(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108200765 A
(43)申请公布日 2018.06.22

(21)申请号 201680036251.2

(22)申请日 2016.06.23

(30)优先权数据
1555783 2015.06.23 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.12.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/064539 2016.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/207279 FR 2016.12.29

(71)申请人 朗多工业公司
地址 法国斯特拉斯堡

(72)发明人 V·德 马哲睿 D·布吕热曼 H·迈耶

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
代理人 姜龙 崔佳佳

(51)Int.Cl.
B29C 47/00(2006.01)
B29C 47/40(2006.01)
B29C 47/92(2006.01)
B29C 47/88(2006.01)
A61J 3/06(2006.01)
A61J 3/08(2006.01)

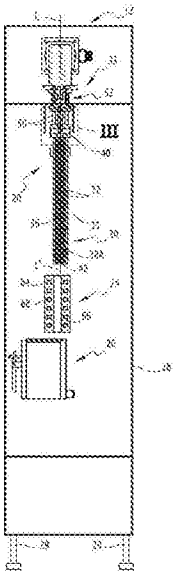
权利要求书2页 说明书6页 附图6页

(54)发明名称

生产药品的生产线和包括该生产线的生产车间

(57)摘要

该生产线(12),设计成生产包含至少一种活性成分的药品,其包括挤压机(20)和构件(24),挤压机(20)用于生产来自活性成分和旨在形成所述活性成分的封装基质的至少一种赋形剂的挤出物,构件(24)用于在其离开挤压机(20)时冷却挤出物,挤压机(20)包括筒体(30)和容纳在所述筒体(30)中的至少两个平行的螺杆(32),并且彼此相互串套以将所述或每种活性成分与所述或每种赋形剂混合,筒体(30)基本是垂直取向,并且生产线(12)的占地面积小于0.5m^2。



CN 108200765 A

1.一种用于生产包含至少一种活性成分的药品的生产线(12),所述生产线(12)包括挤压机(20)和冷却构件(24),所述挤压机(20)用于生产来自活性成分和旨在形成所述活性成分的封装基质的至少一种赋形剂的挤出物,所述冷却构件(24)用于冷却位于所述挤压机(20)出口处的挤出物,所述挤压机(20)包括筒体(30)和容纳在所述筒体(30)中的至少两个平行的螺杆(32),并且两个螺杆(32)彼此相互贯穿以将所述或每种活性成分与所述或每种赋形剂混合,

其特征在于,所述筒体(30)基本是垂直取向。

2.根据权利要求1所述的生产线(12),其特征在于,所述生产线(12)的占地面积小于0.5m^2。

3.根据权利要求1或2所述的生产线(12),包括用于控制所述挤压机(20)的远程控制终端(92)和用于在所述挤压机(20)和所述控制终端(92)之间交换数据的无线通信设备(94)。

4.根据前述权利要求中任一项所述的生产线(12),其特征在于,所述冷却构件(24)包括限定所述挤出物的通路(66)的护套(64),并且具有至少一个用于引导冷却流体围绕所述通路(66)的引导通道(68)。

5.根据权利要求4所述的生产线(12),其特征在于,所述冷却构件(24)位于所述筒体(30)的下方。

6.根据权利要求4或5所述的生产线(12),其特征在于,所述通路(66)基本是垂直取向。

7.根据前述权利要求中任一项所述的生产线(12),包括支撑挤压机(20)的框架(28)和沿着相对于框架(28)基本垂直的方向移动所述筒体(30)的移动机构(70)。

8.根据前述权利要求中任一项所述的生产线(12),其特征在于,每个螺杆(32)沿着特定轴线伸长,所述挤压机(20)包括用于使每个螺杆(32)围绕其轴线旋转的驱动装置(33),并且驱动装置(33)和每个螺杆(32)包括用于将每个螺杆(32)可反转地固定到驱动装置(33)的互补配合构件(49,54),当每个螺杆(32)被固定时,所述配合构件(49,54)适用于防止所述螺杆(32)相对于所述筒体(30)沿着其轴线平移。

9.一种用于生产包含至少一种活性成分药品的生产车间(10),所述生产车间(10)包括在其中生产所述药品的清洁室(14),其特征在于,所述生产车间(10)包括根据前述权利要求中任一项所述的用于生产所述药品的生产线(12),所述挤压机(20)被放置在所述洁净室(14)中。

10.根据权利要求9所述的生产车间(10),包括用于向所述挤压机(20)供应包含所述或每种活性成分和所述或每种赋形剂的粉末状混合物的供给设备(16),所述供给设备(16)包括用于接收放置在所述洁净室(14)外部的粉末状混合物的开口(86)。

