

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 111859****(13) C2****(51) МПК****F26B 5/06 (2006.01)****A61K 9/16 (2006.01)**

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 04685	(72) Винахідник(и):	Луй Бернхард (DE), Плітцко Маттіас (DE), Струшка Манфред (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:	24.06.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11008057.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0699645 A1, 06.03.1996 EP 2101131 A1, 16.09.2009 US 2008060213 A1, 13.03.2008 WO 2009109550 A1, 11.09.2009
(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:	24.06.2016, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/004168, 04.10.2012		

(54) ТЕХНОЛОГІЧНА ЛІНІЯ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ЧАСТИНОК**(57) Реферат:**

Запропонована технологічна лінія (300) для виробництва ліофілізованих частинок у закритих умовах, причому дана технологічна лінія включає щонайменше наступні окремі пристрої: розпилювальну камеру (302) для утворення краплин, заморожування рідких краплин і утворення частинок, а також насипний ліофілізатор (304) для ліофілізації частинок, причому передбачена перехідна секція (308) для переміщення продукту з розпилювальної камери (302) в ліофілізатор (304), для виробництва частинок у повністю закритих умовах кожен із пристроїв (302, 304) і перехідна секція (308) окремо пристосовані для роботи в закритих умовах, і розпилювальна камера (302) пристосована для виділення рідких краплин із будь-якого охолоджувального контуру.

UA 111859 C2

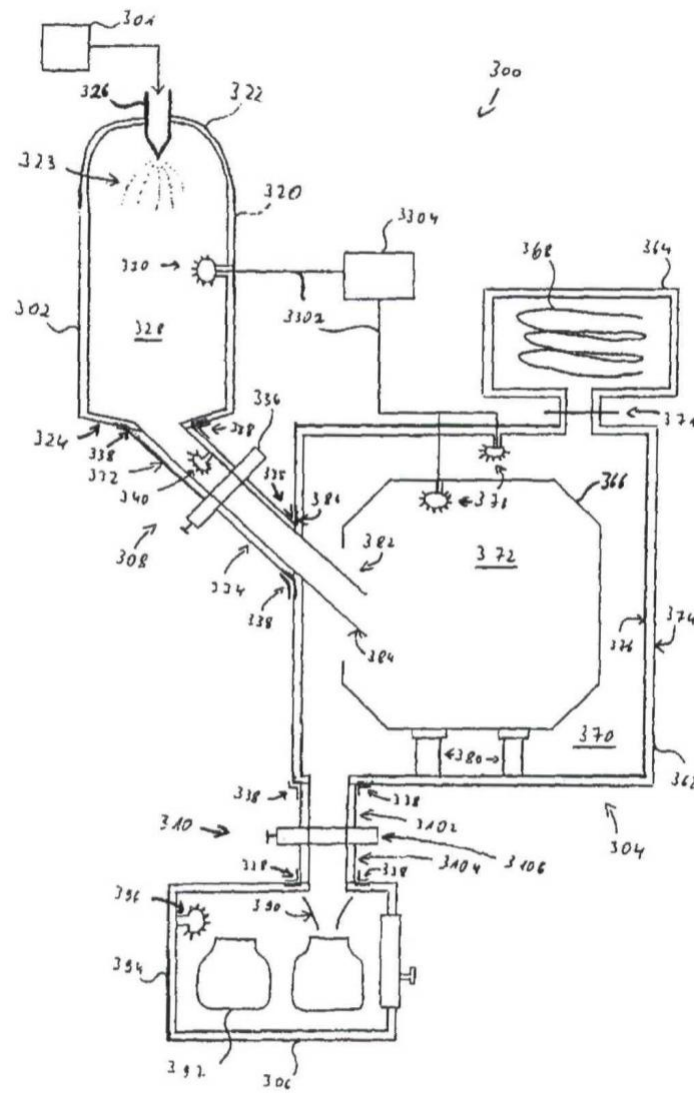


Fig.3

Галузь техніки

Даний винахід стосується ліофілізації і, зокрема, виробництва ліофілізованих пелет як сипкого матеріалу, причому технологічна лінія для виробництва ліофілізованих пелет містить щонайменше розпилювальну камеру для утворення краплин, заморожування рідких краплин і одержання пелет, а також ліофілізатор для ліофілізації пелет.

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 забезпечує сушіння цільового продукту за допомогою сублімації кристалів льоду, який перетворюється у водяну пару, тобто шляхом безпосереднього переходу води, яка міститься, з твердої фази в газову фазу. Ліофілізація часто здійснюється у вакуумних умовах, але працює, як правило, також і при атмосферному тиску.

У виробництві фармацевтичних препаратів і біофармацевтичних препаратів процеси ліофілізації можна використовувати, наприклад, щоб висушувати лікарські композиції, активні фармацевтичні інгредієнти (API), гормони, гормони на пептидній основі, моноклональні антитіла, продукти переробки плазми крові або відповідні похідні, імунологічні композиції, що 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. У випадку ліофілізованих продуктів вода і/або інші леткі речовини видаляються перед герметизацією продукту в ампулах або інших контейнерах. У виробництві фармацевтичних препаратів і біофармацевтичних препаратів цільові продукти, як правило, упаковують таким чином, щоб зберегти стерильність і/або герметичність. Ліофілізований продукт можна з часом відновлювати за допомогою його розчинення у відповідному відновному середовищі (наприклад, в стерильній воді або інших розчинниках фармацевтичної чистоти) перед використанням або введенням.

Конструкційні принципи пристроїв для ліофілізації є відомими. Наприклад, ліофілізатори на тарілчастій основі включають одну або більше тарілок або полиць всередині (вакуумної) ліофілізаційної камери. Ампули можна наповнювати продуктом і встановлювати на тарілку. Тарілку з наповненими ампулами встановлюють у ліофілізатор, і починається процес ліофілізації.

Також відомі технологічні системи, що поєднують розпилювальне сушіння і ліофілізацію. Наприклад, патент США US 3601901 описує високоінтегрований пристрій, що включає вакуумну камеру, в якій містяться морозильне відділення і сушильне відділення. Морозильне відділення містить розпилювальне сопло вгорі частини вакуумної камери, яка виступає вгору. Розпилена рідина атомізується і швидко заморожується, утворюючи численні дрібні заморожені частинки, які падають вниз всередині морозильного відділення і надходять на конвеєрний пристрій. Конвеєр переміщує частинки послідовно для висушування в сушильне відділення. Коли частинки досягають випускного кінця конвеєра, вони знаходяться в ліофілізованому стані і падають вниз у розвантажувальний накопичувач.

У ще одному прикладі міжнародна патентна заявка WO 2005/105253 описує пристрій, який виробляє ліофілізовані фруктові соки, фармацевтичні препарати, харчові продукти, що містять біологічно активні добавки, а також різні види чаю і кави. Рідка речовина розпилюється через сопло при високому тиску в морозильну камеру, в якій речовина охолоджується нижче своєї евтектичної температури, і в результаті цього викликається фазовий перехід рідини в твердий стан. Співнаправлений потік холодного повітря заморожує краплини. Заморожені краплини потім пневматично переносяться потоком холодного повітря через вакуумний затвор у вакуумну ліофілізаційну камеру, де на них додатково впливає розташоване в камері джерело енергії, що сприяє сублімації рідини в міру того, як речовина проходить через камеру.

Багато продуктів являють собою композиції, що включають дві або більше різних речовин або компонентів, які змішуються перед ліофілізацією. Композицію виготовляють при заданому співвідношенні в суміші, а потім піддають ліофілізації і вміщують в ампули для транспортування. Зміна співвідношення в суміші композиції після вміщення в ампули виявляється практично неможливою. У типових ліофілізаційних процедурах процеси змішування, вміщення і висушування, як правило, не можуть бути розділені.

Міжнародна патентна заявка WO 2009/109550 A1 описує спосіб стабілізації вакцинної композиції, яка містить допоміжну речовину. Він призначається для розділення, якщо це бажано, ліофілізації антигена і ліофілізації допоміжної речовини, після якої здійснюється змішування двох компонентів перед спільним вміщенням в ампули, або використовується послідовне вміщення відповідних компонентів. Зокрема, виготовляються окремі мікропелети, які включають антиген або допоміжну речовину. Мікропелети, які містять антиген, і мікропелети, які

містять допоміжну речовину, потім змішують перед вміщенням в ампули, або їх безпосередньо вміщують для досягнення бажаного співвідношення в суміші, зокрема під час змішування або вміщення в ампули. Вважається, що дані способи забезпечують додаткове підвищення загальної стійкості композиції, оскільки композиції можна оптимізувати незалежно для кожного компонента. Вважається, що розділення речовин у твердому стані дозволяє запобігати взаємодіям між різними компонентами в процесі зберігання, навіть при підвищеній температурі.

Продукти фармацевтичного і біофармацевтичного виробництва часто потрібно виготовляти в закритих умовах, тобто їх потрібно виготовляти в стерильних умовах і/або в умовах герметичності. Технологічна лінія, пристосована для виробництва в стерильних умовах, повинна бути спроектована таким чином, щоб ніякі забруднювальні речовини не могли потрапити в продукт. Аналогічним чином технологічна лінія, пристосована для виробництва в герметичних умовах, повинна бути спроектована таким чином, щоб ніякий продукт, його елементи або допоміжні матеріали не могли виходити з технологічної лінії і надходити в довкілля.

Відомі два підходи до проектування технологічних ліній, пристосованих для виробництва в закритих умовах. Перший підхід включає вміщення всієї технологічної лінії або її частин/пристроїв щонайменше в один ізолятор, причому останній являє собою пристрій, який ізолює внутрішній простір і навколишнє середовище одне від одного і підтримує певні умови всередині. Другий підхід включає розробку інтегрованої технологічної системи, що забезпечує умови стерильності і/або герметичності, які звичайно досягаються за допомогою інтегрування в межах одного вмісного пристрою, який є спеціально пристосованим і високоінтегрованим, щоб здійснювати всі бажані технологічні функції.

Як приклад першого підходу, міжнародна патентна заявка WO 2006/008006 A1 описує спосіб стерильного заморожування, ліофілізації, зберігання і дослідження пелетованого продукту. Даний спосіб включає заморожування краплин продукту для виготовлення пелет і ліофілізацію пелет, після чого здійснюється дослідження і завантаження продукту в контейнери. Конкретніше, заморожені пелети утворюються в морозильному тунелі, після чого вони прямують в ліофілізаційну камеру, в якій пелети ліофілізуються на множині поверхонь, які несуть пелети. Після ліофілізації пелети вивантажуються в контейнери для зберігання. Спосіб пелетування і ліофілізації здійснюється в стерильному просторі, утвореному всередині ізолятора. Заповнені контейнери для зберігання переміщуються на склад для зберігання. Для остаточного розміщення контейнери для зберігання переміщуються в наступний стерильний ізольований простір, в якому розташовується пакувальна лінія, де вміст контейнерів вміщується в ампули, які герметизуються після заповнення і, нарешті, вивантажуються з ізольованої пакувальної лінії.

Вміщення технологічної лінії в корпус, тобто в один або більше ізоляторів, являє собою безпосередній підхід до забезпечення стерильного виробництва. Однак такі системи і їх робота стають все більш складними і дорогими при збільшенні масштабу процесів і відповідному збільшенні розмірів необхідного ізолятора (ізоляторів). Для очищення і стерилізації цих систем потрібне очищення і стерилізація після кожного виробничого циклу не тільки технологічної лінії, але також ізолятора. У тих випадках, де потрібно два або більше ізоляторів, виникають межі розділення між ізольованими просторами, і тому потрібні додаткові зусилля для захисту стерильності продукту. На деякому етапі технологічні пристрої і/або ізолятори більше не можуть реалізовуватися на основі стандартних пристроїв, і потрібна їх спеціальна розробка, що приводить до додаткового збільшення складності і вартості.

Приклад другого підходу до створення технологічних ліній для виробництва в закритих умовах, а саме до створення спеціально пристосованої і високоінтегрованої системи, являє собою вищезазначений патент США US 3601901. Згідно з патентом США US 3601901 морозильне відділення і сушильне відділення розташовані в межах єдиної вакуумної камери. Такий підхід, як правило, виключає використання стандартних пристроїв, тобто технологічне обладнання, природно, виявляється дорогим. Крім того, внаслідок високоінтегрованого здійснення різноманітних технологічних функцій, як правило, вся система знаходиться в одному певному режимі, наприклад, в режимі виробництва або в режимі обслуговування, такого, як очищення або стерилізація, що обмежує гнучкість технологічної лінії.

Суть винаходу

З урахуванням вищевикладеного, одна задача, яку вирішує даний винахід, полягає в тому, щоб запропонувати технологічну лінію і відповідні способи для виробництва ліофілізованих частинок, включаючи частинки, які виготовляються в закритих умовах. Ще одна задача даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати більш економічні технологічні лінії, ніж лінії, які існують в цей час. Наступна задача даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати

технологічну лінію, яку можна гнучко пристосовувати таким чином, що, наприклад, скорочується тривалість виробництва, спільна робота технологічної лінії стає ефективнішою, і/або систему можна більш гнучко налаштувати, щоб здійснювати послідовне і/або одночасне виробництво, обслуговування, очищення, стерилізацію й інші операції.

5 Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу одну або більше з перерахованих вище задач можна вирішити за допомогою технологічної лінії для виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах, причому дана технологічна лінія включає щонайменше наступні окремі пристрої: 1) розпилювальна камера для утворення краплин, заморожування рідких краплин і утворення частинок; і 2) насипний ліофілізатор для ліофілізації частинок.
10 Передбачена перехідна секція для переміщення продукту з розпилювальної камери в ліофілізатор. Для виробництва частинок в повністю закритих умовах, кожен з пристроїв і перехідні секції окремо пристосовані для роботи в закритих умовах, причому розпилювальна камера пристосована для виділення рідких краплин з будь-якого охолоджувального контуру.

Частинки можуть являти собою, наприклад, пелети і/або гранули. Термін «пелета (пелети)», який використовується в цьому документі, можна розуміти як такий, що переважно означає частинки, які звичайно мають, як правило, сферичну/круглу форму. Однак даний винахід поширюється, аналогічним чином, і на інші частинки або мікрочастинки (тобто частинки мікрометрового розміру), такі як, наприклад, гранули або мікрогранули, які мають неправильну форму (причому останні мають щонайменше основні габарити мікрометрового розміру).
20 Пелети, які мають габарити мікрометрового розміру, називаються терміном «мікропелети». Згідно з одним прикладом, технологічна лінія може бути пристосована, щоб виробляти здебільшого або переважно круглі ліофілізовані мікропелети, у яких середнє значення діаметра знаходиться в інтервалі від приблизно 200 до близько 800 мікрметрів (мкм), причому переважно вибираються частинки, які мають вузький розподіл за розміром, який знаходиться в межах, що становлять близько ± 50 мкм від вибраного значення.
25

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 частинки, мікрочастинки, пелети і/або мікропелети. Наприклад, термін «сипкий матеріал» може означати нерозфасовану масу пелет, які складають щонайменше частину потоку продукту, наприклад, партію продукту, який підлягає переробці в технологічному пристрої або на технологічній лінії, 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. Аналогічним чином використовується визначення або прикметник «насипний».

35 Термін «сипкий матеріал» при використанні в цьому документі, як правило, означає масу частинок (пелет і т. д.), яка перевищує (масу вторинної або кінцевої) упаковки або дозу, 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 більше проміжних насипних контейнерів (IBC).
40

Текучі матеріали, придатні для розпилення і/або гранулювання з використанням пристроїв і способів згідно з даним винаходом, включають рідини і/або пасти, які мають в'язкість, яка становить, наприклад, менше, ніж близько 300 міліпаскаль-секунд (мПа·с). При використанні в цьому документі термін «текучі матеріали» є взаємозамінним з терміном «рідини» для мети опису матеріалів, які надходять в різноманітні технологічні лінії, призначені, щоб здійснювати розпилення/гранулювання і/або ліофілізацію.
45

Будь-який матеріал може виявитися придатним для використання в технологіях згідно з даним винаходом при тій умові, що даний матеріал є текучим, і можна здійснювати його розпилення і/або гранулювання. Крім того, матеріал повинен застигати і/або заморожуватися.

50 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).

Термін «пристрій» при використанні в цьому документі потрібно розуміти як блок або компонент обладнання, який здійснює певну технологічну стадію, наприклад, розпилювальна камера або зрошувальний морозильний апарат здійснює технологічну стадію утворення краплин, заморожування рідких краплин і утворення частинок, ліофілізатор здійснює технологічну стадію ліофілізації заморожених частинок і т. д.

60 Крім того, потрібно розуміти, що в цьому документі технологічна лінія для виробництва частинок в повністю закритих умовах обов'язково повинна включати пристрій для подачі рідини

в стерильних умовах і/або герметичних умовах в технологічну лінію, а також повинна включати один або більше пристроїв для випускання ліофілізованих частинок в стерильних умовах і/або герметичних умовах.

Згідно з одним варіантом здійснення одна або більше перехідних секцій постійно з'єднують між собою два або більше пристроїв, які утворюють інтегровану технологічну лінію для виробництва частинок в повністю закритих умовах. Як правило, різноманітні пристрої технологічної лінії для виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах можуть бути передбачені як окремі пристрої, які приєднуються (наприклад, постійно приєднуються) один до одного за допомогою однієї або декількох перехідних секцій. Індивідуальні перехідні секції можуть забезпечувати постійні з'єднання між двома або декількома пристроями, наприклад, за допомогою механічного жорсткого і/або фіксованого приєднання або підключення відповідних пристроїв один до одного. Перехідна секція може мати одинарні або подвійні стінки, причому в останньому випадку зовнішня стінка може забезпечувати постійне з'єднання один з одним технологічних пристроїв і може, наприклад, створювати певні технологічні умови в технологічному просторі, обмеженому зовнішньою стінкою, хоча внутрішня стінка може постійно або тимчасово з'єднувати між собою технологічні пристрої. Наприклад, внутрішня стінка може утворювати трубу в межах технологічного простору, яка з'єднує між собою пристрої тільки у випадку переміщення продукту.

