



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110863

(13) C2

(51) МПК

F26B 5/06 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

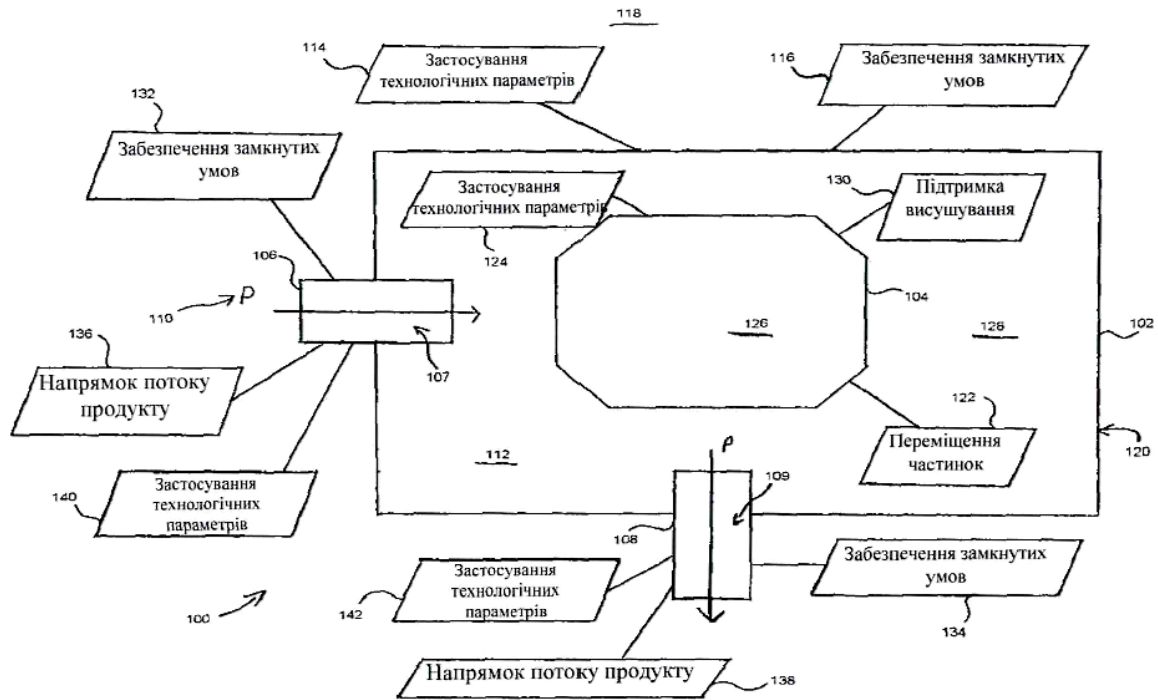
(21) Номер заявки:	а 2014 04684	(72) Винахідник(и):	Плітцко Маттіас (DE), Струшка Манфред (DE), Геххард Томас (DE), Луй Бернхард (DE)
(22) Дата подання заявки:	04.10.2012	(73) Власник(и):	САНОФІ ПАСТЕР СА, 2, avenue Pont Pasteur, F-69007 Lyon, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11008058.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0699645 A1, 06.03.1996 FR 1378749 A, 13.11.1964 FR 799659 A, 17.06.1936 US 3303578 A, 14.02.1967 US 2388917 A, 13.11.1945 DE 19654134 C2, 07.08.2003 FR 1002719 A, 10.03.1952 DE 102007012795 B3, 10.04.2008 DE 112008000296 T5, 12.05.2010 US 2003014879 A1, 23.01.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.10.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2016, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/004167, 04.10.2012		

(54) ТЕХНОЛОГІЧНА ЛІНІЯ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ЧАСТИНОК

(57) Реферат:

Запропонована технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок в замкнутих умовах, причому дана технологічна лінія включає ліофілізатор (100) для виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, причому даний ліофілізатор (100) включає обертовий барабан (104, 302) для прийому заморожених частинок, і стаціонарну вакуумну камеру (102), в якій міститься обертовий барабан (104, 302), причому для виробництва частинок в замкнутих умовах вакуумна камера (102) пристосована для роботи в замкнутих умовах в процесі обробки частинок. Барабан (104, 302) знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою (102), і передбачена щонайменше одна перехідна секція (106, 108) для переміщення продукту між окремим пристроєм технологічної лінії і ліофілізатором (100), причому ліофілізатор (100) і перехідна секція (106, 108) окремо пристосовані для роботи в замкнутих умовах, і перехідна секція (106, 108) включає термостатовану поверхню внутрішньої стінки.

UA 110863 C2



Фіг. 1

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить, загалом, до галузі ліофілізації, наприклад, фармацевтичних препаратів й інших виробів, які мають високу вартість. Конкретніше, даний винахід стосується технологічної лінії для виробництва ліофілізованих частинок і способів виробництва

ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, в яких ліофілізатор включає

обертотий барабан.

Рівень техніки

Ліофілізація, також відома як сублімаційне сушіння, являє собою спосіб висушування для одержання високоякісних продуктів, таких, як, наприклад, фармацевтичні препарати, біологічні матеріали, такі, як білки, ферменти, мікроорганізми, і, загалом, будь-які чутливі до термолізу і/або гідролізу матеріали. Ліофілізація являє собою сублімаційне сушіння для виробництва цільового продукту за допомогою сублімації кристалів льоду, який перетворюється у водяну пару, тобто за допомогою прямого переходу щонайменше частини води, яка міститься в продукті, з твердої фази в газову фазу. Ліофілізація звичайно здійснюється в умовах вакууму (тобто при низькому тиску), але, як правило, працює також в умовах іншого тиску, наприклад, в умовах атмосферного тиску.

Процеси ліофілізації у виробництві фармацевтичних препаратів можна використовувати, наприклад, щоб висушувати активні фармацевтичні інгредієнти (API), лікарські засоби, лікарські композиції, гормони, гормони на пептидній основі, вуглеводи, моноклональні антитіла, продукти переробки плазми крові або відповідні похідні, імунологічні композиції, які включають вакцини, терапевтичні препарати, інші лікарські засоби для ін'єкцій, і, загалом, речовини, які в інших умовах не зберігали б стійкість протягом бажаного періоду часу. Щоб ліофілізований продукт можна було зберігати і транспортувати, воду (або інший розчинник) потрібно видаляти перед герметизацією продукту в ампулах або контейнерах для збереження стерильності і/або герметичності. У випадку фармацевтичних препаратів і біологічних продуктів ліофілізований (підданий сублімаційному сушінню) продукт можна з часом відновлювати за допомогою розчинення продукту у придатному відновному середовищі (наприклад, в розчиннику фармацевтичної чистоти) перед введенням, наприклад, шляхом ін'єкції.

Ліофілізатор, як правило, означає технологічний пристрій, який використовується в технологічній лінії для виробництва ліофілізованих частинок, таких, як пелети або кульки, розміри яких становлять звичайно від декількох мікрометрів до декількох міліметрів. Технологічна лінія може міститися в замкнутих умовах, тобто в умовах захисту стерильності продукту і/або в умовах герметичності. Виробництво в стерильних умовах запобігає потраплянню забруднюючих речовин в продукт. Виробництво в умовах герметичності означає, що ні продукт, ні його елементи, ні які-небудь допоміжні або додаткові матеріали не потрапляють в довкілля.

Здійснення роботи технологічної лінії в замкнутих умовах являє собою складну задачу. Таким чином, існує загальна необхідність в проектувальних концепціях, які знижують складність технологічних ліній і технологічних пристроїв, таких, як ліофілізатори. Зниження складності технологічних ліній і технологічних пристроїв забезпечує більш економічне виробництво фармацевтичних препаратів і/або біофармацевтичних препаратів й інших високоякісних товарів.

Відомі різноманітні проектувальні підходи до конструювання ліофілізаторів. В одному прикладі патентна заявка ФРН DE 10 2005 020 561 A1 описує виробництво ліофілізованих круглих частинок в ліофілізаційній камері, яка включає псевдозріджений шар. У даному пристрої технологічний газ, що має відповідну температуру, протікає з-під шару за допомогою нижньої сітки через ліофілізаційну камеру. Технологічний газ є зневодненим, таким чином, що технологічний газ поглинає вологу, і в результаті цього він потім видаляє вологу з продукту за допомогою сублімації. Хоча дана конструкція забезпечує ретельну ліофілізацію круглих частинок, які мають аморфну структуру, необхідність зневоднення технологічного газу приводить до відносно високої вартості, пов'язаної з використанням даного підходу.

Міжнародна патентна заявка WO 2006/008006 A1 описує спосіб стерильного заморожування, ліофілізації, зберігання і дослідження гранульованого продукту. Даний спосіб включає виготовлення заморожених пелет в морозильному тунельному пристрої, після чого пелети прямують в ліофілізаційну камеру, в якій пелети ліофілізуються на множину поверхонь, які несуть пелети; пелети, таким чином, ліофілізуються і перетворюються в сипкий матеріал перед їх вміщенням в ампули. З живильної лійки пелети розподіляються через живильні канали на носії пелет. Під кожним з носіїв встановлені нагрівальні плитки. Передбачений вібратор для вібрації ліофілізаційної камери протягом процесу ліофілізації. Гранулювання і ліофілізація здійснюються в стерильному просторі, що створюється всередині ізолятора. Після ліофілізації

пелети вивантажуються в контейнер для зберігання. Хоча ліофілізація пелети як сипкого матеріалу забезпечує вищу ефективність ліофілізації, ніж ліофілізація пелет тільки після дозування їх в ампули, інші елементи технологічних ліній, які передбачають ліофілізаційну камеру з множиною носіїв пелет, наявність складних конструкцій живильних каналів і каналів для спустошення ліофілізатора, нагрівальні плитки і вібраційний пристрій приводять до складної конструкції, очищення/стерилізація якої може виявитися ускладненою, а також існують і інші потенційні недоліки. Крім того, вміст всієї технологічної лінії, включаючи генератор краплин, морозильний тунельний пристрій і ліофілізатор, в межах одного ізолятора додатково підвищує складність і вартість, пов'язану з даним проектувальним підходом.

Міжнародна патентна заявка WO 2009/109550 A1 описує спосіб стабілізації вакцинної композиції, яка містить допоміжну речовину, в сухому стані. Даний спосіб включає гранулювання і заморожування композиції, ліофілізацію сипкого матеріалу і подальше дозування сухого продукту в кінцеві приймальні контейнери. Ліофілізатор включає попередньо охолоджені тарілки, на яких збираються заморожені частинки, які потім завантажуються на попередньо охолоджені полиці в ліофілізаторі. Коли ліофілізатор виявляється завантаженим, вакуум утворюється в ліофілізаційній камері, і починається сублімація водяної пари з пелет. Крім ліофілізації на основі тарілок, існують численні технології, такі, як ліофілізація при атмосферному тиску, ліофілізація в псевдозрідженому шарі, вакуумна ліофілізація в обертовому барабані, ліофілізація при перемішуванні, вібраційна ліофілізація, і мікрохвильова ліофілізація, які передбачені для застосування як варіанти ліофілізації.

Патентна заявка ФРН DE 196 54 134 C2 описує пристрій для ліофілізації продуктів в обертовому барабані. Барабан нагрівається, і пара, що виділяється з продукту в результаті сублімації, витягується з барабана. Барабан наповнюється сипким продуктом і повільно обертається для досягнення стійкого теплоперенесення між продуктом і внутрішньою стінкою барабана. Внутрішня стінка барабана може нагріватися за допомогою нагрівального пристосування, встановленого в кільцевому просторі між барабаном і камерою, в якій міститься барабан. Охолодження можна забезпечувати за рахунок введення криогенного середовища в кільцевий простір. Запропоноване використання даного пристрою для виробництва фармацевтичних препаратів або біологічних матеріалів. Однак не описаний визначений спосіб, який, наприклад, зберігає або забезпечує стерильність продукту. Згідно з підходом міжнародної патентної заявки WO 2006/008006 A1 необхідно встановлювати ізолятор для вміщення ліофілізаційного пристрою, описаного в патентній заявці ФРН DE 196 54 134 C2, щоб забезпечувати виробництво в стерильних умовах. Це приводить до ускладнення конструкції.

Суть винаходу

Задача даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати технологічну лінію для виробництва ліофілізованих частинок в замкнутих умовах, технологічна лінія включає ліофілізатор для виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, причому ліофілізатор забезпечує ефективний процес ліофілізації і, відповідно, скорочену тривалість ліофілізації і більш економічне виробництво, ніж можна забезпечувати в цей час з використанням традиційних способів і технологічних пристроїв.

Згідно з одним аспектом даного винаходу запропонована технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок в замкнутих умовах, яка включає ліофілізатор для виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, для вирішення однієї або декількох їх вищезазначених задач. Згідно з переважними варіантами здійснення ліофілізатор включає стаціонарну вакуумну камеру, в якій міститься один або декілька обертових барабанів, пристосованих для прийому заморожених частинок. Для виробництва або обробки частинок в замкнутих умовах вакуумна камера пристосована для роботи в замкнутих умовах в процесі обробки, і барабан знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою.

При використанні в цьому документі термін "виробництво" включає, але не обмежується цим, виробництво або обробку ліофілізованих частинок для промислових цілей, а також включає виробництво для цілей розробки, цілей випробування, цілей дослідження і т. п. Згідно з конкретними варіантами здійснення обробка частинок в барабані включає щонайменше стадії завантаження частинок, які підлягають ліофілізації, в барабан, ліофілізації частинок в барабані і вивантаження ліофілізованих частинок з барабана. Частинки можуть включати кульки або пелети, причому термін "пелети" може означати переважно частинки, які звичайно мають круглу форму, хоча термін "пелети" може переважно означати також частинки, які мають неправильну форму. В одному прикладі частинки можуть включати мікропелети, тобто пелети, що мають габарити мікрометрового розміру. Згідно з одним прикладом ліофілізатор може бути пристосований, щоб виробляти переважно круглі ліофілізовані мікропелети, в яких середнє

значення діаметра знаходиться в інтервалі від приблизно 200 до приблизно 800 мікрметрів (мкм), причому переважно вибираються частинки, які мають вузький розподіл за розмірами, який знаходиться в межах, що становлять приблизно ± 50 мкм від вибраного значення.

Термін "сипкий матеріал" можна розуміти в широкому значенні як такий, що означає систему або множину частинок, які знаходяться в контакті одна з одною, тобто система включає множину частинок, мікрочастинок, пелет і/або мікропелет. Наприклад, термін "сипкий матеріал" може означати нерозфасовану масу пелет, які становлять щонайменше частину потоку продукту, наприклад, партію продукту, який підлягає переробці в технологічному пристрої, такому, як ліофілізатор, або на технологічній лінії, яка включає ліофілізатор, причому сипкий матеріал є нерозфасованим в тому значенні, що ним не заповнюються ампули, посудини або інші приймальні контейнери, які б переносили або переміщували частинки/пелети в межах технологічного пристрою або технологічної лінії. Аналогічне значення залишається вірним для терміну "насипний".

Сипкий матеріал, описаний в цьому документі, як правило, означає масу частинок (пелет і т. д.), яка перевищує (масу повторної або кінцевої) упаковки або дози, яка призначається для одного пацієнта. З іншого боку, кількість сипкого матеріалу може стосуватися первинної упаковки, наприклад, виробничий цикл може включати виробництво сипкого матеріалу, якого достатньо, щоб заповнити один або декілька проміжних насипних контейнерів (IBC).

Терміни "стерильність" (стерильні умови) і "герметичність" (герметичні умови) потрібно розуміти як умови, визначені правовими вимогами, що застосовуються для конкретного випадку. Наприклад, терміни "стерильність" і/або "герметичність" можна розуміти як визначені згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP).

Ліофілізатор створює технологічний простір, в межах якого технологічні умови, такі, як тиск, температура, вологість (тобто вміст пари, часто водяної пари, частіше, як правило, пари будь-якого розчинника, що сублімується) й інші параметри, регулюються для досягнення бажаних технологічних параметрів протягом заданого періоду часу, наприклад, виробничого циклу. Зокрема, термін "технологічні умови" використовується для позначення температури, тиску, вологості й інших параметрів технологічного простору, причому технологічне керування може включати регулювання або здійснення таких технологічних умов всередині технологічного простору згідно з бажаним технологічним режимом, наприклад, згідно із залежністю від часу бажаного профілю температури і/або профілю тиску. Хоча на "замкнуті умови" (стерильні умови і/або герметичні умови) також поширюється технологічне керування, ці умови обговорюються в цьому документі в багатьох випадках визначено і окремо від інших технологічних умов, які представлені вище.

Бажані технологічні умови можна забезпечувати за допомогою регулювання технологічних параметрів за рахунок встановлення нагрівального і/або охолоджувального обладнання, вакуумних насосів, конденсаторів і т. п. Ліофілізатор може включати приєднані до вакуумної камери вакуумний насос і конденсатор. Процес ліофілізації в технологічному просторі можна додатково підтримувати за допомогою обертового барабана, який збільшує "ефективну" поверхню продукту, тобто поверхню продукту, яка є відкритою і, таким чином, доступною для теплоперенесення, масоперенесення і т. д.

