incluyen requisitos analíticos reducidos. Los costos pueden reducirse
5 considerablemente mientras se mantiene la conformidad con los requisitos de GMP, Buena Práctica de Laboratorio ("GLP"), y/o Buena Práctica Clínica ("GCP"), y equivalentes internacionales.

Aunque en modalidades preferidas, los aisladores se
10 requieren para operación cerrada, en modalidades preferidas un criodesecador de acuerdo con la invención claramente constituye un dispositivo de proceso separado bien definido dedicado a la tarea de criodesecar bajo condiciones cerradas, lo cual se observará en contraste con dispositivos altamente
15 integrados específicamente adaptados para implementar múltiples tareas dentro de un dispositivo, por ejemplo, generación de partículas y desecación. Por ejemplo, si se conecta mediante, por ejemplo, secciones de transferencia como se describe en la presente en una línea de proceso, el
20 criodesecador puede adaptarse para operaciones separadas bajo condiciones cerradas, que incluyen al menos uno de criodesecación, limpieza del criodesecador, y esterilización del criodesecador. El criodesecador de acuerdo con la invención de esta manera puede emplearse de manera flexible
25 y/u optimizarse para criodesecación como se desee. Las

optimizaciones pueden relacionarse, por ejemplo, con la disposición y diseño del equipo de enfriamiento y/o calentamiento junto con la cámara de alojamiento/vacío y/o el tambor.

5 El producto que se criodesecará puede basarse en virtualmente cualquier formulación que sea adecuada también para procesos de criodesecación convencionales (por ejemplo, de tipo anaquel), por ejemplo, anticuerpos monoclonales, otros API basados en proteínas (Ingredientes Farmacéuticos
10 Activos), API de AND, sustancias de celda/tejidos, vacunas, API para formas de dosificación sólidas orales tales como API con baja solubilidad/biodisponibilidad, formas de dosificación sólidas orales de rápida dispersión como ODT, tabletas oralmente dispersables, adaptaciones de barras, etc.

15 Modalidades de un criodesecador de acuerdo con la invención pueden emplearse para la generación de partículas estériles, liofilizadas y uniformemente calibradas tales como pellas o micropellas como material a granel. El producto resultante puede fluir libremente, estar libre de polvo y ser
20 homogéneo. Tal producto tiene buenas propiedades de manejo y podría combinarse fácilmente con otros componentes, en donde los componentes pueden ser incompatibles en un estado líquido, o sólo estables por un corto período de tiempo y no adecuados para criodesecación convencional.

25 Aunque la presente invención se ha descrito con

respecto a varias modalidades de la misma, se entenderá que esta descripción es para propósitos ilustrativos solamente.

Esta solicitud reclama la prioridad de la solicitud de patente Europea EP 11 008 058.7-1266, de la cual la
5 materia objeto de las reivindicaciones se enlista a continuación para plenitud:

1. Un criodesecador para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, el criodesecador comprende
 - 10 - un tambor giratorio para recibir partículas congeladas; y
 - una cámara de vacío estacionaria que aloja el tambor giratorio,
 - en donde para la producción de partículas bajo
15 condiciones cerradas
 - la cámara de vacío se adapta para operación cerrada durante el procesamiento de las partículas, y
 - el tambor se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío.
- 20 2. El criodesecador de acuerdo con el punto 1, en donde la cámara de vacío comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.
3. El criodesecador de acuerdo con el punto 2, en donde la cámara de vacío comprende un alojamiento de doble
25 pared.

4. El criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde el tambor comprende una superficie de pared interior de temperatura controlable.

5. El criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde al menos una de la cámara de vacío y el tambor giratorio se disponen para ser de auto-drenaje con respecto a al menos uno de un proceso de limpieza y un proceso de esterilización.

6. El criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde el tambor y la cámara se disponen en inclinaciones mutuamente opuestas.

7. El criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en donde al menos uno de la cámara de vacío y el tambor se adaptan para Limpieza en el Lugar "CiP" y/o Esterilización en el Lugar "SiP", y en particular para SiP basada en vapor.

8. Una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende Un criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes.

9. La línea de proceso de acuerdo con el punto 8, en donde al menos una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el criodesecador, y cada uno del criodesecador y la sección de transferencia se

adaptan por separado para operación cerrada.

10. La línea de proceso de acuerdo con el punto 9, en donde una primera sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde un dispositivo
5 separado para producir partículas congeladas hasta el criodesecador, y la primera sección de transferencia comprende un túnel de carga que se proyecta en el tambor abierto sin acoplamiento con el mismo.

11. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera
10 de los puntos 9 ó 10, en donde una segunda sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto del criodesecador hasta un dispositivo separado para descargar las partículas criodesecadas.

12. La línea de proceso de acuerdo con cualquiera
15 de los puntos 9 a 11, en donde la sección de transferencia comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

13. Un proceso para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas
20 realizado utilizando un criodesecador de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 7, el proceso comprende al menos las siguientes etapas de proceso:

- cargar las partículas congeladas en el tambor del criodesecador;
- 25 - criodesecar las partículas en el tambor giratorio

el cual se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío del criodesecador; y

- descargar las partículas del criodesecador;

5 en donde la cámara de vacío del criodesecador se opera bajo condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.

14. El proceso de acuerdo con el punto 13, comprende una etapa de controlar una temperatura de una pared de al menos una de la cámara de vacío y el tambor.

10 15. El proceso de acuerdo con el punto 13 ó 14, en donde el tambor se hace girar en la etapa de carga con una velocidad de reducción más lenta que en la etapa de desecación.