Згідно з переважними варіантами здійснення кожен з технологічних пристроїв, таких, як розпилювальна камера і ліофілізатор, окремо пристосовані для роботи в закритих умовах. Наприклад, розпилювальна камера може бути індивідуально пристосована для роботи в стерильних умовах, і, незалежно від цього, ліофілізатор може бути індивідуально пристосований для роботи в стерильних умовах. Аналогічним чином, будь-який з додаткових пристроїв, які включені в технологічну лінію, може бути також індивідуально пристосований або оптимізований для роботи в закритих умовах. Як і у випадку пристроїв, кожна з однієї або декількох перехідних секцій може бути також індивідуально пристосована для роботи в закритих умовах, і це має на увазі, що кожна перехідна секція може бути пристосована для збереження або захисту стерильності і/або герметичності в процесі переміщення продукту через перехідну секцію, і при переміщеннях з пристрою в перехідну секцію і з перехідної секції в наступний пристрій.

Перехідні секції можуть включати засіб для оперативного відділення двох з'єднаних пристроїв один від одного, таким чином, що щонайменше один з двох пристроїв здатний працювати в закритих умовах окремо від іншого пристрою без впливу на цілісність технологічної лінії.

Засіб для оперативного відділення двох з'єднаних пристроїв може являти собою клапан, наприклад, вакуум-щільний клапан, вакуумний затвор і/або компонент який забезпечує герметизуюче відділення компонентів один від одного. Наприклад, оперативне відділення може мати на увазі, що закриті умови, тобто стерильність і/або герметичність, встановлюються між розділеними пристроями. Цілісність технологічної лінії повинна зберігатися незалежно від оперативного відділення, тобто вона не впливає на постійне з'єднання між пристроями за допомогою перехідної секції.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу щонайменше один із технологічних пристроїв і одна з перехідних секцій можуть включати обмежувальну стінку, яка пристосована, щоб забезпечувати задані технологічні умови (тобто фізичні або термодинамічні умови, такі, як температура, тиск, вологість й інші умови) в межах обмеженого технологічного простору, причому обмежувальна стінка пристосована для ізоляції технологічного простору і навколишнього середовища технологічного пристрою одне від одного. Незалежно від того, чи включає обмежувальна стінка додаткові конструкції, такі, як труби або аналогічні «внутрішні стінки», вміщені в межах технологічного простору, обмежувальна стінка повинна виконувати обидві функції одночасно, тобто, крім збереження бажаних технологічних умов в технологічному просторі, стінка повинна одночасно виконувати функцію традиційного ізолятора. Таким чином, ніякі додаткові ізолятори не потрібні для технологічної лінії згідно з цими варіантами здійснення даного винаходу. Традиційні ізолятори, як правило, не є придатними для використання в технологічних пристроях згідно з даним винаходом. Згідно з певними варіантами здійснення щонайменше стінка ізолятора пристосована таким чином, що вона може одночасно забезпечувати бажані технологічні умови всередині, і в результаті цього простір всередині ізолятора визначається як «технологічний простір». Аналогічним чином традиційний стандартний пристрій не є придатним для використання як технологічний пристрій згідно з даним винаходом: його стінка, яка визначає всередині технологічний простір, повинна щонайменше бути пристосованою таким чином, щоб вона могла одночасно забезпечувати

ізоляцію технологічного простору і навколишнього середовища, а також відділення технологічних пристроїв один від одного.

В одному прикладі перехідна секція згідно з даним винаходом може включати обмежувальну стінку, яка постійно або непостійно з'єднує один з одним технологічний пристрій, що забезпечує роботу в закритих умовах (тобто з'єднання може знаходитися на місці щонайменше протягом технологічної стадії, яка включає переміщення продукту між з'єднаними пристроями). Обмежувальна стінка може ізолювати внутрішній простір, такий як технологічний простір (який може, наприклад, бути стерильним), від зовнішнього простору, такого як навколишнє середовище технологічної лінії, частиною якої є перехідна секція (яка може бути стерильною або ні). У даному відношенні обмежувальна стінка одночасно забезпечує збереження бажаних технологічних умов в межах технологічного простору. 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 «закриті 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.

Згідно з наступними варіантами здійснення, перехідна секція може включати транспортний механізм, який проходить у межах технологічного простору, такий як труба, щоб забезпечувати переміщення продукту. Згідно з одним таким варіантом здійснення, перехідна секція має конфігурацію з подвійними стінками, в якій зовнішня стінка являє собою обмежувальну стінку, і внутрішня стінка являє собою трубу. Ця перехідна секція з подвійними стінками відрізняється від труби, включеної в традиційний ізолятор тим, що обмежувальна стінка пристосована, щоб забезпечувати бажані технологічні умови в технологічному просторі. У випадку постійного з'єднання обмежувальна стінка може постійно з'єднувати між собою технологічні пристрої, хоча внутрішня стінка (труба і т. д.) може знаходитися на місці постійно або ні. Наприклад, труба може пройти в з'єднаний ліофілізатор, наприклад, відповідний барабан; трубу можна витягувати з ліофілізатора/труби негайно після завершення завантаження ліофілізатора/труби. Незалежно від таких конфігурацій, закриті умови роботи можуть зберігатися за допомогою зовнішньої (обмежувальної) стінки.

Обмежувальна стінка технологічного пристрою або перехідна секція, яка пристосована, щоб функціонувати як традиційний ізолятор і щоб додатково і одночасно забезпечувати технологічний простір згідно з даним винаходом, повинна відповідати множині технологічних умов, які включають, але не обмежуються цим, забезпечення і збереження бажаного температурного режиму і/або режиму тиску і т. д. Наприклад, згідно з розпорядженнями, такими як вимоги GMP, може бути використана сенсорна система для визначення того, що присутні/зберігаються стерильні умови і/або герметичні умови. Як ще один приклад, для ефективного очищення і/або стерилізації, наприклад, для безрозбірної очищення (CiP) і/або безрозбірної стерилізації (SiP), може бути встановлена вимога того, щоб обмежувальна стінка технологічного пристрою/перехідна секція мала конструкцію, в якій відсутні, наскільки це можливо, критичні області, які можуть бути схильними до засмічення/забруднення, і очищення/стерилізації яких може виявитися ускладненою. Як ще один приклад, може бути встановлена вимога того, щоб технологічний пристрій/перехідна секція були спеціально пристосовані для ефективного очищення і/або стерилізації внутрішніх елементів, таких як «внутрішня стінка» або труба, які згадуються в обговорюваному вище конкретному прикладі перехідної секції. Всі такі особливі умови не виконуються традиційними ізоляторами.

Технологічні пристрої, що включають розпилювальну камеру, ліофілізатор і необов'язкові додаткові пристрої, а також одну або більше перехідних секцій, які з'єднують дані пристрої, можуть утворювати інтегровану технологічну лінію, яка забезпечує повний захист стерильності продукту. Як доповнення або альтернатива, технологічні пристрої і перехідна секція (секції) можуть утворювати інтегровану технологічну лінію, яка забезпечує повну герметичність продукту.

Варіанти здійснення розпилювальної камери можуть включати будь-який пристрій, пристосований для утворення краплин з рідини, для заморожування рідких краплин і для утворення частинок, причому частинки переважно мають вузький розподіл за розмірами. Зразкові генератори краплин включають, але не обмежуються цим, ультразвукові сопла, високочастотні сопла, обертові сопла, двокомпонентні (подвійні) сопла, гідравлічні сопла, багатосоплові системи і т. д. Заморожування можна здійснювати під дією сили тяжіння в процесі падіння краплин в камері, колоні або тунелі. Зразкові розпилювальні камери включають, але не

обмежуються цим, грануляційні пристрої, такі, як грануляційні камери або колони, розпилювальні пристрої, такі, як розпилювальні камери, обладнання для пульверизації/розпилення і заморожування і т. д.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу розпилювальна камера пристосована для виділення продукту з будь-якого охолоджувального контуру. Продукт можна утримувати окремо від будь-якого первинного циркулюючого охолоджувального/заморожувального середовища або текучого середовища, включаючи газоподібні або рідкі середовища. Згідно з одним типом даного варіанта здійснення внутрішній простір розпилювальної камери включає нециркулююче і необов'язково стерильне середовище, таке, як азот або суміш азоту і повітря, і терморегульовану, тобто охолоджену внутрішню стінку, як єдиний охолоджувальний компонент для заморожування краплин, таким чином, що можна уникати протилежно спрямованого або співнаправленого охолоджувального потоку.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу, ліофілізатор може бути пристосований для окремої роботи (тобто для роботи, яка є окремою або відрізняється від дії або бездіяльності інших технологічних пристроїв) в закритих умовах, причому окрема робота включає щонайменше одну операцію з ліофілізації частинок, очищення ліофілізатора і стерилізації ліофілізатора.

Згідно з одним варіантом здійснення технологічної лінії ліофілізатор може бути пристосований для безпосереднього випускання продукту в кінцевий приймальний контейнер в закритих умовах. Приймач може являти собою, наприклад, контейнер, такий як проміжний насипний контейнер (IBC) для тимчасового накопичення або зберігання продукту, щоб здійснювати подальше змішування і приготування кінцевої композиції, вміщення в кінцеві приймальні контейнери і додаткову обробку, або приймальний контейнер може являти собою кінцевий приймальний контейнер, такий, як ампула, для остаточного розміщення, і/або приймальний контейнер може являти собою резервуар для відбору зразків. Крім того, можливі й інші варіанти подальшого розміщення продукту, і/або приймальний контейнер може також являти собою ще один пристрій для зберігання. Згідно з одним типом даного варіанта здійснення, ліофілізатор може бути пристосований для безпосереднього випускання продукту в кінцевий приймальний контейнер в умовах захисту стерильності продукту. Ліофілізатор може включати стикувальний механізм, який забезпечує приєднання і від'єднання приймальних контейнерів в умовах захисту умов стерильності і/або герметичності відносно продукту.

Інтегрована технологічна лінія може включати як додатковий пристрій, крім розпилювальної камери і ліофілізатора, наприклад, пристрій, який переміщує продукт, який пристосований, щоб виконувати щонайменше одну функцію, таку, як випускання продукту з технологічної лінії, відбір зразків продукту і/або обробка продукту в закритих умовах. Крім перехідної секції (як правило, однієї або декількох перехідних секцій) для постійного з'єднання розпилювальної камери і ліофілізатора, додаткова перехідна секція (як правило, одна або більше перехідних секцій) може бути передбачена для переміщення продукту з ліофілізатора в пристрій, який переміщує продукт, причому для виробництва частинок в повністю закритих умовах кожна з додаткових перехідних секцій і пристрій, який переміщує продукт, окремо пристосовані для роботи в закритих умовах. Додаткова перехідна секція може постійно з'єднувати ліофілізатор і пристрій, який переміщує продукт таким чином, що пристрій, який переміщує продукт, може складати частину інтегрованої технологічної лінії для виробництва частинок в повністю закритих умовах.

Згідно з деякими варіантами здійснення розпилювальна камера пристосована для виділення потоку продукту з будь-якого охолоджувального контуру (контурів) з метою заморожування продукту. Як доповнення або альтернатива, розпилювальна камера може включати щонайменше одну терморегульовану стінку для заморожування рідких краплин. Розпилювальна камера може необов'язково являти собою розпилювальну камеру з подвійними стінками.

Ліофілізатор може являти собою вакуумний ліофілізатор, тобто він може бути пристосований для роботи в умовах вакууму. Як доповнення або альтернатива, ліофілізатор може включати обертний барабан для прийому частинок.

Щонайменше одна з однієї або декількох перехідних секцій інтегрованої технологічної лінії може бути постійно механічно прикріплена до пристроїв, з'єднаних з нею. Щонайменше одна з однієї або декількох перехідних секцій технологічної лінії може бути пристосована відносно потоку продукту, включаючи гравітаційне переміщення продукту. Однак даний винахід не обмежується переміщенням продукту через технологічну лінію тільки під дією сили тяжіння. По суті, згідно з певними варіантами здійснення, технологічні пристрої і перехідна секція (секції) спеціально призначені, щоб забезпечувати механічне переміщення продукту через технологічну

лінію з використанням одного або декількох конвеєрних компонентів, шнекових компонентів і т. п.

Одна або більше перехідних секцій технологічної лінії можуть включати щонайменше одну терморегульовану стінку. Щонайменше одна з однієї або декількох перехідних секцій інтегрованої технологічної лінії може включати подвійну стінку. Як доповнення або альтернатива, щонайменше одна з однієї або декількох перехідних секцій технологічної лінії може включати щонайменше одну охолоджену трубу. У тому випадку, де ліофілізатор включає обертовий барабан, перехідна секція, яка з'єднує розпилювальну камеру і ліофілізатор, може пройти в обертовий барабан. Наприклад, перехідна труба перехідної секції може пройти в барабан, причому (перехідну) трубу, яка включена в перехідну секцію, як правило, потрібно розуміти як елемент, пристосований для переміщення продукту або створення потоку продукту, тобто для переміщення продукту між технологічними пристроями, наприклад, з одного технологічного пристрою в інший технологічний пристрій.

Технологічна лінія може включати технологічний керуючий компонент, пристосований для регулювання оперативного відділення і подальшої окремої роботи одного щонайменше з двох технологічних пристроїв технологічної лінії. Зокрема, згідно з цими варіантами здійснення, технологічний керуючий компонент включає один або більше з наступних пристроїв: модуль для регулювання відокремлювального елемента, такого, як клапан, або аналогічний герметизуючий елемент, встановлений в перехідній секції для розділення пристроїв, модуль для визначення того, що закриті умови (наприклад, умови стерильності або герметичності) встановлені щонайменше в одному технологічному просторі, утвореному щонайменше одним з пристроїв, і модуль для селективного регулювання технологічного керуючого обладнання відносно одного окремого технологічного пристрою.

Згідно з конкретними варіантами здійснення вся інтегрована технологічна лінія (або її частина) може бути пристосована для здійснення CiP і/або SiP. Точки доступу для введення очищувального середовища і/або стерилізуючого середовища, які включають, але не обмежуються цим, використовувані сопла, точки введення пари й інші пристрої, можуть бути передбачені протягом всіх пристроїв і/або однієї або декількох перехідних секцій технологічної лінії. Наприклад, точки введення пари можуть бути передбачені для здійснення SiP на паровій основі. Згідно з деякими з цих варіантів здійснення всі або деякі з точок доступу приєднані до одного резервуара/генератора очищувального і/або стерилізуючого середовища. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, всі точки введення пари приєднані до одного або декількох парогенераторів в будь-якому поєднанні; наприклад, може бути передбачений рівно один парогенератор для технологічної лінії. У тих випадках, де, наприклад, може бути потрібне механічне очищення, воно може бути реалізоване в межах концепції CiP, наприклад, за допомогою встановлення відповідним чином пристосованого робота, такого, як роботизований маніпулятор.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу запропонований спосіб виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах, який здійснюється за допомогою технологічної лінії, як описано вище. Спосіб включає щонайменше стадії генерації рідких краплин, заморожування рідких краплин і утворення частинок в розпилювальній камері, переміщення частинок в закритих умовах з розпилювальної камери в ліофілізатор за допомогою перехідної секції і ліофілізації частинок як сипкого матеріалу в ліофілізаторі. Для виробництва частинок в повністю закритих умовах кожен із пристроїв і перехідна секція (секції) окремо працюють в закритих умовах. Переміщення продукту в ліофілізатор можна необов'язково здійснювати паралельно до генерації і заморожування краплин в розпилювальній камері.

Спосіб може включати додаткову стадію оперативного розділення розпилювальної камери і ліофілізатора після завершення періодичного виробництва в розпилювальній камері і переміщення продукту в ліофілізатор. Як доповнення або альтернатива, спосіб може включати стадію оперативного розділення розпилювальної камери і ліофілізатора для здійснення CiP і/або SiP в одному з окремих пристроїв. Стадія оперативного розділення розпилювальної камери і ліофілізатора може включати регулювання вакуум-щільного клапана в перехідній секції, як правило, в одній або декількох перехідних секціях, які з'єднують два пристрої.

Переваги винаходу

Різноманітні варіанти здійснення даного винаходу забезпечують одну або більше з переваг, які обговорюються в цьому документі. Наприклад, даний винахід пропонує технологічні лінії для виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах. Забезпечується обробка продукту в стерильних і/або герметичних умовах, і при цьому водночас виключається необхідність вміщення всієї технологічної лінії у відокремлювальний або ізолюючий корпус. Іншими словами, згідно з даним винаходом, технологічна лінія, пристосована, наприклад, для роботи в

стерильних умовах, може працювати в нестерильному навколишньому середовищі. Таким чином, можна уникати витрат і ускладнень, пов'язаних з використанням ізолятора, але при цьому необхідно все ж дотримуватися вимог стерильності і/або герметичності, наприклад, вимог GMP. Наприклад, може існувати аналітична вимога для проведення випробувань через регулярні періоди часу (наприклад, кожна година або кожні більше годин) при одночасному збереженні стерильних умов всередині ізолятора. За допомогою виключення таких дорогих вимог може бути значно скорочена вартість виробництва.