Зокрема, термін "ефективна поверхня продукту" потрібно розуміти в цьому документі як такий, що означає поверхню продукту, яка є, по суті, відкритою і, таким чином, доступною для теплоперенесення і масоперенесення протягом процесу ліофілізації, причому масоперенесення може, зокрема, включати випаровування сублімаційної пари. Хоча даний винахід не обмежується якими-небудь певними механізмами дії або технологіями, він передбачає, що обертання продукту протягом процесу ліофілізації відкриває більш значну площу поверхні продукту (тобто збільшує ефективну поверхню продукту), ніж традиційна технологія ліофілізації на основі ампули і/або на основі тарілки (зокрема, наприклад, ліофілізація на вібруючій тарілці). Таким чином, використання одного або декількох ліофілізаційних пристроїв на основі обертового барабана може приводити до скорочення тривалості ліофілізаційного циклу порівняно з традиційною технологією ліофілізації на основі ампули і/або на основі тарілки.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення вакуумна камера забезпечує технологічний простір. Згідно з одним таким варіантом здійснення вакуумна камера пристосована для роботи в замкнутих умовах, тобто в умовах стерильності і/або герметичності, і, відповідно, вакуумна камера включає обмежувальну стінку. Обмежувальна стінка пристосована, щоб герметично відділяти або ізолювати технологічний простір від навколишнього середовища, і в результаті цього визначається технологічний простір. Вакуумна камера може бути додатково пристосована для роботи в замкнутих умовах, і при цьому здійснюється, наприклад: 1) завантажування барабана частинками; 2) ліофілізація частинок; 3) очищення ліофілізатора і/або 4) стерилізація

ліофілізатора. Барабан може частково або повністю розміщуватися в межах технологічного простору, тобто обертовий барабан може бути встановлений повністю або частково всередині технологічного простору.

5 Згідно з різноманітними варіантами здійснення обмежувальна стінка вакуумної камери сприяє встановленню і/або збереженню бажаних технологічних умов в межах технологічного простору протягом, наприклад, виробничого циклу і/або інших стадій роботи, таких, як очищення і/або стерилізація.

10 Згідно з деякими варіантами здійснення вакуумна камера і барабан сприяють забезпеченню бажаних технологічних умов в технологічному просторі. Барабан може бути пристосований, щоб сприяти встановленню і/або збереженню бажаних технологічних умов. Наприклад, один або декілька охолоджувальних і/або нагрівальних пристроїв можуть бути передбачені в барабані і/або в поєднанні з ним для нагрівання і/або охолодження технологічного простору.

15 Варіанти здійснення ліофілізатора, призначеного для виробництва частинок в замкнутах умовах, включають один або декілька пристроїв для введення заморожених частинок в ліофілізатор у стерильних умовах і/або герметичних умовах, і/або включають один або декілька пристроїв для випускання ліофілізованих частинок в стерильних умовах і/або герметичних умовах з ліофілізатора. Такі випускні пристрої можуть являти собою затвори, отвори, перехідні секції і т. п.

20 Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу вакуумна камера включає термостатовану поверхню внутрішньої стінки. У даному відношенні вакуумна камера включає корпус, який щонайменше частково забезпечений подвійними стінками. Згідно з типами цих варіантів здійснення вакуумна камера пристосована для охолодження поверхні внутрішньої стінки в процесі завантажування барабана частинками. Як доповнення або альтернатива, вакуумна камера пристосована для нагрівання поверхні внутрішньої стінки в процесі ліофілізації і/або в процесі стерилізації.

25 Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу барабан включає термостатовану поверхню внутрішньої стінки. У даному відношенні барабан включає корпус, який щонайменше частково забезпечений подвійними стінками. Згідно з певними типами цих варіантів здійснення барабан пристосований для нагрівання поверхні внутрішньої стінки протягом процесу ліофілізації. Як доповнення або альтернатива, барабан може бути пристосований для додаткового охолодження відповідної стінки, наприклад, поверхні внутрішньої стінки, щоб сприяти охолодженню технологічного простору за допомогою внутрішньої стінки вакуумної камери в процесі завантажування барабана частинками.

30 Варіанти здійснення даного винаходу передбачають використання додаткових або альтернативних пристроїв для забезпечення нагрівання частинок протягом процесу ліофілізації. Згідно з конкретними варіантами здійснення можна використовувати мікрохвильове нагрівання. Один або декілька магнетронів можуть бути передбачені для виробництва мікрохвильового випромінювання, і які приєднуються переважно до барабана за допомогою хвильоводів, таких, як, наприклад, одна або декілька металевих труб. Згідно з одним конкретним варіантом здійснення магнетрон передбачений в поєднанні з вакуумною камерою. Стаціонарна металева труба, діаметр якої становить, наприклад, приблизно від 10 см до 15 см, проводить мікрохвильове випромінювання з магнетрона через вакуумну камеру в барабан. Переважно хвилевід надходить у барабан через отвір в його передній стінці (або задній стінці), наприклад, через вхідний/завантажувальний отвір.

45 Згідно з іншими варіантами здійснення можна використовувати множину магнетронів і/або хвильоводів. Передбачено, що, якщо використовуються альтернативні механізми нагрівання, такі, як мікрохвильове нагрівання, нагрівальні механізми для нагрівання внутрішньої стінки барабана і/або внутрішньої стінки вакуумної камери є необов'язковими; однак згідно з конкретними варіантами здійснення даного винаходу ліофілізатор передбачає різноманітні/альтернативні нагрівальні механізми, такі, як, наприклад, внутрішні стінки барабана, що нагріваються, і/або вакуумної камери і мікрохвильове нагрівання для гнучкого застосування залежно від різних бажаних технологічних режимів.

50 При використанні мікрохвильового нагрівання хвилевід і/або магнетрон може бути герметично відділений від технологічного простору, наприклад, за допомогою герметичного бар'єра, прозорого для мікрохвильового випромінювання.

55 Згідно з деякими варіантами здійснення даного винаходу щонайменше в одному з компонентів вакуумної камери і/або обертового барабана передбачений самозлив відносно одного або декількох з процесів очищення і/або стерилізації. Один варіант здійснення даного винаходу включає барабан, встановлений з нахилом або можливістю нахилу протягом однієї або декількох стадій зливання очищувальної рідини (рідин) в процесі очищення, зливання

стерилізуючої рідини (рідин) і/або конденсату (конденсатів) в процесі стерилізації і/або випускання продукту після процесу ліофілізації. Як доповнення або альтернатива, вакуумна камера може бути встановлена з нахилом або можливістю нахилу протягом однієї або декількох стадій зливання очищувальної рідини (рідин) у процесі очищення і/або зливання стерилізуючої

5 рідини (рідин) і/або конденсату (конденсатів) в процесі стерилізації. Згідно з деякими типами цих варіантів здійснення вакуумна камера пристосована для зливання рідин/конденсату в з'єднувальну трубу, яка з'єднує вакуумну камеру з конденсатором. Згідно з деякими варіантами здійснення барабан і камера встановлені з взаємно протилежними нахилами.

10 Згідно з різноманітними варіантами здійснення ліофілізатор пристосований для безпосереднього випускання продукту з вакуумної камери в кінцевий приймальний контейнер в замкнутах умовах. Ліофілізатор може бути пристосований для приєднання/від'єднання приймального контейнера, такого, як контейнер для зберігання, і/або ліофілізатор може бути пристосований для розміщення приймального контейнера; наприклад, вакуумна камера може бути пристосована для розміщення одного або декількох контейнерів для упакування, тобто

15 випускання ліофілізованих частинок з барабана.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу щонайменше один пристрій з вакуумної камери і барабана пристосований для безрозбірного очищення (CiP) і/або безрозбірної стерилізації (SiP). Зокрема, вакуумна камера і/або барабан можуть бути пристосовані для здійснення SiP на паровій основі. Згідно з деякими варіантами здійснення

20 даного винаходу одна або декілька точок введення передбачені на поверхні зовнішньої стінки барабана для спрямування очищувального і/або стерилізуючого середовища на поверхню внутрішньої стінки вакуумної камери. Як доповнення або альтернатива, точки введення можуть бути передбачені на поверхні внутрішньої стінки вакуумної камери для спрямування очищувального і/або стерилізуючого середовища (середовищ) на зовнішню стінку поверхні

25 барабана і/або у внутрішній простір барабана.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок у замкнутах умовах передбачена, причому технологічна лінія включає ліофілізатор згідно з описом в цьому документі. Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного аспекту даного винаходу передбачена щонайменше одна перехідна секція для

30 переміщення продукту між окремим пристроєм і ліофілізатором, причому кожний пристрій з ліофілізатора і перехідної секції (секцій) окремо пристосований для роботи в замкнутах умовах. Це передбачає, що ліофілізатор і/або перехідна секція (секції) можуть бути індивідуально пристосовані або оптимізовані для роботи в замкнутах умовах. Наприклад, ліофілізатор (його вакуумна камера) може бути індивідуально пристосований для роботи в стерильних умовах, і,

35 незалежно від цього, перехідна секція може бути індивідуально пристосована для захисту стерильності потоку продукту. Згідно з конкретними варіантами здійснення перехідна секція пристосована для захисту стерильності і/або збереження герметичності протягом потоку продукту, який проходить через перехідну секцію в обертовий барабан або з обертового барабана/вакуумної камери ліофілізатора.

40 Згідно з певними варіантами здійснення, перехідна секція може бути постійно механічно прикріплена до вакуумної камери (згідно з іншими варіантами здійснення перехідна секція має рознімне механічне з'єднання з вакуумною камерою). Наприклад, перехідна секція може являти собою конструкцію з подвійними стінками, причому зовнішня стінка являє собою обмежувальну стінку, яка герметично ізолює внутрішній "технологічний простір" перехідної секції від

45 навколишнього середовища, і зовнішня стінка встановлена у вакуумній камері, щоб забезпечувати герметичне з'єднання з ліофілізатором. Внутрішня стінка перехідної секції може утворювати, наприклад, напрямний пристрій, такий, як труба, для спрямування потоку продукту всередину ліофілізатора або з ліофілізатора, наприклад, обертового барабана ліофілізатора. Внутрішня стінка перехідної секції не обов'язково повинна знаходитися в з'єднанні з вакуумною

50 камерою і/або обертовим барабаном ліофілізатора. Наприклад, коли барабан знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою, в барабані може бути передбачений отвір для прямого пристрою перехідної секції, що проходить у барабан.

Згідно з конкретним варіантом здійснення передбачена перша перехідна секція для переміщення продукту з окремого пристрою технологічної лінії для виробництва заморожених частинок в ліофілізатор, перша перехідна секція може включати завантажувальну лійку, яка

55 проходить у відкритий барабан без з'єднання з ним. Як доповнення або альтернатива, друга перехідна секція може бути передбачена для переміщення продукту з ліофілізатора в окремий пристрій технологічної лінії для випускання ліофілізованих частинок.

Згідно з варіантами здійснення даного винаходу ліофілізатор включає щонайменше один

60 випускний напрямний пристрій для спрямування ліофілізованих частинок, що підлягають

випусканню, з відкритого барабана через вакуумну камеру в представлену вище другу перехідну секцію. Такий напрямний пристрій може бути розташований всередині барабана і/або ззовні барабана всередині вакуумної камери. Коли він розташований всередині барабана, частина або вся конструкція напрямного пристрою може бути пристосована для змішування насипного продукту, коли барабан обертається в одному напрямку обертання, і для здійснення випускання, коли барабан обертається в іншому напрямку обертання.

Одна або декілька перехідних секцій пристрою можуть бути пристосовані для гравітаційного переміщення продукту (і/або існують інші транспортні механізми, такі, як механізми на шнековій основі, на основі тиску, на пневматичній основі). Як правило, перехідна секція для переміщення продукту між окремими пристроями технологічної лінії в замкнутих умовах здійснює більше функцій, ніж простий напрямний пристрій, такий, як труба або лійка. У першому випадку певні технологічні умови можуть зберігатися протягом шляху потоку, наприклад, відносно бажаної температури, і у другому випадку переміщення продукту здійснюється в замкнутих умовах, наприклад, перехідна секція може бути пристосована для захисту стерильності. Аналогічним чином, перехідна секція для переміщення продукту між окремими пристроями технологічної лінії в замкнутих умовах здійснює більше функцій/є більш функціональною, ніж ізолятор, який включає один або декілька простих напрямних пристроїв, таких, як труба або лійка, оскільки традиційний ізолятор, як правило, не пристосований для збереження певних технологічних умов. Зокрема, згідно з типовими конфігураціями, які існують в даній галузі техніки, стінки ізолятора забезпечують герметичну оболонку внутрішнього простору, але не пристосовані для збереження бажаних технологічних умов у внутрішньому просторі.

Варіанти здійснення перехідної секції згідно з даним винаходом можуть включати термостатовану поверхню внутрішньої стінки. Наприклад, в тих випадках, де перехідна секція включає подвійну стінку, як показує представлений вище приклад, внутрішня поверхня зовнішньої стінки або внутрішня поверхня внутрішньої стінки, яка утворює напрямний пристрій, такий, як труба або лійка, для потоку продукту, може бути призначена або сконструйована, щоб бути термостатованою. Згідно з певними варіантами здійснення технологічної лінії, яка включає множину перехідних секцій, одна або декілька перехідних секцій пристосовані для активного регулювання температури, в той час як одна або декілька з інших перехідних секцій не пристосовані для цього. Наприклад, перехідна секція, встановлена для випускання ліофілізованих частинок з ліофілізатора, може не бути спеціально пристосованою для активного регулювання температури, оскільки для частинок після ліофілізації, як правило, не потрібне спеціальне охолодження, в той час як перехідна секція, яка спрямовує заморожені частинки для ліофілізації в ліофілізатор, може бути пристосована для активного регулювання температури, зокрема, для охолодження, щоб забезпечувати оптимальні технологічні умови і, таким чином, запобігати або сповільнювати розвиток небажаних характеристик продукту, наприклад, в результаті агрегації заморожених частинок.

Перехідна секція згідно з даним винаходом може включати клапан або аналогічний герметизуючий/відокремлювальний пристрій для герметичного відділення ліофілізатора від інших пристроїв технологічної лінії. Ліофілізатор може бути пристосований для окремої роботи в замкнутих умовах, яка включає, але не обмежується цим, ліофілізацію частинок, а також очищення і/або стерилізацію ліофілізатора. Наприклад, у випадку окремої ліофілізаційної операції, здійснюваної при відділенні від інших технологічних пристроїв, для ліофілізатора може бути потрібне певне обладнання з метою регулювання технологічних умов, таких, як тиск. Згідно з цими варіантами здійснення певне обладнання може включати, але не обмежується цим, один або декілька вакуумних насосів, які не відділяються за допомогою операції герметизації однієї або декількох перехідних секцій, які спрямовують потік продукту в ліофілізатор і/або з ліофілізатора.

Згідно з наступними варіантами здійснення даного винаходу передбачений спосіб виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, причому в даному способі здійснюється використання ліофілізатора, як описано і мається на увазі в цьому документі. Спосіб може включати щонайменше наступні стадії: 1) завантажування заморожених частинок у барабан ліофілізатора; 2) ліофілізація частинок в обертвовому барабані, який знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою ліофілізатора; і 3) випускання частинок з ліофілізатора. Вакуумна камера ліофілізатора може працювати в замкнутих умовах в процесі обробки частинок.

Спосіб може додатково включати одну або декілька стадій регулювання температури поверхні внутрішньої стінки щонайменше одного пристрою з вакуумної камери і барабана. Згідно з деякими варіантами здійснення барабан обертається не тільки на стадії висушування, а також і на стадії завантажування. Згідно з типами даних варіантів здійснення барабан

обертається на стадії завантажування із зміненою, наприклад, зменшеною швидкістю обертання порівняно зі стадією висушування.

Переваги винаходу

Даний винахід пропонує, крім іншого, конструкційні і технологічні концепції пристрою для виробництва насипних ліофілізованих частинок в замкнутих умовах. Що стосується обробки продукту в стерильних умовах, ліофілізатор згідно з даним винаходом може працювати в нестерильному навколишньому середовищі без необхідності додаткового ізолятора. Збільшення складності і вартості в зв'язку з використанням ізолятора можна, таким чином, запобігати при одночасному забезпеченні стерильності продукту згідно з, наприклад, вимогами належної виробничої практики (GMP). Згідно з певними варіантами здійснення передбачений обмежувальний пристрій вакуумної камери винайденого ліофілізатора, такий, як обмежувальна стінка, яка обмежує або визначає технологічний простір. Даний обмежувальний пристрій може бути пристосований, щоб функціонувати як традиційний ізолятор і/або сприяти встановленню або збереженню бажаних технологічних умов в технологічному просторі, зокрема встановленню і збереженню бажаного температурного режиму, режиму тиску й інших умов.