15

REIVINDICACIONES ORIGINALES

1. Una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, la línea de proceso caracterizada porque comprende un criodesecador para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, el criodesecador comprende un tambor giratorio para recibir las partículas congeladas, y una cámara de vacío estacionaria que aloja el tambor giratorio, en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas

la cámara de vacío se adapta para operación cerrada durante el procesamiento de las partículas;

el tambor se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío; y

al menos una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el criodesecador, el criodesecador y la sección de transferencia se adaptan por separado para la operación cerrada, en donde la sección de transferencia comprende una estructura de doble pared que incluye una pared exterior y una pared interior con una superficie de pared interior con temperatura controlable.

2. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque una primera sección de

transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde un dispositivo separado para producir partículas congeladas hasta el criodesecador, la primera sección de transferencia comprende un túnel de carga que se proyecta en el tambor abierto durante el acoplamiento con el mismo.

3. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque una segunda sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde el criodesecador hasta el dispositivo separado para descargar las partículas criodesecadas.

4. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la cámara de vacío comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

5. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la cámara de vacío comprende un alojamiento de doble pared.

6. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el tambor comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

7. Un proceso para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas realizado utilizando un criodisecador de una línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el proceso caracterizado porque comprende al menos las siguientes

100

etapas de proceso:

cargar partículas congeladas al tambor del criodesecador;

criodesecar las partículas en el tambor giratorio el cual se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío del criodesecador; y

descargar las partículas desde el criodesecador,

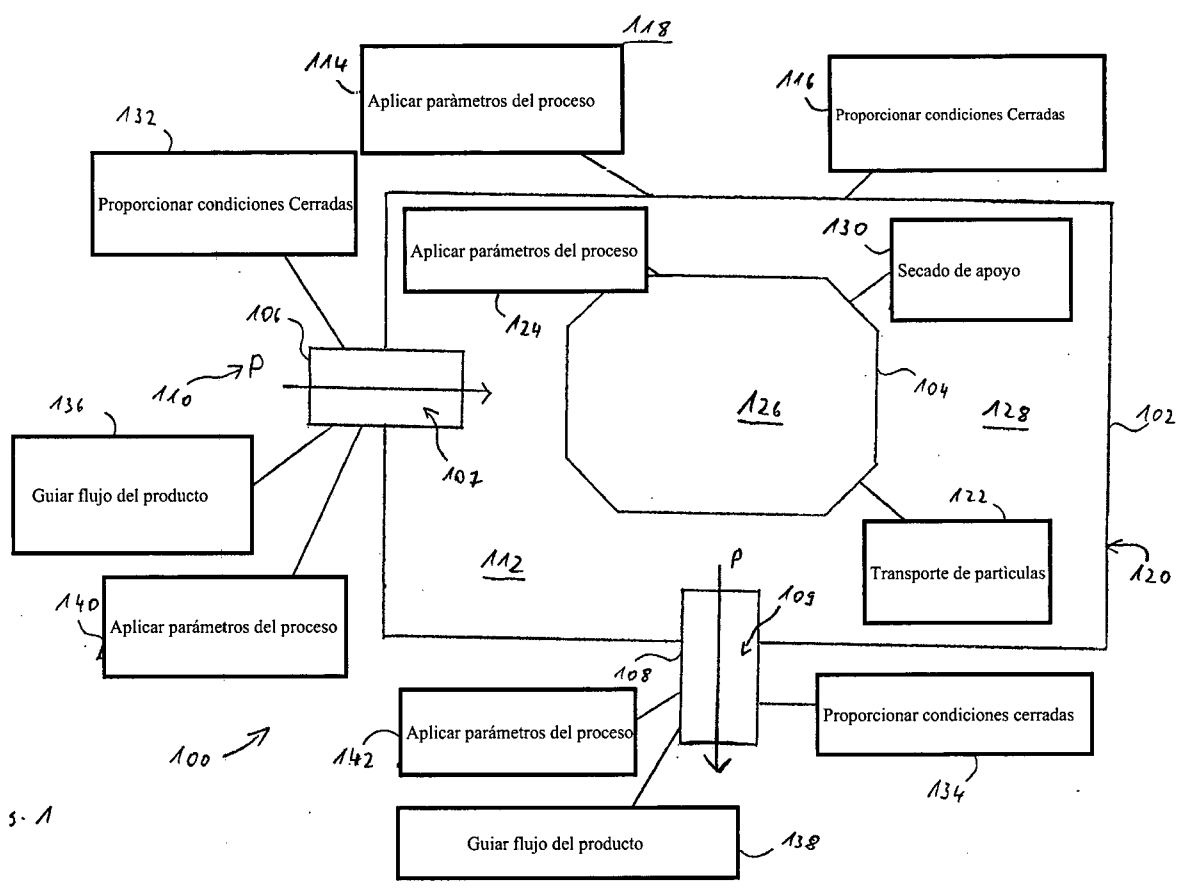
en donde la cámara de vacío del criodesecador se opera bajo condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.