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу кожен із технологічних пристроїв технологічної лінії, таких як розпилювальна камера і ліофілізатор, а також будь-яка перехідна секція (секції), які з'єднують пристрої для створення потоку продукту між пристроями в закритих умовах, окремо пристосовані для роботи в закритих умовах. Кожен з пристроїв/перехідних секцій може бути індивідуально пристосований і оптимізований для створення, захисту і/або збереження закритих умов роботи.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу в інтегрованій технологічній лінії потік продукту проходить весь шлях, що не містить меж розділення, наприклад, від впускання рідини, яка підлягає гранулюванню, в технологічну лінію до випускання частинок з технологічної лінії. У даному відношенні термін «розділ, який не містить меж» потрібно розуміти як опис безперервного потоку продукту без перерв, таких, як, наприклад, вивантаження продукту в один або більше проміжних приймальних контейнерів, їх переміщення і перевантаження продукту з приймальних контейнерів, що може бути потрібним для технологічної лінії, яка міститься в двох або декількох ізоляторах.

Варіанти здійснення даного винаходу виключають деякі з недоліків високоінтегрованих концепцій, причому всі технологічні функції здійснюються в межах одного пристрою. Даний винахід забезпечує гнучку роботу технологічної лінії. Перехідні секції пристосовані для оперативного розділення одного або декількох з'єднаних пристроїв, забезпечуючи, таким чином, незалежне регулювання режиму роботи кожного відповідного пристрою. Наприклад, в той час, як один пристрій здійснює виробництво частинок, інший пристрій здійснює обслуговування, таке, як, наприклад, промивання, очищення або стерилізація. Можливість оперативного відділення забезпечує регулювання без зупинки роботи відповідних параметрів технологічного процесу і/або продукту.

Як доповнення або альтернатива, технологічна лінія згідно з варіантом здійснення даного винаходу може працювати повністю або в сегментах (на нижчому рівні пристроїв) в безперервному, напівбезперервному або періодичному режимі. Наприклад, (квазі)безперервний процес гранулювання може створювати безперервний потік продукту в ліофілізатор, який, своєю чергою, пристосований, щоб здійснювати ліофілізацію одержаного продукту в періодичному режимі роботи. Оскільки операції різних пристроїв можуть бути розділені, відповідно, регулювання технологічної лінії переважно також є гнучким. Згідно з представленим вище прикладом ліофілізатор може працювати паралельно зі здійсненням процесу гранулювання або починати роботу тільки після завершення процесу гранулювання. Як правило, «повністю закриті умови» забезпечуються згідно з даним винаходом незалежно від того, що відповідний режим призначений для технологічної лінії або її частин. Іншими словами, «повний» захист стерильності і/або герметичності технологічного процесу передбачений незалежно від того, що продукт обробляється в якому-небудь поєднанні безперервного, напівбезперервного або періодичного режимів роботи протягом всієї технологічної лінії.

Згідно з певними переважними варіантами здійснення даного винаходу, технологічна лінія допускає додаткове розділення різних технологічних пристроїв. Наприклад, перехідна секція, яка з'єднує розпилювальну камеру і ліофілізатор, може включати щонайменше один пристрій для тимчасового зберігання. Безперервний потік продукту з розпилювальної камери може потім закінчуватися в пристрої для тимчасового зберігання. Пристрій для тимчасового зберігання відкривається у напрямку до ліофілізатора, що забезпечує переміщення продукту, який зібраний і знаходиться на тимчасовому зберіганні, у напрямку до ліофілізатора тільки після того, як попередня партія була вивантажена з ліофілізатора, або ліофілізатор на іншій основі є готовим для обробки партії, яка зібрана і міститься в пристрої для тимчасового зберігання. Такий пристрій для тимчасового зберігання, таким чином, також допускає регулювання (визначення, обмеження і т. д.) розміру партії.

Окремі технологічні пристрої, незважаючи на їх здатність працювати в (необов'язково повністю) закритих умовах, можна окремо оптимізувати, щоб забезпечувати, наприклад, ефективність, стійкість, надійність, фізичні параметри технологічного процесу або продукту і т. д. Індивідуальні технологічні стадії можна оптимізувати окремо. Наприклад, процес ліофілізації можна оптимізувати за допомогою використання ліофілізатора з обертовим барабаном, щоб

забезпечувати дуже швидкий процес ліофілізації порівняно з традиційною ліофілізацією у високоінтегрованих технологічних лініях, які утворюють єдиний пристрій і включають варіанти здійснення ліофілізації на тарілчастій основі. Використання ліофілізатора для сипкого матеріалу виключає необхідність використання особливих ампул, резервуарів або контейнерів інших типів.

5 У багатьох традиційних ліофілізаторах потрібні спеціально пристосовані контейнери (ампули і т. д.) для конкретного ліофілізатора, наприклад, можуть бути потрібні особливі пробки для пропускання водяної пари. Ніякі подібні спеціальні пристрої не потрібні згідно з варіантами здійснення даного винаходу.

Даний винахід допускає легке пристосування технологічних ліній для різних додатків. Окремі технологічні пристрої, які можуть бути пристосовані для виробництва в закритих умовах, можна потім використовувати згідно з даним винаходом. Згідно з певними варіантами здійснення пристрої можуть бути постійно з'єднані один з одним за допомогою перехідних секцій. Це забезпечує економічну конструкцію технологічних ліній для виробництва сипких матеріалів (наприклад, мікропелет) у стерильних і/або герметичних умовах. Стає можливим створення набору для конструювання технологічних пристроїв, включаючи, наприклад, пристрої розпилювальної камери і ліофілізатора, які вже, як правило, є пристосованими для роботи в закритих умовах, і поєднання цих пристроїв, наскільки це є бажаним для якого-небудь конкретного застосування.

Порівняно, наприклад, з документом WO 2006/008006 A1, в якому описані затвори, через які продукт повинен переміщуватися в посудини або контейнери з одного ізолятора в наступний ізолятор, даний винахід пропонує певні технологічні лінії, які мають повністю герметичні закриті умови для потоку продукту, таким чином, що для переходу між пристроями не потрібне проміжне переміщення продукту в посудинах або контейнерах, але перехідні секції здатні працювати без порушення загального потоку продукту, або окремі пристрої здатні працювати без впливу на цілісність технологічної лінії.

Згідно з конкретними варіантами здійснення, оскільки бажані пристрої знаходяться в зібраному вигляді і постійному взаємному з'єднанні з однією або декількома з перехідних секцій, немає необхідності в порушенні механічної і/або конструкційної цілісності технологічної лінії. Наприклад, пристрої і перехідні секції закритої технологічної лінії можуть бути легко пристосовані для автоматичного безрозбірного промивання, очищення і/або стерилізації (WiP, CiP і/або SiP), і в результаті цього виключається необхідність в ручному очищенні, яке включало б розбирання двох або декількох частин технологічної лінії.

Технологічна лінія згідно з даним винаходом забезпечує ефективне виробництво ліофілізованих частинок як сипкого матеріалу. Згідно з одним варіантом здійснення рідина надходить у початок технологічної лінії, і стерильні ліофілізовані частинки збираються в кінці технологічної лінії. Це забезпечує виробництво стерильних ліофілізованих однорідних каліброваних (мікро)частинок як сипкого матеріалу, причому продукт, який одержується в результаті, може бути сипким, безпильним і гомогенним. Таким чином, одержуваний в результаті продукт має хорошу оброблюваність і його можна поєднувати з іншими компонентами, які могли б виявитися несумісними в рідкій формі або стійкими тільки протягом короткого періоду часу і, таким чином, непридатними для традиційних технологій ліофілізації.

Таким чином даний винахід допускає відділення кінцевої упаковки дозованої форми від попереднього процесу ліофілізації, і в результаті цього допускається здійснення необхідного упакування і/або необхідного дозування, тому що виробництво сипкого матеріалу, яке займає багато часу, можна здійснювати перед упакуванням і/або дозуванням певних активних фармацевтичних інгредієнтів (API). Можна скорочувати витрати, і можна легше виконувати спеціальні вимоги. Наприклад, згідно з конкретними варіантами здійснення легко здійснюються різні рівні упакування, оскільки для різних кінцевих технічних умов не потрібні додаткові стадії упакування рідини і подальшого висушування.

Згідно з різноманітними варіантами здійснення для технологічних ліній, пристосованих для стерильної обробки, не потрібний безпосередній контакт продукту з охолоджувальним середовищем (наприклад, рідким або газоподібним азотом). Наприклад, розпилювальна камера може бути пристосована для окремого потоку продукту з первинного охолоджувального контуру. Відповідно, стерильне охолоджувальне середовище не потрібне. Виявляється можливою робота певних технологічних ліній без використання кремнійорганічного масла.

Даний винахід можна використовувати для технологічних ліній, які здійснюють виробництво численних складів/композицій, придатних для ліофілізації. Як правило, вони можуть включати, наприклад, будь-який чутливий до гідролізу матеріал. Придатні рідкі композиції включають, але не обмежуються цим, імунологічні композиції, які включають вакцини, терапевтичні препарати, антитіла (наприклад, моноклональні), частини і фрагменти антитіл, інші, які мають білкову

основу, API (наприклад, API на основі ДНК і речовини клітин/тканин), API для пероральних твердих дозованих форм (наприклад, API, що мають низьку розчинність/біодоступність), швидкодисперговані або швидкокорозинні пероральні тверді дозовані форми, наприклад, пероральні дисперговані таблетки (ODT), а також паличковидні дозовані форми і т. д.

5 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 потоку продукту в технологічній лінії згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу;

10 фіг. 2a представляє схематичну ілюстрацію конфігураційного режиму технологічної лінії згідно з першим варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 2b представляє схематичну ілюстрацію конфігураційного режиму технологічної лінії згідно з другим варіантом здійснення даного винаходу;

15 фіг. 2c представляє схематичну ілюстрацію конфігураційного режиму технологічної лінії згідно з третім варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 3 схематично ілюструє технологічну лінію згідно з варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 4 представляє збільшений вигляд у розрізі грануляційної колони на фіг. 3;

20 фіг. 5 представляє зображення перехідної секції згідно з варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 6 представляє зображення випускного пристрою згідно з варіантом здійснення даного винаходу;

фіг. 7a представляє технологічну схему, що ілюструє роботу технологічної лінії згідно з першим варіантом здійснення даного винаходу; і

25 фіг. 7b представляє технологічну схему, що ілюструє роботу технологічної лінії згідно з другим варіантом здійснення даного винаходу.

Докладний опис переважних варіантів здійснення

30 Фіг. 1 схематично ілюструє потік продукту 100, який призначений для проходження через технологічну лінію 102 для виробництва ліофілізованих пелет у закритих умовах 104. Секція (LF), яка подає рідину, спрямовує рідину в грануляційну камеру/колону (PT), в якій здійснюється утворення і заморожування краплин. Одержувані в результаті заморожені пелети потім переміщуються через першу перехідну секцію (1TS) в ліофілізатор (FD), в якому заморожені краплини ліофілізуються. Після ліофілізації виготовлені пелети переміщуються через другу перехідну секцію (2TS) у випускний пристрій (DS), який здійснює вміщення в закритих умовах в кінцеві приймальні контейнери 106, які потім видаляються з технологічної лінії.

35 Оболонка 104 призначається для ілюстрації того, що потік продукту 100 від впуску до впуску технологічної лінії 102 здійснюється в закритих умовах, тобто продукт зберігається в умовах стерильності і/або герметичності. Згідно з переважними варіантами здійснення технологічна лінія забезпечує закриті умови без використання ізолятора (функція якого є такою, як представляє штрихова лінія 108, яка відділяє лінію 100 від навколишнього середовища 110). З іншого боку, оболонка 104 відділяє потік продукту 100 від навколишнього середовища 110, причому оболонка 104 (закриті умови) здійснюється індивідуально для кожного з пристроїв і перехідних секцій технологічної лінії 102. Крім того, мета повного захисту стерильності і/або герметичності досягається без вміщення всього процесу в межі одного єдиного пристрою. З 45 іншого боку, технологічна лінія 100 згідно з даним винаходом включає окремі технологічні пристрої (наприклад, один або більше пристроїв PT, FD, DS й інших пристроїв), які з'єднуються, як представлено на фіг. 1, за допомогою однієї або декількох перехідних секцій (наприклад, 1TS, 2TS і т. д.), утворюючи інтегровану технологічну лінію 102, яка забезпечує повністю безперебійний (від початку до кінця) потік продукту 100.

50 Фіг. 2a схематично ілюструє конфігурацію технологічної лінії 200 для виробництва ліофілізованих пелет (мікропелети) в закритих умовах. Коротко, потік продукту рухається, як представлено стрілкою 202, і переважно залишається в умовах стерильності і/або герметичності за допомогою відповідної роботи кожного з окремих пристроїв, що включають LF, PT, FD і перехідну секцію 1TS, в умовах стерильності/герметичності, що представлено 55 оболонками 204, 206, 208, і 210. Випускний пристрій DS, хоча він в даний момент не працює, також пристосований, щоб захищати стерильність/забезпечувати герметичність 214. У зразковій конфігурації технологічної лінії 200, яка проілюстрована на фіг. 2a, перша перехідна секція 1TS призначається у відкритому положенні, щоб не обмежувати і не затримувати потік продукту 202, в той час як друга перехідна секція (2TS) призначається, щоб герметично відділяти ліофілізатор (FD) і випускний пристрій (DS), тобто 2TS своєю дією герметизує FD і забезпечує закриті умови 60

212 в даному відношенні. Кожен з пристроїв, наприклад, PT, FD і інші пристрої, а також перехідні секції, наприклад, 1TS і 2TS, окремо пристосовані і оптимізовані для роботи в закритих умовах, причому термін «робота» означає щонайменше один режим роботи, який включає, але не обмежується цим, виробництво ліофілізованих пелет, або режими обслуговування (наприклад, для стерилізації технологічного пристрою або перехідної секції, природно, також потрібно, щоб пристрій/секція були пристосованими для збереження стерильності/герметичності).

Причини, з яких технологічні пристрої, такі як PT або FD, можуть захищати стерильність/забезпечувати герметичність продуктів, що обробляються в них, залежать від конкретного застосування. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення стерильності продукту захищається/зберігається за допомогою стерилізації з використанням технологічних пристроїв і перехідних секцій. Потрібно зазначити, що технологічний простір, обмежений в межах герметично закритої стінки, буде після процесу стерилізації розглядатися як стерильний протягом даного часу, якщо він оброблений в конкретних умовах, наприклад, але не обмежуючись цим, у випадку обробки продукту при злегка надмірному (позитивному) тиску порівняно з тиском навколишнього середовища 215. Герметичність можна вважати досягнутою у випадку обробки продукту при злегка зниженому тиску порівняно з тиском навколишнього середовища 215. Ці й інші відповідні технологічні умови відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Як загальне зауваження, перехідні секції, такі як 1TS і 2TS, які проілюстровані на фіг. 2a, призначені для забезпечення того, щоб потік продукту через них здійснювався в закритих умовах; це включає аспект, згідно з яким закриті умови повинні забезпечуватися/зберігатися також для переміщення продукту в перехідну секцію і з неї; іншими словами, прикріплення або приєднання перехідної секції до пристрою, який забезпечує переміщення продукту, повинне зберігати бажані закриті умови.

Фіг. 2b ілюструє технологічну лінію 200, представлену на фіг. 2a, в іншій робочій конфігурації 240, яка може регульованим чином встановлюватися у тимчасовій послідовності після конфігурації, проілюстрованої на фіг. 2a. Обидві перехідні секції 1TS і 2TS перемикаються на оперативне відділення відповідних взаємно з'єднаних технологічних пристроїв один від одного. Секція (LF) 204, яка подає рідину, і грануляційна колона (PT) 206, таким чином, утворюють закриту підсистему, яка відділяється в умовах стерильності і/або герметичності: (1) від навколишнього середовища 215; і (2) від тих частин технологічної лінії 200, які відділені за допомогою 1TS 208.

Аналогічним чином, FD 210 утворює додатково закриту підсистему, яка відділяється: (1) від навколишнього середовища 215; і (2) від інших прилеглих технологічних пристроїв, відділених за допомогою 1TS 208 і 2TS 212. Передбачається, що технологічні пристрої технологічної лінії 200 оптимізовані таким чином, щоб відповідати процедурам очищення і/або стерилізації CiP/SiP. Відповідно, передбачена система CiP/SiP 216, яка включає систему труб для введення очищувального/стерилізуючого середовища в кожен із технологічних пристроїв. Трубопровідна система представлена штриховими лініями на фіг. 2a. Суцільні лінії, що ілюструють систему 216 на фіг. 2b, призначені для демонстрації того, що в робочій конфігурації технологічної лінії 200, яка представлена на фіг. 2b, здійснюється процес CiP/SiP пристрою PT 206. У той же час ліофілізатор FD обробляє партію матеріалу (насипного продукту), як представлено закритою стрілкою 218. Випускання ліофілізованих пелет з FD в DS може відбуватися в переривчастому режимі, і з цієї причини перехідна секція 2TS також залишається закритою протягом ліофілізаційної операції ліофілізатора FD на фіг. 2a.