Згідно з переважними варіантами здійснення даного винаходу ізолятор не потрібний для забезпечення роботи в замкнутих умовах з використанням ліофілізатора. Відповідно, згідно з цими варіантами здійснення, традиційні ізолятори, які, як правило, використовуються в даній галузі техніки, не є придатними для роботи ліофілізатора і/або технологічної лінії згідно з конструкційними принципами даного винаходу. На відміну від традиційних конструкцій, ізоляційні конструкції ізолятора, наприклад, такі, як його ізоляційна стінка, повинні бути пристосовані, щоб не тільки забезпечувати герметичну ізоляцію або розділення внутрішнього і зовнішнього простору, але вони повинні також бути пристосовані, щоб щонайменше сприяти регулюванню бажаних технологічних умов у внутрішньому просторі.

Конкретніше, в традиційних технологічних лініях для ліофілізації після первинного встановлення стерильних умов всередині ізолятора (наприклад, згідно з вимогами GMP), оператор повинен підтверджувати кожну годину або кожні декілька годин, що стерильність дійсно зберігається всередині ізолятора. У такій ситуації потрібне використання сенсорного обладнання, що дороге коштує, і здійснення процедур спостереження. Як описано в даному документі, даний винахід виключає ці вимоги до дорогого обладнання і процедур спостереження. Відповідно, згідно з особливо переважними варіантами здійснення, вартість виробництва значною мірою скорочується порівняно з традиційними ліофілізаторами/технологічними лініями для ліофілізації з використанням ізолятора. Аналогічне скорочення вартості можна здійснювати відносно вимог герметичності в процесах ліофілізації.

Згідно з ще одним прикладом обмежувальна стінка або аналогічний пристрій, що визначає технологічний простір вакуумної камери, призначається, щоб виключати в максимально можливому ступені критичні області, які є особливо схильними до засмічення або забруднення. Згідно з переважними варіантами здійснення вакуумна камера і/або барабан спеціально пристосовані для ефективного очищення і/або стерилізації. У традиційній процедурі ліофілізації виявляється неможливим, щоб ізолятор і зовнішня поверхня обробного обладнання, яке розташоване всередині ізолятора, були спеціально сконструйовані в даному відношенні.

Корпус/вакуумну камеру можна розглядати як пристрій, спеціально призначений для створення технологічного простору, і роздільного або ізоляційного пристрою для відділення технологічного простору від навколишнього середовища, в той час як барабан можна розглядати як пристрій, визначено призначений для забезпечення ефективною сублімації водяної пари з частинок. Таке розділення функцій забезпечує їх окрему оптимізацію і скорочує потенційні перешкоди. Оскільки функції забезпечення технологічних умов, а також стерильність/герметичність можна відділяти частково або повністю від барабана, його здатність обертання можна ігнорувати при оптимізації цих функцій. Це спрощує конструкцію барабана і, таким чином, зрештою, забезпечує широке застосування ліофілізаторів на основі барабана. Наприклад, розглянемо випадок, в якому обертовий барабан для прийому частинок знаходиться у відкритому сполученні з контейнерною камерою (вакуумною камерою). Технологічні умови всередині технологічного простору можна встановлювати/зберігати за допомогою стаціонарної камери замість обертового барабана. Це спрощує конструкцію відносно технологічного керуючого пристрою, такого, як нагрівальне/охолоджувальне обладнання, нагрівального/охолоджувального середовища і/або обладнання для забезпечення умов вакууму/тиску в технологічному просторі. В одному прикладі необхідність приєднання стаціонарного вакуумного насоса до обертового барабана за допомогою складного герметизуючого пристрою виключається, оскільки для насоса потрібне тільки приєднання до стаціонарної камери.

Як наступний приклад, встановлення барабана у відкритому сполученні з камерою спрощує завантажування обертового барабана частинками. Не потрібний складний герметизуючий пристрій для стаціонарного обладнання, наприклад, завантажувальні лійки, які проходять в обертовий барабан.

Хоча не передбачене обмеження даного винаходу яким-небудь механізмом, використання обертового барабана для ліофілізації частинок збільшує ефективну поверхню продукту, що, своєю чергою, прискорює масоперенесення і теплоперенесення порівняно з ліофілізацією частинок у стаціонарному пристрої (розглянемо, наприклад, традиційну ліофілізацію на основі ампул або ліофілізацію сипкого матеріалу в стаціонарних тарілках). Конкретніше, у випадках ліофілізації в ампулах збільшення доступної поверхні продукту забезпечується за допомогою обертового руху барабана, що створює ефективне масоперенесення і теплоперенесення, ніж спостерігається у випадку ліофілізації продукту в ампулах. Наприклад, внаслідок збільшення поверхні продукту відсутня необхідність масоперенесення і теплоперенесення через заморожений продукт, тому що зменшується кількість шарів матеріалу, які сповільнюють дифузійну водяної пари, порівняно з ліофілізацією в ампулах. Крім того, не присутні ніякі пробки, які перешкоджають вивільненню і видаленню водяної пари. При використанні ліофілізації сипкого матеріалу зникає необхідність у завантаженні і розвантаженні ампул, що, своєю чергою, приводить до варіантів ліофілізаторів зі спрощеною конструкцією і/або підвищеною гнучкістю. Оскільки стадію упакування можна здійснювати після ліофілізації, як правило, не потрібні спеціальні ампули, пробки, резервуари, проміжні насипні контейнери (IBC) й інші пристрої. Ліофілізація на основі насипного барабана може приводити до однорідніших умов ліофілізації для всієї партії.

Вакуумна камера і/або барабан можуть включати термостатовану стінку. Ця відмітна особливість забезпечує ефективне регулювання температури для роботи в замкнутих умовах і може виключати або скорочувати використання іншого охолоджувального/нагрівального обладнання, такого, як обладнання, яке створює потік сухого, холодного і, як правило, стерильного газу за допомогою технологічного простору і/або нагрівальних пристроїв, таких, як радіатори, нагрівальні плитки й інші пристрої, всередині технологічного простору. Дана відмітна особливість призначена для зменшення складності і вартості ліофілізатора і/або технологічної лінії, в якій можна використовувати ліофілізатор.

Різноманітні варіанти здійснення даного винаходу можуть гнучко передбачати один або декілька механізмів нагрівання. Наприклад, для нагрівання частинок у процесі ліофілізації, як доповнення або альтернативи барабана, який нагрівається, і/або стінок вакуумної камери, можна передбачити мікрохвильове нагрівання (і/або інші механізми нагрівання). Потрібно зазначити, що використання мікрохвильового нагрівання часто ускладнюється проблемою неоднорідності мікрохвильового поля, яка може виникати при довжині хвилі, що становить, наприклад, приблизно від 10 см до 15 см. Ці розміри виявляються більшими, ніж розміри частинок (які становлять декілька сантиметрів або менше), і, таким чином, можуть утворюватися деякі частинки, які одержують надмірну енергію, що передається, і перегріваються, плавляться і навіть горять, хоча частинки одержують надзвичайно мале тепло за рахунок теплоперенесення, і в результаті цього сублімація сповільнюється.

Один спосіб подолання проблеми неоднорідності може являти собою встановлення множини магнетронів і/або множини хвилеводів, що проходять в ліофілізаційний простір, наприклад, барабана (або вакуумної камери). Однак, згідно з певними варіантами здійснення даного винаходу, виявляється достатнім єдиний магнетрон і єдиний хвилевід для спрямування мікрохвильового випромінювання в барабан, наприклад, через передній отвір барабана (наприклад, завантажувальний отвір). Без наміру слідувати якій-небудь теорії, вважається, що вплив неоднорідності поля всередині барабана можна скоротити до мінімуму порівняно з ліофілізацією стаціонарних частинок (наприклад, ліофілізацією на основі ампул і/або ліофілізацією на тарілчастій основі, включаючи вібраційну ліофілізацію), оскільки у випадку ліофілізації на основі барабана частинки знаходяться в постійному русі внаслідок обертання барабана. При тій умові, що довжина шляху частинок в мікрохвильовому полі становить щонайменше приблизну довжину хвилі мікрохвильового випромінювання, як правило, в результаті відбувається в істотному ступені однорідне нагрівання частинок.

Як правило, варіанти здійснення ліофілізатора згідно з даним винаходом можна гнучко пристосовувати до спеціальних технологічних вимог, наприклад, до бажаних технологічних режимів. Залежно від умов одного або декількох бажаних технологічних режимів, які повинен здійснювати пристрій, може виявитися достатнім забезпечення тільки одного пристрою (камери або барабана) термостатованою стінкою. В інших додатках, наприклад, в тих випадках, коли ліофілізатор призначений для використання в широкій різноманітності технологічних режимів,

барабан і камеру можна одночасно обладнати термостатованими стінками. В одному прикладі барабан може бути призначений, щоб забезпечувати додаткове або допоміжне регулювання температури крім регулювання, яке забезпечується за допомогою камери.

Регулювання температури може включати застосування охолодження, наприклад, до і/або під час завантажування барабана частинками. Як доповнення або альтернатива, регулювання температури може включати застосування нагрівання, наприклад, протягом процесу ліофілізації і/або протягом допоміжного процесу, такого, як стерилізація.

Забезпечення камери і/або барабана нагрівальним пристроєм, від якого нагрівається стінка, наприклад, внутрішня стінка (необов'язково зовнішня стінка барабана), і який забезпечує декілька переваг, таких, як зменшення механічних напружень і/або скорочення часу на здійснення переходу з одного режиму роботи в інший режим (наприклад, переходу з режиму ліофілізації в режим очищення і/або стерилізації). Для такого переходу може бути потрібен вплив гарячої пари на конструкції, який зберігається в процесі ліофілізації при температурах, що становлять, наприклад, приблизно -60 °C. Нагрівання, наприклад, внутрішніх стінок камери і/або барабана проводить плавну підготовку існуючих холодних конструкцій перед впливом на них пари, і в результаті цього забезпечується значне скорочення часу порівняно з пасивним нагріванням після завершення процесу ліофілізації. Аналогічним чином, активний охолоджувальний пристрій може значною мірою скорочувати тривалість охолодження після процесу очищення і/або стерилізації з використанням високих температур. Згідно з одним конкретним прикладом тривалість пасивного охолодження для даної конфігурації може становити від 6 до 12 годин, і її можна скорочувати до періоду, що становить приблизно 1 годину (або менше) за допомогою активного охолодження, наприклад, однієї або декількох стінок камери і/або барабана.

Конструкційні елементи, які називаються в цьому документі терміном "перехідні секції", описані в цьому документі як варіант забезпечення переміщення частинок в ліофілізатор і/або з ліофілізатора в замкнутих умовах, тобто в умовах захисту стерильності, і/або із забезпеченням герметичних умов. Один конструкційний підхід, що включає такі елементи, забезпечує гнучкість при інтегруванні ліофілізатора з додатковими окремими пристроями в технологічній лінії. Перехідна секція може забезпечувати наступні умови: 1) ізоляція від навколишнього середовища, тобто забезпечення замкнутих умов; 2) бажані технологічні умови, наприклад, за допомогою охолодження; і 3) спрямування потоку продукту з одного пристрою в наступний пристрій. Ці, а також інші задачі можна виконувати за допомогою різних компонентів перехідної секції. Наприклад, перехідна секція з подвійними стінками може включати герметично закриту зовнішню стінку, яка забезпечує замкнуті умови, і яку можна, відповідно, приєднувати до зовнішньої стінки вакуумної камери, і при цьому внутрішня стінка перехідної секції включає лійку, трубу, канал або аналогічний напрямний пристрій для частинок. Направний пристрій може пройти через стінку або стінки камери в барабан, утворюючи або ні з'єднання з барабаном. Розподіл функцій між різними конструкційними компонентами в ліофілізаторі і/або перехідній секції, таким чином, забезпечує спрощену і одночасно ефективну конструкцію.

Оскільки технологічний простір визначає, насамперед, корпус (вакуумної) камери ліофілізатора, пристрої для ліофілізації згідно з варіантами здійснення даного винаходу можна гнучко пристосовувати до одного або декількох різноманітних типів випускних пристроїв і випускних приймальних контейнерів, які заповнюються ліофілізованими частинками. Після вивантаження частинок з барабана частинки можуть безпосередньо заповнювати в замкнутих умовах, які забезпечуються камерою, контейнери, які встановлені в камері або приєднані до неї. Як альтернатива, перехідна секція може бути передбачена для спрямування частинок в окрему секцію для обробки продукту з метою операції випуску і/або іншої обробки продукту. Направний пристрій, який спрямовує потік продукту з барабана в приймальні контейнери, і/або перехідну секцію можна гнучко встановлювати в межах технологічного простору, в якому замкнуті умови забезпечуються за допомогою стаціонарної камери.

Ліофілізатор згідно з даним винаходом можна, як правило, використовувати для ліофілізації широкої різноманітності частинок, таких, як кульки або пелети, що мають різні розміри і/або інтервали розмірів. Ліофілізатор згідно з даним винаходом може гнучко працювати в періодичному режимі, наприклад, для ліофілізації партії частинок, і/або він може працювати в безперервному режимі, наприклад, протягом стадії завантажування ліофілізатор може безперервно приймати заморожені частинки в розташований вище по потоку пристрій, який виробляє частинки, запобігати агрегації одержаних частинок, а також забезпечувати відповідне охолодження. Це тільки одна ілюстрація гнучкості, яка забезпечується одним або декількома з варіантів здійснення даного винаходу.

Щонайменше один пристрій з камери і барабана може бути пристосований для здійснення CiP і/або SiP, що спрощує очищення і/або стерилізацію, а також сприяє скороченню тривалості обслуговування між виробничими циклами і т. д. В даному відношенні ліофілізатор згідно з даним винаходом може бути спеціально пристосований для ефективного очищення/стерилізації. Наприклад, барабан і/або камера може мати нахил зливання очищувальних і/або стерилізуючих рідин і/або конденсатів із відповідних пристроїв. Згідно з певними варіантами здійснення існуючий отвір в обмежувальній стінці технологічного простору можна повторно використовувати як, наприклад, для зливного отвору для приєднання до конденсатора, і в результаті цього виходить проста і одночасно ефективна конструкція.

Як правило, конструкція ліофілізатора забезпечує повну можливість для здійснення CiP/SiP, причому технологічний простір може постійно залишатися герметично закритим, тобто інтегрованим, за допомогою простих пристроїв, таких, як зварні або болтові з'єднання, які забезпечують економічну конструкцію і ефективність порівняно з пристроями, для яких потрібна ручна робота і/або розбирання, наприклад, для цілей очищення і/або стерилізації, що, відповідно, являє собою недолік їх конструкції.

Короткий опис креслень

Додаткові аспекти і переваги даного винаходу стають зрозумілишими з наступного опису конкретних варіантів здійснення, проілюстрованих на кресленнях, серед яких:

фіг. 1 представляє схематичну ілюстрацію ліофілізатора згідно з першим варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 2 представляє схематичну ілюстрацію вигляду збоку ліофілізатора згідно з другим варіантом здійснення;

фіг. 3 представляє схематичний вигляд поперечного перерізу, який детально ілюструє ліофілізатор на фіг. 2;

фіг. 4 детально ілюструє вакуумну камеру і барабан ліофілізатора на фіг. 3;

фіг. 5 частково ілюструє технологічну лінію, що включає ліофілізатор згідно з даним винаходом;

фіг. 6 представляє вигляд поперечного перерізу ліофілізатора згідно з третім варіантом здійснення даного винаходу; і

фіг. 7 представляє технологічну схему, що ілюструє роботу ліофілізатора на фіг. 2 і 3.

Докладний опис переважних варіантів здійснення

Фіг. 1 схематично ілюструє компоненти ліофілізатора 100 згідно з варіантом здійснення, причому на ньому представлений розподіл функцій за компонентами і їх взаємодія. Ліофілізатор 100 можна використовувати в технологічній лінії для виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах. Ліофілізатор 100 включає контейнерну камеру 102 і барабан 104, які з'єднані за допомогою перехідних секцій 106 і 108 для переміщення продукту P/110 в технологічний простір 112 і з нього, відповідно.

Задача 114 контейнерної камери 102 полягає в тому, щоб визначати технологічний простір 112 і встановлювати/зберігати технологічні умови, такі, як тиск, температура, вологість й інші умови, в межах бажаних значень всередині технологічного простору 112, і це включає, що контейнерна камера 102 обладнана пристроєм, який здійснює регулювання відповідних технологічних параметрів належним чином, щоб забезпечувати бажаний технологічний режим у просторі 112 чітко визначеним, надійним і відтворюваним способом.