11.根据权利要求9或10所述的生产车间(10),包括用于控制所述生产线(12)的控制系统(18),所述控制系统(18)被放置在所述洁净室(14)的外部。

12.一种生产药品的方法,其特征在于,使用根据权利要求1至8中任一项所述的生产线来生产包含至少一种活性成分的药品。

13.根据权利要求12所述的生产药品的方法,包括向所述生产线(12)供应包含所述或每种活性成分的粉末状混合物,将所述挤压机(20)中的所述粉末状混合物的组分熔化,在所述螺杆(32)的作用下混合这些组分,使用所述螺杆(32)向所述挤压机(20)的出口推动这些混合组分,通过所述挤压机(20)它们以挤出物的形式离开,并使用冷却构件(24)冷却所

述挤出物。

生产药品的生产线和包括该生产线的生产车间

[0001] 本发明涉及一种用于生产药品的生产线，该药品包括至少一种活性成分，所述生产线的类型为包括用于从活性成分中生产挤出物的挤出机，和至少一种旨在形成活性成分的封装基质的赋形剂，以及用于在挤压机的出口处冷却挤出物的冷却构件，所述挤压机包括筒体和至少两个并列的螺杆，所述螺杆容纳在所述筒体中并且互相贯穿，以将所述或每种活性成分和所述或每种赋形剂混合。

[0002] 上述类型的生产线是已知的。它们能够以降低的成本生产颗粒形式的药品。它们能够进一步提高药品的疗效，并延长它们的保存期限。

[0003] 然而，在使用上述类型的生产线时遇到的一个问题是活性成分的易碎性，一些在60℃左右的中等高温下可能迅速变质。因此，用于生产药品的第一条挤压生产线仅适用于使用最不易碎的活性成分的药品的生产。

[0004] 自2010年初以来，申请人已提供了挤压生产线，使得能够基于最脆弱的活性成分生产药品。这些生产线相对于之前使用的生产线具有更小的尺寸，使得可以使用较低剂量的活性成分并在挤压过程中对混合温度加强监测。

[0005] 但现有的生产线不尽如人意。事实上，这些生产线必须在标准ISO 14644(通常称为“白色房间”)含义下(meaning)的洁净室中使用，以避免生产的药品受到污染。然而，这些洁净室的建造和维护非常昂贵，而现有的生产线通常在所述洁净室中占据很大的占地面积，其中最紧凑的仍占用2平方米的表面积。因此，被生产线占据的该洁净室的表面积对于这些生产线而言意味着相当大的额外成本。

[0006] 另外，操作安装在洁净室内的生产线的人员的穿梭往来，特别是为这些生产线装载活性成分和赋形剂和控制所述生产线，增加了洁净室污染的风险。因此，必须加强对洁净室的净化协议(protocols)，这增加了成本，否则将会增加生产的药品污染的风险。

[0007] 本发明的一个目的是降低在洁净室中使用上述类型的生产线相关的成本。其他目的是减少这些生产线在洁净室中的占地面积，并限制在洁净室内对所述生产线必须进行的人为干预。

[0008] 为此目的，本发明涉及一种上述类型的生产线，其中，筒体基本垂直取向并且生产线的占地面积小于0.5m^2。

[0009] 根据本发明的具体实施方式，生产线还具有一个或多个以下特征，考虑单独的或根据任何技术上可能的组合：

[0010] -生产线包括用于控制挤压机的远程控制终端和用于在挤压机和控制终端之间交换数据的无线通信设备；

[0011] -冷却构件包括限定挤出物的通路的护套，并且具有至少一个用于引导冷却流体围绕通路的导向通道；

[0012] -冷却构件位于筒体下方；

[0013] -通道基本垂直取向；

[0014] -生产线包括支撑挤压机的框架和使筒体相对于框架沿大致垂直方向移动的运动机构；和

[0015] -所述或每个螺杆沿特定轴线伸长，所述挤压机包括用于使所述或每个螺杆围绕其轴线旋转的驱动装置，并且所述驱动装置和所述或每个螺杆包括用于可反转地将所述或每个螺杆连接至所述驱动装置的互补配合构件，当所述或每个螺杆被固定时，所述配合构件适用于防止所述螺杆沿着其轴线相对于所述筒体平移。

