

331226



31 AGO.

PATENTE DE INVENCION
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

EDWARDS HIGH VACUUM INTERNATIONAL LTD.

entidad británica, domiciliada en Manor
Royal, CRAWLEY, Sussex, Gran Bretaña, re
lativa a:

"PERFECCIONAMIENTOS EN LOS CARGADORES PA
RA TRATAR SUBSTANCIAS LIOFILIZABLES"

=====

Inventor: Maria Sonia Martinis Marchi Jellicich.

Prioridad: Solicitud de Patente en Italia nº
3605/65 del 20 febrero 1965.

Nota: Esta patente se solicita como división de la
solicitud de patente española nº 323.589.



MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Es conocido que la liofilización o criodesecación consiste en la desecación bajo vacío de sustancias, previamente congeladas, mediante sublimación de la fase acuosa contenida en aquéllas en estado sólido (hielo). - -

10. El proceso de liofilización, además de aplicarse a sustancias alimenticias (jugos de fruta, leche, carne, etc) se aplica a productos farmacéuticos: soluciones polivitamínicas, vacunas, sueros, antibióticos, plasma, etc. Dichos productos están inicialmente en estado líquido o semilíquido y deben tomarse particulares precauciones para mantenerlos en condiciones estériles durante todos los estadios del proceso hasta que, completada la desecación, se cerrarán hermética y asépticamente en envases que garantizarán su conservación en el tiempo. - - -

15. En la liofilización farmacéutica, la sustancia a liofilizar, previamente esterilizada, se subdivide en envases, ampollas o pequeños frascos individuales, que son cargados en las cámaras de desecación por vacío mediante cargadores de apoyo, para congelar y desecar sucesivamente aquélla; la sustancia puede colocarse también, en cubetas. - - - - -

20. La operación de congelación, llamada comúnmente pre congelación, puede tener lugar directamente en la cámara de desecación, si está provista de placas refrigerantes, o en pre congeladores independientes. - - - - -

25.

31 AGO



Al final del proceso de liofilización es indispensable, para garantizar la conservación de la substancia, soldar las ampollas, tapar y sellar los frascos, o disponer en otros envases con estanqueidad perfecta el material liofilizado en las cubetas. - - - - -

5.

Antes de que puedan tener lugar estas operaciones de primera elaboración que normalmente, dada la importancia cuantitativa de material, duran varias horas, la substancia liofilizada es transferida a otra cámara de vacío conocida como "armario de conservación". - - - - -

10.

Durante las operaciones de ruptura del vacío en el autoclave del liofilizador y las sucesivas operaciones de transferencia, las substancias desecadas, extremadamente higroscópicas están expuestas al aire ambiente y, por lo tanto, sometidas a posibles contaminaciones de microorganismos, a oxidación y a rehidratación: todos estos factores aumentan la posibilidad de contaminación y de degradación de la substancia liofilizada, aunque dichas operaciones tengan lugar, necesariamente, en ambientes estériles de humedad relativa controlada. - - - - -

15.

20.

Tales zonas estériles son muy caras, en particular por lo que se refiere al acondicionamiento y al correspondiente bajo título de humedad requerido. - - - - -

En la práctica, para no correr riesgos de rehidratación de la substancia liofilizada, que para mantenerse íntegra en el tiempo debe conservar la humedad residual alrededor de 0,5 %, el porcentaje de la humedad ambiente debería ser casi nulo, condición irrealizable por las exi-

25.



gencias de la vida humana. - - - - -

- La presente invención provee un método de manipulación de sustancias liofilizables antes, durante y después de la liofilización, que comprende, en sucesión,
5. las etapas de cargar la substancia a liofilizar en un cargador de celda cerrable con estanqueidad al vacío, disponer tal cargador en la cámara de un liofilizador, proceder a la liofilización con el cargador de celda abierto, cerrar luego el cargador con estanqueidad al vacío, efectuar la ruptura del vacío en la cámara del liofilizador,
 10. extraer el cargador cerrado de la cámara, romper el vacío en el cargador de celda inmediatamente antes de las operaciones finales de elaboración de la substancia y proceder finalmente a las operaciones de elaboración de la substancia liofilizada sacada del cargador. - - - - -
 - 15.