Згідно з одним варіантом здійснення контейнерна камера 102 пристосована для забезпечення вакуумних умов в технологічному просторі 112, причому термін "вакуум" потрібно розуміти як такий, що позначає низький тиск або зменшений тиск нижче атмосферного тиску, як відомо фахівцям в даній галузі техніки. Термін "вакуумні умови" при використанні в цьому документі може означати низький тиск, що становить 10 мбар (1000 Па), або 1 мбар (100 Па), або 500 мкбар (50 Па), або 1 мкбар (0,1 Па). Потрібно зазначити, що ліофілізацію можна, як правило, здійснювати в різних режимах тиску, і її можна, наприклад, здійснювати при атмосферному тиску. Багато які конфігурації ліофілізаторів, які описані в цьому документі, проте, включають контейнерну камеру, в якій знаходиться обертовий барабан, причому контейнерна камера діє як вакуумна камера, і, таким чином, ліофілізацію можна ефективно здійснювати в умовах вакууму. Таким чином, контейнерна камера 102 на фіг. 1 далі називається в цьому документі терміном "вакуумна камера", хоча потрібно розуміти, що вакуумна камера являє собою тільки один варіант здійснення загальної контейнерної камери, який можна розглядати відповідним чином для здійснення концепцій конструкцій, які обговорюються в цьому документі.

Як правило, корпус (вакуумна камера) 102 своєю дією встановлює або зберігає задані технологічні умови в технологічному просторі 112 за допомогою застосування регулювання

технологічних параметрів, яке, як правило, здійснює функціональний блок 114, представлений на фіг. 1. Що стосується технологічної умови вакууму, дана умова може бути встановлена/збережена за допомогою регулювання обладнання, з'єданого з вакуумною камерою 102, такого, як вакуумний насос, згідно з відповідними параметрами регулювання, причому може існувати деякий зворотний зв'язок при регулюванні технологічних умов, які вимірюються в технологічному просторі 112 або в зв'язку з ним, щоб встановлювати параметри технологічного керування відповідним чином. На фіг. 1 відсутня ілюстрація необов'язкового сенсорного контуру, а також контуру керування із зворотним зв'язком. 1. Вакуумний насос являє собою тільки один з множини пристроїв обладнання, які, ймовірно, могли б застосовуватися у вакуумній камері 102 на фіг. 1 або в поєднанні з нею, однак для зрозумілості вакуумний насос також не проілюстрований на кресленні.

Відносно технологічної умови температури всередині технологічного простору 112, згідно з переважними варіантами здійснення, регулюючий температуру (нагрівальний і/або охолоджувальний) пристрій встановлений в поєднанні з вакуумною камерою 102. Придатний регулюючий температуру пристрій може включати застосування охолоджувального середовища, нагрівального середовища, теплоти випромінювання (причому випромінювання може являти собою, наприклад, мікрохвильове випромінювання), електричного нагрівання й інших засобів в технологічному просторі 112, зокрема непрямо через поверхню внутрішньої стінки вакуумної камери 102 і/або безпосередньо за рахунок нагрівання внутрішнього простору вакуумної камери 102 (тобто технологічного простору 112). Наприклад, теплова енергія може випромінюватися безпосередньо в технологічний простір. Відповідне регулювання параметрів нагрівального і/або охолоджувального пристрою переважно здійснюється в функціональному блоці 114.

Відносно технологічної умови вологості, тобто вмісту водяної пари технологічного простору 112, може бути передбачений конденсатор (не представлений на фіг. 1) в поєднанні з вакуумною камерою 102, тобто у тимчасовому або постійному з'єднанні з технологічним простором 112. Наприклад, протягом виробничого циклу (тобто ліофілізації частинок Р), щоб встановлювати і зберігати технологічну умову заданого значення вологості в просторі 112, один або декілька технологічних параметрів 114 можуть бути пов'язані з роботою конденсатора.

Задачі, проілюстровані в блоці 114 на фіг. 1, можуть стосуватися не тільки роботи вакуумної камери 102 в процесі ліофілізації, а також й інших процесів/режимів роботи. Наприклад, ліофілізатор 100 може працювати в режимі заповнення або завантажування, в якому частинки Р прямують в квазібезперервному режимі з розташованого вище по потоку генератора частинок (такого, як, наприклад, зрошувальний морозильний апарат, грануляційна колона і т. д.) через перехідну секцію 106 в ліофілізатор 100. Таким чином, продукт рухається зі швидкістю виготовлення частинок в ліофілізатор, тобто барабан 104 завантажується зі швидкістю виготовлення частинок. У режимі завантажування технологічні умови можуть включати тиск, близький до тиску в розташованому вище по потоку генераторі частинок, і/або вони можуть включати тиск, близький до атмосферного тиску (і/або тиску в перехідній секції 106). Температуру в технологічному просторі 112 можна також регулювати аналогічно температурі в генераторі частинок (і/або температурі в перехідній секції 106). Залежно від конкретного процесу виробництва частинок, в режимі завантажування, вологість технологічного простору 112 може активно регулюватися або ні.

Функції блока 114 можуть додатково включати регулювання технологічних параметрів для режиму очищення і/або режиму стерилізації. Згідно з одним варіантом здійснення ліофілізатор 100 обладнаний одним або декількома пристроями, такими, як точки введення для очищення/стерилізації (наприклад, сопла, багатосоплові головки і т. д.), а також одним або декількома зливними пристроями для здійснення CiP і/або SiP у вакуумній камері 102. Потрібно зазначити, що такі точки введення не обов'язково повинні бути розташовані безпосередньо у вакуумній камері; наприклад, пристрій для спрямування очищувального/стерилізуючого середовища на конструкції, такі, як внутрішня стінка вакуумної камери 102, можуть бути розташовані в поєднанні з барабаном 104, який міститься в камері 102. Регулювання параметрів відносно потоку очищувального/стерилізуючого середовища до точок введення може являти собою частину функцій блока 114. Аналогічним чином, параметри, які стосуються обговорюваного вище регулюючого тиск і/або температуру пристрою, можна також активно регулювати в режимі очищення/стерилізації і/або в режимі переміщення для перемикавання одного з обговорюваних вище режимів в наступний режим. Наприклад, охолодження вакуумної камери після очищення/стерилізації і/або нагрівання камери 102 після процесу ліофілізації можна необов'язково скорочувати за допомогою активного регулювання температури.

Потрібно розуміти, що функції блока 114 переважно включають, але не обов'язково, здійснення регулювання схем, процедур або заданих програм, які забезпечують конкретний технологічний режим або обробку за допомогою визначення тимчасових послідовностей для відповідних параметрів регулювання.

Крім функцій або задач, які визначає функціональний блок 114, який регулює умови в технологічному просторі 112 в різноманітних режимах роботи, вакуумна камера 102 також приєднана до блока 116, який здійснює відділення або ізоляцію технологічного простору 112 від навколишнього середовища 118 навколо простору 112. Функції, пов'язані з блоком 116, можуть включати щонайменше одну задачу із захисту умов стерильності всередині технологічного простору 112 (в якому містяться або не містяться частинки Р, наприклад, після або до завантажування) і забезпечення герметичності внутрішнього простору камери 102, тобто запобігання будь-якому переміщенню матеріалу з технологічного простору 112 в навколишнє середовище 118, включаючи тверді, рідкі, газоподібні речовини, лікарські засоби або допоміжні речовини, домішки або забруднюючі речовини. Щоб виконати задачу 116, камера 102 може включати частково або повністю герметично закриту стінку 120. Стінка 120 може, по суті, визначати технологічний простір 112 як внутрішній простір або внутрішнє приміщення. Стінка 120 може являти собою одинарну стінку, подвійну стінку або їх поєднання.

Наприклад, згідно з певними варіантами здійснення, стінка 120 є герметично закритою, маючи мінімальну кількість чітко визначених отворів для переміщення речовини і енергії в технологічний простір 112 і з нього, а також для механічної опори конструкцій, що входять у технологічний простір 112. Отвори в стінці 120 можуть включати множину перехідних секцій 106 і 108, вищезазначені точки введення очищувального/стерилізуючого середовища, один або декілька стічних отворів для видалення залишків після очищення і/або стерилізації і отворів для датчиків. Функціональний блок 116 може включати активне регулювання клапанів і/або інші герметизуючі пристрої, розташовані поблизу або в поєднанні з одним або декількома з вищезазначених отворів, а також може включати функції, пов'язані з визначенням/виявленням того, що бажані замкнуті умови дійсно встановлюються або зберігаються в межах технологічного простору 112.

Повертаючись до барабана 104 і різноманітних функцій, пов'язаних з ним, потрібно зазначити, що в барабан 104, згідно з переважними варіантами здійснення, можна завантажувати частинки Р в режимі завантажування, причому в даному відношенні визначені варіанти здійснення вже обговорювалися вище. Частинки можуть міститися і залишатися в обертовому барабані 104 в процесі ліофілізації, і після цього їх можна вивантажувати з барабана/випускати з ліофілізатора 100 в режимі вивантажування/випускання. Отже, одна із задач (функцій, функціональних блоків), передбачених для барабана 104, являє собою задачу 122 прийому і переміщення частинок Р, що надходять в ліофілізатор 100 через перехідну секцію 106. Задачу 122 можна, наприклад, здійснювати за допомогою відповідної конструкції барабана, який приймає і містить бажану кількість частинок. Крім того, нахил барабана можна активно регулювати, щоб здійснювати одну або декілька операцій, таких, як завантажування, ліофілізація і вивантаження. Наприклад, барабан 104 можна нахилити із загального вихідного положення для вивантаження частинок, і його можна після цього переміщувати назад у вихідне положення. Активні функції блока 122 можуть також включати визначення властивостей насипного матеріалу, включаючи визначення рівня завантажування і/або визначення ступеню агрегації частинок, а також визначення властивостей частинок, таких, як температура або вологість.

Функціональний блок 124 на фіг. 1 ілюструє, що барабан 104 може додатково включати або бути обладнаний одним або декількома пристроями, щоб сприяти регулюванню технологічних умов в технологічному просторі 112 протягом роботи ліофілізатора 100 в одному або декількох різноманітних режимах. У принципі, регулювання технологічних умов може здійснювати один або обидва пристрої, що включають вакуумну камеру 102 і барабан 104, оскільки вони обидва знаходяться в безпосередньому контакті з технологічним простором 112. Однак, передбачено, що для багатьох застосувань вакуумна камера 102 може здійснювати основну частину регулювання технологічних умов (функціональний блок 114), хоча їй сприяє і барабан 104 (функціональний блок 124), якщо це потрібно, оскільки відповідне регулююче технологічні параметри обладнання, як правило, може бути переважно розташоване поблизу або в з'єднанні зі стаціонарною камерою замість обертового барабана цілей економічної конструкції.

Допоміжний регулюючий технологічні умови функціональний 124 можна, таким чином, розглядати як необов'язковий. Наприклад, обертовий барабан 104 може бути необов'язково обладнаний пристроєм для регулювання тиску або вологості в технологічному просторі 112. У даному відношенні потрібно зазначити, що внутрішній простір 126 барабана може залишатися в

постійному з'єднанні із зовнішнім простором 128 (причому потрібно розуміти, що обидва простори 126 і 128 разом утворюють технологічний простір 112) відносно переміщення матеріалу і енергії таким чином, що, наприклад, умови тиску, температури і вологості, як правило, є вирівняними в просторах 126 і 128. Хоча даний винахід не обмежується якими-небудь певними механізмами або принципами роботи, в ньому передбачено, що, в принципі, збереження відкритого сполучення барабана і камери не повинне перешкоджати регулюванню тиску і/або вологості за допомогою барабана, однак цей варіант, як правило, не може бути переважним.

Задача 124 може включати (допоміжне) регулювання температури в межах технологічного простору 112. Наприклад, згідно з деякими варіантами здійснення один або декілька нагрівальних і/або охолоджувальних пристроїв можуть бути розташовані на барабані 104 або з'єднані з ним іншим чином, щоб сприяти відповідному регулюючому температуру пристрою (блок 114) вакуумної камери 102. Наприклад, може бути передбачений нагрівальний пристрій для сприяння нагріванню технологічного простору 112 і/або частинок Р, і/або може бути передбачений охолоджувальний пристрій для додаткового охолодження протягом стадії завантажування. Передбачено, що регулюючий температуру пристрій при барабані 104 може замінювати відповідний пристрій при камері 102.

Сприяння ефективній ліофілізації частинок Р представлено як додаткова функція 130 барабана 104 на фіг. 1. У даному відношенні потрібно зазначити, що одну або декілька переваг, пов'язаних з принципами конструкції, які обговорюються в цьому документі, можна також здійснювати за допомогою використання носія частинок, що включає одну або декілька стаціонарних або вібраційних тарілок для прийому частинок, які заповнюють ампули або неупаковані. Однак, з точки зору ефективності відносно тривалості ліофілізації, результатів ліофілізації, вартості виробництва і т. д., вважається переважним конструкційний варіант, в якому використовується обертовий барабан як носій частинок. З цієї причини компонентом 104 називається барабан 104, хоча потрібно розуміти, що, як доповнення або альтернатива, можна, використовувати, загалом, й інші носії частинок залежно від обставин, таких, як, наприклад, розмір партії, бажана ефективність ліофілізації і тривалість ліофілізації, допустимий вологовміст частинок після ліофілізації і т. д.

Наступні приклади функцій, які складають задачу 130, включають можливість того, що барабан може бути спеціально пристосований для забезпечення великої поверхні продукту в процесі ліофілізації, що може включати відповідну швидкість обертання барабана, а також додаткові заходи, які сприяють ефективному обертанню і змішуванню частинок. У даному відношенні, типові швидкості обертання протягом процесу ліофілізації складають, але не обмежуються цим, від приблизно 0,5 до 10 обертів на хвилину (об./хв.) і переважно від 1 до 8 об./хв., хоча згідно з одним варіантом здійснення швидкість обертання в процесі завантажування може становити приблизно 0,5 об./хв.

Як наступний приклад, функція регулювання стосується збереження високої площі поверхні продукту за допомогою запобігання агломерації частинок в процесі завантажування, яке, своєю чергою, можна здійснювати, наприклад, за допомогою збереження барабана 104 в стані (повільного) обертання в процесі завантажування. Регулювання технологічних умов згідно з функцією 124 також призначене, щоб додатково сприяти ефективній ліофілізації. Таким чином, деякі заходи можна умовно віднести до однієї або іншої із задач 124 і 130; це може стосуватися, наприклад, введення тепла в простір 126 барабана.

Потрібно зазначити, що будь-яка функція, пов'язана із забезпеченням замкнутих умов в технологічному просторі 112, така, як захист стерильності частинок Р, переважно відводиться камері 102 з функцією 116. Такий розподіл забезпечує конфігурацію барабана 104 у відкритому сполученні з камерою 102 і відповідні переваги, що обговорюються в цьому документі.

Перехідним секціям 106 і 108 відведені задачі 132 і 134 відповідно, щоб забезпечувати переміщення частинок в технологічний простір 112 і з нього в замкнутих умовах, тобто в умовах захисту стерильності і/або герметичності. Задачі 132 і 134 можуть включати функції, аналогічні тим, які були описані відносно задачі 116 вакуумної камери 102. Наприклад, перехідні секції 106 і 108 можуть бути призначені для забезпечення герметичного розділення між внутрішнім простором 107 і 109 секцій 106 і 108 та навколишнім середовищем, таким, як навколишнє середовище 118, щоб зберігати стерильність і/або герметичність. Внутрішні простори 107 і 109 можуть бути тоді додатково пристосовані для задач 136 і 138 переміщення продукту і спрямування потоку продукту в технологічний простір 112 і з нього. Забезпечення замкнутих умов для окремої роботи ліофілізатора 100 може також стосуватися задач 132 і 134, які можна здійснювати за допомогою одного або декількох герметизуючих пристроїв, пристосованих, щоб регульованим чином встановлювати герметичне закривання внутрішніх просторів 107 і 109

перехідних секцій 106 і 108, що приводить до припинення будь-якого потоку продукту і, крім того, запобігає переміщенню будь-якого матеріалу в технологічний простір 112 або з нього через внутрішні простори 107 і 109.

Перехідним секціям 106 і 108 можна необов'язково передавати додатково задачу 140 і/або 142 застосування відповідних технологічних умов до внутрішніх просторів 107 і 109 секцій 106 і 108. Наприклад, згідно із задачею 140 перехідна секція 106 може бути пристосована для регулювання температури у внутрішньому просторі 107 за допомогою відповідного охолоджувального пристрою. Для перехідної секції 108 активний охолоджувальний механізм може бути більше не потрібним таким чином, що задача 142 може не включати функції регулювання температури. Відносно процесу очищення/стерилізації задачі 140 і 142 можуть включати введення очищувального/стерилізуючого середовища у внутрішні простори 107 і 109 за допомогою відповідного трубопроводу і точок введення очищувального/стерилізуючого середовища. Аналогічні функції регулювання можна також включати в функціональні блоки 114 і 124 для камери і барабана відповідно, що приводить до можливості здійснення CiP/SiP ліофілізатора 100.

Потрібно розуміти, що, як правило, деякі або всі із задач, наприклад, 114, 124, 140 і 142, можна здійснювати за допомогою виконання заданих регульовальних схем, процедур або програм, які встановлюють тимчасові послідовності для встановлення відповідних параметрів регулювання, і в результаті цього здійснюється певний бажаний технологічний режим.