[0016] 本发明还涉及一种包括至少一种活性成分的药品的生产车间，所述车间包括在其中生产药品的洁净室和用于生产所述药品的上述限定生产线，挤压机被置于洁净室里。

[0017] 根据本发明的具体实施例，生产设备还具有一个或多个以下特征，考虑单独的或根据任何技术上可能的组合：

[0018] -生产车间包括用于向挤压机供应包含所述或每种活性成分和所述或每种赋形剂的粉末状混合物的供给设备，所述供给设备包括用于接收放置在洁净室外的粉末状混合物的开口；和

[0019] -生产车间包括用于控制生产线的控制系统，所述控制系统被置于洁净室外。

[0020] 在阅读下面的描述之后，将看到其他特征和优点，仅作为示例提供并且参照附图进行描述，其中：

[0021] -图1是根据本发明的生产车间的透视图，

[0022] -图2是根据本发明的第一变型的图1的生产车间的生产线的局部截面正视图，

[0023] -图3是图2中标记III的细节图，

[0024] -图4是根据本发明的第二变型的图1的生产车间的生产线的侧视图，

[0025] -图5是图4生产线部分的正视图，

[0026] -图6是容纳有图1的生产车间的部分控制系统的电箱的示意图。

[0027] 图1所示的生产车间10是包括至少一种活性成分(未示出)的药品(未示出)的生产车间。它包括洁净室14(按照标准ISO 14644含义内界定)中的生产线12，用于向生产线12供应包括所述或每种活性成分的粉末状混合物的供给装置16以及用于控制生产车间10的控制系统18。

[0028] 参照图2，生产线12包括用于从活性成分和用于形成活性成分的封装基质的至少一种赋形剂(未示出)生产挤出物(未示出)的挤压机20，用于冷却离开挤压机的挤出物的冷却构件24，用于切割被冷却后的挤出物的切割装置26；以及支撑挤压机20、冷却构件24和切割装置26的框架28。

[0029] 框架28包括支脚29，支脚29和地板(未示出)一起限定一个接触面。该接触面被定义为水平面，并且任何垂直方向被定义为垂直于所述接触面的方向。可选地(未示出)，框架28不包括支脚，那么与地板的接触面是由框架28的底部限定。

[0030] 挤压机20包括筒体30，至少两个容纳在筒体30中的螺杆32，用于使每个螺杆32围绕其轴线旋转的装置33以及用于调节筒体30的温度的系统(未示出)。在图示的示例中，挤压机20是双螺杆挤压机，例如具有两个彼此相互贯穿的螺杆32。

[0031] 筒体30包括壁35，该壁35围绕成用于容纳螺杆32的空间36，。该壁35限定用于容纳温度传感器(未示出)的盲孔(未示出)和用于冷却液循环的内部通道(未示出)。壁35由相对于彼此可移动的两个半壳38A，38B(图4)形成，以自由进入容纳空间36。

[0032] 筒体30沿纵向L-L'伸长。根据本发明，该纵向方向L-L'是基本垂直取向。“基本垂直取向”意味着由纵向L-L'与垂直方向形成的角度小于15°，优选地，小于5°。

[0033] 筒体30在其每个纵向端处具有开口40,42,该开口40,42将容纳空间36与筒体30的外部连通。上开口40构成螺杆32的通道开口。下开口42构成挤出物的出口;优选地,它基于人们希望赋予挤出物的截面具有特定结构。

[0034] 壁35还限定了在容纳空间36中形成的供给窗口(未示出),以从筒体30外部向容纳空间36供应粉末状混合物。该供应窗口靠近上开口40设置。优选地,其位于料斗44(图4)的底部。

[0035] 每个螺杆32沿着基本上平行于筒体30的纵向L-L'定向的特定轴线伸长。因此,螺杆32彼此平行。这允许通过增加或减小螺杆32的直径而轻易地改变挤压机20的尺寸,而不必复查挤压机20的设计。

[0036] 在所示的示例中,每个螺杆32包括杆部46和安装在杆部46上的多个螺杆元件48(图3)。

[0037] 杆部46沿着螺杆32的轴线延伸。

[0038] 每个螺杆元件48具有大致圆柱形的形状并且具有外螺纹和内部轴向孔。轴向孔具有与杆部46的径向切面互补的径向截面,以便使得螺杆元件48相对于杆部46的旋转不动,同时允许螺杆元件48相对于杆部46沿着螺杆32的轴线平移。