Як схематично представлено на кресленнях, оболонки 204-214 утворюють повністю закриту «зовнішню оболонку» 222, в якій укладена технологічна лінія 200. Перехідні секції 208 і 212 з'єднують між собою технологічні пристрої, щоб при цьому зберігалися закриті умови для переміщення продукту протягом всієї технологічної лінії 200. Оболонка 222 залишається незмінною при переході від фіг. 2a до фіг. 2b, тобто оболонка 222 зберігається незалежно від того, що технологічна лінія має які-небудь певні конфігурації, такі, як конфігурації 220 або 240, і, таким чином, здійснюється мета, яку символізує оболонка 104 на фіг. 1. Технологічна лінія 200 сконструйована таким чином, що взаємні з'єднання, які здійснюються за допомогою перехідних секцій 208 і 212, є постійними в тому значенні, що від'єднання (наприклад, розбирання або видалення) однієї або декількох перехідних секцій від одного або декількох прилеглих технологічних пристроїв, з якими вони з'єднані, не потрібне для якої-небудь конфігурації і операції технологічної лінії. Таким чином, згідно з деякими варіантами здійснення, одне або більше з'єднань технологічних пристроїв з однією або декількома перехідними секціями можуть бути призначені, щоб залишатися постійними протягом заданого терміну служби технологічної лінії. Наприклад, постійне з'єднання може являти собою постійні механічні кріплення/з'єднання,

наприклад, зварні з'єднання, клепані з'єднання, а також болтові з'єднання, промислові клейові з'єднання і т. д. Наприклад, як демонструє система CiP/SiP 216 на фіг. 2a, 2b, для очищення і/або стерилізації технологічного пристрою або перехідної секції може не вимагатися якого-небудь механічного або ручного втручання, оскільки це здійснюється автоматично без розбирання протягом всієї технологічної лінії або її частин (наприклад, пристроїв). Автоматичне регулювання клапанів (або аналогічних роздільних пристроїв), яке здійснюється в поєднанні з перехідними секціями (переважно за допомогою віддаленого доступу до них), також сприяє можливості переналаштування технологічної лінії 200 для різних робочих конфігурацій без механічного і/або ручного втручання.

Крім того, потрібно зазначити, що зовнішня оболонка 222 технологічної лінії 200, яка проілюстрована на фіг. 2a, 2b і 2c, утворюється кожним із технологічних пристроїв (наприклад, LF 204, PT 206, FD 210 і DS 214), а також перехідними секціями (наприклад, 1TS 208 і 2TS 212) технологічної лінії 200, які індивідуально пристосовані для роботи в закритих умовах, причому один або більше з пристроїв/секцій можна індивідуально оптимізувати для роботи в умовах стерильності і/або герметичності. В результаті цього відсутня необхідність використання одного або декількох ізоляторів, які, як правило, потрібні в традиційних підходах для забезпечення стерильності і/або герметичності в поєднанні з технологічними пристроями, такі як PT 206, FD 210 і DS 214. Індивідуальна оптимізація, описана в цьому документі, забезпечує більш економічні рішення для захисту стерильності і/або забезпечення герметичності порівняно з традиційними системами на основі ізоляторів. У той же самий час, згідно з даним винаходом, технологічні пристрої, такі як PT, FD і DS, встановлюються як механічно окремі технологічні пристрої і можуть, таким чином, працювати окремо один від одного. Ці й інші варіанти здійснення даного винаходу забезпечують вищу економічність порівняно з традиційними підходами, такими, як спеціально сконструйовані і високоінтегровані єдині пристрої, які повинні бути модернізовані відповідно до нових технологічних вимог.

Фіг. 2c ілюструє ще одну робочу конфігурацію 260 технологічної лінії 200. Секція (LF) 204, яка подає рідину, і грануляційна колона (PT) 206 своєю дією виробляють заморожений продукт, наприклад, мікропелети, які переміщуються під дією сили тяжіння в перехідну секцію 1TS 208. Однак, на відміну від конфігурації 220, представленої на фіг. 2a, перехідна секція 1TS приймає продукт, але не спрямовує продукт в ліофілізатор FD. З іншого боку, 1TS 208 перемикається на оперативне відділення PT 206 і FD 210 один від одного. Перехідна секція 1TS 208 може бути обладнана пристроєм для проміжного зберігання, який приймає заморожені пелети з PT 206 (зразковий пристрій для проміжного зберігання детально проілюстрований на фіг. 5). Таким чином, виробництво грануляційної колони (PT) 206 може знаходитися на проміжному зберіганні в перехідній секції 1TS 208.

Конфігурація, представлена на фіг. 2c, ілюструє, що ліофілізатор (FD) 210 завершив ліофілізацію партії продукту (наприклад, мікропелет). Друга перехідна секція (2TS) 212 є відкритою і, таким чином, забезпечує переміщення 264 ліофілізованого продукту з ліофілізатора (FD) 210 у випускний пристрій (DS) 214 для випускання. Потрібно розуміти, що, згідно з переважними варіантами здійснення, кожний з окремих виробничих циклів в грануляційній колоні (PT) 206 (проілюстрованої як потік продукту 262) і в ліофілізаторі (FD) 210, відповідно, здійснюється у відповідних закритих умовах для кожного з різних продуктів, що обробляються в даних пристроях. Оскільки перехідна секція 1TS пристосована для оперативного відділення грануляційної колони (PT) 206 і ліофілізатора (FD) 210 один від одного, різні продукти можна обробляти в обох технологічних пристроях. Перед переміщенням заморожених пелет із проміжного зберігання в перехідній секції 1TS 208 ліофілізатор (FD) 210 переважно потрібно очищувати і/або стерилізувати (наприклад, за допомогою CiP/SiP).

Як правило, технологічна лінія 200, яка різноманітними способами проілюстрована на фіг. 2a-2c, являє собою варіант здійснення інтегрованої технологічної лінії для виробництва ліофілізованого продукту (наприклад, мікропелет) в повністю закритих умовах, в яких різноманітні технологічні пристрої є постійно приєднаними один до одного, і в яких рідину можна подавати в систему на одному кінці технологічної лінії, і ліофілізований продукт можна збирати на іншому кінці технологічної лінії. Якщо текучий матеріал (наприклад, рідини і/або пасту) є стерильним, і технологічна лінія 200 працює в стерильних умовах, ліофілізований продукт також буде стерильним.

Згідно з різноманітними переважними варіантами здійснення, технологічна лінія 200 постійно є механічно інтегрованою, і таким чином виключаються вимоги для розбирання різноманітних технологічних пристроїв, яка традиційно є необхідною, наприклад, після виробничого циклу для здійснення очищення/стерилізації технологічної лінії.

Принципи конструкції технологічної лінії 200 також забезпечують без зупинки процесу регулювання відповідних параметрів технологічних процесів/продукту, оскільки пристрої можна оперативно відділяти один від одного (наприклад, за допомогою роботи однієї або декількох перехідних секцій), і їх можна експлуатувати в різних режимах роботи, і/або режими

5 регулювання технологічних процесів і продуктів можна здійснювати і оптимізувати індивідуально для окремих технологічних пристроїв. Керуючі пристрої технологічної лінії 200 переважно пристосовані, щоб окремо здійснювати режими роботи для кожного з технологічних пристроїв і перехідних секцій технологічної лінії.

10 Фіг. 3 ілюструє один конкретний варіант здійснення технологічної лінії 300, сконструйованої згідно з принципами даного винаходу для виробництва ліофілізованих мікропелет в закритих умовах. Технологічна лінія 300, як правило, включає секцію 301, яка подає рідину, грануляційну колону 302 як конкретний варіант здійснення розпилювальної камери або зрошувального морозильного обладнання, ліофілізатор 304 і випускний пристрій 306. Згідно з переважним

15 варіантом здійснення грануляційна колона 302 і ліофілізатор 304 знаходяться в постійному з'єднанні один з одним через першу перехідну секцію 308, в той час як ліофілізатор 304 і випускний пристрій 306 знаходяться в постійному з'єднанні один з одним через другу перехідну секцію 310. Кожна з перехідних секцій 308 і 310 забезпечує переміщення продуктів між з'єднаними технологічними пристроями.

Секція 301, яка подає рідину, яка представлена лише схематично на фіг. 3, призначена для спрямування рідкого продукту в грануляційну колону 302. На утворення краплин в грануляційній колоні 302 впливають швидкість потоку, в'язкість при даній температурі і, крім того, фізичні властивості рідини, а також технологічні умови в процесі розпилення, такі, як фізичні умови розпилювального обладнання, зокрема частота, тиск і т. д. Таким чином, секція 301, яка подає рідину, пристосована, щоб регульованим чином спрямовувати рідину, причому, як правило,

20 рідину прямує регулярним і стійким потоком. Для цієї мети секція, яка подає рідину, може включати один або більше насосів. Можна використовувати будь-який насос, який забезпечує точне дозування або вимірювання. Приклади відповідних насосів включають, але не обмежуються цим, перистальтичні насоси, мембранні насоси, насоси плунжерного типу, ексцентрикні насоси, насоси кавітаційного типу, гвинтові насоси кавітаційного типу, насоси

25 Mohno і т. д. Такі насоси можуть бути передбачені окремо і/або як частина регулювальних пристроїв, таких, як пристрої, які знижують тиск, які можуть бути передбачені, щоб вирівнювати потік і тиск в точці впускання в пристрій грануляційної колони 302, який утворює краплини (або, в більш загальному випадку, в розпилювальний пристрій). Як альтернатива або доповнення, секція, яка подає рідину, може включати пристрій, який регулює температуру, наприклад,

30 теплообмінник, щоб охолоджувати рідину з метою зменшення морозильних потужностей, які потрібні всередині грануляційної колони. Пристрій, який регулює температуру, можна використовувати, щоб регулювати в'язкість рідини, а також, своєю чергою, в поєднанні зі швидкістю подачі розмір/швидкість утворення краплин. Секція, яка подає рідину, може включати один або більше витратомірів, наприклад, по одному витратоміру на кожне сопло багатосоплової системи, яка утворює краплини, щоб визначати швидкість подачі. Можуть бути передбачені один або більше фільтраційних компонентів. Приклади таких фільтраційних компонентів включають, але не обмежуються цим, сітчасті фільтри, тканинні фільтри, мембранні фільтри і адсорбційні фільтри. Секція, яка подає рідину, може бути призначена, щоб забезпечувати стерильність рідини; як доповнення або альтернатива, може бути передбачена

35 попередня стерилізація рідини, що надходить в секцію, яка подає рідину.

Заморожування краплин у розпилювальному пристрої, такому як грануляційна колона 302, можна здійснювати, наприклад, таким чином, що розбавлена композиція, тобто складений рідкий продукт, піддається розпиленню і/або гранулюванню. Термін «гранулювання», наприклад, частотно-індуковане, можна визначити як розбивання постійного потоку рідини на окремі краплини. Гранулювання не виключає використання інших технологій утворення краплин, таких, як технології, що застосовують гідралічні сопла, двокомпонентні сопла і т. д. Як правило, мета розпилення і/або гранулювання полягає в тому, щоб виробляти калібровані краплини, у яких діаметр становить, наприклад, від 200 мкм до 1500 мкм, маючи вузький розподіл за розмірами, що знаходиться в межах +/-25%, переважніше +/-10%. Краплини падають у грануляційній колоні, в якій просторовий профіль температури зберігається на рівні, що становить, наприклад, від -40°C до -60°C, переважно від -50°C до -60°C у верхній області і від -150°C до -192°C, наприклад, від -150°C до -160°C в нижній області колони. Менші рівні температури можна одержувати в колоні за допомогою альтернативних охолоджувальних систем, наприклад, охолоджувальної системи, в якій використовується гелій. Краплини

50

55

заморожуються в процесі свого падіння, і при цьому утворюються переважно круглі калібровані заморожені частинки (тобто мікропелети).

Зокрема, грануляційна колона 302 переважно включає бічні стінки 320, купол 322 і дно 324. У куполі 322 обладнана система 326, яка утворює краплини, згідно з одним або декількома з аспектів, які обговорюються вище, і вона може, включати, наприклад, одне або більше сопел для виробництва краплин із рідини (наприклад, за допомогою розпилення), яка надходить в систему 326 з секції 301, яка подає рідину. Краплини заморожуються в процесі свого руху вниз на дно 324.

Зображення розрізу стінки 320 грануляційної колони згідно з конкретним варіантом здійснення проілюстроване на фіг. 4. Стінка 320 переважно являє собою подвійну стінку, яку складають зовнішня стінка 402 і внутрішня стінка 404, а між ними визначається внутрішній простір 403. Внутрішня стінка 404 має внутрішню поверхню 406, всередині якої укладений внутрішній простір 328 грануляційної колони 302 (див. фіг. 3). Щоб охолоджувати простір 328, внутрішня стінка 404 (точніше, поверхня 406 внутрішньої стінки) охолоджується за допомогою охолоджувального контуру 408, який, як представлено на фіг. 4, переважно являє собою трубопровідну систему 410, яка проходить щонайменше через частину внутрішнього простору 403 і з'єднує між собою впуск 412 охолоджувального середовища і випуск 414 охолоджувального середовища. Впуск 412 і випуск 414 можуть приєднуватися до зовнішнього резервуара охолоджувального середовища, який, своєю чергою, включає додаткове обладнання, таке як насоси, клапани, і керуючий контур 415, і/або вимірювальні прилади (які можуть, наприклад, мати комп'ютерне керування), наскільки це потрібно для конкретного процесу. Керуючий контур 415 включає сенсорне обладнання 416, розташоване на внутрішній стінці 404, щоб визначати умови у внутрішньому просторі 328, причому обладнання 416 приєднане за допомогою сенсорних пристроїв (ліній) 418 (наприклад, таких, як один або більше електропроводів, волоконно-оптичні кабелі і т. д.) до компонентів дистанційного керування керуючого контуру.

Як загалом представлено на фіг. 4, внутрішній простір 403 всередині подвійної стінки 320 містить охолоджувальний контур 408, сенсорні пристрої 418 і, необов'язково, стерилізаційний трубопровід 420, який забезпечує подачу стерилізуючого середовища до точок введення 422 стерилізуючого середовища. Як стерилізуюче середовище можна використовувати пару, яка подається через трубопровід 420 і надходить у внутрішній простір 328 грануляційної колони для стерилізації, наприклад, поверхні внутрішньої стінки 406 за допомогою однієї або декількох відповідним чином встановлених (стерилізаційних) головок 424 біля точок введення 422. Стерилізаційні головки 424 можуть, наприклад, включати множину сопел (або форсунок) 426, які здійснюють введення одного або декількох відповідних стерилізуючих середовищ і, можливо, інших текучих середовищ або газів у грануляційну колону 302. Прокідні лінії 418, трубки 408 і/або трубопроводи 420 всередині подвійної стінки 320 призначені, щоб скоротити до мінімуму кількість отворів 426 у зовнішній стінці 402 і, таким чином, сприяти ефективному збереженню закритих умов, тобто стерильності і/або герметичності всередині грануляційної колони 302 і, таким чином, у внутрішньому просторі 328.

Охолодження внутрішнього простору 328 грануляційної колони 302, яке є достатнім для заморожування краплин 323 (див. фіг. 3), які падають, можна здійснювати, використовуючи пристрій для охолодження поверхні внутрішньої стінки 406 за допомогою трубопроводу 408, який проводить охолоджувальне середовище, і встановлюючи грануляційну колону 302 відповідної висоти. Таким чином, виключається протилежно спрямований або співнаправлений потік охолодженого газу у внутрішньому просторі 328 або інший засіб для безпосереднього охолодження падаючих краплин 323. За допомогою виключення контакту циркулюючого первинного охолоджувального середовища, такого, як протилежно спрямований або співнаправлений потік газу, з продуктом 323, що падає, у внутрішньому просторі 328 грануляційної колони 302, виключається необхідність забезпечення дорогого стерильного охолоджувального середовища, коли є бажаними виробничі цикли в стерильних умовах. Охолоджувальне середовище, яке циркулює зовні внутрішнього простору 328, наприклад, в трубопроводі 408, не обов'язково повинне бути стерильним. Даний винахід передбачає, що грануляційна колона, яка має подвійні стінки, і охолоджувальні пристрої, які описані згідно з деякими переважними варіантами здійснення даного винаходу, дозволяють операторам забезпечувати значне скорочення вартості порівняно з існуючими конструкціями грануляційної колони. Таким чином, грануляційна колона 302 може бути пристосована для розділення потоку продукту, тобто краплин 323, які проходять через внутрішній простір 328, з (первинного) охолоджувального контуру, реалізованого як трубопровід 408, і охолоджувального середовища, яке циркулює в ньому, з метою заморожування рідких краплин 323. Однак, згідно з іншими

варіантами здійснення, передбачено також безпосереднє охолодження і заморожування краплин 323 за допомогою (стерильного) охолоджувального середовища з використанням типових грануляційних схем. Наприклад, безпосереднє охолоджувальне середовище може рециркулювати в закритому контурі, щоб обмежувати необхідність у забезпеченні великої кількості стерильного охолоджувального середовища.

Охолоджувальне середовище, яке циркулює всередині змішувачів 408, може бути, як правило, рідким і/або газоподібним. Охолоджувальне середовище, яке циркулює всередині трубопроводу 408, може являти собою, наприклад, азот, суміш азоту і повітря і/або суміш сольового розчину і кремнійорганічного масла, причому воно надходить у трубопровідну систему 408 через впуск 410. Даний винахід не обмежується, однак, зразковими охолоджувальними середовищами, які згадані вище.

Система 326, яка утворює краплини, обладнана куполом 322, може, наприклад, включати одне або більше високочастотних сопел, які перетворюють текучі матеріали (наприклад, рідини і/або пасти), що підлягають гранулюванню, в краплини. Що стосується зразкових числових значень, високочастотні сопла можуть працювати при частоті, яка становить від 1 до 4 кГц, пропускної здатності від 5 до 30 г/хв. на кожне сопло при вмісті в рідині твердих речовин від 5 до 50 мас. %.