- Para poner en práctica el método de la presente invención se prevé un cargador de celda cerrable con estanqueidad al vacío para ampollas, frascos o cubetas que contienen una substancia a liofilizar según el método descrito caracterizado por comprender una placa de base, un marco y una tapa, preveyéndose medios de guía para un correcto ensamblado recíproco de dichos placa, marco y tapa, medios de estanqueidad entre los mismos placa, marco y tapa y medios accionables desde el exterior del cargador de celda y aptos para permitir la admisión de gas en el cargador.
- 20.
 - 25.

Operando según el método y utilizando un cargador de celda según la invención, se obtienen entre otras, las siguientes ventajas importantes: - - - - -

31



- 5. a) Eliminación de los peligros de contaminación y de rehidratación de la substancia dispuesta en las ampollas, frascos o cubetas y expuesta abierta durante la transferencia desde el eventual precongelador independiente al liofilizador, durante la ruptura del vacío en la cámara de desecación del liofilizador y durante la transferencia desde el liofilizador al armario de conservación, -
- b) Abolición del acondicionamiento de la humedad en los ambientes estériles, - - - - -
- 10. c) Abolición de los armarios de conservación, - - - - -
- d) Conservación, en condiciones de esterilidad y de sequedad absolutas, de la substancia liofilizada. - - - - -

15. Estas y otras ventajas se harán evidentes de la descripción siguiente donde se ilustran, a título puramente de ejemplo no limitativo y con referencia a los planos anexos, una realización y una variante de la misma realización de un cargador de celda, al tiempo que se aclara el método de manipulación según la invención. En los planos:

20. Las figuras 1a y 1b ilustran, en perspectiva desde arriba, dos formas distintas de ejecución de la placa de base del cargador de celda; - - - - -

La figura 2 representa una vista en perspectiva del marco que forma parte del cargador; - - - - -

25. La figura 3 muestra, invertida, la tapa del cargador de celda; - - - - -

Las figuras 4 y 4a ilustran, parcialmente en



sección, la placa de base, el marco y dos tipos diferentes de tapa ensamblados para constituir dos cargadores de celda introducidos, no cerrados en la cámara de liofilización, y - - - - -

5. La figura 5 muestra el cargador de la figura 4 cerrado en la cámara de liofilización al final del ciclo de liofilización. - - - - -

En las figuras 1a a 3 se representan los elementos constitutivos de un cargador de celda. En particular, las figuras 1a y 1b representan dos tipos de placa de base, la primera de las cuales es apta para soportar ampollas o frascos y la segunda constituye una cubeta estanca al líquido, formada cada una esencialmente por una placa 1, de una superficie de la cual se extienden verticalmente paredes 2. Tales paredes, en el caso de la figura 1b, delimitan con la placa 1 una cubeta con estanqueidad al líquido, lo que no sucede, en cambio, en el caso de la base mostrada en la figura 1a a la que le falta una pared periférica pero que está provista de una pared o tabique divisorio longitudinal 3. La figura 2 representa el marco constituido por cuatro paredes 4 que, como se hará evidente a continuación, están destinadas a formar las paredes laterales verticales del cargador de celda. Sobre los bordes de cada pared 4 del marco se montan guarniciones elásticas de estanqueidad 5 formadas por un elastómero estampado en L; sobre una pared del marco hay montada una válvula 6 de admisión de aire, accionable desde el exterior, y sobre otra pared hay montada una mirilla transparente 12 para la inspección del contenido del cargador de celda cuando éste está cerrado. Las

31 AGO. 1968



paredes 4 están reforzadas además con una nervadura 7 que se extiende a lo largo de toda la extensión de las mismas paredes y es apta para reforzar el marco contra los esfuerzos debidos a la presión atmosférica, cuando la celda está cerrada y se hace el vacío en la misma, mientras la misma celda está expuesta a la presión ambiente. - - - - -

En la figura 3 se ilustra finalmente, en posición invertida, una tapa del cargador, constituida por una placa 8, de una superficie de la cual y perpendicularmente a la misma se extienden dos pasadores cilíndricos 9 que tienen dimensiones transversales complementarias a las de las cavidades de dos cilindros vacíos 10 montados sobre las placas 1 de base del cargador (figuras 1a y 1b) y que se extienden perpendicularmente a la superficie de las mismas placas. - - - - -