[0039] 优选地,杆部46在其一端具有螺杆元件48的止动件(未示出)。杆部46在其相对端处还具有配合构件49以与驱动装置33配合。

[0040] 可选地,每个螺杆32成形为单件。

[0041] 每个螺杆32具有直径D,使得遵守以下等式:L/D=40,其中L是筒体30的长度,被认为沿纵向L-L'。

[0042] 在第一实施例中,该直径D在10和11mm之间。在第二实施例中,该直径D在39和41mm之间。

[0043] 回到图2,驱动装置33习惯上包括每个螺杆32的相应连接轴50(即在所示实例中为两个连接轴50)以及用于使每个连接轴50围绕其轴线旋转的齿轮马达52。每个连接轴50包括与由螺杆32支撑的配合构件49互补的配合构件54(图3),以允许每个螺杆32连接到其各自的连接轴50。

[0044] 根据本发明,每个螺杆32的配合构件49和54以及其相应的连接轴50允许螺杆32可反转地固定到连接轴50,并且当螺杆32被固定时,适于防止所述螺杆32沿其轴线相对于筒体30平移。

[0045] 为此目的,在所示的示例中,配合构件49,54包括由配合构件49,54中的一个支撑的磁体56。可选地(未示出),配合构件49,54中的一个包括螺纹杆,另一个包括螺纹孔。

[0046] 用于调节筒体30的温度的系统包括多个加热装置,为加热构件供电的电路,用于筒体30的冷却流体循环的回路以及用于测量筒体30的温度的多个传感器。

[0047] 每个加热装置通常由位于筒体30附近的加热电阻形成。优选地,每个加热装置与由所述加热装置加热的筒体30的相应区段相关联。因此,它可以独立地加热筒体30的每个区段。

[0048] 冷却流体的循环回路包括在筒体30的壁35中形成的通道,用于向所述通道供应冷却流体的供应回路,以及用于调节每个通道中的流体流量的阀。

[0049] 每个温度传感器被容纳在筒体30的壁35的相应的盲孔中,并且其通常由热电偶构

成。

[0050] 冷却构件24位于筒体30下方，特别是在筒体30的下开口42的下方。

[0051] 冷却构件24包括限定了挤出物的通路66的护套64。护套64具有使冷却流体围绕通路66循环的通道68，并且通路66基本是垂直取向。“基本垂直取向”意味着通路66的轴线与垂直方向形成的角度小于15°，优选地，小于5°

[0052]

[0053] 切割装置26位于冷却构件24的下方。

[0054] 筒体30、冷却构件24和切割装置26基本上彼此垂直对齐。

[0055] 框架28通常为塔形。在其一个面上，支撑筒体30、冷却构件24和切割装置26。

[0056] 除了上述由生产线12的第一实施例和第二实施例共享(shared)的特征之外，根据第二实施例，参考图4，生产线12包括将筒体30相对框架在垂直方向移动的移动机构70。

[0057] 特别地，该移动机构70包括用于挤压机20的驱动装置33的壳体72，筒体30被固定到所述壳体72，以及用于壳体72相对于框架垂直运动的千斤顶74。移动机构70还包括用于相对于框架28引导筒体30的构件76。

[0058] 壳体72位于框架28和筒体30的上方，其包含挤压机20的齿轮电动机52和连接轴50。筒体30固定在壳体72的下表面78上。

[0059] 优选地，千斤顶74是螺母千斤顶，可选地是电动螺母千斤顶。其杆部(未示出)沿相对于壳体72的垂直方向平移固定。

[0060] 引导构件76包括固定到框架28和筒体30中的第一元件的十字头80以及固定到框架28和筒体30中的第二元件的滑块82。在所示的示例中，滑块80因此固定到筒体30，并且滑块82被固定到框架28。

[0061] 滑块82和十字头80相互配合以引导筒体30相对于框架28沿基本垂直方向运动。“基本垂直方向”是指由所述方向与垂直方向形成的角度小于15°，优选地，小于15°。

[0062] 参照图5，在第二实施例中，冷却构件24相对于框架28在使用位置和维修位置之间可移动，在使用位置，冷却构件24与筒体30基本垂直对齐，在维修位置，冷却构件24沿着水平方向从筒体30分离，如图5所示。

[0063] 为此，在所示的示例中，冷却构件24被安装，相对于框架28围绕枢转轴线P-P’旋转，所述枢转轴线P-P’基本是垂直取向并且与通路66的轴线间隔开，其间隔距离距离大于冷却构件24的平均半径。“基本垂直取向”意味着由枢转轴线P-P’与垂直方向形成的角度小于15°，优选地，小于15°。