Краплини 323 заморожуються в процесі свого падіння під дією сили тяжіння всередині грануляційної колони 302 внаслідок охолодження за допомогою терморегульованої стінки 320 грануляційної колони 302, і у внутрішньому просторі 328 утворюється відповідна нециркулююча атмосфера, наприклад, (необов'язково стерильна) азотна і/або повітряна атмосфера. Згідно з одним зразковим варіантом здійснення за відсутності додаткових механізмів охолодження для перетворення заморожуваних краплин в круглі мікропелети, в яких розміри/діаметри становлять від 100 до 800 мікрометрів (мкм), відповідна висота грануляційної колони становить від 1 до 2 метрів (м), в той час як для перетворення заморожуваних краплин в пелети, у яких розмір становить аж до 1500 мкм, висота грануляційної колони становить приблизно від 2 до 3 м, причому діаметр грануляційної колони може становити приблизно від 50 до 150 см для висоти від 200 до 300 см. Температура в грануляційній колоні може необов'язково зберігатися або змінюватися/циклічно коливатися в інтервалі, що становить приблизно від -50°C до -190°C.

Заморожені краплини/мікропелети 323 опускаються на дно 324 грануляційної колони 302. Згідно з обговорюваним тут варіантом здійснення продукт потім автоматично переміщується під дією сили тяжіння у напрямку до і в перехідну секцію 308.

Перехідна секція 308, яка проілюстрована на фіг. 3, включає впуск 332, випуск 334 і проміжний роздільний компонент 336. Кожний елемент, такий як впуск 332 і випуск 334, відповідно, може включати щонайменше одну трубу з подвійними стінками, причому подвійна стінка може мати конфігурацію, яка аналогічна конфігурації, описаній для подвійних стінок 320 грануляційної колони 302 на фіг. 4. Зокрема, подвійні стінки впуску 332 і/або випуску 334 можуть необов'язково включати охолоджувальний контур для охолодження внутрішньої стінки, сенсорний контур і/або точки доступу для очищення/стерилізації. Наприклад, згідно з переважними варіантами здійснення, протягом перехідної секції 308 може підтримуватися постійна/підвищена/знижена температура внутрішнього простору перехідної секції відносно замороженого/застиглого продукту, що міститься в ній.

Як проілюстровано на фіг. 3, компоненти впуску 332 і випуску 334 встановлені, щоб здійснювати переміщення продукту з грануляційної колони 302 у ліофілізатор 304 під дією сили тяжіння (згідно з іншими варіантами здійснення, як доповнення або альтернатива, передбачене активне механічне переміщення, яке здійснює, наприклад, конвеєр-компонент, вібраційний компонент і т. д.). Щоб зберігати закриті умови, такі, як стерильність і/або герметичність, для переміщення продукту між технологічними пристроями, перехідна секція 308 необов'язково знаходиться в постійному з'єднанні з грануляційною колоною 302 і ліофілізатором 304, відповідно, за допомогою схематично представлених з'єднувальних деталей 338. Механічні з'єднувальні деталі 338 забезпечують захист стерильності і/або герметичності при переміщенні з відповідного технологічного пристрою в перехідну секцію і при переміщенні з перехідної секції в наступний технологічний пристрій. Фахівцям в даній галузі техніки відомі варіанти здійснення конструкцій, які є доступними в даному відношенні.

Постійні з'єднання можна здійснювати за допомогою зварювання. Згідно з іншими варіантами здійснення постійні з'єднання, які призначені, щоб залишатися постійними протягом виробничих циклів, очищення, стерилізації і інших процесів, але які можна розбирати з метою перевірки, ремонту, атестації й інших цілей, можна здійснювати з використанням гвинтів і/або болтів. Герметизаційні технології, які можна застосовувати в поєднанні з вищезазначеними технологіями, щоб забезпечувати передумовами «закриті умови» (стерильні і/або герметичні

умови), включають, але не обмежуються цим, плоскі ущільнення або прокладки, або фланцеві з'єднання і т. п. Будь-який герметизуючий матеріал повинен бути стійким до абсорбції, а також він повинен витримувати низькі температури, щоб виключати окрихчування і/або стирання, які викликають ризик виникаючого в результаті забруднення продукту. Крім того, можна використовувати клейке з'єднання при тій умові, що будь-яка клейка речовина не утворює викидів.

Потрібно зазначити, що властивість герметизації потрібно розуміти як відсутність витікання газоподібних, рідких і твердих речовин, яка зберігається в умовах різниці тиску, наприклад, при атмосферному тиску з одного боку і стані вакууму з іншого боку, причому вакуум може означати низький тиск, що становить лише 10 мбар (1000 Па), або 1 мбар (100 Па), або 500 мкбар (50 Па), або 1 мкбар (0,1 Па).

Роздільний компонент 336 пристосований, щоб регульованим чином забезпечувати оперативне розділення між грануляційною колоною 302 і ліофілізатором 304. Наприклад, роздільний компонент 336 може включати закриваючий пристрій, який закриває переміщувальний пристрій, такий як труба. Варіанти здійснення закриваючого пристрою включають, але не обмежуються цим, герметизуючий роздільний пристрій, такий, як відкидний затвор, кришка або клапан. Необмежувальні приклади придатних типів клапанів включають дросельні клапани, стискувані клапани, щілинні ливникові клапани і т. п.

Закриті умови можуть зберігатися не тільки відносно навколишнього середовища технологічної лінії 300, вимога «оперативного відділення» може також включати вимогу стерильної/герметичної оболонки між пристроями 302 і 304. Наприклад, вакуум-щільна герметизація або блокування може бути передбачена в роздільному компоненті 336 в даному відношенні. Це може забезпечувати, наприклад, періодичний режим виробничого циклу ліофілізації в ліофілізаторі 304 в умовах вакууму, хоча підвищений тиск, наприклад, атмосферний тиск або гіпербаричний тиск, зберігається в окремому пристрої (наприклад, в грануляційній колоні 302) технологічної лінії, в той час як він бере участь в наступному режимі роботи, такому як гранулювання, очищення або стерилізація. Як правило, роздільний пристрій 336 може бути пристосований, щоб відділяти різноманітні режими роботи один від одного, таким чином, що оперативне відділення включає герметизуюче відділення технологічних умов, таких, як тиск (умови вакууму або підвищеного тиску на одній стороні), температура, вологість й інші умови.

Фіг. 5 ілюструє ще один зразковий варіант здійснення перехідної секції 500, яку можна використовувати замість перехідної секції 308 (і/або перехідної секції 310) в технологічній лінії 300, яка проілюстрована на фіг. 3. Аналогічно перехідним секціям 308 і 310, перехідна секція 500 включає впуск 502 і випуск 504. Однак, замість єдиного роздільного пристрою, такого, як клапан, перехідна секція 500 включає два такі роздільні пристрої 506 і 508. Крім того, перехідна секція 500 включає пристрій 510 для тимчасового зберігання, з яким взаємно з'єднуються роздільні пристрої 506 і 508. Передбачені варіанти здійснення, в яких перехідна секція 500 на фіг. 5 замінює перехідну секцію 308 на фіг. 3. Відповідно, пристрій 510 для зберігання може бути необов'язково пристосований, щоб зберігати заморожені пелети, одержані з грануляційної колони 302, причому пристрій 510 для зберігання може приймати і збирати продукт напівбезперервного виробничого циклу з грануляційної колони 302 або його частину, згідно з регулюванням і/або дозуванням за допомогою відкривання і закривання роздільного пристрою 506. Аналогічним чином, відкривання і закривання роздільного пристрою 508 додатково регулює потік продукту, який міститься всередині пристрою 510 для зберігання в ліофілізатор 304.

Наявність двох роздільних пристроїв 506 і 508 в пристрої 510 для проміжного зберігання таким чином забезпечує додаткові конфігураційні варіанти порівняно з варіантом, що передбачає обов'язкове безпосереднє переміщення продукту з грануляційної колони 302 в ліофілізатор 304, як у випадку перехідної секції 308 на фіг. 3. Крім того, гнучкість даного підходу і відповідних варіантів здійснення забезпечує додаткове розділення роботи грануляційної колони 302 і ліофілізатора 304, відповідно, і, отже, забезпечує можливості для переважно незалежних операцій відповідних технологічних пристроїв.

Як правило, перехідна секція 500 призначається, щоб зберегти закриті умови (тобто умови стерильності і/або герметичності) в процесі переміщення (і зберігання) продукту між технологічними пристроями, приєднаними на впуску 502 і випуску 504 відповідно. Таким чином, секція 500 сприяє збереженню в технологічній лінії повністю закритих умов. Ця конкретна відмітна особливість перехідної секції 500 проілюстрована на фіг. 5 механічними кріпленнями 522, які являють собою засоби для постійного механічного приєднання перехідної секції 500 до відповідного технологічного пристрою.

Перехідна секція 500, яка проілюстрована на фіг. 5, включає впуск 502, випуск 504 і пристрій 510 для зберігання, які мають подвійні стінки. Хоча подвійні стінки 512 впуску 502 і випуску 504 можуть мати пасивне охолодження, наприклад, за допомогою ізоляції, подвійна стінка 514 пристрою 510 для тимчасового зберігання може бути пристосована, щоб забезпечувати терморегульовану внутрішню стінку, тобто активне охолодження внутрішньої стінки. У даному відношенні позиція 516 позначає охолоджувальний контур, встановлений всередині подвійних стінок 514 пристрою 510 для зберігання. Зокрема, подвійні стінки 514 пристрою 510 для зберігання можуть мати конфігурацію, аналогічну конфігурації, яка обговорюється вище для подвійних стінок 320 грануляційної колони 302 (див. фіг. 4). Зокрема, крім охолоджувального контуру 516 для циркулюючого охолоджувального середовища, подвійна стінка 514 (і/або подвійні стінки 512) можуть також містити в собі одну або більше додаткових трубопроводних систем для транспортування текучих середовищ і/або газів, таких, як очищувальні середовища і/або стерилізуючі середовища. Згідно з деякими переважними варіантами здійснення ці додаткові трубопроводні системи приєднані до точок введення 518 в перехідній секції 500. Згідно з наступними варіантами здійснення сенсорний контур для сенсорних елементів 520 може також знаходитися всередині подвійних стінок 512 і/або 514 або проходити через них. Сенсорні елементи 520 можуть включати один або більше датчиків температури, датчиків тиску і/або датчиків вологості і т. д.

У той час, як зразкові перехідні секції, які проілюстровані на фіг. 3 і 5, передбачають потік продукту під дією сили тяжіння, можна необов'язково використовувати й інші транспортні механізми, такі, як поєднання гравітаційного й одного або декількох інших транспортних механізмів. Наприклад, інші механізми для переміщення продукту включають, але не обмежуються цим, механізми на шнековій основі, конвеєрні стрічки, механізми, які приводяться в дію тиском, механізми, які приводяться в дію газом, механізми із пневматичним приводом, механізми на поршневі основі, електростатичні механізми і т. п.

Знов розглянемо фіг. 3, згідно з якою стадію висушування продукту можна здійснювати за допомогою ліофілізації, тобто сублімації льоду і видалення утвореної в результаті водяної пари. Процес ліофілізації можна здійснювати, використовуючи технологічний пристрій типу вакуумного обертового барабана. У даному відношенні, коли ліофілізатор виявляється завантаженим продуктом, вакуум утворюється в ліофілізаційній камері, і починається ліофілізація пелет. Умови низького тиску, які називаються терміном «вакуум» в цьому документі, можуть передбачати тиск на рівні або нижче 10 мбар (1000 Па), переважно на рівні або нижче 1 мбар (100 Па), особливо переважно на рівні або нижче 500 мкбар (50 Па). В одному прикладі інтервал температур, що зберігається в блоці ліофілізації, становить приблизно від -20°C до -55°C, або, як правило, використовується температурний інтервал, який необхідний для належної ліофілізації згідно із заданими технічними умовами.

Відповідно ліофілізатор 304 обладнаний обертовим барабаном 366, який внаслідок свого обертання забезпечує велику поверхню для ефективної ліофілізації продукту і, таким чином, вищу швидкість ліофілізації порівняно з ліофілізацією на основі ампул і/або на основі тарілок. Варіанти здійснення ліофілізаційних пристроїв на основі обертового барабана, які можуть виявитися придатними, залежно від індивідуального випадку, включають, але не обмежуються цим, вакуумні барабанні ліофілізатори, контактні вакуумні барабанні ліофілізатори, конвективні барабанні ліофілізатори і т. п. Конкретний обертовий барабанний ліофілізатор, описаний, наприклад, в патентній заявці FPH DE 196 54 134 C2.

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 переважними варіантами здійснення, крім технологічних пристроїв, таких, як грануляційна колона 302, і перехідних секцій, таких, як перехідна секція 308, ліофілізатор 304 також окремо призначається для роботи в закритих умовах. Ліофілізатор 304 пристосований для здійснення щонайменше операцій ліофілізації пелет, необов'язкового автоматичного безрозбірного очищення ліофілізатора і автоматичної безрозбірної стерилізації ліофілізатора.

Зокрема, згідно з певними варіантами здійснення ліофілізатор 304 включає першу камеру 362 і другу камеру 364, причому перша камера 362 включає обертовий барабан 366 в який надходить продукт із грануляційної колони 302, і друга камера 364 включає конденсатор 368 і вакуумний насос для забезпечення вакууму у внутрішньому просторі 370 камери 362 і у внутрішньому просторі 372 барабана 366. Клапан 371 передбачений для розділення камер 362 і 364 згідно з різними режимами роботи ліофілізатора 304. Внаслідок своєї роботи камери 362 і/або 364 можуть називатися терміном «вакуумні камери», який використовується в цьому документі.

Згідно з переважними варіантами здійснення вакуумна камера 362 являє собою конструкцію з подвійними стінками, яку складають зовнішня стінка 374 і внутрішня стінка 376, сконструйована аналогічним чином, як проілюстровано на фіг. 4 для конструкції 320 грануляційної колони 302, яка має подвійні стінки. Зокрема, подвійні стінки 374 і 376 необов'язково включають охолоджувальний контур для охолодження внутрішнього простору 370 вакуумної камери 362 і особливо внутрішнього простору 372 обертового барабана 366, а також вони можуть додатково включати один або більше нагрівальних пристроїв, таких, як нагрівальні труби, які повинні мати здатність працювати протягом процесу ліофілізації, процесу очищення і/або процесу стерилізації. Як доповнення або альтернатива, обладнання для підведення тепла до частинок в процесі ліофілізації, таке, як, наприклад, теплопровідні пристрої, наприклад, труби для наскрізного переміщення нагрівального середовища, пристрої для омичного нагрівання, наприклад, трубчасті електронагрівники, і/або пристрої для мікрохвильового нагрівання, наприклад, один або більше магнетронів, можна встановлювати в будь-яких положеннях у поєднанні з барабаном 366 і/або камерою 362. Вакуумна камера 362, а також її зовнішня стінка 374 і внутрішня стінка 376 можуть додатково включати одну або більше сенсорних ліній і/або труб для переміщення очищувального і/або стерилізуючого середовища. Сенсорні елементи, що використовуються для визначення температури, тиску й інших параметрів, а також установки 378 для автоматичного безрозбірного очищення/стерилізації можуть бути розташовані на внутрішній стінці 376.

Барабан 366 підтримується в своєму обертальному русі за допомогою опорних елементів 380. Барабан 366 має вільний отвір 382, таким чином, що умови тиску (такі, як вакуумні умови), температурні умови й інші умови забезпечуються між внутрішніми просторами 370 і 372. У ліофілізаційній операції, наприклад, пара, що утворюється в результаті сублімації, витягується з простору 370 барабана 366, в якому містяться пелети, що підлягають ліофілізації, в простір 370 вакуумної камери 362 і далі в камеру 364.

Випуск 334 перехідної секції 308 включає виступ 384, який проходить в барабан 366 ліофілізатора 304 для направлення продукту в барабан 366. Оскільки барабан 366 повністю міститься всередині вакуумної камери 362, не є обов'язковим здійснення додаткової ізоляції або відділення барабана 366; іншими словами, функцію забезпечення закритих умов для обробки всередині пристрою 304 виконує вакуумна камера 362. Таким чином, згідно з певними варіантами здійснення випуск 334 перехідної секції 308 може знаходитися в постійному з'єднанні з вакуумною камерою 362 таким способом. Складний пристрій для встановлення або взаємного приєднання/від'єднання нерухомої перехідної секції 308 і обертового барабана 366 не потрібний. Згідно з різноманітними варіантами здійснення даного винаходу, стерильне і/або герметичне переміщення продукту з грануляційної колони 302 в обертовий барабан 366 ліофілізатора 304 здійснюється надійним і економічним чином.

Наступні варіанти здійснення передбачають ліофілізатор 304, який є спеціально пристосованим для роботи в закритих умовах (тобто для роботи в умовах захисту стерильності продукту, що підлягає ліофілізації, і/або герметичності), причому камери 362 і 364 призначені для реалізації відповідним чином закритого корпусу. Фіксуючі засоби 386 можуть бути передбачені на ліофілізаторі 304 для постійного з'єднання з перехідною секцією 308, зокрема фіксуючі засоби 338 перехідної секції 308, причому фіксуючі засоби 338 і 386 пристосовані, щоб забезпечувати у випадку приєднання один до одного стерильність і/або герметичність продукту, який переміщується з перехідної секції 308 в ліофілізатор 304. Фіксуючі засоби 338 і 386 разом можуть утворювати зварне, заклепувальне, болтове або інше з'єднання.

Перехідна секція 310 з'єднує ліофілізатор 304 і випускний пристрій 306. Розвантаження барабана 366 можна здійснювати, наприклад, за допомогою встановлення одного або декількох з наступних пристроїв: 1) випускний отвір (отвір 382 і/або отвір в циліндричній секції барабана 366); 2) напрямний пристрій, який забезпечує випуск і 3) барабан 366, який нахилється. Вивантажені пелети можна потім переміщувати при сприянні або без сприяння сили тяжіння і/або одного або декількох механічних транспортних засобів із камери 362 через перехідну секцію 310 у випускний пристрій 306.