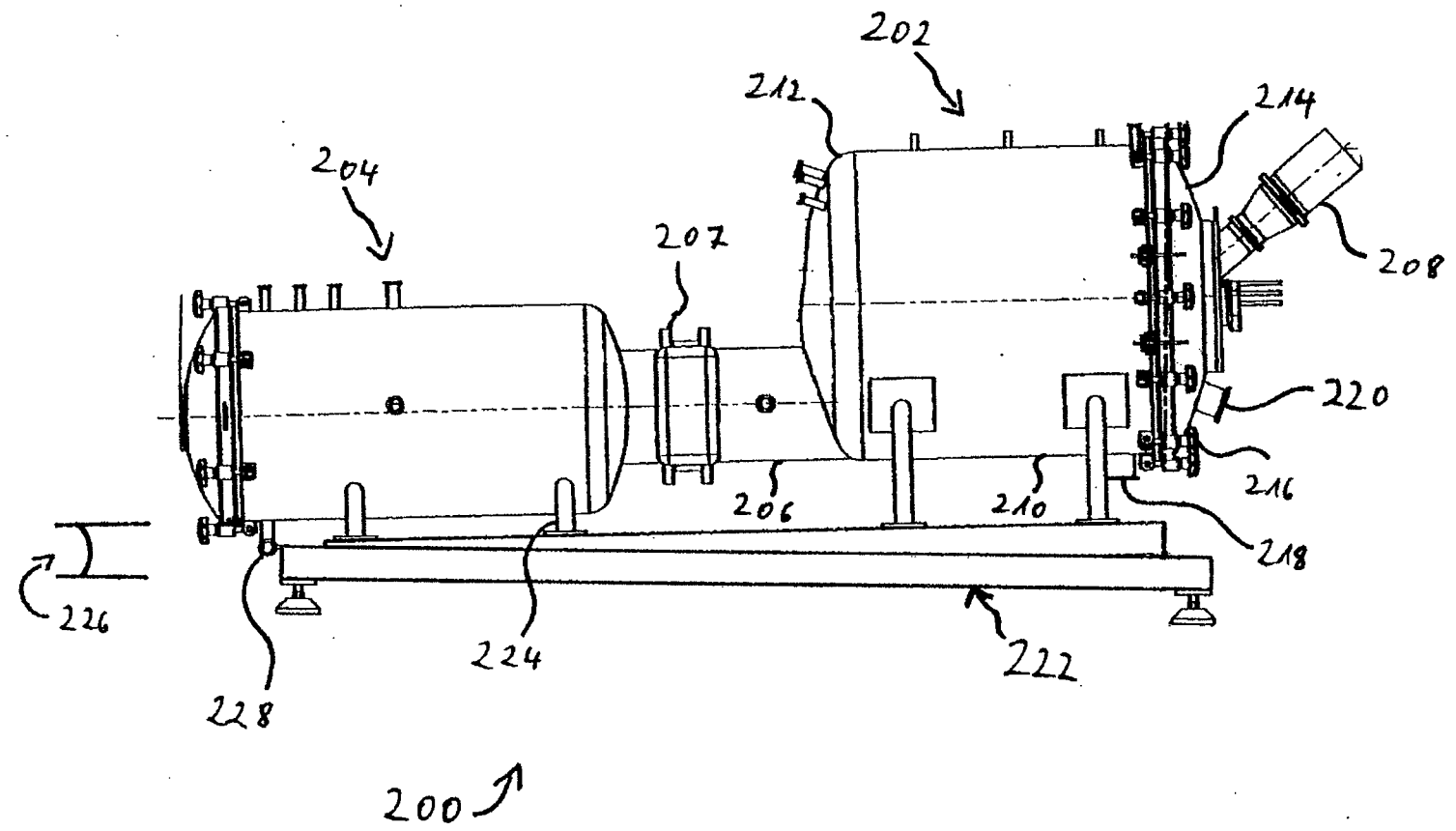
8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque comprende una etapa de controlar una temperatura de una pared de al menos uno de la cámara de vacío y el tambor.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende un criodesecador (100) para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, el criodesecador (100) comprende un tambor giratorio (104, 302) para recibir las partículas congeladas, y una cámara de vacío (102) estacionaria que aloja el tambor giratorio (104, 302), en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas, la cámara de vacío (102) se adapta para una operación cerrada durante el procesamiento de las partículas. El tambor (104, 302) se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío (102) y al menos una sección de transferencia (106, 108) se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el criodesecador (100), el criodesecador (100) y la sección de transferencia (106, 108) se adaptan por separado para operación cerrada, en donde la sección de transferencia (106, 108) comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