La posición y la distancia recíproca de los cilindros 10 y de los pasadores 9 y la dimensión y forma geométrica de las paredes 2 son tales que es posible apoyar el marco sobre la placa de base, con las paredes 4 dispuestas en el exterior de las paredes 2, y montar entonces la tapa sobre la misma placa de base introduciendo los pasadores 9 en las cavidades de los cilindros verticales de guía 10, obteniendo así un recipiente propiamente dicho de forma paralelepípedica, capaz de resistir, cuando está cerrado con estanqueidad al vacío, la presión atmosférica exterior. En la figura 4, el recipiente se ilustra con la tapa mantenida levantada por encima de los bordes superiores del marco por dos resortes 11 dispuestos uno en cada cilindro vacío y que actúan contra el extremo libre de cada pa-



sador 9. - - - - -

5. En las figuras 4 y 4a se representan, parcialmen-
 te en sección, dos cargadores de celda, teniendo el carga-
 dor de la figura 4a una tapa con un ala 13 distinta de la
 ilustrada en la figura 4, en la cual las tapas se mantie-
 nen levantadas, por los resortes 11 mencionados anterior-
 mente. Tales cargadores de celda se muestran introducidos
 en la cámara de liofilización que comprende una placa de
 soporte inferior 14 sobre la que se apoya la placa de ba-
 se del cargador, y una placa de soporte superior 15, enci-
 ma de la tapa del cargador, un cojín 16 de material elás-
 tico, por ejemplo goma, con un pequeño tubo 17 de insufla-
 ción de aire, que se muestra deshinchado en las figuras 4
 y 4a. - - - - -

10. Tal cojín lleva a su vez, en la parte inferior,
 una placa de presión 18 la cual, cuando el cojín se hin-
 cha a través del tubo 17, presiona sobre la tapa del car-
 gador de celda provocando su cierre, como se ilustra en
 la figura 5. - - - - -

15. Si el recipiente de celda se carga en ambiente
 estéril o bajo una capa estéril, aislada y accesible por
 medio de los correspondientes guantes fijados con estan-
 queidad sobre una pared, (conocidos comunmente con el nom-
 bre de "gloves box") o bien de otro dispositivo apto para
 este fin, los distintos recipientes de la substancia a lio-
 filizar permanecen manipulados en condiciones de esterili-
 dad; una vez completada la carga, la tapa de la celda se
 coloca en posición quedando soportada por los resortes 11,

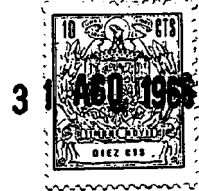


y toda la celda puede ser colocada en una cámara para la precongelación del producto líquido. En este estadio se cierra la válvula 6 de admisión de aire. - - - - -

5. La mayor parte de las contaminaciones, procedentes del aire circundante, tienen lugar por caída en el interior de los recipientes, pero por la presencia de la tapa montada encima de la placa de base y del marco es negligible el riesgo de tal contaminación del producto durante la transferencia desde la cámara de carga a aquella en la que se realiza la precongelación y durante la misma precongelación. - - - - -

10. Tal riesgo puede reducirse adicionalmente con el empleo de una tapa con ala como la indicada con el número 13 en la figura 4a. En alternativa la tapa puede cerrarse apoyando encima de la misma pesos convenientes o con el empleo de cierres externos o también mediante un cierre (no indicado por simplicidad en las figuras) del tipo desplazable mediante un sistema de palancas con control mecánico o electromagnético directamente en el interior de la cámara de liofilización. Alternativamente, la celda, con la tapa cerrada y cargada, puede colocarse directamente en la cámara de liofilización, si está provista de placas refrigerantes, para la precongelación del producto que será sucesivamente desecado en la misma. - - - - -

15. En este caso la tapa puede levantarse después de la fase de precongelación mediante un sistema de levantamiento mecánico o electromagnético, mandado desde el exterior y no indicado tampoco para mayor simplicidad; o,



más simplemente, antes de que la puerta de la cámara de desecación se cierre, sacando las pesas colocadas sobre la tapa del cargador de celda o aflojando los cierres que mantenían cerrada tal tapa. - - - - -

5. Otra posibilidad es la de permitir el levantamiento de la tapa por diferencia de presión entre el interior y el exterior de la celda; la tapa se abrirá mientras la cámara del liofilizador está en evacuación. - - - - -

10. El objeto del levantamiento de la tapa es el de permitir la salida, desde la celda, del vapor que se desarrolla del producto durante el proceso de liofilización. -