Випускний пристрій 306 включає один або більше пакувальних пристроїв 390, які забезпечують дозування продукту, що надходить з ліофілізатора 304 в приймальні контейнери 392. Приймальні контейнери 392 можуть являти собою кінцеві приймальні контейнери, такі, як ампули, або проміжні приймальні контейнери, такі, як проміжні насипні контейнери (IBC).

5 Аналогічно іншим технологічним пристроям (таким, як, наприклад, пристрої 302 і 304), випускний пристрій 306 пристосований для роботи в закритих умовах, таким чином, що, наприклад, стерильний продукт можна упаковувати в приймальний контейнер 392 в стерильних умовах. Згідно з варіантом здійснення, представленим на фіг. 3, випускний пристрій 306 має

10 подвійні стінки 394. Залежно від продуктів, призначених для обробки з використанням лінії 300, подвійна стінка 394 може містити всередині себе установки, такі, як установки, описані на фіг. 4 відносно подвійної стінки 320 грануляційної колони 302. Наприклад, подвійна стінка 394 може бути не обладнана охолоджувальним і/або нагрівальним контуром, але може бути обладнана сенсорними лініями, які приєднані до датчиків, розташованих на внутрішній стінці випускного

15 пристрою 306, щоб визначати температуру, вологість й інші умови. Подвійна стінка 394 може бути додатково обладнана трубопроводом для забезпечення точок введення 396 очищувального/стерилізуючого середовища. Крім завантаження приймальних контейнерів 392, випускний пристрій 306 може бути додатково пристосований для відбору зразків продукту і/або обробки продукту в закритих умовах.

Ліофілізатор 304 і випускний пристрій 306 знаходяться в постійному з'єднанні за допомогою

20 перехідної секції 310. Перехідна секція 310 включає впуск 3102, впуск 3104 і роздільний засіб 3106. Перехідна секція 310 може бути аналогічною за конструкцією перехідної секції 308. Однак, хоча перехідна секція 310 може бути передбачена з подвійними стінками, охолоджувальний контур можна не встановлювати у випуску 3104 або одночасно у впуску 3102 і випуску 3104, оскільки в багатьох випадках для ліофілізованого продукту, готового до випускання, більше не

25 потрібне охолодження. Але і в такому випадку подвійні стінки можна використовувати, щоб встановлювати/вкладати сенсорні лінії і трубопроводи для очищення і/або стерилізації (наприклад, переміщення очищувального і/або стерилізуючого середовища), і/або їх можна використовувати, щоб надійно здійснювати закриті умови для захисту стерильності і/або забезпечення герметичності для потоку продукту з ліофілізатора 304 у випускний пристрій 306.

30 Фіг. 6 ілюструє у відповідній частині ліофілізатор 600 відповідно до альтернативного варіанта здійснення даного винаходу. Ліофілізатор 600 включає вакуумну камеру 602, всередині якої знаходиться обертовий барабан 604, причому його конструкція може бути аналогічною конструкції, яка була описана для ліофілізатора 304 на фіг. 3. Ліофілізатор 600 пристосований для безпосереднього випускання продукту всередині вакуумної камери 602 в приймальні

35 контейнери 606 в закритих умовах, тобто, наприклад, в умовах захисту стерильності продукту.

У стерилізаційну камеру 608 можна завантажувати один або більше IBC 606 через герметизуючий затвор 610. Камера 608 має додатково герметизуючий затвор 612, який у відкритому положенні допускає переміщення IBC між вакуумною камерою 602 і стерилізаційною камерою 608. Після завантаження IBC 606 з навколишнього середовища через затвор 610 в

40 камеру 608 IBC 606 можна піддавати стерилізації за допомогою стерилізаційного обладнання 616, яке може бути, наприклад, приєднане до стерилізаційного пристрою, який також подає стерилізуюче середовище в обладнання SiP ліофілізатора 600. Після стерилізації IBC 606 затвор 612 відкривається, і IBC 606 переміщуються у вакуумну камеру 602 ліофілізатора 600 за допомогою використання механічного транспортного засобу (наприклад, тягової системи) 618.

45 Обертовий барабан 604 може бути необов'язково обладнаний периферичним отвором 620, як схематично представлено на фіг. 6, який може мати автоматичне керування, щоб відкриватися після того, як завершується ліофілізація партії продукту, для випускання продукту з барабана 604 в один або більше IBC 606. Тягова система 618 може переміщувати наповнені IBC 606 назад в камеру 608 для відповідної стерильної герметизації IBC 606 перед їх

50 вивантаженням з камери 608. Відповідну герметизацію наповнених IBC 606 можна, як альтернативу, здійснювати також у вакуумній камері 602.

Перехідні секції, такі, як секції 308 і 310, які описані для технологічної лінії 300 (фіг. 3), забезпечують потік насипного продукту між технологічними пристроями при збереженні закритих умов. Оскільки відсутній потік сипкого матеріалу між вакуумною камерою 602 і

55 стерилізаційною камерою 608, ніяка додаткова перехідна секція не є обов'язковою згідно з даним варіантом здійснення. Проте, стерилізаційна камера 608 інтегрована з вакуумною камерою 602 таким чином, що повністю закриті умови можуть зберігатися в тому випадку, коли пусті приймальні контейнери повинні надходити у вакуумну камеру 602. Переважно затвор 612 в закритому положенні зберігає стерильність і/або герметичність продукту, обробленого в

60 ліофілізаторі 600.

Потрібно зазначити, що ліофілізатори, які проілюстровані на фіг. 3 і 6, не обмежуються вакуумними технологіями ліофілізації. Як правило, ліофілізацію, що включає сублімацію, можна здійснювати в різноманітних режимах тиску, причому її можна здійснювати, наприклад, при атмосферному тиску. Таким чином, ліофілізатор, що використовується в технологічній лінії

згідно з даним винаходом, може являти собою вакуумний ліофілізатор, ліофілізатор, пристосований для ліофілізації в іншому режимі тиску (причому він все ж повинен бути пристосованим, щоб працювати в закритих умовах, тобто захищати стерильність і/або зберігати герметичність), або ліофілізатор, який може працювати в режимі змінного тиску, наприклад, у вакуумі або при атмосферному тиску.

Знову розглянемо фіг. 3 як один аспект забезпечення надійної і економічної постійно інтегрованої технологічної лінії, яка зберігає повністю закриті технологічні умови, причому вся технологічна лінія 300 пристосована для здійснення CiP і/або SiP, таким чином, як представлено за допомогою зразкового очищувального/стерилізуючого середовища через точки 330 введення в грануляційній колоні 302, точки 340 введення в перехідній секції 308, точки 378 введення в ліофілізаторі 304 і точки 396 введення у випускному пристрої 306. У кожному з цих точок введення може надходити стерилізуюче середовище, таке, як пара, через трубопровід 3302 в потоковому з'єднанні переважно з одним і, згідно з іншими варіантами здійснення, з декількома резервуарами 3304 стерилізуючого середовища, які необов'язково являють собою, наприклад, парогенератор. Систему з резервуара 3304 і трубопроводу 3302 можна відповідно регулювати таким чином, що очищення і/або стерилізація здійснюється для всієї лінії 300, або для однієї або декількох індивідуальних частин або підсекцій технологічної лінії. Така ситуація як приклад проілюстрована на фіг. 2b, причому тільки грануляційна колона РТ піддається очищенню і стерилізації, в той час як інші пристрої, такі, як FD і DS, знаходяться в інших режимах роботи (тобто не знаходяться в процесі обслуговування за допомогою CiP і/або SiP або іншими способами). Що стосується перехідної секції, пристосованої для оперативного відділення першого технологічного пристрою від другого технологічного пристрою, потрібно зазначити, що необов'язково тільки частина цієї перехідної секції може піддаватися очищенню/стерилізації, а саме в тому випадку, коли перший (або другий) технологічний пристрій піддається очищенню/стерилізації, тоді (тільки) впуск або випуск перехідної секції, який приєднується до першого (або другого) технологічного пристрою, може також піддаватися очищенню/стерилізації.

Фіг. 7a ілюструє варіант здійснення зразкової оперативної обробки 700 технологічної лінії 300 на фіг. 3, оскільки таке посилення буде враховуватися для технологічної лінії і технологічних пристроїв як необхідне. Загалом, даний процес стосується виробництва ліофілізованих пелет у закритих умовах 702. На стадії 704 в грануляційну колону 302 надходять текучі матеріали (наприклад, рідини і/або пасту), що підлягають гранулюванню, і колона в процесі роботи виробляє краплини з даного матеріалу і заморожує рідкі/зріздені краплини, утворюючи заморожені предмети (наприклад, продукти, частинки, мікрочастинки, пелети, мікропелети). На стадії 706, яку можна здійснювати після стадії 704, як представлено на фіг. 7a, хоча її можна також здійснювати щонайменше паралельно до стадії 704, продукт переміщується з грануляційної колоні 302 через перехідну секцію 308 в ліофілізатор 304 (зрештою, у відповідний обертовий барабан 366) в закритих умовах. Наприклад, в тому випадку, коли виробничий цикл 700 включає виробництво стерильних мікропелет, переміщення на стадії 706 здійснюється в умовах захисту стерильності продукту.

Коли процес гранулювання в грануляційній колоні 302 завершується, і виготовлені в ній заморожені пелети повністю переміщуються в ліофілізатор 304, що здійснюється на стадії 708, проілюстрованій на фіг. 7a, грануляційна колона 302 і ліофілізатор 304 переважно оперативно розділяються і незалежно керуються за допомогою клапана 336 перехідної секції 308, щоб герметизувати (наприклад, у вакуум-щільних умовах) окремі пристрої 302 і 304 один від одного. Згідно з певними варіантами здійснення, подальші стадії 710 і 712 можна здійснювати щонайменше частково паралельно. На стадії 712 ліофілізатор 304 оперативно керується, щоб здійснювати ліофілізацію пелет, переміщуваних на попередній стадії 706 як сипкого матеріалу. На стадії 710 процеси CiP і/або SiP здійснюються в грануляційній колоні 302, наприклад, щоб підготувати грануляційну колону для подальшого виробничого циклу.

На стадії 714 ліофілізований продукт виходить із ліофілізатора 304 у випускний пристрій 306. Стадію 714 можна здійснювати після завершення стадії 712, але її можна також здійснювати паралельно стадії 710. Стадія випускання 714 може включати відкривання перехідної секції 310. Щоб зберігати закриті умови, наприклад, стерильність, випускний пристрій 306 можна очищувати і/або стерилізувати перед тим, як відкривається перехідна секція 310.

Після того, як випускання завершується на стадії 714, і вся партія виготовленого продукту (або її частина) вміщується в один або більше приймальних контейнерів 392, перехідна секція 310 може бути пристосована, щоб здійснювати оперативне відділення ліофілізатора 304 від випускного пристрою 306. Потім на стадії 716 процеси CiP і/або SiP можна здійснювати в ліофілізаторі 304. Після вивантаження наповнених приймальних контейнерів 392 з випускного пристрою 306 процеси CiP/SiP можна також здійснювати у випускному пристрої 306 одночасно зі стадіями 716 і/або 710 в ліофілізаторі 304 або після них. Як тільки стадії 710 і 716 завершуються, робота 700 технологічної лінії 300 закінчується, і технологічна лінія 300 може бути готова для наступного виробничого циклу. Стадії очищення і/або стерилізації 710 і 716 можна здійснювати в будь-який час, але вони переважно здійснюються перед початком виробничого циклу.

Однак, згідно з іншими варіантами здійснення, подальші виробничі цикли можуть починатися без завершення очищення і/або стерилізації ліофілізатора 304 (наприклад, на стадії 716 на фіг. 7), оскільки в технологічній лінії, яка є оперативно відділеною, подальші виробничі цикли можуть починатися негайно після того, як завершуються очищення і/або стерилізація грануляційної колонії.

Зразкова технологічна схема 730 аналогічним чином проілюстрована на фіг. 7b. Стадія 732 включає введення рідини, утворення з неї краплин і заморожування рідких краплин для виготовлення заморожених пелет у грануляційній колонії 302. Стадія 734 являє собою очищення і/або стерилізацію ліофілізатора 304, тобто вона є ідентичною до стадії 716. Згідно з певними варіантами здійснення, стадії 732 і 734 можна здійснювати паралельно. Таким чином, стадію 732 можна також включати в схему 700 на фіг. 7a для здійснення після стадії 710 і паралельно до стадії 716.

Після того, як стадія 734 завершується, перехідна секція 308 може відкриватися на стадії 736, забезпечуючи потік продукту у вигляді заморожених пелет, виготовлених на стадії 732, і їх завантаження в обертотий барабан 366. Хоча стадія 736 повинна здійснюватися після стадії 734 з метою захисту стерильності продукту, стадія 732 може здійснюватися в будь-який час відносно стадії 736, наприклад, гранулювання може починатися до або після того, як відкривається перехідна секція на стадії 736. Залежно від конфігурації і параметрів технологічної лінії, може виявитися переважним вміщення заморожених пелет в повільно обертотий барабан, оскільки це сприяє запобіганню агломерації частинок (наприклад, пелет або мікропелет). Таким чином, згідно з певними варіантами здійснення, на стадії 706 і/або на стадії 736 обертотий барабан 366 зберігає свій стан обертання. Крім того, переміщення продукту, яке здійснюється на стадії 706 і/або на стадії 736, можна здійснювати безперервно і одночасно (тобто паралельно) відносно ліофілізації на стадії 704 і/або на стадії 732.

Згідно з модифікованим варіантом здійснення технологічної лінії 300 перехідна секція 500 на фіг. 5 використовується між грануляційною колонією 302 і ліофілізатором 304 таким чином, що заморожені пелети, виготовлені в грануляційній колонії 302, можуть міститися на тимчасовому зберіганні 512 в перехідній секції 500 доти, поки перехідний клапан 508 не відкривається на стадії 736 для завантаження заморожених пелет в обертотий барабан 366. Ця послідовність призначена для додаткових операцій відділення пристроїв 302 і 304 один від одного, щоб при цьому зберігалися закриті умови, тобто стерильність і/або герметичність. Після завантаження пелет в ліофілізатор 304 пелети ліофілізуються на стадії 738. Процес 730 на фіг. 7b можуть, наприклад, продовжувати стадії (710 і) 714 і 716.

Згідно з ще одним модифікованим варіантом здійснення грануляційна колона продовжує гранулювання і введення заморожених пелет у пристрій для тимчасового зберігання 512 перехідної секції 500, в той час як заморожені пелети періодично вивантажуються з пристрою для зберігання 512 у ліофілізатор 304 згідно з ємністю ліофілізатора 304. Таким чином, рівні продуктивності грануляційної колонії 302 і ліофілізатора 304, відповідно, можуть відрізнятися в деякій мірі, і при цьому (квазі)безперервний і періодичний режими роботи технологічних пристроїв можуть поєднуватися в межах технологічної лінії у випадках відповідним чином пристосованих і/або регульованих перехідних секцій. Перехідні секції можуть або не можуть бути обладнані пристроєм для тимчасового зберігання, який проілюстрований на фіг. 5. Перехідна секція, така як секція 308 на фіг. 3, може просто керуватися таким чином, щоб тимчасово накопичувати заморожені пелети в нижній області 324 грануляційної колонії 302 за допомогою збереження роздільного пристрою 336 в закритому положенні.

Зразкові варіанти здійснення, описані в цьому документі, призначені, щоб проілюструвати гнучкість концепцій технологічної лінії згідно з даним винаходом. Наприклад, забезпечення повністю закритих умов за допомогою технологічних пристроїв, кожен з яких спеціально пристосований для роботи в закритих умовах, і постійне з'єднання між собою цих пристроїв за

допомогою перехідних секцій також сприяють захисту стерильності і/або збереженню герметичності, виключаючи необхідність використання одного або декількох ізоляторів для створення закритих умов. Технологічна лінія згідно з даним винаходом може працювати в нестерильному навколишньому середовищі для виробництва стерильного продукту. Це 5 приводить до відповідних переваг відносно аналітичних вимог і пов'язаних з ними витрат. Крім того, переважні варіанти здійснення виключають ускладнення, які зустрічаються в типових технологічних лініях із використанням множини ізоляторів і виникають в процесі обробки продукту при з'єднанні меж розділення між різними ізоляторами. Технологічні лінії згідно з даним винаходом, таким чином, не обмежуються доступним розміром доступних ізоляторів, і, в 10 принципі, не існують які-небудь обмеження розміру відносно технологічних ліній, пристосованих для роботи в закритих умовах. Даний винахід передбачає, що значне скорочення вартості є можливим в типових виробничих процесах і операціях, які повністю відповідають правилам належної виробничої практики (GMP), належної лабораторної практики (GLP) і/або належної клінічної практики (GCP), а також їх міжнародним еквівалентам, за допомогою виключення 15 необхідності використання множини дорогих ізоляторів.