Фіг. 2 представляє вигляд збоку варіанта здійснення ліофілізатора 200, який включає вакуумну камеру 202 і конденсатор 204, з'єднані один з одним за допомогою труби 206, обладнані клапаном 207 для регульованого відділення камери 202 і конденсатора 204 один від одного. Вакуумний насос може необов'язково бути присутнім в поєднанні з конденсатором 204 або трубою 206. Перехідна секція 208 передбачена для завантажування в ліофілізатор 200 заморожених частинок. Перехідна секція 208 може мати з'єднання або можливість з'єднання з окремим пристроєм технологічної лінії і/або контейнером або іншим аналогічним пристроєм для зберігання частинок, що підлягають обробці в замкнутих умовах.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення вакуумна камера 202 і конденсатор 204, як правило, мають циліндричну форму. Зокрема, вакуумна камера 202 може включати циліндричну головну секцію 210, на кінцях якої знаходяться лійки 212 і 214, які можуть мати постійне фіксоване з'єднання з головною секцією 210 (що, як приклад, представляє лійку 212), або вони можуть мати рознімне з'єднання, що як приклад представляє лійку 214, встановлену з множиною болтових кріплень 216 до головної секції 210. Згідно з деякими варіантами здійснення, перехідна секція 208 має постійне з'єднання з кінцевою лійкою 214 для спрямування потоку продукту у вакуумну камеру 202 в замкнутих умовах. Кожний пристрій з головної секції 210 і лійки 214 вакуумної камери 202 включає отвір 218 і 220 відповідно, щоб випускати продукт із вакуумної камери 202, що можна здійснювати щонайменше частково під дією сили тяжіння (необов'язково при сприянні одного або декількох активних транспортних механізмів).

Фіг. 3 ілюструє поперечний розріз ліофілізатора 200, представленого на фіг. 2, і детальніше демонструє аспекти, які стосуються вакуумної камери 202. Зокрема, камера 202 містить обертовий барабан 302, обертова опора якого не представлена на фіг. 3 для зрозумілості. Як правило, барабан 302 переважно має циліндричну форму з циліндричною головною секцією 304, на кінцях якої знаходяться лійки 306 і 308. Барабан 302 пристосований для прийому заморожених пелет за допомогою перехідної секції 208.

У лійці 308 передбачений отвір 310. За допомогою отвору 310 внутрішній простір 312 барабана 302 переважно знаходиться у відкритому сполученні із зовнішнім простором 314 всередині вакуумної камери 202. Таким чином, технологічні умови, такі, як тиск, температура, і/або вологість, як правило, вирівнюються між просторами 312 і 314; таким чином, навіть якщо існують відмінності між технологічними умовами в двох просторах у процесі, який продовжується, наприклад, внаслідок нагрівання, здійснюваного тільки всередині або тільки ззовні барабана, простори 312 і 314 можна розглядати як камери 202, які спільно утворюють технологічний простір 316.

Аналогічним чином, як було описано відносно варіанта здійснення високоінтегрованого ліофілізатора 100 на фіг. 1, також відносно ліофілізатора 200 згідно з варіантом здійснення, який проілюстрований на фіг. 2 і 3, вакуумній камері 202 відводиться задача забезпечення замкнутих умов для технологічного простору 316, обмеженого/визначеного за допомогою стінки 318 камери 202, тобто задача захисту стерильності і/або забезпечення герметичності відносно навколишнього середовища 320. Стінка 318 реалізовується як герметично закрита стінка, в якій будь-який отвір є герметично закритим або герметизованим відносно навколишнього середовища 320. Крім того, труба 206 і конденсатор 204 також є герметично закритими.

Крім того, згідно з деякими варіантами здійснення, вакуумна камера 202 пристосована, щоб здійснювати функції забезпечення технологічних умов в межах технологічного простору 316 згідно з бажаним технологічним режимом за допомогою регулювання відповідних технологічних параметрів. У даному відношенні стінку 318 камери можна, наприклад, обладнати, використовуючи один або декілька охолоджувальних/нагрівальних пристроїв, сенсорний контур, щоб визначати технологічні умови всередині технологічного простору 316, що очищають/стерилізують пристрої й інші пристрої (і/або опорні пристрої, такі, як кронштейни, щоб підтримувати один або декілька з вищезазначених пристроїв), як проілюстровано за допомогою з'єднувальних отворів 322 і 323 для відповідних труб/проводів. Стінка 318 може являти собою одинарну стінку або подвійну стінку. Що стосується регулювання умов тиску, вакуумний насос для відкачування технологічного простору 316 до бажаного зниженого тиску може працювати за допомогою труби 206, але, проте, він також розглядається як "обладнання" вакуумної камери 202.

Як доповнення або альтернатива, згідно з іншими варіантами здійснення, може бути передбачений нагрівальний пристрій. Наприклад, як доповнення або альтернатива до нагрівального пристрою, встановленого для нагрівання поверхонь внутрішніх стінок вакуумної камери 202 і/або барабана 302, може бути передбачений магнетрон для виробництва мікрохвильового випромінювання, яке потім прямує за допомогою хвилеводної труби в барабан 302. Дана труба може пройти через стінку вакуумної камери і технологічний простір 316 і надходити, наприклад, в отвір 310 барабана 302. Згідно з деякими варіантами здійснення, стінка барабана, яка нагрівається, і/або вакуумної камери може виявитися необов'язковою, якщо є доступним мікрохвильове нагрівання.

Згідно з переважним варіантом здійснення перехідна секція 208 має подвійні стінки, причому зовнішня стінка 324 забезпечує замкнуті умови, якщо це бажано, у внутрішньому просторі 326. Зовнішня стінка 324 може мати постійне з'єднання зі стінкою 318 вакуумної камери 202 як один аспект, який сприяє створенню замкнутих умов. Внутрішня стінка 328 утворює завантажувальну лійку, яка проходить через внутрішній простір 326 і в технологічний простір 316 вакуумної камери 202. Оскільки замкнуті умови забезпечуються зовнішньою стінкою 324, стерильний продукт можна переміщувати за допомогою завантажувальної лійки 328 в камеру 202.

Оскільки барабан 302 знаходиться в межах технологічного простору 316, його можна гнучко пристосовувати для сприяння в забезпеченні бажаних технологічних умов в межах технологічного простору 316. Додаткові охолоджувальні і/або нагрівальні пристрої можна, наприклад, необов'язково встановлювати в поєднанні зі стінкою 330 барабана.

Фіг. 4 ілюструє секції стінки 318 вакуумної камери 202, а також стінку 330 барабана 302. Згідно з варіантом здійснення, який проілюстрований на фіг. 4, вакуумна стінка 318 камери являє собою подвійну стінку, яка включає зовнішню стінку 402 і внутрішню стінку 404, причому поверхня 406 внутрішньої стінки повернута у бік технологічного простору 316. Поверхня 406 внутрішньої стінки переважно термостатується за допомогою одного або декількох охолоджувальних і нагрівальних пристроїв. Зокрема, передбачений охолоджувальний контур 408, який представлений на фіг. 4 як такий, що включає трубопровідну систему 410, яка проходить щонайменше через частину внутрішнього простору 403 всередині подвійної стінки 318. Трубопровідна система 410 з'єднує між собою впуск 412 охолоджувального середовища і випуск 414 охолоджувального середовища. Трубопровід 410 може входити в подвійну стінку 318 і виходити з неї через один з отворів 322, які вже проілюстровані на фіг. 3. Трубопровід 410 може бути ззовні з'єднаний з додатковим обладнанням, таким, як резервуар охолоджувального середовища, насоси, клапани, а також керуючий контур для охолодження технологічного простору 316, наскільки це потрібно для заданого технологічного режиму. Зокрема, керуючий контур і/або охолоджувальний контур 408 може бути пристосований для охолодження поверхні 406 внутрішньої стінки в процесі завантажування барабана 302 частинками.

Згідно з варіантом здійснення, який проілюстрований на фіг. 4, подвійна стінка 318 додатково обладнана нагрівальним контуром 416, який як приклад реалізовується за допомогою одного або декількох нагрівальних змішувачів 418, що мають відповідний контур електроживлення 420. Електроживлення може необов'язково регулюватися за допомогою керуючого контуру для нагрівання технологічного простору 316 і 314, наскільки це потрібно для заданого технологічного режиму. Наприклад, керуючий контур і/або нагрівальний контур 416 може бути пристосований для нагрівання поверхні 406 внутрішньої стінки протягом процесу ліофілізації, процесу очищення і/або процесу стерилізації.

Вищезазначений керуючий контур може являти собою контур 422, що включає сенсорне обладнання 424, яке розташовується на внутрішній стінці 404, щоб визначати технологічні умови в межах технологічного простору 316 і 314, і з'єднується за допомогою ліній 426 до

компонентів дистанційного керування технологічного керуючого контуру. Сенсорне обладнання 424 може включати, наприклад, сенсорні елементи, щоб визначати умови, такі, як тиск, температура, і/або вологість і т. п.

Згідно з переважними варіантами здійснення, передбачене стерилізаційне обладнання 428, яке включає трубопровід 429 всередині стінки 318 (як правило, для очищення і стерилізації окремого обладнання може бути передбачена, однак, тільки одна така система, як проілюстровано на фіг. 4). Стерилізаційний трубопровід 429 забезпечує подачу стерилізуючого середовища в точку введення 430 стерилізуючого середовища, причому як стерилізуюче середовище можна використовувати, наприклад, пару. Точка введення 430 може являти собою багатосоплову головку 432, що має множину сопел, причому деякі з сопел 434 можуть бути орієнтовані у напрямку до поверхні 406 внутрішньої стінки для її стерилізації, й інші сопла 436 можуть бути орієнтовані у напрямку до зовнішньої поверхні 438 стінки 330 барабана 304 для його стерилізації. Систему для введення очищувального середовища всередину технологічного простору 316 і 314 можна здійснювати аналогічним чином, як описано в цьому документі для стерилізаційного обладнання 428.

Знов розглянемо барабан 304, в якому стінка 330 може також являти собою подвійну стінку, що має зовнішню поверхню 438 зовнішньої стінки 440, орієнтовану у напрямку до поверхні 406 внутрішньої стінки внутрішньої стінки 404 вакуумної камери 202, хоча внутрішня стінка 442, точніше поверхня 444 внутрішньої стінки, визначає простір 312 всередині барабана 304, який, проте, являє собою частину загального технологічного простору 316.

Згідно з наступними варіантами здійснення барабан 302 може додатково включати термостатовану поверхню внутрішньої стінки 444, яка описується таким чином. Подвійна стінка 330 може містити нагрівальне обладнання 446, яке являє собою трубчасті електронагрівачі 448 і відповідне джерело електроживлення 450 на фіг. 4, яке може бути пристосоване, наприклад, для (додаткового) нагрівання поверхні внутрішньої стінки 444 протягом процесу ліофілізації, процесу очищення, і/або процесу стерилізації. Крім того, подвійна стінка 330 містить охолоджувальне обладнання 452, яке включає трубопровід 454 для спрямування охолоджувального середовища щонайменше частково всередині 441 подвійної стінки 312 барабана. Охолоджувальне обладнання 452 може бути пристосоване для (додаткового) охолодження поверхні внутрішньої стінки 444, яка орієнтована у напрямку до внутрішнього простору 312 барабана 302 в процесі завантажування барабана 302 частинками.

Охолоджувальне середовище, яке використовується в системі 408 для охолодження поверхні внутрішньої стінки 406 корпусу/вакуумної камери 202, може, наприклад, включати, але не обмежується цим, азот (N_2) або суміш азоту і повітря, або суміш сольового розчину і кремнійорганічного масла. Як доповнення або альтернатива нагрівальному обладнанню 416, яке проілюстроване на фіг. 4, для нагрівання можна використовувати, наприклад, трубчасті електронагрівачі, які є загальновідомими в даній галузі техніки. Згідно з одним варіантом здійснення температура поверхні внутрішньої стінки корпусу/вакуумної камери регулюється в інтервалі, що становить приблизно від -60°C до $+125^\circ\text{C}$. Регулювання температури в зв'язку з барабаном 302 може бути передбачене аналогічно регулюванню, яке обговорювалося вище для корпусу/вакуумної камери 202. Як доповнення або альтернатива, використання газоподібного охолоджувального і/або нагрівального середовища є можливим і відоме фахівцям в даній галузі техніки. Електричний нагрівальний пристрій для використання всередині подвійних стінок 318 і/або 330 корпусу вакуумної камери 202 і/або барабана 302 може, як доповнення або альтернатива, включати фольгу, яка дозволяє здійснювати однорідне теплопостачання, а також інші аналогічним чином функціонуючі пристрої і/або матеріали.

Керуючий контур для регулювання роботи ліофілізатора 200 може включати сенсорне обладнання 456, розташоване на внутрішній стінці 442, щоб визначати технологічні умови у внутрішньому просторі 312 барабана, причому обладнання 456 включає сенсорні елементи 458, приєднані за допомогою сенсорних ліній 460 до центральних регулюючих компонентів керуючого контуру. Температурні зонди можна також необов'язково вставляти всередину барабана поблизу продукту, який піддається ліофілізації, і вони можуть бути встановлені, наприклад, біля головної секції 304 барабана 302 і/або біля кінцевих лійок 306 і 308.

Згідно з переважними варіантами здійснення подвійна стінка 330 додатково містить очищувальне/стерилізаційне обладнання, що позначається загальним умовним номером 461. За допомогою множини точок введення 462 очищувального і/або стерилізуючого середовища можна забезпечувати введення очищувального/стерилізуючого середовища, такого, як пара, в технологічні простори 316 і 314. Точка введення 462 може являти собою багатосоплову головку 464, яка включає сопла 466, орієнтовані у напрямку до зовнішньої поверхні стінки 438, а також включає сопла 468, орієнтовані у напрямку до поверхні 406 внутрішньої стінки 318 вакуумної

камери 202 для її очищення/стерилізації. Крім того, стерилізаційне обладнання 461 також переважно включає багатосоплові головки 470, орієнтовані у напрямку до внутрішнього простору 312 і 316 в барабані 302, для очищення/стерилізації поверхні внутрішньої стінки 444 подвійної стінки 330 барабана. У будь-якому випадку, одне або декілька очищувальних/стерилізуючих середовищ можна спрямовувати до точок введення 462 і 470 за допомогою трубопроводу 472. Потрібно зазначити, що сопла 436 стерилізаційної системи 428, з'єднаної зі стінкою 318 вакуумної камери 202, з одного боку, і сопла 468 стерилізаційної системи 460, з'єднаної зі стінкою 330 барабана 302 являють собою спеціальний аспект системи для здійснення SiP ліофілізатора, що включає контейнерну камеру, в якій знаходиться обертовий барабан.

Загалом, потрібно зазначити, що барабан 302 включає частини з одинарними стінками і частини з подвійними стінками. Наприклад, барабан 302 може включати лійки 306 і 308 (див., наприклад, фіг. 3), які мають одинарні стінки, а також може включати головну секцію 304, яка має подвійні стінки.

Фіг. 5 ілюструє зразковий варіант здійснення 500 технологічної лінії, що включає ліофілізатор 502, що включає обертовий барабан 504, який міститься у вакуумній камері 506. Різноманітні властивості ліофілізатора 506 можуть бути аналогічними властивостям ліофілізатора 200, який проілюстрований на фіг. 2 і 3. Однак на фіг. 5 проілюстровані перехідні секції 508 і 510, які приєднують ліофілізатор 502 до технологічних пристроїв 512 і 514 лінії 500.

Згідно з переважним варіантом здійснення внутрішній простір 516 барабана 504 знаходиться в з'єднанні за допомогою отвору 518 із зовнішнім простором 520, який обмежений в межах подвійних стінок 522 вакуумної камери 506, причому внутрішній простір 516 і зовнішній простір 520 спільно утворюють технологічний простір 524 ліофілізатора 502. Стінка 522, яка обмежує весь технологічний простір 524, є герметично закритою і, таким чином, є придатною для забезпечення обробки в замкнутих умовах, тобто для захисту стерильності і/або герметичності відносно навколишнього середовища 526 ліофілізатора 500.

Перехідна секція 508 передбачена для спрямування потоку продукту з розпилювальної камери 512 в ліофілізатор 502, причому розпилювальна камера 512 являє собою тільки один зразковий варіант здійснення генератора частинок і лише схематично представлена на фіг. 5. Розпилювальна камера 512 може бути реалізована як будь-який тип розпилювального і/або грануляційного пристрою, який відомий в даній галузі техніки, такий, як, наприклад, розпилювальна/грануляційна камера і/або колона, і/або охолоджувальний/морозильний тунельний пристрій і т. п.