15. Durante la liofilización el calor latente de sublimación es proporcionado normalmente procediendo al calentamiento de las paredes de la cámara de liofilización o, más frecuentemente, calentando las placas sobre los que se apoyan directamente los recipientes del producto o las bandejas en las que están dispuestos tales recipientes. - - -

20. En la solución preferida de la invención, el cargador o los cargadores de celda descritos se colocan en la cámara de liofilización apoyándolos directamente (figuras 4, 4a y 5) sobre las placas de soporte que pueden estar refrigeradas o calentadas. - - - - -

25. La refrigeración de las placas de soporte de la cámara de liofilización permite precongelar la substancia a liofilizar si ha sido cargada en estado líquido, o, en cualquier caso, permite evitar fusiones de la substancia, si se ha precongelado aparte, en el período de evacuación



de la cámara. - - - - -

El calentamiento proporciona la necesaria energía de sublimación. - - - - -

5. Durante la liofilización de líquidos preconge-
lados en recipientes, una parte notable del calor total de
sublimación es proporcionado a la entrecara del hielo en su
blimación por conducción a través de la capa de substancia
aún congelada. - - - - -

10. Una parte mínima del calor de sublimación es con-
ducida en cambio a través de la capa de la substancia ya de-
secada que se forma y que aumenta progresivamente de espe-
sor a medida que avanza la sublimación. - - - - -

15. Por lo tanto la posibilidad de que la tapa del
cargador de celda haga de pantalla para el calor irradiado
o conducido hacia la parte inferior de la placa 15 superior
a la misma tapa, es un hecho que puede ser superado ennegre-
ciendo ambas superficies y obteniéndose así una "cámara ne-
gra" en el sentido termodinámico o calentando oportunamente
la tapa con resistencias eléctricas o poniéndola en contac-
to directo con la placa superior calentada a su vez. - - -

20. Cuando se han completado la desecación y cual-
quier desabsorción necesaria, con el cargador de celda en
las condiciones ilustradas en la figura 4 o 4a, la tapa
del cargador se cierra mediante un sistema mecánico de pa-
lanca o mediante un dispositivo electromagnético (no repre-
sentados en las figuras) o mediante el hinchamiento a tra-
vés del tubo 17 del cojín 16 de goma, o de otro material



elástico conveniente, como se indica en la figura 5. - -

5. Vuelta la cámara de desecación del liofilizador a la presión atmosférica se deshincha el cojín 16 y el cargador o cargadores de celda que han quedado cerrados bajo vacío, pueden entonces sacarse. - - - - -

10. En los cargadores de celda el vacío podrá romperse con admisión de aire atmosférico o de gas inerte, deshumectados y convenientemente estériles, a través de la válvula 6 de admisión, accionable desde el exterior del cargador. Dicha ruptura podrá tener lugar antes del cierre de las ampollas o de los frascos que contienen la substancia tratada o inmediatamente antes de las operaciones de distribución en envases con perfecta estanqueidad de la substancia liofilizada de las cubetas. - - - - -

15. La mirilla 12 o ventana transparente de la que está provista el cargador de celda, permite la inspección de parte de la substancia durante los distintos estadios del proceso, incluso el de desecación, puesto que la cámara en la que se realiza la desecación está provista a su vez de una ventana de inspección dispuesta en la posición oportuna. - - - - -

20. La visibilidad del interior de la celda puede aumentarse grandemente construyendo la base de la celda con paredes verticales, completamente o sólo en parte, de material transparente. - - - - -

25. La celda puede construirse de varios materiales entre los cuales el preferido es el acero inoxidable, pero pueden utilizarse también aleaciones de aluminio, co



bre, latón y materias plásticas, solas o junto con acero inoxidable. - - - - -

5. Pueden preverse dispositivos convenientes para la medida de las temperaturas de los productos, por ejemplo termopares o termómetros a resistencia y similares, en tanto las paredes o la tapa de la celda estén provistas de los convenientes electrodos de conexión. - - - - -

N O T A

10. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

15. 1.- Perfeccionamientos en los cargadores para tratar sustancias liofilizables, y más particularmente en los cargadores de celda cerrable con estanqueidad al vacío para ampollas, frascos o cubetas que contengan una sustancia a liofilizar, caracterizados porque el cargador comprende una placa de base, un marco y una tapa, preveyéndose medios de guía para el correcto ensamblado recíproco de dichos placa, marco y tapa, medios de estanqueidad entre los mismos placa, marco y tapa y medios accionables desde el exterior delcargador de celda y aptos para permitir la admisión de gas en el cargador. - - - - -

25. 2.- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque dichos placa de base, marco y tapa son independientes entre sí y están divididos. - - - - -



31 AGO. 1960

3.- Perfeccionamientos según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque dichos medios de estanqueidad están constituidos por una guarnición elástica montada sobre los bordes de dicho marco. - - - - -

5.