Fig. 1

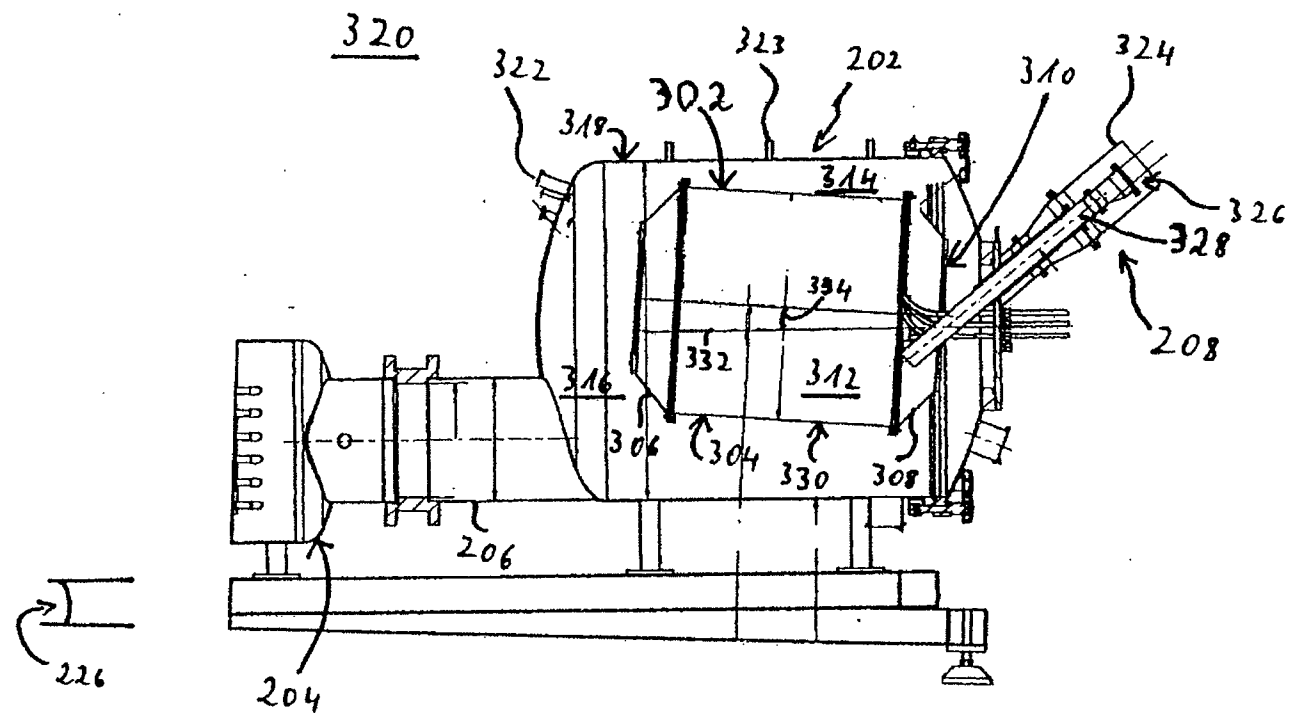




2/7

Fig. 2

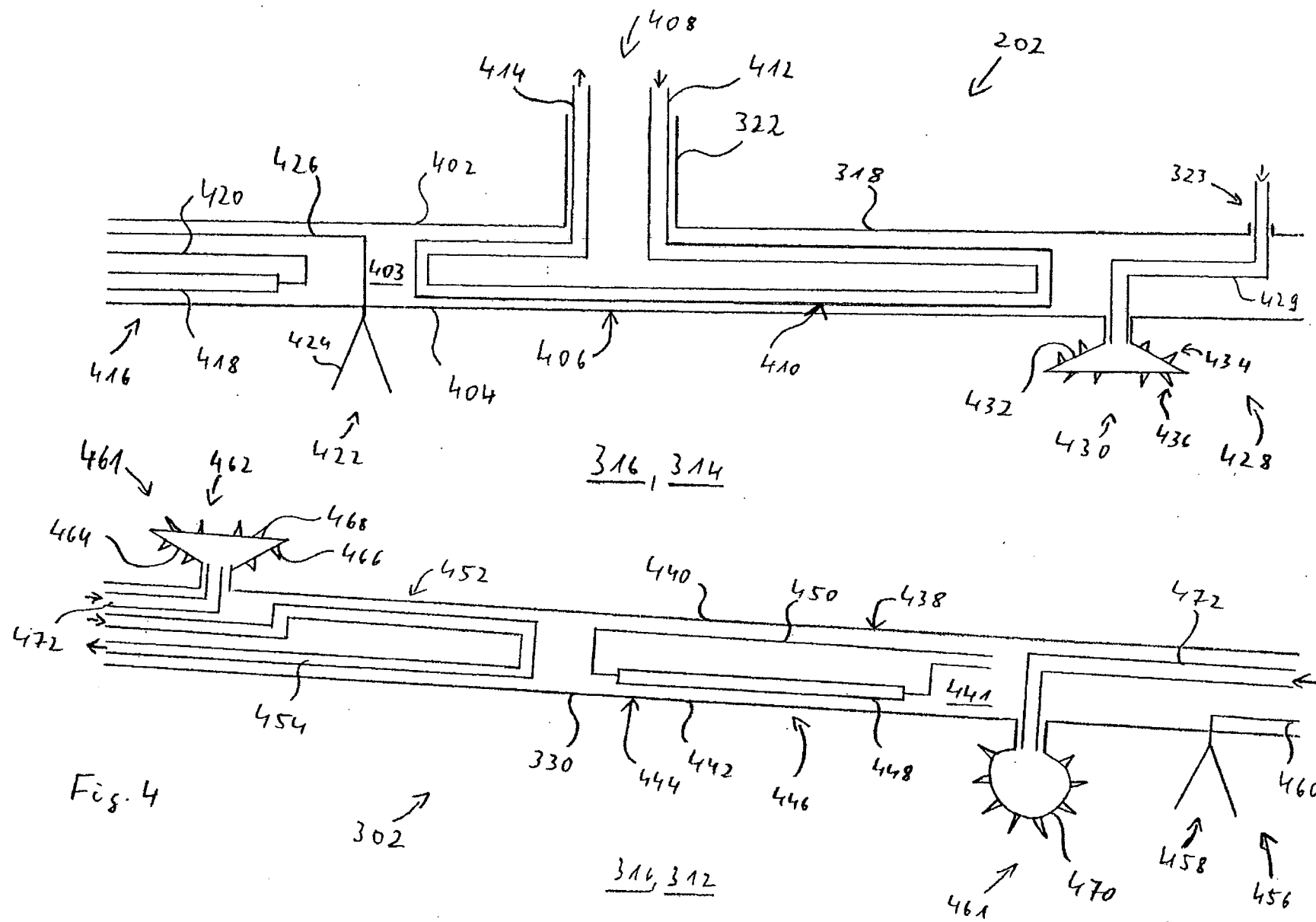
109



317

Fig. 3

109



4/7

S/7

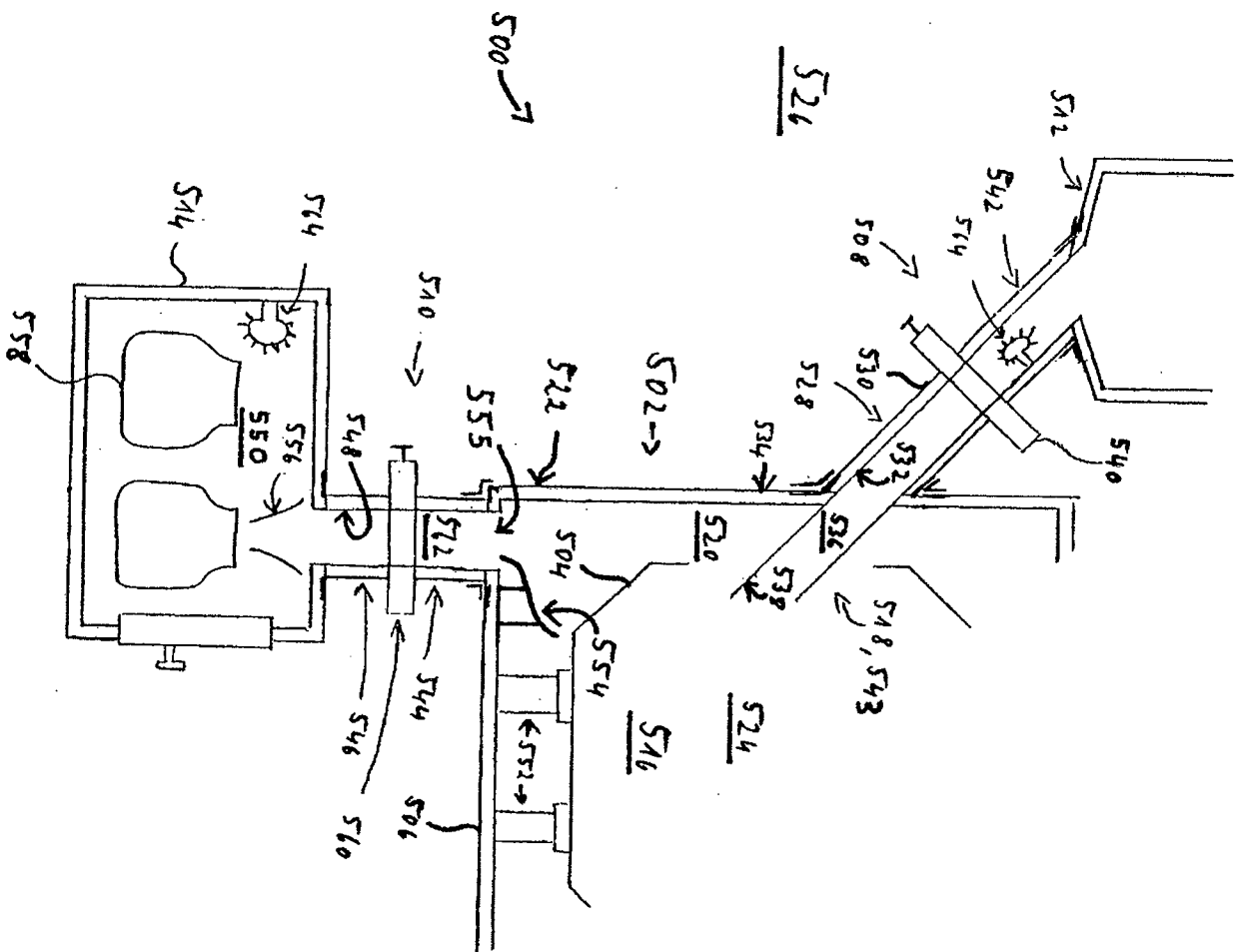


Fig. 5

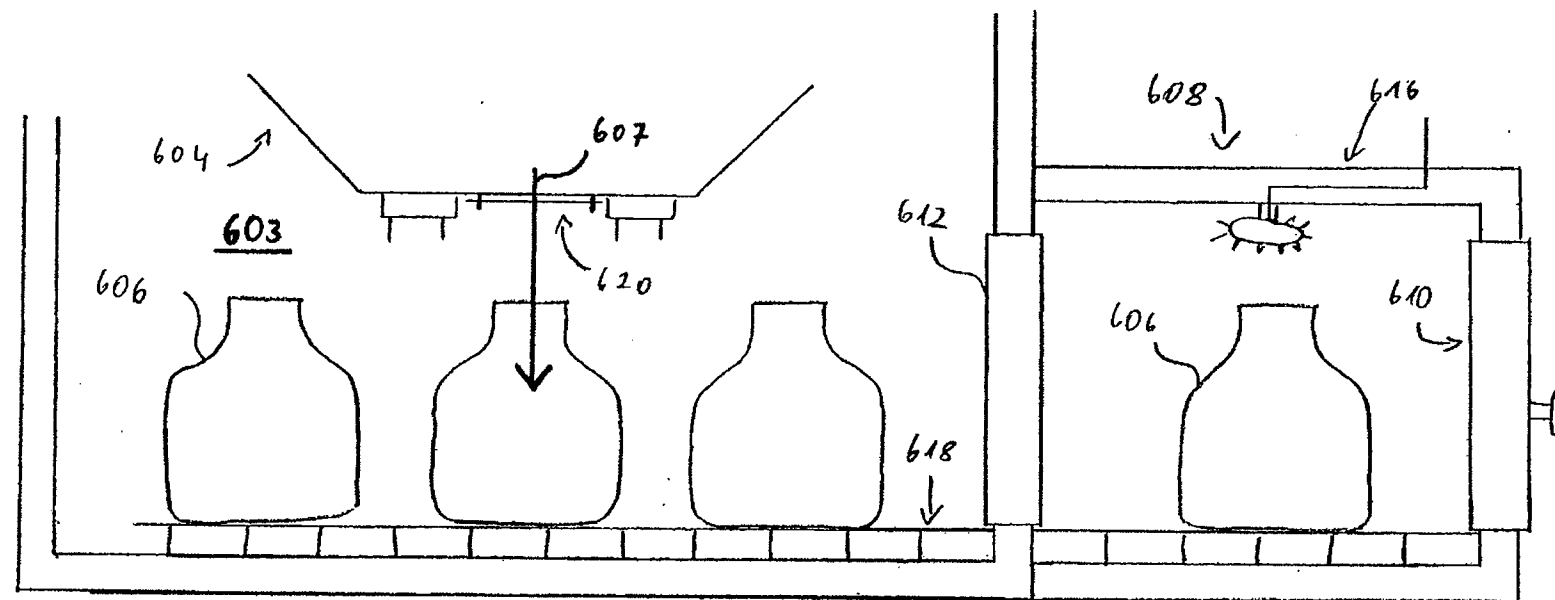


Fig. 6

107

6/7

107

7/7

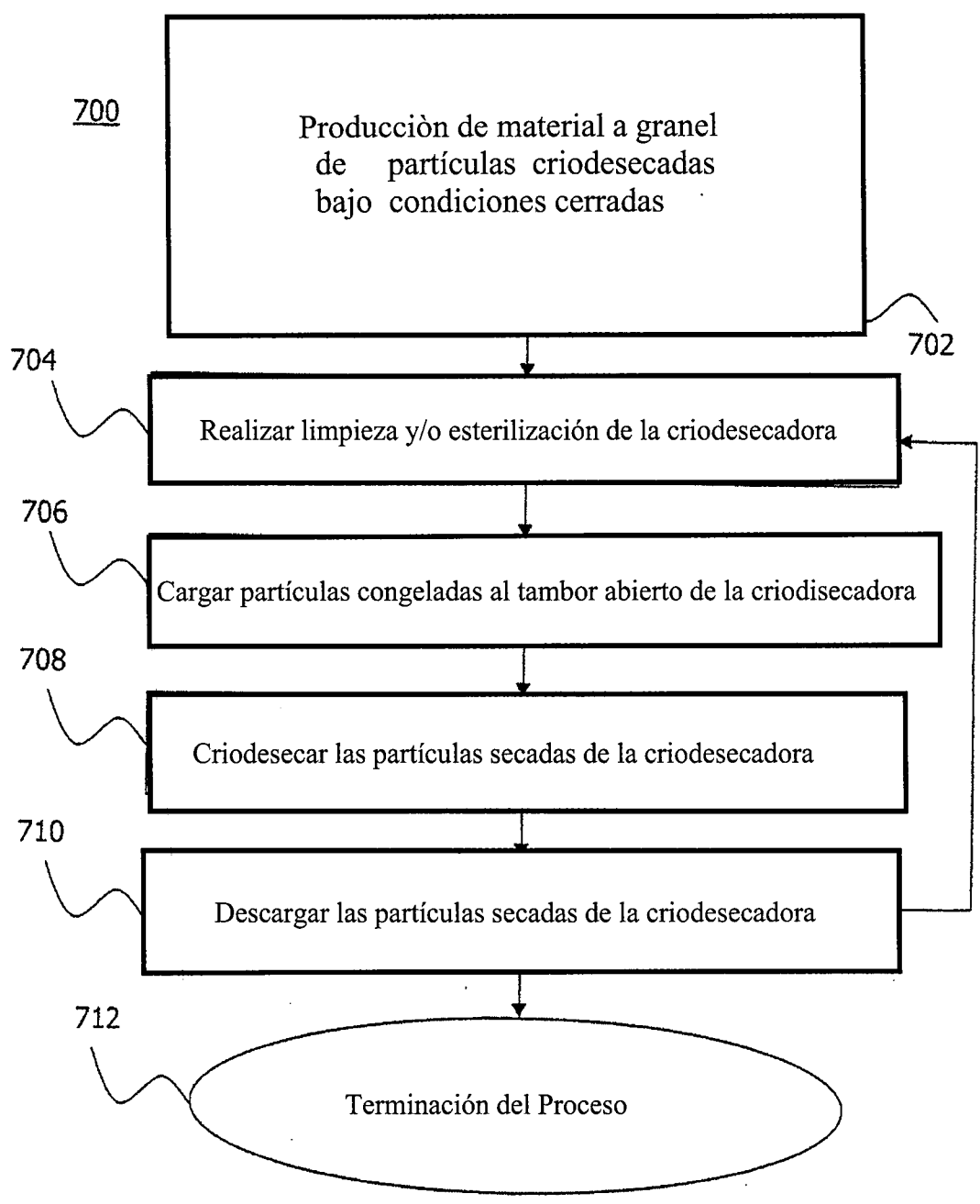


Fig. 7

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)		<table border="1"> <tr><td>B1</td><td>Bo</td></tr> <tr><td>B2</td><td>LAU</td></tr> <tr><td>B3</td><td></td></tr> <tr><td>Sekr</td><td>ENS</td></tr> <tr><td>EDV</td><td></td></tr> <tr><td>Abig.</td><td></td></tr> </table>	B1	Bo	B2	LAU	B3		Sekr	ENS	EDV		Abig.	
B1	Bo															
B2	LAU															
B3																
Sekr	ENS															
EDV																
Abig.																
Bösl, Raphael Konrad Isenbruck Bösl Hörschler LLP Prinzregentenstrasse 68 81675 München ALLEMAGNE		ISENBRUCK BÖSL HÖRSCHLER LLP Patentanwälte Postfach 860 880 D-81635 München														
13. Jan. 2014		Date of mailing (day/month/year) 09.01.2014														
Frist: Vorfrist: WV:		IMPORTANT NOTIFICATION														
Applicant's or agent's file reference S67742PC1		International application No. PCT/EP2012/004167														
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 S67742PC1	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2012/004167	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>7</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		09.01.2014	
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/EP2012/004167