Перехідна секція 508 переважно включає подвійну стінку 528, яку складають зовнішня стінка 530 і внутрішня стінка 532. Для спрямування потоку продукту з розпилювальної камери 512 в ліофілізатор 502 (аналогічно задачі 136 на фіг. 1) внутрішня стінка 532 подвійної стінки 528 перехідної секції 506 утворює завантажувальну лійку, що проходить в барабан 504 без з'єднання з ним. Зовнішня стінка 530 подвійної стінки 528 пристосована для забезпечення замкнутих умов (див. задачу 132).

Щоб забезпечувати повністю замкнуті умови для виробництва ліофілізованих частинок у технологічній лінії 500, крім інших відмітних особливостей, зовнішня стінка 530 переважно знаходиться в герметично закритому з'єднанні з розпилювальною камерою 512 і з ліофілізатором 502. Зокрема, зовнішня стінка 530 подвійної стінки 528 встановлена в з'єднанні із зовнішньою стінкою 534 подвійної стінки 522 вакуумної камери 506, причому дане з'єднання утворює герметичну оболонку обох внутрішніх просторів, тобто технологічного простору 524, і переміщення простору 536 всередині перехідної секції 508. Крім з'єднання для забезпечення повної оболонки для всієї технологічної лінії 500, потрібно зазначити, що у ліофілізатора 500 перехідна секція 508 і додаткові пристрої 512, 514/перехідні секції 510 технологічної лінії 500 окремо пристосовані для роботи в замкнутих умовах, наприклад, за допомогою забезпечення герметично закритої вакуумної камери 506 у випадку ліофілізатора 500 або за допомогою забезпечення герметично закритої зовнішньої стінки 530 у випадку перехідної секції 506. Повністю замкнуті умови для технологічної лінії 500 забезпечуються без якого-небудь додаткового ізолятора (ізоляторів).

Як проілюстровано на фіг. 5, перехідна секція 508 пристосована для переміщення заморожених частинок під дією сили тяжіння з розпилювальної камери 512 в ліофілізатор 500. Хоча це не представлено детально на фіг. 5, подвійна стінка 528 перехідної секції 508 може бути пристосована для забезпечення бажаних технологічних умов при переміщенні простору 536 (див. задача 106 на фіг. 1). Наприклад, внутрішня стінка 532 може включати термостатовану поверхню внутрішньої стінки 538. Зокрема і аналогічно тому, що було як приклад описане вище для подвійних стінок 318 і 330 вакуумної камери 202 і обертового

барабана 302, відповідно, на фіг. 4, подвійна стінка 528 може містити охолоджувальне обладнання для охолодження поверхні внутрішньої стінки 538 протягом щонайменше переміщення продукту з розпилювальної камери 512 через перехідну секцію 508 в ліофілізатор 500, і/або вона може включати нагрівальне обладнання для нагрівання поверхні внутрішньої стінки 538 щонайменше в процесі очищення і/або стерилізації перехідної секції 508. Відповідне охолодження і/або нагрівання можна також застосовувати, щоб скорочувати тривалість часу для пристосування перехідної секції 508 до бажаних технологічних умов, тобто щоб скорочувати до мінімуму тривалість охолодження або нагрівання, що потрібно для обмеження механічної напруги при переходах між процесами, наприклад, при переході від процесу виробництва до процесу очищення/стерилізації або навпаки. Аналогічним чином, як проілюстровано на фіг. 4, перехідна секція 508 може також бути пристосована для здійснення CiP/SiP.

Згідно з деякими варіантами здійснення перехідна секція 508 включає клапан 540 для перебудовуваного герметичного відділення ліофілізатора 502 від розпилювальної камери 512. У закритому стані клапан 540 може забезпечувати замкнуті умови для обох пристроїв 502 і 512, приєднаних до перехідної секції 508, тобто впускна секція 542 і випускна секція 543, що проходить в барабан 504, герметично закриті одна від одної і, таким чином, утворюють закриту сліпу трубу з точки зору кожного технологічного простору всередині розпилювальної камери 512 і технологічного простору 524 ліофілізатора 502 відповідно.

Перехідна секція 510 з'єднує ліофілізатор 502 з подальшою випускною секцією 514. Коротко, потрібно зазначити, що перехідна секція 510 має такі ж різноманітні структурні, функціональні і конструкційні аспекти, які спостерігаються в перехідній секції 108 на фіг. 1. Перехідна секція 510 включає подвійну стінку 544, в якій зовнішня стінка 546 має постійне механічне з'єднання з вакуумною камерою 506 на одній стороні і з випускною секцією 514 на іншій стороні, щоб створювати між ними закрите з'єднання відносно захисту стерильності і/або забезпечення герметичності. Внутрішня стінка 548 утворює трубу, всередині якої ліофілізовані частинки прямують з технологічного простору 524 і 520 ліофілізатора 502 в технологічний простір 550, який створює випускну секцію 514.

Щоб випускати частинки з ліофілізатора 502 після завершення процесу ліофілізації, ліофілізовані частинки можна вивантажувати з барабана 504, використовуючи одну або декілька з різноманітних технологій, відомих в даній галузі техніки. Наприклад, використовуючи або не використовуючи безперервне обертання, барабан 504 можна нахилити за допомогою відповідного регулювання опорних стояків 552. Схематично представлений випускний напрямний пристрій 554, встановлений для спрямування ліофілізованих частинок з отвору 518 барабана 504 через технологічний простір 520 вакуумної камери 504 в перехідну секцію 510. Направний пристрій 554 і/або внутрішня стінка 548 перехідної секції 510 можуть включати трубу, яка проходить в технологічний простір 520, необов'язково з жолобом і/або впускною/випускною лійкою. В одному прикладі напрямний пристрій може являти собою безперервну конструкцію, яка утворює трубу в секції, близькій до отвору 518 барабана 504, і, що утворює відкритий жолоб або канал в секції, близькій до отвору 555, щоб спрямовувати частинки в перехідну секцію 510.

Перехідна секція 510, зокрема, внутрішня стінка/труба 548, пристосована для переміщення частинок під дією сили тяжіння у випускну секцію 514. Перехідна секція 510 також включає клапан 560 для регульованого відділення технологічних просторів 524 і 550 один від одного.

Одна секція або обидві з випускної секції 514 і перехідної секції 510 можуть включати напрямний пристрій 556 для спрямування потоку продукту в приймальні контейнери 558, такі, як ампули, проміжні приймальні контейнери (IBC) й інші контейнери, в замкнутих умовах. Випускна секція 514 може бути додатково пристосована, щоб забезпечувати замкнуті умови для продукту протягом процесів, таких, як вміщення в контейнери.

Згідно з деякими варіантами здійснення перехідна секція 510 не є пристосованою для охолодження внутрішнього перехідного простору 562, оскільки охолодження ліофілізованих частинок може виявитися необов'язковим. Однак, як обговорювалося вище для перехідної секції 508, нагрівальне і необов'язково також охолоджувальне обладнання можна, проте, використовувати, щоб скорочувати тривалість часу, необхідного для зміни температури між різними процесами. Вся технологічна лінія 500 може бути пристосована для здійснення CiP/SiP, як проілюстровано на кресленні, за допомогою включення однієї або декількох точок введення 564 очищувального/стерилізуючого середовища.

Фіг. 6 представляє вигляд в розрізі ліофілізатора 600 згідно з наступним варіантом здійснення даного винаходу. Згідно з цим варіантом здійснення ліофілізатор 600 включає вакуумну камеру 602, в якій встановлений обертовий барабан 604, причому конструкційні і

функціональні характеристики цих компонентів у багатьох аспектах є аналогічними характеристикам, які були описані вище відносно інших варіантів здійснення даного винаходу. На відміну від варіанта здійснення 502, який проілюстрований на фіг. 5, ліофілізатор 600 пристосований для безпосереднього випускання продукту, тобто вміщення продукту в

5 приймальні контейнери 606 можна здійснювати в замкнутих умовах в межах технологічного простору 603 всередині вакуумної камери 602 таким чином, що потік сипкого продукту 607 проходить через технологічний простір 603 і закінчується в приймальних контейнерах 606.

Згідно з певними варіантами здійснення в стерилізаційну камеру 608 з системою подвійного затвора можна завантажувати один або декілька IBC 606 за допомогою герметизуючого затвора 610. Камера 608 необов'язково включає додатковий герметизуючий затвор 612, який у відкритому положенні допускає переміщення IBC між вакуумною камерою 602 і стерилізаційною камерою 608. Після завантажування IBC 606 з навколишнього середовища через затвор 610 в камеру 608 IBC 606 можна піддавати стерилізації за допомогою стерилізаційного обладнання 616. Після стерилізації IBC 606 затвор 612 відкривається, і IBC 606 переміщуються у вакуумну

15 камеру 602 за допомогою тягової системи 618. У закритому положенні затвор 612 призначається, щоб зберігати стерильність і/або герметичність в технологічному просторі 603, який утворює вакуумна камера 602.

Згідно з деякими варіантами здійснення, обертовий барабан 604 може мати можливість нахилу і/або може бути обладнаний схематично проілюстрованим периферичним отвором 620, який може бути регульованим, щоб відкриватися для вивантаження партії продукту після ліофілізації. Тягова система 618 може потім переміщувати наповнені IBC 606 назад в камеру 608 для відповідної стерильної герметизації IBC 606 перед їх вивантаженням з камери 608. Відповідну герметизацію наповнених IBC 606 можна, як альтернативу, також здійснювати у вакуумній камері 602.

Додаткові варіанти здійснення також передбачають один або декілька пристроїв для стерилізації IBC 606 всередині вакуумної камери 602, яку можна тоді, наприклад, стерилізувати перед початком виробничого циклу і при встановленні стерильних умов в межах технологічного простору 603. Така конфігурація може виявитися переважною в тому випадку, коли приймальні контейнери, необхідні для прийому всієї партії, яка виробляється, можуть повністю міститися всередині вакуумної камери перед початком циклу, тобто перед встановленням замкнутих умов. Для цього потрібно, щоб один або декілька пристроїв, передбачених всередині технологічного простору, були встановлені за допомогою вакуумної камери 602 для герметизації приймальних контейнерів після вміщення в постійні замкнуті умови, наприклад, в межах технологічного простору. Хоча це може здійснюватися за рахунок підвищеної складності ліофілізатора, можна, з іншого боку, за рахунок безпосереднього випускного пристрою зекономити на додаткових пристроях і/або зекономити на одному або декількох ізоляторах для випускання і упакування. Загальні переваги використання технологічного простору, який створює контейнерна камера (вакуумна камера) для безпосереднього випускання/упакування, засновані на тому, що в будь-якому випадку камера пристосована для регулювання бажаних технологічних умов.

Згідно з ще одним варіантом здійснення технологічна лінія включає з'єднувальний пристрій, розташований на корпусі/вакуумній камері для кінцевих приймальних контейнерів. Наприклад, такий з'єднувальний пристрій являє собою модифіковану перехідну секцію, таку, як секції 508 і 510, які проілюстровані на фіг. 5. Приймальні контейнери приєднуються безпосередньо на випускную трубу, що проходить всередину і/або назовні з контейнерної камери (вакуумної камери). У даному відношенні повинна бути забезпечена тільки стерильність всередині приймальних контейнерів перед їх наповненням. Стерильність повинна зберігатися в той час, коли приймальний контейнер (контейнери) знаходиться/знаходяться в приєднаному стані, тобто від приєднання до від'єднання/герметизації приймальні контейнери.

Що стосується очищення/стерилізації ліофілізатора відповідно до даного винаходу, в даному відношенні знов розглянемо фіг. 2, на якому проілюстрований ліофілізатор 200, розташований на рамі 222 за допомогою опорної конструкції 224. Рама 222 забезпечує кут нахилу 226 ліофілізатора 200 відносно горизонтальної орієнтації. Постійний нахил камери 202 і/або конденсатора 204 можна, наприклад, використовувати для здійснення процедури самозливання відносно процесів очищення і/або стерилізації. Згідно з переважним варіантом здійснення одне або декілька очищувальних середовищ і/або стерилізуючих середовищ або конденсатів, які надходять у вакуумну камеру 202, можна зливати через з'єднувальну трубу 206 в конденсатор 204, причому будь-який стік може виходити з ліофілізатора 200 через отвір 228. Згідно з іншими варіантами здійснення, конденсатор встановлений горизонтально (що може означати, що конденсатор не призначений для самозливання), в той час як тільки вакуумна камера може бути встановлена з постійним або тимчасовим/регульованим нахилом.

Згідно з іншими варіантами здійснення замість зливу через трубу 206, як доповнення або альтернативу, вакуумна камера 202 включає зливний отвір. Коли від необхідності зливу можна відмовитися, труба 206 може мати більш гнучку конструкцію.

Кут нахилу 226 переважно встановлюють постійно або тимчасово, або необов'язково рама 222 може бути пристосована для руху за допомогою регульованого нахилу 226, наприклад, в інтервалі від 0° до 45°. Згідно з деякими варіантами здійснення тимчасовий/регульований нахил 226 може виявитися переважним відносно випускання продукту через отвори 220 або 218. У випадку змінного або регульованого нахилу, з'єднання з іншими пристроями, такими, як перехідна секція 208, але можливо також з трубою 206, самі є гнучкими або сконструйованими таким чином, що вони також змінюються/регулюються належним способом.

Як представлено на фіг. 3, барабан 302 може також бути аналогічним чином розташованим, відносно горизонтальної лінії 332, з постійним кутом нахилу 334, забезпечуючи, таким чином, щоб з внутрішнього простору 312 барабана 302 здійснювалося самозливання відносно очищувальних і/або стерилізуючих середовищ, конденсатів після стерилізації і т. д. Барабан 302 сконструйований таким чином, що залишки від процесу очищення/стерилізації, такі, як рідини і конденсати, виходять з барабана 302 і надходять в камеру 202. Ці залишки можуть потім виходити з вакуумної камери 202 через трубу 206, як описано. Як проілюстровано на фіг. 3, нахил 330 барабана 304 і нахил 226 вакуумної камери 202 можна вибирати таким чином, щоб вони були, як правило, взаємно протилежними один до одного, тобто барабан і камера нахилиються в протилежних напрямках. Це призначено для забезпечення більшої гнучкості конструкції, включаючи, зокрема, компакту конструкцію ліофілізаторів. Барабан 302 може мати постійний нахил під даним кутом нахилу 330, або нахил 330 може бути регульованим таким чином, що, наприклад, барабан 302 має горизонтальну орієнтацію в процесі ліофілізації і нахилиється тільки вибірково, щоб забезпечувати, наприклад, зливання залишків після очищення/стерилізації. Як правило, даний винахід пропонує концепції гнучких конструкцій відносно можливостей самозливання ліофілізатора. Даний аспект даного винаходу передбачений як важливий аспект для здійснення концепцій CiP/SiP.

Фіг. 7 ілюструє технологічну схему 700 зразкового варіанта здійснення 700 роботи ліофілізатора 200, представленого на фіг. 2 і 3. Як правило, робота ліофілізатора 200 стосується процесу виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах (див. фіг. 7, 702).

На стадії 704 здійснюється щонайменше очищення і/або стерилізація ліофілізатора 200. Зокрема, цей процес може включати очищення і/або стерилізацію всієї поверхні 406 внутрішньої стінки (фіг. 4) вакуумної камери 202, яка обмежує технологічний простір 316 (див. фіг. 3), і барабана 302 з поверхнею зовнішньої стінки 438 і поверхнею внутрішньої стінки 444 (фіг. 4). З метою підготовки до наступного виробничого циклу, наприклад, щоб зберігати стерильність після стерилізації, як правило, будь-яке очищення і/або стерилізація переважно здійснюється в замкнутих умовах вакуумної камери 202. Як правило, як один з аспектів, що стосуються забезпечення герметичної оболонки або "замкнутих умов" для технологічного простору і/або продукту, обробленого в ньому, така герметична оболонка включає герметизацію будь-яких отворів в стінці (стінках), які обмежують технологічний простір. Ці отвори можуть включати щілини, просвердлені отвори й інші отвори, які забезпечуються щонайменше для одного або декількох з наступних пристроїв: сопла, схеми датчиків, таких, як, наприклад, температурні зонди, з'єднання для сенсорних елементів, опори барабана і т. д. Дані отвори також включають отвори, виготовлені для приєднання перехідних секцій, таких, як секція 208, які можуть бути передбачені у внутрішніх стінках вакуумної камери 202, і/або у внутрішніх/зовнішніх стінках барабана 302. Потрібно зазначити, що, згідно з концепцією герметичної оболонки, будь-яке введення енергії, охолоджувального/нагрівального середовища, очищувального/стерилізуючого середовища і т. д. у внутрішній барабан 302 також потрібно розглядати як обов'язкове, зрештою, проникнення через стінки вакуумної камери 202 з навколишнього середовища 320, і придатні засоби забезпечення для збереження "замкнутих умов" повинні бути такі, які бралися до уваги в концепціях даної конструкції.