Згідно з цими або іншими варіантами здійснення, хоча винайдені концепції технологічних ліній забезпечують інтегровані системи, наприклад, у значенні повністю закритих умов, технологічні пристрої, такі, як грануляційна колона (або інша конструкція розпилювальної камери) і ліофілізатор, є чітко відділеними один від одного, а також оперативно розділяються за 20 допомогою дії взаємно з'єднаних перехідних секцій. Таким чином, виключаються недоліки високоінтегрованих систем, в яких весь процес здійснюється в межах єдиного спеціально пристосованого пристрою. Збереження множини технологічних пристроїв як окремих блоків дозволяє здійснювати окрему оптимізацію кожного з технологічних пристроїв відносно його спеціальних функцій. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу передбачається, що технологічна лінія, яка включає ліофілізатор, в якому міститься обертовий барабан, забезпечує порівняно меншу тривалість ліофілізації, ніж традиційна технологія. Згідно з наступними варіантами здійснення окрема оптимізація технологічних пристроїв, таких, як 25 грануляційна колона і/або ліофілізатор, забезпечує окрему оптимізацію використовуваних охолоджувальних механізмів. Як проілюстровано в прикладах, виявляється можливим створення технологічних ліній, для яких не потрібні стерильні охолоджувальні середовища, такі, як рідкий/газоподібний азот або їх суміші, що, відповідно, знижує вартість виробництва. Оскільки винайдені концепції є застосовними до виробництва сипких матеріалів, технологічні лінії не обов'язково повинні бути призначені для яких-небудь спеціальних приймальних контейнерів, таких, як IBC або ампули, і в наступному прикладі не потрібні спеціальні пробки для ліофілізації 30 в ампулах. Якщо це бажано, технологічна лінія може бути пристосована до спеціальних приймальних контейнерів, але це може стосуватися просто пристрою, пов'язаного з випуском, наприклад, випускного пристрою технологічної лінії.

Продукти, які виробляються на технологічних лініях, пристосованих згідно з даним винаходом, можуть являти собою практично будь-які композиції в стані рідини або текучої 40 пасти, які є придатними також і для традиційних процесів ліофілізації (наприклад, поличного типу), наприклад, моноклональні антитіла, активні фармацевтичні інгредієнти (API), що мають білкову основу, API на основі ДНК, речовини клітин/тканин, вакцини, API для пероральних твердих дозованих форм, такі, як API, що мають низьку розчинність/біодоступність, швидкодисперговані пероральні тверді дозовані форми, такі, як пероральні дисперговані 45 таблетки (ODT), паличковидні дозовані форми і т. д., а також різноманітні продукти тонкої хімічної технології і харчової промисловості. Як правило, придатні текучі матеріали для гранулювання включають композиції, на які позитивно впливає процес ліофілізації (наприклад, їх стійкість підвищується в ліофілізованому стані).

Даний винахід дозволяє виробляти, наприклад, стерильні ліофілізовані і однорідно 50 калібровані частинки, наприклад, мікропелети, як сипкий матеріал. Одержуваний в результаті продукт може бути сипким, безпильним і гомогенним. Такі продукти мають хорошу оброблюваність і можуть легко поєднуватися з іншими компонентами, причому ці компоненти можуть бути несумісними в рідкому стані або стійкими лише протягом короткого періоду часу, і, таким чином, в інших умовах вони не є придатними для традиційної ліофілізації. Певні 55 технологічні лінії можуть, таким чином, забезпечувати основу для розділення процесів упакування і попередніх процесів ліофілізації, тобто стає практично здійсненною необхідна упаковка. Виробництво сипкого матеріалу, яке займає відносно багато часу, можна легко здійснювати, навіть якщо повинне бути визначене дозування активних фармацевтичних інгредієнтів (API). Різні композиції/рівні, які упаковуються, можна легко здійснювати без

необхідності складання, розпилення, ліофілізації і подальшого упаковування ще однієї рідини. Відповідно, може бути скорочений період від початку розробки виробу до його виходу на ринок.

Зокрема, можна оптимізувати стійкість різноманітних продуктів (наприклад, які включають, але не обмежуються цим, одновалентні або багатовалентні вакцини, в яких містяться або не містяться допоміжні речовини). Традиційно було відомо, що ліофілізація здійснюється як кінцева стадія виробництва в фармацевтичній промисловості, після чого традиційно йде вміщення продукту в ампули, шприци або більші контейнери. Ліофілізований продукт повинен піддаватися регідратації перед його використанням. Ліофілізація в формі частинок, особливо в формі мікропелет допускає аналогічну стабілізацію, наприклад, ліофілізованого вакцинного продукту, як відомо просто для однієї ліофілізації, або вона може підвищувати стійкість з метою зберігання. Ліофілізація сипких матеріалів, таких, як, наприклад, мікропелети вакцин або продуктів тонкої хімічної технології, забезпечує декілька переваг порівняно з традиційною ліофілізацією; наприклад, але не обмежуючись цим, наступні переваги: вона дозволяє змішувати ліофілізовані продукти перед упаковуванням, вона дозволяє змінювати концентрації перед упаковуванням, вона дозволяє скорочувати до мінімуму взаємодію (взаємодії) між будь-якими продуктами, таким чином, що взаємодія продуктів здійснюється тільки після регідратації, і вона дозволяє в багатьох випадках підвищувати стійкість.

По суті, насипний продукт, який підлягає ліофілізації, можна виготовляти з рідини, яка містить, наприклад, антигени разом з допоміжною речовиною, за допомогою окремої ліофілізації антигенів і допоміжної речовини (в окремих виробничих циклах, які можна, однак, здійснювати на одній і тій же технологічній лінії згідно з даним винаходом), після чого здійснюється змішування двох інгредієнтів перед їх одночасним або послідовним упаковуванням. Іншими словами, стійкість можна підвищувати за допомогою виготовлення окремих мікропелет, що містять, наприклад, антигени і допоміжну речовину. Стабілізацію композиції можна оптимізувати незалежно для кожного антигена і допоміжної речовини. Мікропелети антигенів і допоміжної речовини можна з часом упаковувати в кінцеві приймальні контейнери, або їх можна змішувати перед вміщенням в приймальні контейнери. Роздільний вміст у твердому стані дозволяє виключати в процесі зберігання (навіть при підвищеній температурі) взаємодії між антигенами і допоміжною речовиною. Таким чином, можуть бути створені конфігурації, в яких вміст ампули може бути стійкішим, ніж в будь-яких інших конфігураціях. Взаємодії між компонентами можна стандартизувати, оскільки вони відбуваються тільки після регідратації сухої речовини, з якими змішують одну або більше регідратуючих речовин, таких, як придатний розчинник (наприклад, вода або буферний фізіологічний розчин).

Щоб обслуговувати постійно механічно інтегровану систему, яка забезпечує повну стерильність і/або герметичність, як доповнення передбачена спеціальна концепція очищення всієї технологічної лінії. Згідно з переважним варіантом здійснення передбачений єдиний парогенератор або аналогічний генератор/резервуар для очищувального/стерилізуючого середовища, яке через відповідні трубопроводи надходить у різноманітні технологічні пристрої, що включають перехідні секції технологічної лінії. Система очищення/стерилізації може бути призначена, щоб здійснювати автоматичні процеси CiP/SiP для частин лінії або всієї лінії, що виключає необхідність складних і таких, які займають багато часу, процесів очищення/стерилізації, для яких потрібне розбирання технологічної лінії, і/або які потрібно здійснювати вручну щонайменше частково. Згідно з певними варіантами здійснення очищення/стерилізації ізоляторів не потрібна або виключається повністю. Можна здійснювати очищення/стерилізацію тільки частини технологічної лінії, в той час як інші частини лінії знаходяться в інших режимах роботи, зокрема працюють на повній потужності. Традиційні високоінтегровані системи, як правило, забезпечують тільки можливість одночасного очищення і/або стерилізації всієї системи.

Відповідно, предмет даного винаходу являє собою спосіб виготовлення вакцинної композиції, яка містить один або більше антигенів, у формі ліофілізованих частинок, який включає наступні стадії:

ліофілізація рідкого нерозфасованого розчину, який включає один або більше антигенів, способом згідно з даним винаходом і

вміщення одержаних ліофілізованих частинок в приймальний контейнер.

Згідно з наступним аспектом, даний винахід пропонує спосіб виготовлення, що містить допоміжну речовину вакцинної композиції, яка включає один або більше антигенів, у формі ліофілізованих частинок, що включає наступні стадії:

ліофілізація рідкого нерозфасованого розчину, який включає допоміжну речовину і один або більше антигенів, способом згідно з даним винаходом і

вміщення одержаних ліофілізованих частинок в приймальний контейнер.

Як альтернатива, коли один або більше антигенів і допоміжна речовина не присутні в одному і тому ж розчині, спосіб виготовлення, який містить допоміжну речовину вакцинної композиції, включає наступні стадії:

5 окрема ліофілізація рідкого нерозфасованого розчину допоміжної речовини і рідкого нерозфасованого розчину, що включає один або більше антигенів, способом згідно з даним винаходом,

змішування ліофілізованих частинок одного або декількох вищезазначених антигенів із ліофілізованими частинками вищезазначеної допоміжної речовини і

вміщення змішаних ліофілізованих частинок у приймальний контейнер.

10 У рідких нерозфасованих розчинах антигена (антигенів) можуть міститися, наприклад, убиті віруси, живі ослаблені віруси або антигенні компоненти вірусів, таких, як вірус грипу, ротавірус, флавівірус (зокрема, наприклад, серотипи 1, 2, 3 і 4 вірусів лихоманки денге (DEN), вірус японського енцефаліту (JE), вірус жовтої лихоманки (YF) і вірус лихоманки Західного Нілу (WN), а також химерний флавівірус), вірус гепатиту А і В, вірус сказу. У рідких нерозфасованих розчинах антигена (антигенів) можуть міститися також убиті бактерії, живі ослаблені бактерії

15 або антигенні компоненти бактерій, такі, як бактерійний білок або полісахаридні антигени (зв'язані або незв'язані), наприклад, із серотипу b палички гемофілічного грипу (*Haemophilus influenzae*), менінгококу (*Neisseria meningitidis*), правцевої палички (*Clostridium tetani*), дифтерійної палички (*Corynebacterium diphtheriae*), коклюшної палички (*Bordetella pertussis*),

20 палички ботулізму (*Clostridium botulinum*) і збудника лікарняної інфекції (*Clostridium difficile*).

Рідкий нерозфасований розчин, що містить один або більше антигенів, означає композицію, яка одержується в кінці процесу виробництва антигенів. Рідкий нерозфасований розчин антигена (антигенів) може являти собою розчин очищених або неочищених антигенів залежно від того, чи включає процес виробництва антигенів стадію очищення або ні. Коли рідкий

25 нерозфасований розчин містить більше антигенів, вони можуть походити з одного виду або з різних видів мікроорганізмів. Як правило, рідкий нерозфасований розчин антигена (антигенів) містить буферну і/або стабілізуючу речовину, яка може являти собою, наприклад, моносахарид, такий як маноза, олігосахарид, такий як сахароза, лактоза, трегалоза, мальтоза, цукроспирт, такий як сорбіт, маніт або інозит, або суміш двох або декількох різних вищезазначених

30 стабілізуючих речовин, наприклад, суміш сахарози і трегалози. Переважно концентрація моносахариду, олігосахариду, цукроспирту або їх суміші в рідкому нерозфасованому розчині антигена (антигенів) становить від 2 мас./об.% до межі розчинності в рідкому продукті, що виготовляється; конкретніше, вона становить від 5 мас./об.% до 40 мас./об.%, від 5 мас./об.% до 20 мас./об.% або від 20 мас./об.% до 40 мас./об.%. Композиції рідких нерозфасованих розчинів антигена (антигенів), що містять такі стабілізуючі речовини, описані, зокрема, в міжнародній патентній заявці WO 2009/109550, предмет якої включається в даний винахід за допомогою посилання.

35

Коли вакцинна композиція містить допоміжну речовину, ця речовина може являти собою, наприклад:

40 1) Тонкодисперсну допоміжну речовину, таку як ліпосоми і, зокрема катіонні ліпосоми (наприклад, ліпосоми DC-Chol, див. наприклад, патент США US 2006/0165717, DOTAP, DDAB і EthylPC (1,2-діалканол-*sn*-гліцеро-3-етилфосфохолін), див. патент США US 7344720), ліпідні або поверхнево-активні міцели або інші ліпідні частинки (наприклад, Iscomatrix від CSL або від Isconova, віросоми і протеокохлеати), полімерні наночастинки або мікрочастинки (наприклад,

45 нано- або мікрочастинки PLGA і PLA, частинки PCPP, частинки альгілату/хітозану) або розчинні полімери (наприклад, PCPP, хітозан), білкові частинки, такі як протеосоми менінгококу (*Neisseria meningitidis*), неорганічні гелі (стандартні допоміжні речовини на основі алюмінію AlOOH, AlPO₄), мікрочастинки або наночастинки (наприклад, Ca₃(PO₄)₂, наногібриди полімерів і сполук алюмінію (наприклад, наночастинки PMAA-PEG/AlOOH і PMAA-PEG/AlPO₄), емульсії масла у воді

50 (наприклад, MF59 від Novartis, AS03 від GlaxoSmithKline Biologicals) і емульсії води в маслі (наприклад, ISA51 і ISA720 від Seppic, або згідно з описом в міжнародній патентній заявці WO 2008/009309). Наприклад, придатна допоміжна речовина в формі емульсії для способу згідно з даним винаходом являє собою речовину, описану в міжнародній патентній заявці WO 2007/006939.

55 2) Натуральні екстракти, такі, як екстракт сапоніну QS21 і його напівсинтетичні похідні, такі, як похідні, розроблені компанією Avantogen, екстракти оболонки клітин бактерій (наприклад, скелет оболонки клітин мікобактерій, розроблений компанією Corixa/GSK, і фактор джгутоутворення мікобактерій, його синтетичне похідне, диміхолат трегалози).

3) Стимулятори тол-подібних рецепторів (TLR). Це, зокрема, натуральні або синтетичні

60 агоністи TLR, наприклад, синтетичні ліпопептиди, які стимулюють гетеродимери TLR2/1 або

TLR2/6, двоспіральні РНК, які стимулюють TLR3, LPS і його похідне MPL, яке стимулює TLR4, E6020 і RC-529, які стимулюють TLR4, флагелін, який стимулює TLR5, односпіральні РНК і синтетичні імідазохіноліни від 3М, які стимулюють TLR7 і/або TLR8, CpG ДНК, який стимулює TLR9, натуральні або синтетичні агоністи NOD (наприклад, мураміддипептиди), натуральні або синтетичні агоністи RIG (наприклад, вірусні нуклеїнові кислоти і, зокрема, 3'-фосфат-РНК).

Коли відсутня несумісність між допоміжною речовиною і рідким нерозфасованим розчином антигена (антигенів), дану речовину можна додавати безпосередньо в розчин. Рідкий нерозфасований розчин антигена (антигенів) і допоміжна речовина можуть являти собою, наприклад, рідкий нерозфасований розчин анатоксину, адсорбований на анатоксину, адсорбований на сполуці алюмінію, такому, як алунд, фосфат алюмінію, гідроксид алюмінію, і який містить стабілізатор, такий як маноза, олігосахарид, такий як сахароза, лактоза, трегалоза, мальтоза, цукроспирт, такий як сорбіт, маніт або інозит, або їх суміш. Приклади таких композицій описані, зокрема, в міжнародній патентній заявці WO 2009/109550, предмет якої включається в даний винахід за допомогою посилання.

Ліофілізовані частинки безад'ювантної або ад'ювантної вакцинної композиції звичайно присутні у формі сферичних частинок, у яких середній діаметр становить від 200 мкм до 1500 мкм. Крім того, оскільки технологічна лінія згідно з даним винаходом призначена для виробництва частинок в «закритих умовах» і може бути піддана стерилізації, ліофілізовані частинки одержаних вакцинних композицій переважно є стерильними.

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

Дана заявка запитує пріоритет європейської патентної заявки EP 11 008 057.9-1266, причому пункти її формули винаходу представлені нижче для повноти опису:

1. Технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок у закритих умовах, причому дана технологічна лінія включає щонайменше наступні окремі пристрої:

- розпилювальна камера для утворення краплин, заморожування рідких краплин і утворення частинок; і

- насипний ліофілізатор (304) для ліофілізації частинок; причому передбачена перехідна секція для переміщення продукту з розпилювальної камери в ліофілізатор, і

для виробництва частинок в повністю закритих умовах всі пристрої і перехідна секція окремо пристосовані для роботи в закритих умовах.

2. Технологічна лінія за п. 1, в якій перехідна секція постійно з'єднує один з одним два пристрої, утворюючи інтегровану технологічну лінію для виробництва частинок в повністю закритих умовах.

3. Технологічна лінія за п. 2, в якій перехідна секція включає засіб для оперативного відділення двох з'єднаних пристроїв один від одного, таким чином, що щонайменше один з двох пристроїв здатний працювати в закритих умовах окремо від іншого пристрою без впливу на цілісність технологічної лінії.

4. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів щонайменше в одного з технологічних пристроїв і перехідної секції міститься обмежувальна стінка, яка пристосована для забезпечення заданих технологічних умов в межах обмеженого технологічного простору, причому обмежувальна стінка пристосована для ізоляції технологічного простору і навколишнього середовища технологічного пристрою один від одного.

5. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій технологічні пристрої і перехідна секція утворюють інтегровану технологічну лінію, яка забезпечує повний захист стерильності продукту і/або повну герметичність продукту.

6. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій ліофілізатор пристосований для окремої роботи в закритих умовах, причому окрема робота включає щонайменше одну операцію з ліофілізації частинок, очищення ліофілізатора і стерилізації ліофілізатора.

7. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій інтегрована технологічна лінія включає як додатковий пристрій пристрій, який переміщує продукт, пристосований щонайменше для однієї операції, такої, як випускання продукту з технологічної лінії, відбір зразків продукту і обробка продукту в закритих умовах.

8. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій розпилювальна камера включає щонайменше одну терморегульовану стінку для заморожування рідких краплин.

9. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій ліофілізатор являє собою вакуумний ліофілізатор.

10. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій ліофілізатор включає обертовий барабан для прийому частинок.

11. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій щонайменше одна з однієї або більше перехідних секцій технологічної лінії включає щонайменше одну терморегульовану стінку.

12. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій технологічна лінія повністю пристосована для безрозбірного очищення (CiP) і/або безрозбірної стерилізації (SiP).