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

1-39 as originally filed

Claims, Numbers

1-8 filed in electronic form on

06-11-2013

Drawings, Sheets

1/7-7/7 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)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/004167

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>1-8</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2012/004167

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 FR 1 378 749 A (LEYBOLD HOCHVAKUUM ANLAGEN) 13 November
 1964 (1964-11-13)

1 Independent Claim 1

- 1.1 D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, and discloses a process line for the production of freeze-dried particles (figure 1; page 3, lines 15-26 and page 4, lines 23-49) from which the subject-matter of claim 1 differs in that
- a rotary drum is employed in the vacuum chamber (opposed to simply employ a heated surface in the vacuum chamber as disclosed in D1),
 - the transfer section features a double wall structure with a temperature-controllable inner wall surface,
- and is therefore new (Article 33(2) PCT).
- 1.2 The problem to be solved by the present invention may be regarded as
- realizing a different dryer set up as an alternative to the "heated surface",
 - how to execute the teaching of D1 regarding the temperature regulation of the metering hopper which is not further specified (page 4, lines 27, 28).
- 1.3 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
- 1.3.1 Executing the teaching of D1 (warming up the frozen particles in the **hopper** while remaining below their melting point), the skilled man has two obvious options:
- heating the hopper wall
 - circulating temperature controlled gas (e.g. taken from the spray freezer) through the hopper
- The skilled man would select the option "heating the hopper wall" only, if the amount of heat input is minimal. Otherwise melting of the particles at the wall would occur. However, the straight forward solution for a temperature

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

International application No.

PCT/EP2012/004167

controllable and gently heated wall is a conventional insulation featuring electric heating wires arranged at the outer wall surface.

Therefore, the skilled man would not employ a double wall (jacketed) arrangement.

- 2 Claims 2-6 are dependent on claim 1 and as such said dependent claims 2-6 also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 3 Independent claim 7, category method, refers back to independent claim 1, employing the (novel and inventive) apparatus defined in claim 1. Hence, independent claim 7 also meets the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 4 Claim 8 is dependent on claim 7 and as such also meets 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

EPÖ · Munich
44

06. Nov. 2013

Munich, November 6, 2013

PCT/EP2012/004167 / WO2013/050161

Sanofi Pasteur

A process line for the production of freeze-dried particles

Our Ref: S67742PC1 BÖ/LAU

This is in reply to the written (second) opinion of the International Preliminary Examining Authority dated October 17, 2013, including a new set of claims in accordance with Rule 66.3 a) PCT.

I. REQUESTS

1. Herewith, a new set of claims 1 to 8 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.
2. As an auxiliary measure in case the amendments to the claims are considered to not overcome the objections in the above captioned written opinion, a further written opinion or a personal consultation would be highly appreciated.

II. AMENDMENTS TO THE CLAIMS

The new claims 1 to 6 and 8 correspond to the pending claims 1 to 6 and 8.

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

Patentanwälte¹
European Patent Attorneys²
European Trade Mark &
Design Attorneys³

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 Rippel
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem. - LL.M.
Edwin Büchel
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Karsten Kudla
Dr.-Ing. - Dipl.-Ing.
Dagmar Schnalke²
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Susanne Möller²
Dipl.-Ing.
Ivo Ruttekoft
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biochem.

MÜNCHEN
Raphael Bösl
Dr.rer.nat. - Dipl.-Chem.
Fritz Lahriz
Dr.rer.nat. - Dipl.-Natw. ETH
Andrea Teschemacher
Dr.rer.nat. - Dipl.-Biol.
Andrea Lautner-Rieske²
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 Brünjen
Dipl.-Phys. - Bacc.Math.
Florian Laus
Dipl.-Ing.
Sandra Zinner^{1,3}
Dr.rer.nat. - M.Sc. (Chem.)

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

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 registration court 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

The new claim 7 is based on pending claim 7, wherein it has been further defined that the claimed process for the bulkware production of freeze-dried particles under closed conditions is performed using a process line according to any one of claims 1 to 6, in accordance with the proposal under item 4.3 of the above captioned written opinion.

III. NOVELTY AND INVENTIVE STEP

Since the patentability of the subject-matter of pending independent claim 1 has been indicated under item 2 of the above captioned written opinion, a discussion thereof in view of the cited prior art is omitted at this point.

IV. FINAL REMARKS

Here, the Authorized Officer of the International Preliminary Examining Authority is thanked for his specific proposal for solving the objection regarding pending claim 7.

R. Bösl

Dr. Raphael Bösl
European Patent Attorney

Enclosure:

- new claims 1 to 8 (marked-up copy)
- new claims 1 to 8 (clean copy)

New claims 1 to 8 (clean copy)

1. A process line for the production of freeze-dried particles under end-to-end closed conditions, the process line comprising a freeze-dryer for the bulkware production of freeze-dried particles under closed conditions, the freeze-dryer comprising a rotary drum for receiving the frozen particles, and a stationary vacuum chamber housing the rotary
5 drum, wherein for the production of the particles under closed conditions
the vacuum chamber is adapted for closed operation during processing of the particles;
the drum is in open communication with the vacuum chamber; and
at least one transfer section is provided for a product transfer between a separate
10 device of the process line and the freeze-dryer, the freeze-dryer and the transfer section being separately adapted for closed operation, wherein the transfer section comprises a double wall structure including an outer wall and an inner wall with a temperature-controllable inner wall surface.
- 15 2. The process line according to claim 1, wherein a first transfer section is provided for a product transfer from a separate device for producing frozen particles to the freeze-dryer, the first transfer section comprising a charging funnel protruding into the open drum without engagement therewith.
- 20 3. The process line according to any one of claims 1 or 2, wherein a second transfer section is provided for a product transfer from the freeze-dryer to a separate device for discharging the freeze-dried particles.
4. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the vacuum
25 chamber comprises a temperature-controllable inner wall surface.
5. The process line according to claim 4, wherein the vacuum chamber comprises a double-walled housing.
- 30 6. The process line according to any one of the preceding claims, wherein the drum comprises a temperature-controllable inner wall surface.