Далі розглянемо стадію 704, на якій очищення і/або стерилізація можуть включати регулювання температури, наприклад, поверхні 406 внутрішньої стінки вакуумної камери 202 і/або зовнішньої поверхні 438 і внутрішньої поверхні 444 стінок барабана 302. Наприклад, одну або декілька поверхонь стінок можна (попередньо) нагрівати для зменшення їх механічної напруги у випадку застосування пари для цілей стерилізації і/або для підтримки самого процесу стерилізації. Залишки після будь-якого процесу очищення/стерилізації можна видаляти, використовуючи здатність самозливання барабана і/або вакуумної камери, як проілюстровано як приклад на фіг. 2 і 3, або за допомогою іншого придатного пристрою.

На стадії 706 заморожені частинки завантажуються в барабан 302 ліофілізатора 200. Частинки можна одержувати з будь-якого генератора частинок, пристосованого для виробництва заморожених частинок, таких, як кульки, пелети і т. д. Постійність умов герметичної оболонки, які встановлюються на стадії 704, переважно забезпечується в технологічному просторі 316 ліофілізатора 200. Наприклад, збереження замкнутих умов в межах технологічного простору 316 можна визначати через регулярні періоди часу (наприклад, через 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 і проміжне число одиниць часу, які включають секунди, хвилини, години, доби і т. д.). Виробничий цикл 700 можна переривати, якщо виявляється яке-небудь порушення умов герметичної оболонки (або інших технологічних умов або технічних умов), яке включає, але не обмежується цим, небажані операції відкривання герметизованих клапанів, перехідних секцій і т. д.

Згідно з переважними варіантами здійснення протягом стадії завантажування 706 щонайменше частину технологічного простору 312 всередині барабана 302 можна регулювати, щоб забезпечувати оптимальні умови для одержаних в ньому частинок. Наприклад, крім збереження частинок в замороженому стані, в тому випадку, коли процес завантажування продовжується протягом періоду часу виробництва частинок в розташованому вище по потоку генераторі частинок, одна з відповідних вимог може включати запобігання агломерації одержаних частинок перед ліофілізацією.

Отже, стадія завантажування 706 може, як правило, включати активне регулювання температури технологічного простору 316 за допомогою охолодження стінок 318 і 330 вакуумної камери і/або барабана. Наприклад, оскільки стінки можуть нагріватися до високих температур протягом стадії CiP/SiP 704, щоб скорочувати тривалість їх охолодження, можна здійснювати активне охолодження стінок вакуумної камери і/або барабана перед початком завантажування частинок. У наступному прикладі активне охолодження можна використовувати, щоб скорочувати тривалість охолодження після стерилізації від 6-12 годин (або більше) до 1 години (або менше). Охолодження може продовжуватися, щоб забезпечувати оптимальну температуру щонайменше у внутрішньому просторі 312 барабана 302 для прийому в нього частинок і скорочення до мінімуму їх агломерації.

Згідно з деякими варіантами здійснення, щоб забезпечувати бажане охолодження, стінки 318 вакуумної камери 202 можна охолоджувати відповідним чином. У даному відношенні барабан 302 може бути забезпечений додатковим охолоджувальним обладнанням, і сам барабан може сприяти охолодженню. Залежно від величини необхідного охолодження, деталей конструкції ліофілізатора і його режиму керування, як альтернативу, можна здійснювати активне охолодження, використовуючи барабан 302 (його стінки 330), в той час як вакуумна камера 202 (її стінки 318) залишаються пасивними.

Як додаткова міра, яка забезпечує ефективне охолодження завантажуваних частинок і/або запобігає їх агломерації, стадія завантажування 706 може включати забезпечення обертання барабана 302. Наприклад, барабан може міститися в стані безперервного або переривчастого обертання, і/або він може обертатися постійно або зі змінною швидкістю обертання. Згідно з одним прикладом барабан 302 може обертатися безперервно з постійною швидкістю, яка, як правило, є меншою, ніж швидкість обертання в процесі ліофілізації. Для барабана можна застосовувати один або декілька заданих режимів обертання, і/або барабан може обертатися у відповідь на визначення технологічних умов, таких, як поточне завантажування барабана, вологість (тобто вміст водяної пари) і температура в межах технологічного простору 312, 314, 316 і т.д.

На стадії 708 ліофілізуються частинки, завантажені в обертовий барабан. Вакуумна камера 202 несе відповідальність за забезпечення замкнутих умов відносно продукту. Умовою захисту стерильності і/або забезпечення герметичності може бути умова того, що перехідна секція 208 повинна бути герметизована відносно розташованого вище по потоку генератора частинок. Крім того, ліофілізація може включати умову встановлення вакууму, включаючи попередньо певні умови низького тиску, в межах технологічного простору 314 вакуумної камери 202 за допомогою дії вакуумного насоса 207 і, коли барабан 302, який містить частинки, знаходиться у відкритому сполученні, також в межах частини 312 технологічного простору, що знаходиться всередині барабана 316. Згідно з переважними варіантами здійснення, водяна пара, яка випаровується з частинок в процесі сублімації, витягується зі сполучуваних частин 312 і 314 технологічного простору внаслідок дії конденсатора 204 і вакуумного насоса 207.

Щоб встановлювати і/або зберігати бажані технологічні умови в процесі ліофілізації, крім конденсатора 204, який видаляє водяну пару, вакуумного насоса, який зберігає тиск на бажаному рівні вакууму, й інших пристроїв забезпечується також нагрівальне обладнання, наприклад, всередині стінок 318 вакуумної камери 202 і/або стінок 330 барабана 302, яке можна

регулювати для активного нагрівання технологічного простору 316, що включає частинки, які підлягають ліофілізації, для забезпечення температури на бажаному рівні. Залежно від деталей конструкції, таких, як завантажування барабана 302, інтенсивність процесу сублімації, що продовжується, й інших умов, може виявитися достатнім, щоб, наприклад, нагрівалися тільки стінки 330 барабана 304, наприклад, тільки його внутрішня поверхня 444. Згідно з альтернативним варіантом здійснення барабан не обладнаний нагрівальним пристроєм, щоб обмежувати складність конструкції барабана; в цьому випадку тільки вакуумна камера, наприклад, поверхня її внутрішньої стінки, може своєю дією нагрівати обмежений технологічний простір в процесі ліофілізації (і/або все ж можуть бути передбачені й інші механізми нагрівання, такі, як мікрохвильове нагрівання). Така конфігурація є можливою, оскільки частини 312 і 314 технологічного простору всередині і зовні барабана 302, який містить частинки, знаходяться в з'єднанні одна з одною. Однак, згідно з деякими варіантами здійснення, нагрівання, здійснюване за допомогою барабана, може бути ефективнішим, щоб забезпечувати бажану температуру для частинок, які підлягають ліофілізації.

У процесі ліофілізації барабан 304 може необов'язково обертатися, щоб максимально збільшувати площу поверхні продукту, яка є доступною для безпосереднього вивільнення водяної пари в технологічний простір 312. Для режимів обертання, які застосовуються в процесі ліофілізації, в основному, потрібно використовувати міркування, аналогічні тим, які обговорювалися вище відносно стадії завантажування. Однак швидкість обертання можна, згідно з деякими варіантами здійснення, встановлювати на вищому рівні, ніж на стадії завантажування. В одному прикладі барабан зберігає безперервну і постійну швидкість обертання в процесі ліофілізації. Згідно з одним варіантом здійснення передбачений ліофілізатор із змінною швидкістю обертання барабана згідно з пристосуванням привідного блока барабана і/або регулюванням даної процедури, причому забезпечуються щонайменше два різні режими обертання, а саме перший режим (наприклад, безперервне повільне обертання) для застосування в процесі завантажування частинок, і другий режим (безперервне швидке обертання) для застосування в процесі ліофілізації частинок. Згідно з наступними варіантами здійснення барабан і/або його регулювання пристосовані, щоб забезпечувати обертання в переривчастому режимі (з вмиканням і вимиканням) або в багатошвидкісному режимі.

Згідно з ще одним варіантом здійснення швидкість обертання регулюється згідно з, наприклад, поточним станом процесу ліофілізації. Наприклад, за допомогою зміни швидкості обертання барабана можна збільшувати або зменшувати площу поверхні продукту, яка є доступною для безпосереднього випаровування, що, своєю чергою, дозволяє змінювати технологічні умови, такі, як вологість і температура, в технологічному просторі. В результаті цього швидкість обертання являє собою технологічний параметр, який необов'язково присутній для регулювання процесу ліофілізації.

На стадії 710 ліофілізація частинок завершується, коли, наприклад, визначається, що вологість частинок зменшилась до бажаного рівня. У процесі вивантаження частинок з ліофілізатора вакуумна камера 202 продовжує нести відповідальність за збереження замкнутих умов відносно продукту доти, доки весь сипкий продукт не буде переміщений до виходу з випускної секції/установки (див. фіг. 5), або доти, доки частинки не будуть вміщені безпосередньо в кінцеві приймальні контейнери, які будуть герметизовані всередині вакуумної камери або видалені з вакуумної камери через затвор в окрему герметичну камеру (див. фіг. 6) або ізолятор.

Активне регулювання температури може вимагатися або не вимагатися на стадії випускання, оскільки для ліофілізованих частинок, правило, не потрібне охолодження після ліофілізації. Однак після завершення випуску можна здійснювати нагрівання, щоб вирівнювати умови всередині технологічного простору 316 вакуумної камери 202 із навколишнім середовищем, наприклад, перед видаленням наповнених (і герметизованих) приймальних контейнерів з вакуумної камери 202.

На стадії 712 процес 700 завершується. Це може мати на увазі, що більше не існує необхідності збереження замкнутих умов. Активне нагрівання можна здійснювати з використанням нагрівального обладнання, з'єданого з вакуумною камерою 202 і/або барабаном 302, наприклад, щоб готувати подальший процес очищення/стерилізації протягом короткого періоду часу. Як представлено стрілкою 714, після очищення/стерилізації ліофілізатор 200 можна негайно використовувати в наступному виробничому циклі. Як доповнення або альтернативу, в цей час можна здійснювати операції обслуговування, такі, як перевірка сенсорного контуру й іншого керуючого обладнання і т. д.

Згідно з конкретними варіантами здійснення даного винаходу ліофілізатор включає корпус із внутрішнім обертовим барабаном. Корпус, який реалізовується, наприклад, як вакуумна камера, пристосований, щоб забезпечувати замкнуті умови, і, таким чином, ліофілізатор може своєю дією виробляти стерильний продукт в нестерильному навколишньому середовищі. Згідно з деякими варіантами здійснення ліофілізатор може додатково включати повністю герметичні завантажувальні і випускні пристрої. Похила завантажувальна труба може необов'язково пройти в барабан для безперервного завантажування частинок, таких, як мікропелети, протягом процесу виробництва частинок, таких, як гранулювання, зрошувальне заморожування і т. д., в обертовий барабан для вміщення в ньому продукту, який знаходиться в русі в процесі випускання/завантажування.

Варіанти здійснення ліофілізатора, які обговорюються в цьому документі, можна переважно використовувати для ліофілізації, наприклад, стерильних сипких заморожених частинок як сипкого матеріалу. Використання обертового барабана для прийому частинок допускає значною мірою скорочену тривалість ліофілізації порівняно, наприклад, з сушарками на основі тарілок і/або на основі ампул, оскільки при збільшенні поверхні продукту стає можливим прискорення масоперенесення і теплоперенесення. Теплоперенесення не повинне обов'язково здійснюватися через заморожений продукт, і шари для дифузії водяної пари зменшуються порівняно, наприклад, з ліофілізацією в ампулах, причому можуть бути потрібні пробки. Не потрібен ніякий пристрій, наприклад, для спеціальних ампул/пробок, щоб забезпечувати пропускання пари, тому що ніякі ампули/пробки не використовуються. Можуть бути передбачені однорідні умови ліофілізації для всієї партії.

Забезпечення термостатованих поверхонь стінок, зокрема для охолодження, призначене, наприклад, щоб зменшувати потребу в стерильному охолоджувальному середовищі, такому, як стерильний рідкий азот або кремнійорганічне масло, і в результаті цього підвищується економічність ліофілізатора і/або процесу, що включає ліофілізатор.

Ліофілізатор може бути пристосований для здійснення CiP/SiP, наприклад, корпус може мати можливість парової стерилізації. Корпус/вакуумна камера і/або барабан можуть мати нахил/можливість нахилу, щоб здійснювати зливання рідин/конденсату і/або випускання продукту. Для випускання продукту корпус/вакуумна камера може включати напрямні/випускні елементи для спрямування частинок після вивантаження з барабана в кінцевий приймальний контейнер або через перехідну секцію, що включає випускні лійку, в окрему випускні секцію.

Варіанти здійснення ліофілізатора, які описані в цьому документі, допускають роботу в нестерильному навколишньому середовищі для виробництва стерильного продукту. Це виключає необхідність використання ізолятора для створення замкнутих умов, і це має на увазі, що ліофілізатори згідно з даним винаходом не є обмеженими відносно можливих розмірів ізолятора. Крім того, відповідні переваги включають зниження аналітичних вимог. Вартість може бути значно зменшена при одночасному збереженні відповідності вимогам GMP, належної лабораторної практики (GLP) і/або належної клінічної практики (GCP), а також їх міжнародних еквівалентів.

Хоча, згідно з переважними варіантами здійснення, відсутня необхідність в ізоляторі (ізоляторах) для роботи в замкнутих умовах, згідно з переважними варіантами здійснення даного винаходу ліофілізатор, очевидно, являє собою чітко певний окремий технологічний пристрій, який призначений для виконання задачі ліофілізації в замкнутих умовах, і який, очевидно, відрізняється від високоінтегрованих пристроїв, спеціально пристосованих для виконання в межах одного пристрою множини задач, таких, як, наприклад, виробництво частинок і ліофілізація. Наприклад, у випадку з'єднання через, наприклад, перехідні секції в технологічній лінії, як описано в цьому документі, ліофілізатор може бути пристосований для окремої роботи в замкнутих умовах, включаючи щонайменше одну з операцій, таких, як ліофілізація, очищення ліофілізатора і стерилізація ліофілізатора. Ліофілізатор згідно з даним винаходом можна, таким чином, гнучко використовувати і/або оптимізувати для ліофілізації, якщо це бажано. Оптимізація може стосуватися, наприклад, забезпечення і проектування охолоджувального і/або нагрівального обладнання, з яким поєднуються корпус/вакуумна камера і/або барабан.

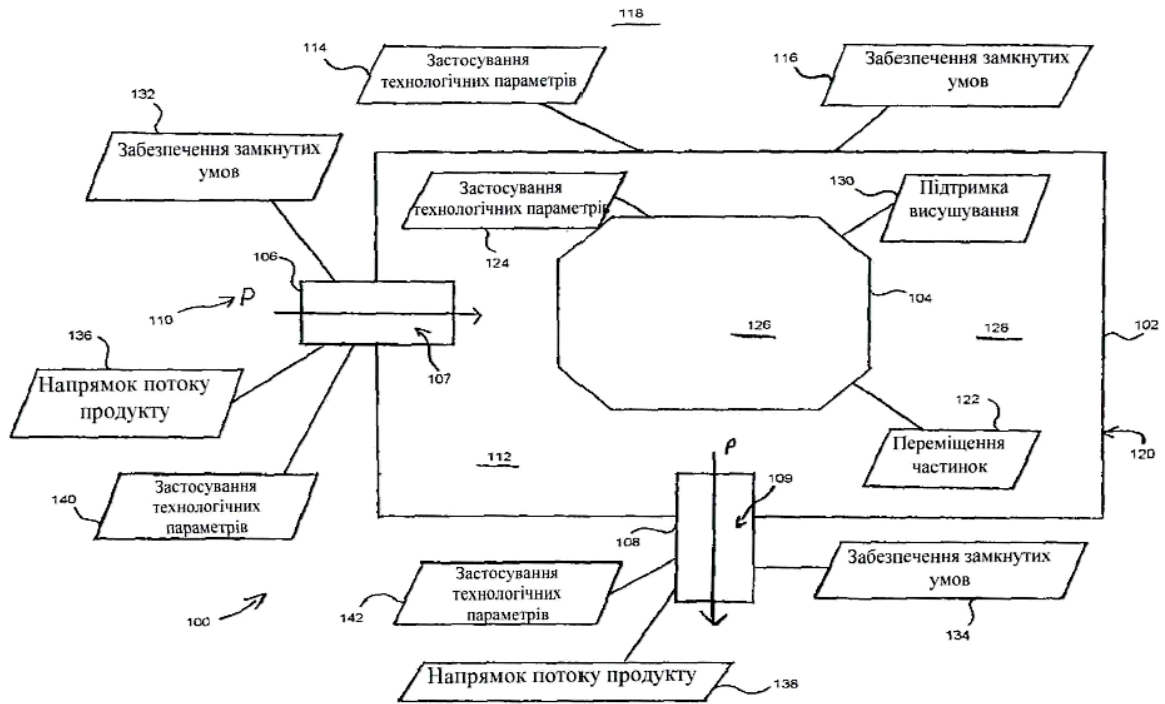
Продукти, що підлягають ліофілізації, можуть містити як основу практично будь-які композиції, які є придатними також для традиційних процесів ліофілізації (наприклад, поличкового типу), наприклад, моноклональні антитіла, інші активні фармацевтичні інгредієнти (API), які мають білкову основу, API на основі ДНК, речовини клітин/тканини, вакцини, API для пероральних твердих дозованих форм, такі, як API, що мають низьку розчинність/біодоступність, швидкодисперговані пероральні тверді дозовані форми (ODT), пероральні дисперговані таблетки, паличкоподібні дозовані форми і т. д.