4.- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque dichos medios de guía están constituidos, por lo menos, por un cilindro vacío y, por lo menos, por un pasador que tiene dimensiones transversales complementarias de las de la cavidad de dicho cilindro, fijándose el cilindro y el pasador sobre dicha placa de base y dicha tapa en posición tal que, introduciendo el pasador en el cilindro, se impida cualquier desplazamiento transversal de la tapa respecto a la placa de base. - - - - -

10.

15.

5.- Perfeccionamientos según la reivindicación 4, caracterizados porque cada cilindro contiene un resorte apto para actuar contra el extremo libre del pasador que se introduce en el cilindro, de modo que tienda a mantener separadas entre sí la placa de base y la tapa. - - - - -

20.

25.

6.- Perfeccionamientos según las reivindicaciones 2 á 5, caracterizados porque dichos medios de guía comprenden paredes que se extienden verticalmente desde la superficie interna de dicha placa de base, siendo el marco de forma tal que se acople sobre tales paredes que impiden cualquier desplazamiento transversal del mismo respecto a la placa de base. - - - - -

7.- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque dichos medios accionables desde el exterior del cargador de celda y aptos para permitir la



admisión de gas en el cargador están constituidos por una válvula de admisión de aire montada sobre el marco del cargador. - - - - -

5. 8.- Perfeccionamientos según una o varias de las reivindicaciones 1 á 7, caracterizados porque dicho marco está reforzado con una nervadura que se extiende a lo largo de las paredes del marco. - - - - -

10. 9.- Perfeccionamientos según una o varias de las reivindicaciones 1 á 8, caracterizados porque sobre una pared de dicho marco hay montada una mirilla transparente para la inspección del contenido del cargador cuando éste está cerrado. - - - - -

15. 10.- Perfeccionamientos según una o varias de las reivindicaciones 1 á 9, caracterizados porque se prevén medios mecánicos de cierre de la tapa sobre el marco o sobre la base. - - - - -

20. 11.- Perfeccionamientos según la reivindicación 6, caracterizados porque dichas paredes que se extienden verticalmente desde la superficie interna de la placa de base están construidas, por lo menos en parte, de material transparente. - - - - -

12.- Perfeccionamientos según las reivindicaciones 1 á 11, caracterizados porque dicha capa está ennegrecida, por lo menos en una cara. - - - - -

25. 13.- Perfeccionamientos según la reivindicación 11 ó 12, caracterizados porque uno de los elementos elegi



dos del grupo constituido por la placa de base, el marco y la tapa está provisto de electrodos de conexión a un termopar o a un termómetro de resistencia. - - - - -

5. 14.- Perfeccionamientos según las reivindicaciones 1 á 11, caracterizados porque dicha tapa está provista de resistencias eléctricas para el calentamiento.

15.- "PERFECCIONAMIENTOS EN LOS CARGADORES PARA TRATAR SUBSTANCIAS LIOFILIZABLES". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y una lámina de dibujos que la ilustran.