7. A process for the bulkware production of freeze-dried particles under closed conditions performed using a process line according to any one of claims 1 to 6, the process comprising at least the following process steps:
- loading frozen particles to the drum of the freeze-dryer;
 - 5 freeze-drying the particles in the rotary drum which is in open communication with the vacuum chamber of the freeze-dryer; and
 - discharging the particles from the freeze-dryer,
- wherein the vacuum chamber of the freeze-dryer is operated under closed conditions during processing of the particles.
- 10
8. The process according to claim 7, comprising a step of controlling a temperature of a wall of at least one of the vacuum chamber and the drum.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

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

REIVINDICACIONES ART 34

1. Una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas de extremo a extremo, la línea de proceso caracterizada porque comprende un criodesecador para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, el criodesecador comprende un tambor giratorio para recibir las partículas congeladas, y una cámara de vacío estacionaria que aloja el tambor giratorio, en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas

la cámara de vacío se adapta para operación cerrada durante el procesamiento de las partículas;

el tambor se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío; y

al menos una sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el criodesecador, el criodesecador y la sección de transferencia se adaptan por separado para la operación cerrada, en donde la sección de transferencia comprende una estructura de doble pared que incluye una pared exterior y una pared interior con una superficie de pared interior con temperatura controlable.

2. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque una primera sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde un dispositivo separado para producir partículas congeladas hasta el criodesecador, la primera sección de transferencia comprende un túnel de carga que se proyecta en el tambor abierto durante el acoplamiento con el mismo.

3. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque una segunda sección de transferencia se proporciona para una transferencia de producto desde el criodesecador hasta el dispositivo separado para descargar las partículas criodesecadas.

4. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la cámara de vacío comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

5. La línea de proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la cámara de vacío comprende un alojamiento de doble pared.

6. La línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el tambor comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

7. Un proceso para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas realizado utilizando una línea de proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el proceso caracterizado porque comprende al menos las siguientes etapas de proceso:

cargar partículas congeladas al tambor del criodesecador;

criodesecar las partículas en el tambor giratorio el cual se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío del criodesecador; y

descargar las partículas desde el criodesecador,

en donde la cámara de vacío del criodesecador se opera bajo condiciones cerradas durante el procesamiento de las partículas.

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque comprende una etapa de controlar una temperatura de una pared de al menos uno de la cámara de vacío y el tambor.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 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

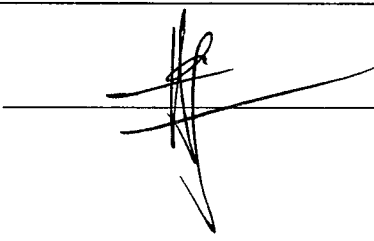
apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante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

Por/by Hervé GICQUIAUX

Firma/Signature 

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/EP2012/004167

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 PAEZ
T.P.A. N° 23.555 del C.S. de la J
C.C. N° 35.456.344

 MMS\NCA\COLO-20989-841-001-1

"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

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0035511

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. 14-073116- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:11:33
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 129

020: 20989-844-001-1

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 2 de 2014 - 09:16:10

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: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 11008058.7 2011/10/05 EP		(51) Int Cl: F26B 005/006 (71) Solicitante(s) SANOFI PASTEUR (72) Inventor(es) MATTHIAS PLITZKO 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/EP2012/004167		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/04/11 N° publicación: WO 2013/050161 A1	
(54) Título: LÍNEA DE PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PARTÍCULAS CRIODESECADAS			

Resumen:

Se proporciona una línea de proceso para la producción de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, la línea de proceso comprende un criodesecador (100) para la producción de material a granel de partículas criodesecadas bajo condiciones cerradas, el criodesecador (100) comprende un tambor giratorio (104, 302) para recibir las partículas congeladas, y una cámara de vacío (102) estacionaria que aloja el tambor giratorio (104, 302), en donde para la producción de las partículas bajo condiciones cerradas, la cámara de vacío (102) se adapta para una operación cerrada durante el procesamiento de las partículas. El tambor (104, 302) se encuentra en comunicación abierta con la cámara de vacío (102) y al menos una sección de transferencia (106, 108) se proporciona para una transferencia de producto entre un dispositivo separado de la línea de proceso y el criodesecador (100), el criodesecador (100) y la sección de transferencia (106, 108) se adaptan por separado para operación cerrada, en donde la sección de transferencia (106, 108) comprende una superficie de pared interior con temperatura controlable.

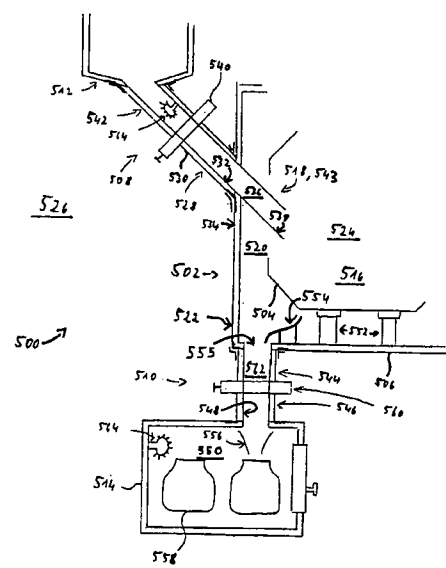


Fig. 5



No. 14-073116- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:11:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

S

129

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

☐	Indicación que se solicita una pate.
☐	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 ☐