13. Спосіб виробництва ліофілізованих частинок у закритих умовах, здійснюваний за допомогою технологічної лінії за будь-яким із попередніх пунктів, причому даний спосіб включає щонайменше наступні технологічні стадії:

- утворення рідких краплин і заморожування рідких краплин для утворення частинок у розпилювальній камері;

- переміщення продукту в закритих умовах із розпилювальної камери в ліофілізатор через перехідну секцію; і

- ліофілізація частинок як сипкого матеріалу в ліофілізаторі;

причому для виробництва частинок у повністю закритих умовах кожен із пристроїв і перехідна секція працює окремо в закритих умовах.

14. Спосіб за п. 13, в якому переміщення продукту в ліофілізатор здійснюється паралельно до утворення і заморожування краплин у розпилювальній камері.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 13 і 14, що включає стадію оперативного розділення розпилювальної камери і ліофілізатора для здійснення CiP і/або SiP в одному з окремих пристроїв.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах, яка містить щонайменше наступні окремі пристрої:

розпилювальну камеру для генерації краплин, заморожування рідких краплин для утворення частинок; і

насипний ліофілізатор для ліофілізації частинок;

причому:

забезпечена перехідна секція для переміщення продукту з розпилювальної камери в ліофілізатор;

для виробництва частинок в повністю закритих умовах кожен із пристроїв і перехідна секція окремо пристосовані для роботи в закритих умовах, і

розпилювальна камера пристосована для відділення рідких краплин з будь-якого охолоджувального контуру і заморожування частинок за допомогою включення охолодженої внутрішньої стінки як єдиного охолоджувального компонента для заморожування краплин, щоб уникнути співнаправленого або протилежно спрямованого охолоджувального потоку.

2. Технологічна лінія для виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах, яка містить наступні окремі пристрої:

розпилювальну камеру для генерації краплин, заморожування рідких краплин для утворення частинок; і

насипний ліофілізатор для ліофілізації частинок;

причому:

забезпечена перехідна секція для переміщення продукту з розпилювальної камери в ліофілізатор;

для виробництва частинок в повністю закритих умовах кожен із пристроїв і перехідна секція окремо пристосовані для роботи в закритих умовах, і

розпилювальна камера пристосована для відділення рідких краплин із будь-якого охолоджувального контуру і заморожування частинок за допомогою включення охолодженої внутрішньої стінки як єдиного охолоджувального компонента для заморожування краплин щоб уникнути співнаправленого або протилежно спрямованого охолоджувального потоку; і

інтегрована технологічна лінія, яка забезпечує повний захист стерильності продукту і/або повну герметичність продукту, утворена технологічними пристроями і перехідною секцією.

3. Технологічна лінія за п. 1 або 2, в якій перехідна секція постійно з'єднує один з одним два пристрої, утворюючи інтегровану технологічну лінію для виробництва частинок у повністю закритих умовах.

4. Технологічна лінія за п. 3, в якій перехідна секція містить засіб для оперативного відділення двох з'єднаних пристроїв один від одного, таким чином, що щонайменше один з двох пристроїв здатний працювати в закритих умовах окремо від іншого пристрою без впливу на цілісність технологічної лінії.

5. Технологічна лінія за будь-яким із попередніх пунктів, в якій щонайменше один з технологічних пристроїв і перехідної секції містить обмежувальну стінку, яка пристосована для забезпечення заданих технологічних умов у межах обмеженого технологічного простору, причому обмежувальна стінка пристосована для ізоляції технологічного простору і навколишнього середовища технологічного пристрою один від одного.
6. Технологічна лінія за будь-яким з пп. 1 і 3-5, в якій технологічні пристрої і перехідна секція утворюють інтегровану технологічну лінію, яка забезпечує повний захист стерильності продукту і/або повну герметичність продукту.
7. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій ліофілізатор пристосований для окремої роботи в закритих умовах, причому окрема робота включає щонайменше одне з: ліофілізації частинок, очищення ліофілізатора і стерилізації ліофілізатора.
8. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій інтегрована технологічна лінія містить, як додатковий пристрій, пристрій, який переміщує продукт, пристосований щонайменше для одного з: випускання продукту з технологічної лінії, відбору зразків продукту і обробки продукту в закритих умовах.
9. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій розпилювальна камера містить щонайменше одну терморегульовану стінку для заморожування рідких краплин.
10. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій ліофілізатор являє собою вакуумний ліофілізатор.
11. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій ліофілізатор містить обертовий барабан для приймання частинок.
12. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, в якій щонайменше одна з однієї або декількох перехідних секцій технологічної лінії містить щонайменше одну терморегульовану стінку.
13. Технологічна лінія за будь-яким з попередніх пунктів, повністю пристосована для безрозбірного очищення (CiP) і/або безрозбірної стерилізації (SiP).
14. Спосіб виробництва ліофілізованих частинок в закритих умовах, який здійснюється за допомогою технологічної лінії за будь-яким з попередніх пунктів, що включає наступні технологічні стадії, на яких:
 - генерують рідкі краплини і заморожують рідкі краплини для утворення частинок у розпилювальній камері;
 - переміщують продукт в закритих умовах з розпилювальної камери в ліофілізатор через перехідну секцію; і
 - ліофілізують частинки як сипкий матеріал в ліофілізаторі,
- причому для виробництва частинок в повністю закритих умовах кожен з пристроїв і перехідна секція окремо пристосовані для роботи в закритих умовах.
15. Спосіб за п. 14, в якому стадію, на якій переміщують продукт в ліофілізатор, здійснюють паралельно зі стадією, на якій генерують і заморожують краплини в розпилювальній камері.
16. Спосіб за п. 14 або 15, що включає стадію, на якій оперативно розділяють розпилювальну камеру і ліофілізатор для здійснення CiP і/або SiP в одному з окремих пристроїв.
17. Спосіб виготовлення вакцинної композиції, яка містить один або більше антигенів у формі ліофілізованих частинок, який включає наступні стадії, на яких:
 - ліофілізують рідкий нерозфасований розчин, який містить один або більше вищезазначених антигенів із використанням технологічної лінії за будь-яким з пп. 1-13; і
 - вміщують одержані ліофілізовані частинки в приймач.
18. Спосіб виготовлення вакцинної композиції, яка містить допоміжну речовину, яка містить один або більше антигенів, у формі ліофілізованих частинок, включає наступні стадії, на яких:
 - а) ліофілізують рідкий нерозфасований розчин, який включає вищезазначену допоміжну речовину і один або більше вищезазначених антигенів, із використанням технологічної лінії за будь-яким з пп. 1-13, і
 - б) вміщують одержані ліофілізовані частинки в приймач;
 або, як альтернатива, коли рідкий нерозфасований розчин за п. (а) не містить вищезазначену допоміжну речовину,
 - с) окремо ліофілізують рідку нерозфасовану вказану допоміжну речовину і рідкий нерозфасований розчин, який містить один або більше вищезазначених антигенів, із використанням технологічної лінії за будь-яким з пп. 1-13,
 - д) змішують ліофілізовані частинки одного або більше антигенів із ліофілізованими частинками допоміжної речовини, і
 - е) вміщують суміш ліофілізованих частинок у приймач.

19. Спосіб за п. 17 або 18, в якому всі стадії технологічної лінії здійснюються в стерильних умовах.
 20. Спосіб за будь-яким з пп. 17-19, в якому ліофілізовані частинки є стерильними.

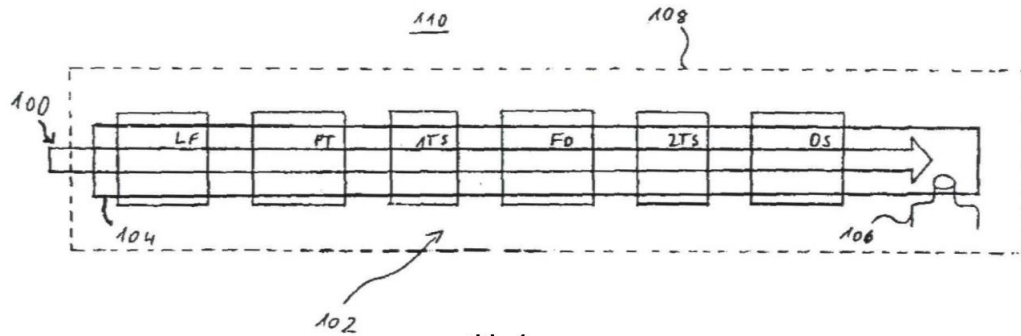


Fig. 1

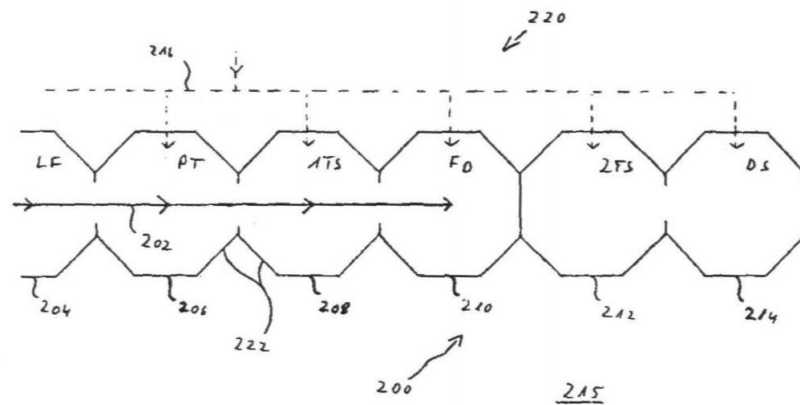


Fig. 2a

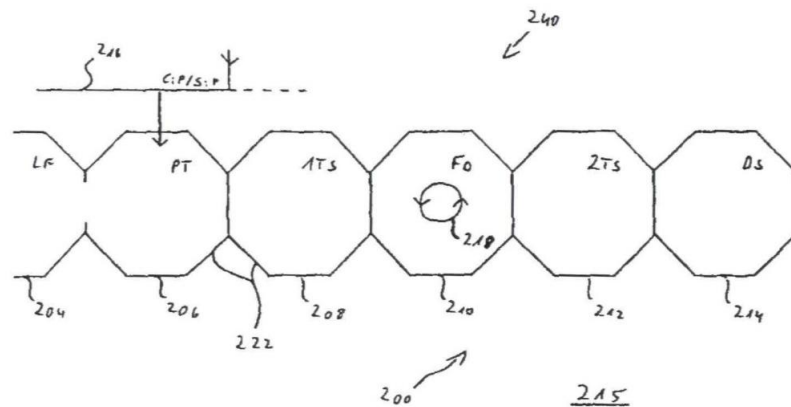


Fig. 2b

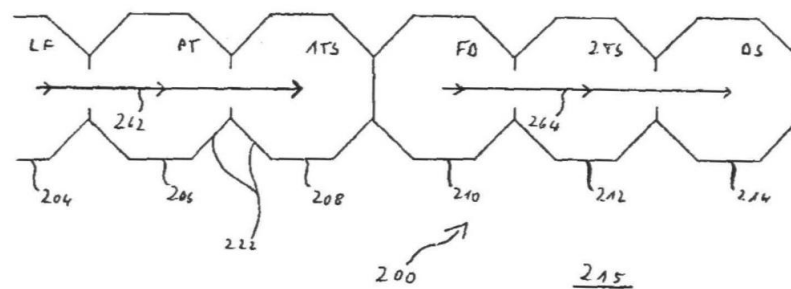


Fig. 2c

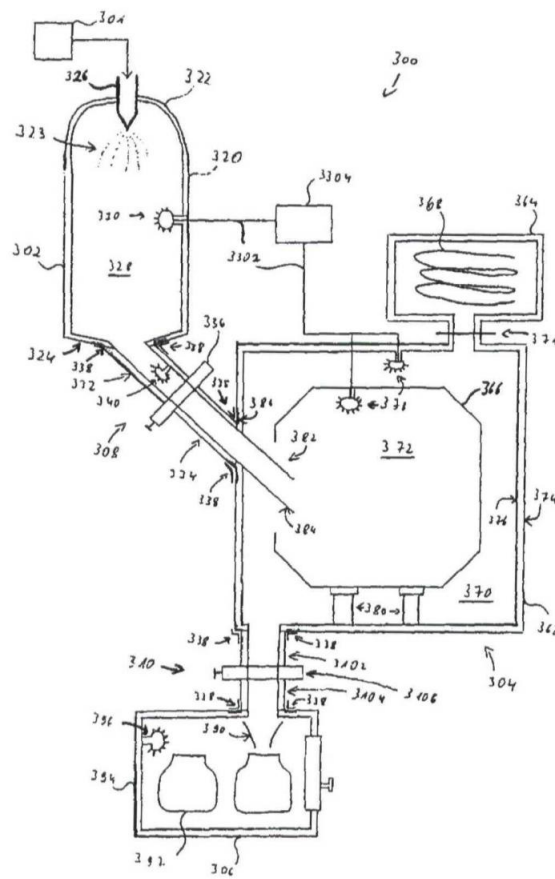


Fig.3

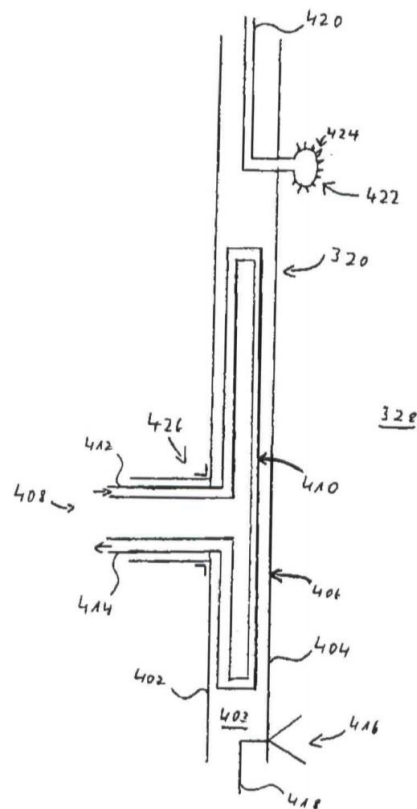


Fig.4

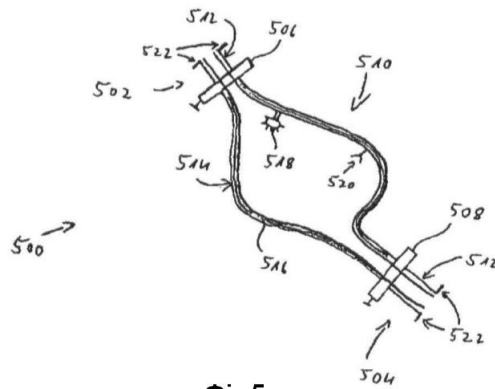


Fig. 5

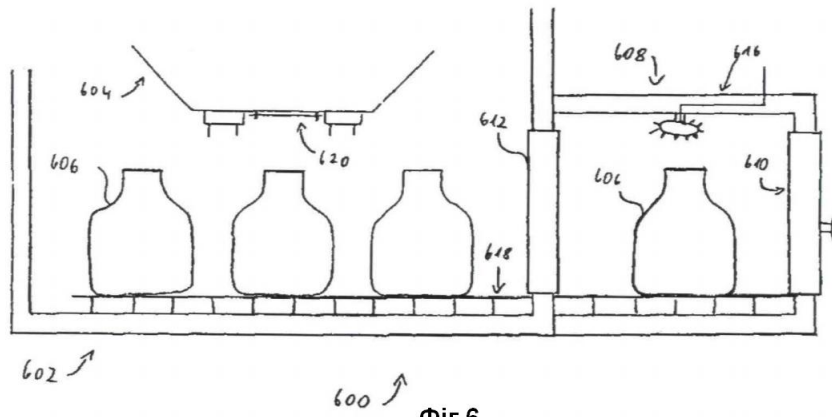


Fig. 6

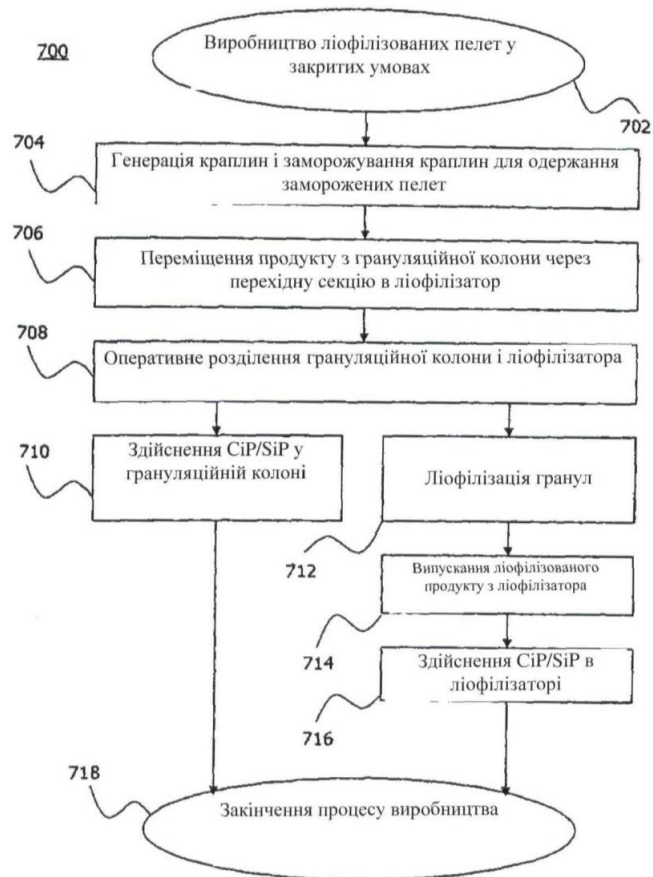


Fig. 7a



Фіг.7b

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601