Варіанти здійснення ліофілізатора згідно з даним винаходом можна використовувати для виробництва стерильних, ліофілізованих і однорідно каліброваних частинок, таких, як пелети або мікропелети, як сипкий матеріал. Одержуваний в результаті продукт може бути сипким, безпильним і гомогенним. Такий продукт має хорошу оброблюваність, і його можна легко поєднувати з іншими компонентами, причому дані компоненти можуть бути несумісними в рідкому стані або стійкими тільки протягом короткого періоду часу і не придатними для традиційної ліофілізації.

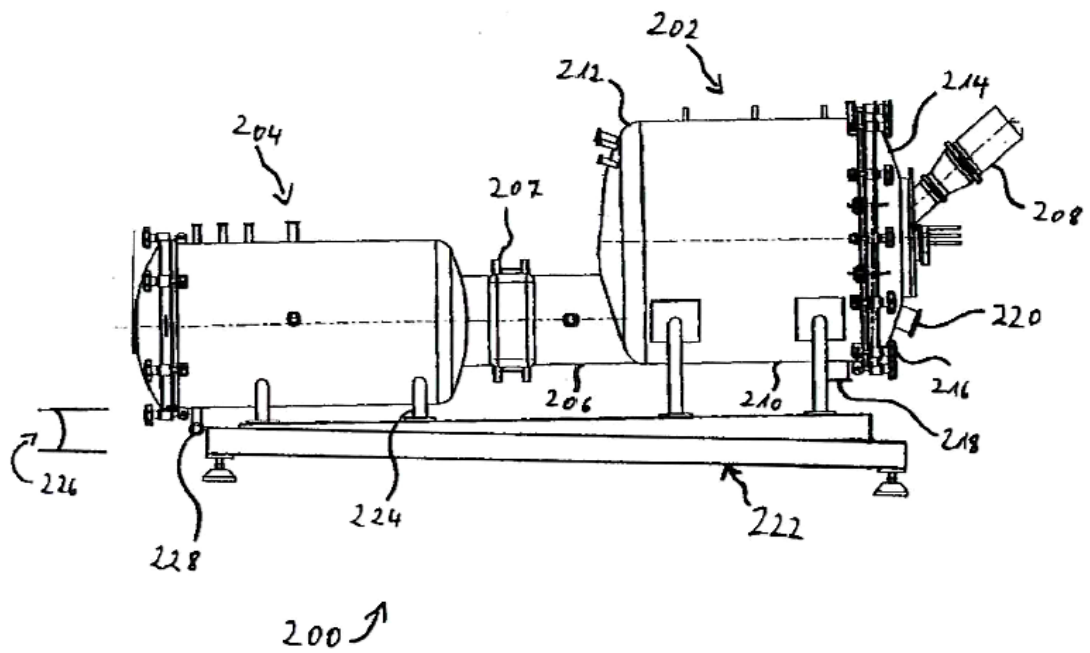
Хоча даний винахід описаний відносно своїх різноманітних варіантів здійснення, потрібно розуміти, що даний опис призначається виключно для ілюстративних цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок в повністю замкнутих умовах, причому технологічна лінія включає ліофілізатор для виробництва ліофілізованих частинок сипкого матеріалу в замкнутих умовах, причому ліофілізатор містить обертовий барабан для прийому заморожених частинок, і стаціонарну вакуумну камеру, в якій міститься обертовий барабан, причому для виробництва частинок в замкнутих умовах вакуумна камера пристосована для роботи в замкнутих умовах в процесі обробки частинок; барабан знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою; і
- забезпечена щонайменше одна перехідна секція для переміщення продукту між окремим пристроєм технологічної лінії і ліофілізатором, причому ліофілізатор і перехідна секція окремо пристосовані для роботи в замкнутих умовах, і перехідна секція має конструкцію з подвійними стінками, яка включає зовнішню стінку і внутрішню стінку з термостатованою поверхнею внутрішньої стінки.
2. Технологічна лінія за п. 1, в якій передбачена перша перехідна секція для переміщення продукту з окремого пристрою для виробництва заморожених частинок в ліофілізатор, причому перша перехідна секція включає завантажувальну лійку, яка проходить у відкритий барабан без з'єднання з ним.
3. Технологічна лінія за будь-яким з пп. 1 або 2, в якій передбачена друга перехідна секція для переміщення продукту з ліофілізатора в окремий пристрій для випускання ліофілізованих частинок.
4. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій вакуумна камера включає термостатовану поверхню внутрішньої стінки.
5. Технологічна лінія за п. 4, в якій вакуумна камера включає корпус з подвійними стінками.
6. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій барабан включає термостатовану поверхню внутрішньої стінки.
7. Спосіб виробництва ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу в замкнутих умовах, здійснюваний з використанням технологічної лінії за будь-яким з пп. 1-6, причому спосіб включає щонайменше наступні технологічні стадії:
 - завантажування заморожених частинок в барабан ліофілізатора;
 - ліофілізація частинок в обертовому барабані, який знаходиться у відкритому сполученні з вакуумною камерою ліофілізатора; і
 - випускання частинок з ліофілізатора,
- причому вакуумна камера ліофілізатора працює в замкнутих умовах в процесі обробки частинок.
8. Спосіб за п. 7, який включає стадію регулювання температури стінки щонайменше одного пристрою з вакуумної камери і барабана.



Фіг. 1



Фіг. 2

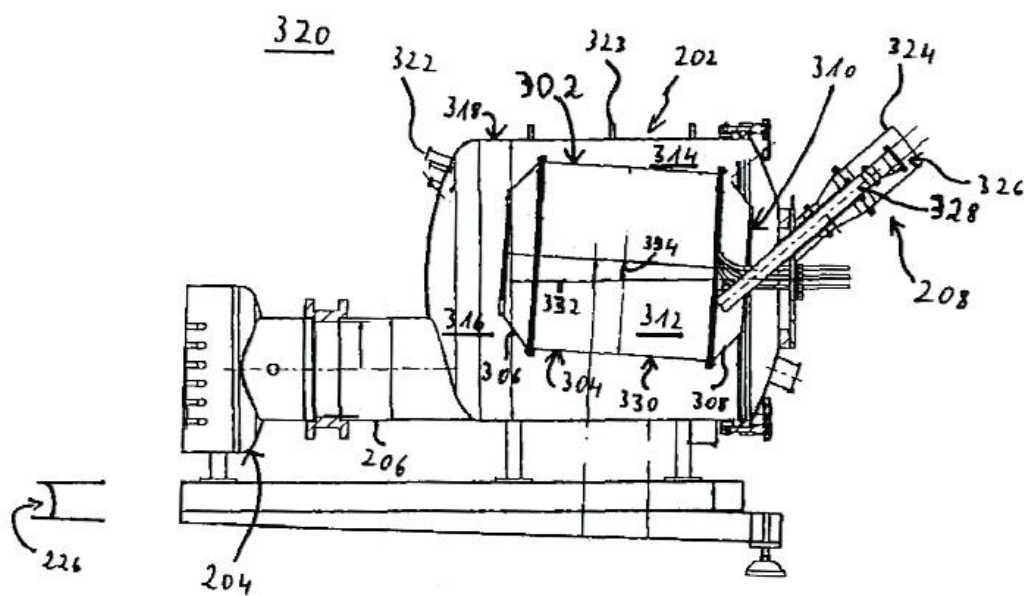


Fig. 3

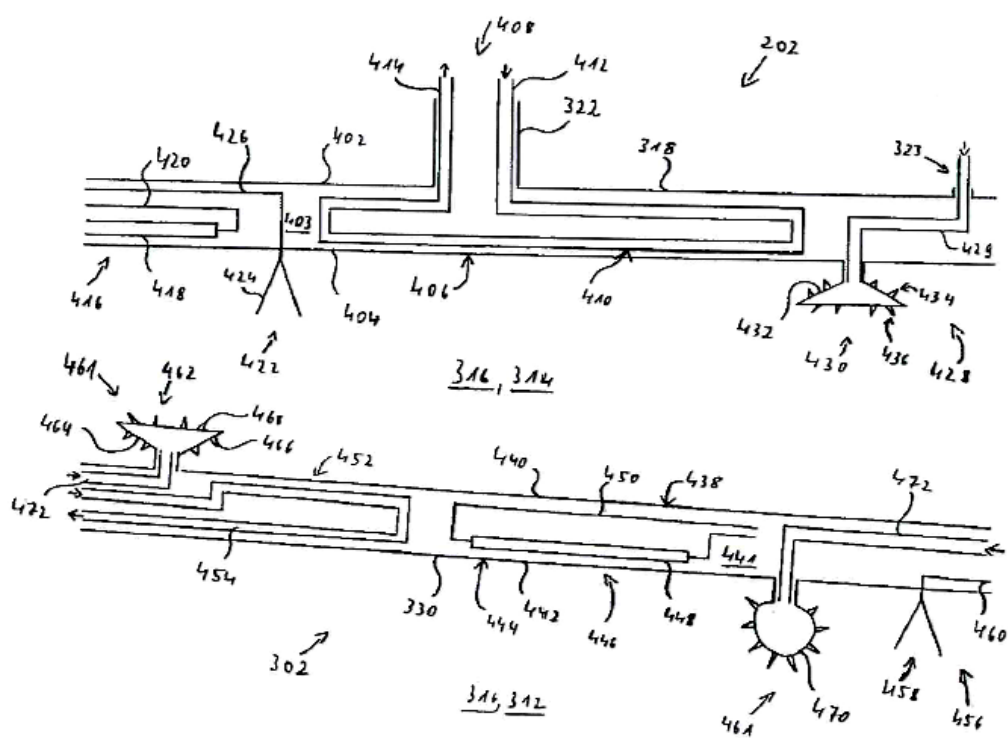


Fig. 4

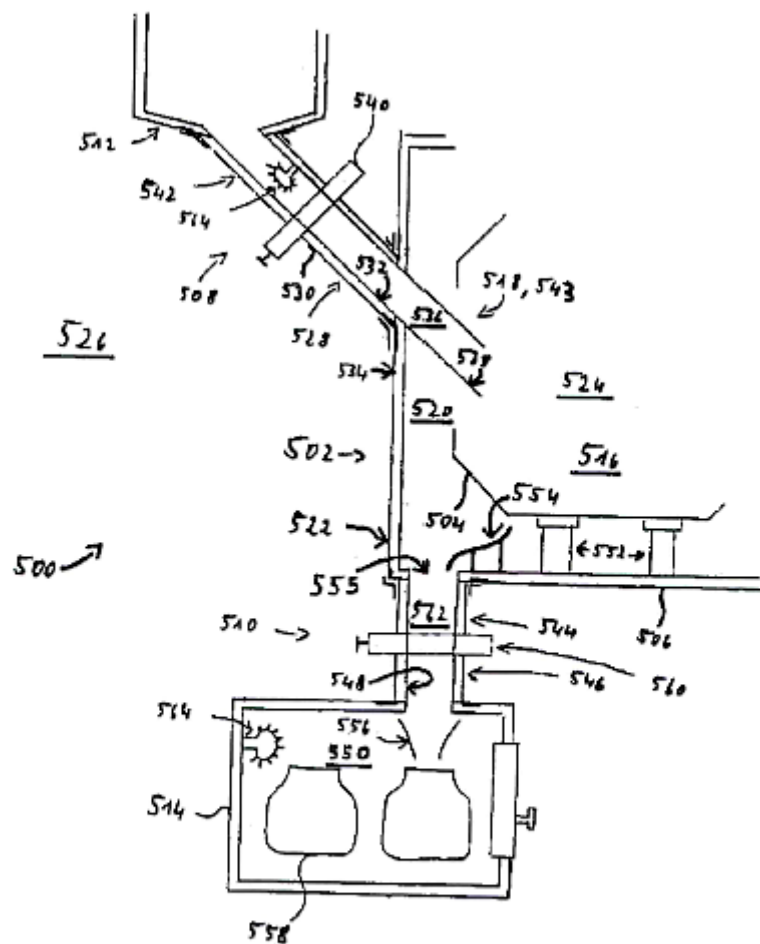


Fig. 5

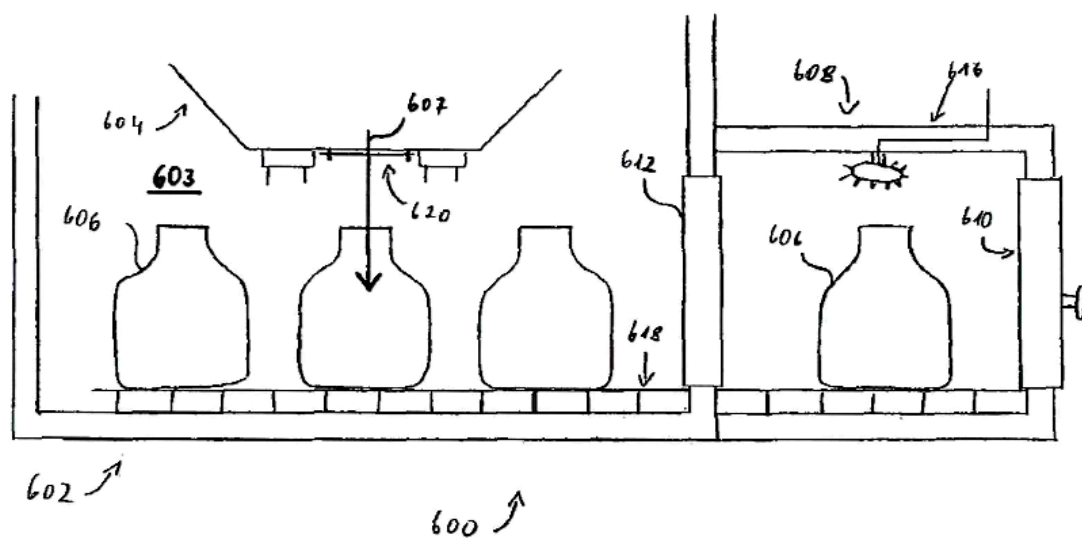
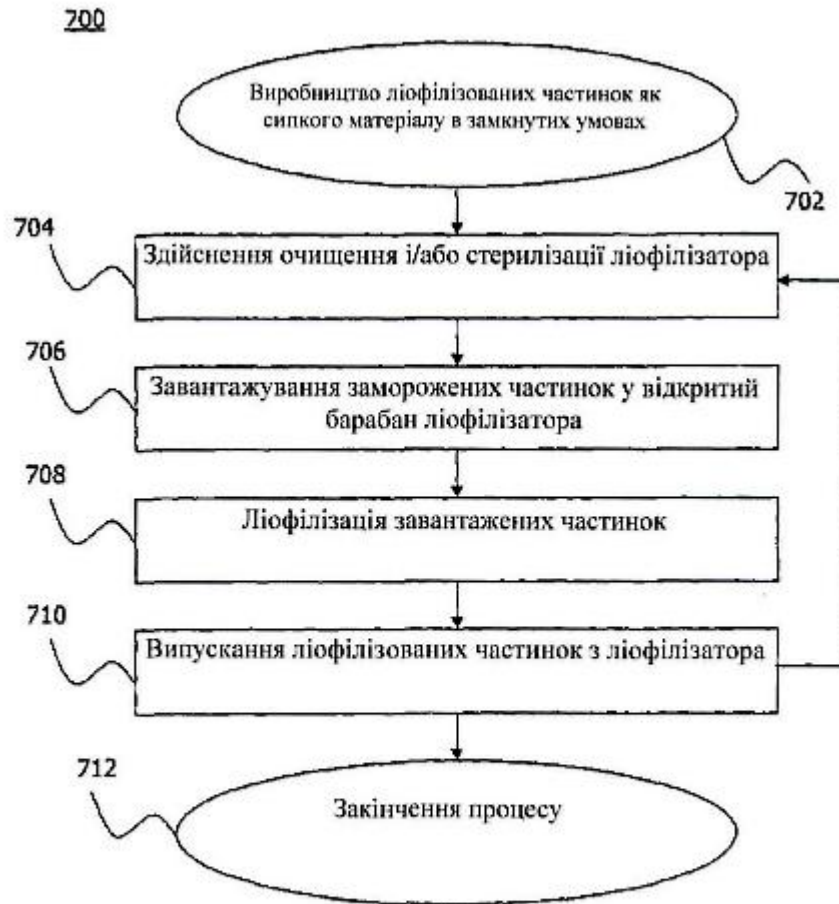


Fig. 6



Фіг. 7