BARCELONA, 31 AGO. 1966

P. A. M. CURELL SUÑOL



FIG. 1a

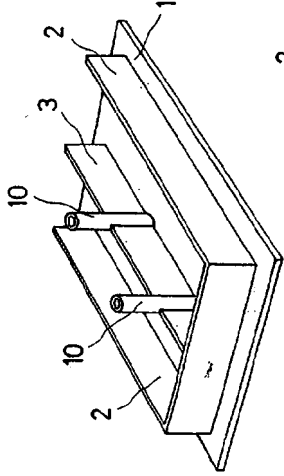


FIG. 1b

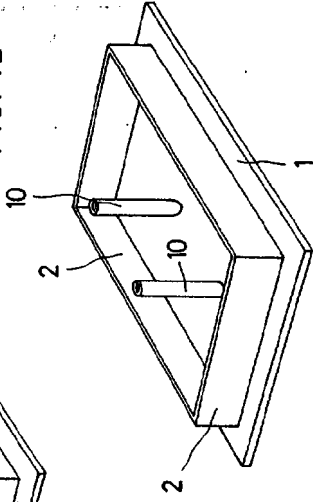


FIG. 2

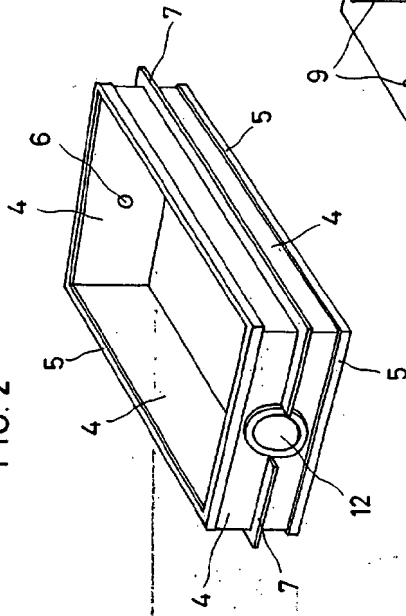


FIG. 3

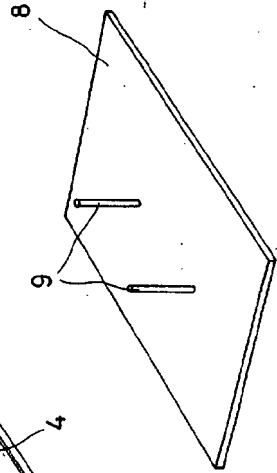


FIG. 4

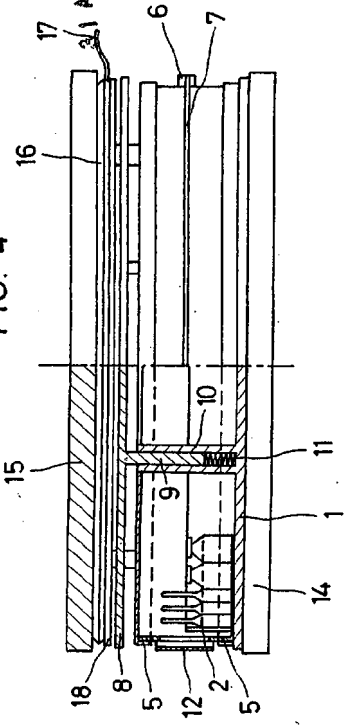


FIG. 4a

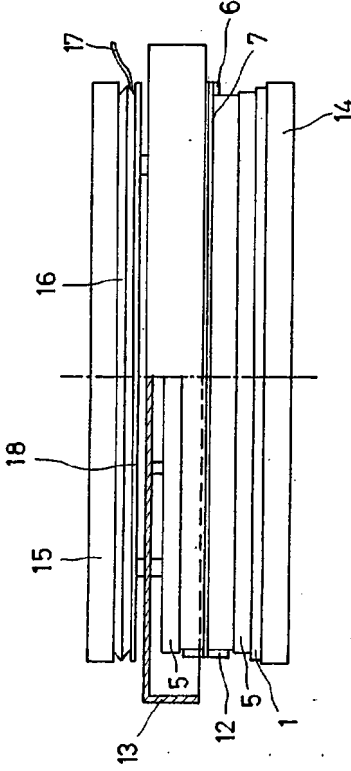
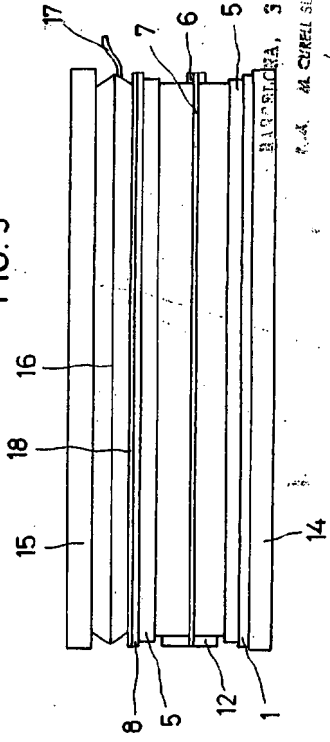


FIG. 5



BARCELONA, 31 ABO 1966
N.º 44 44 CUREL SURGE