[0064] 优选地，如图所示，冷却构件24具有控制杆84以促进冷却构件24相对于框架28的运动。

[0065] 回到图1，供给装置16包括用于接收粉末状混合物的开口86和用于分配粉末状混合物的出口(未示出)。

[0066] 接收开口86被设置于洁净室14的外部。

[0067] 分配出口位于洁净室14内，在挤压机20的料斗44上方。

[0068] 优选地，供给装置16还包括用于计量通过出口分配的粉末状混合物的量的远程控制系统(未示出)。

[0069] 参照图6，控制系统18包括控制单元90，控制终端92(图1)，用于在控制单元90和控

制终端92间交换数据的无线通信设备94以及用于从控制单元90形成供电电流的构件96。

[0070] 控制单元90、无线通信设备92和成形构件96被容纳在位于洁净室14外部的同一电气柜98中。控制终端92在电气柜98的外部。

[0071] 控制单元90被编程为控制挤压机20、驱动装置33、冷却构件24和切割装置26的温度调节系统。为此，控制单元62电连接到生产线12并经由电线99电连接到供给设备16。

[0072] 控制单元90也适用于将由无线通信设备94接收到的数据转换成齿轮马达52、阀和加热装置的控制信号，并且将从温度传感器接收到的信号转换成能够由控制终端92解释的数据。

[0073] 控制终端92优选地由移动终端构成，典型地为触敏平板电脑。它包括与无线通信设备94兼容的无线通信模块(未示出)以及用于显示给操作者的信息和由操作者输入的命令指令入口的人机介面。

[0074] 优选地，无线通信设备94在开放空间中具有大于10m的范围。为此，无线通信设备94通常由Wi-Fi设备组成。

[0075] 现在将参照附图描述使用生产车间10的方法。

[0076] 生产线12最初是干净的，并且供给设备16中不容纳粉末状混合物。

[0077] 操作者首先进入洁净室14以打开生产线12。然后他离开洁净室14，并将一定量的粉末状混合物倒入供给设备16的开口86中。然后，他抓住控制终端22，并输入启动药品生产的指令。

[0078] 由操作者输入的指令由无线通信设备92接收，并由控制单元90解释执行。控制单元90然后将控制信号发送到齿轮马达52和筒体30的温度调节系统，以使螺杆32围绕其轴线旋转并将筒体30的各个部分的温度调节到预定温度。

[0079] 接下来，供给装置的计量系统使预定剂量的粉末状混合物落入料斗44中。该剂量(的粉末状混合物)由料斗44引导到筒体30中，在加热作用下，其被熔化，并且其中由于螺杆32对混合物的作用，粉末状混合物30的成分彼此混合。

[0080] 螺杆32朝向筒体30的下开口42推动混合物，通过下开口42混合物以挤出物的形式离开。该挤出物接着穿过冷却构件24的通路66，在其中被冷却到环境温度。冷却的挤出物随后进入切割装置26，在切割装置26处被切割成棒状。

[0081] 当供给装置16是空的时，通过将新的大量粉末状混合物引入开口86，并且通过使用控制终端22控制生产线12而继续生产，无需操作者随时进入洁净室14。

[0082] 当药品生产完成时，操作者再次进入洁净室14，此时关闭生产线12。然后，他清洁挤压机20。

[0083] 为此，操作者打开筒体30并将螺杆32从驱动装置33上拆下。接下来，对于每个螺杆32，操作者从螺杆46中抽出螺杆元件48，并分别清洁螺杆元件48和杆部46。同时，操作者清洁容纳空间36。操作者接着替换杆部46上的螺杆元件48，使用配合构件49、54将螺杆32重新连接到驱动装置33，并且关闭筒体30。

[0084] 在第二实施例中，其中筒体30和螺杆32很难操纵，由于其长度相当长，操作者在清洁挤压机20之前向下移动筒体30。

[0085] 为此，操作者开始通过将冷却构件24移向其维修位置，以便在筒体30下方的垂直方向上清出自由空间。操作者接下来致动设备74，从而使筒体30向下降。

[0086] 在清洁挤压机20之后，操作者通过以相反的方向执行上述操作，向上提升筒体30。

[0087] 由于上述的本发明，可以通过挤压来生产药品，而仅在洁净室中占据非常小的面积。某些装置不需要放置在洁净室14中，如供应设备16和控制系统18，放置在洁净室14的外面，实际上节省了在洁净室14中占据的空间。因此，可以将在洁净室中占据的面积仅限制于生产线12占据的表面积上。此外，由于筒体30是垂直取向并且不再是水平取向，并且由于构成生产线12的元件是相对于彼此垂直定位，被生产线12占据的面积显著减小，因此小于$0.5m^2$。

[0088] 此外，洁净室的污染风险大大降低。事实上，可以在洁净室14中没有操作者的情况下完成药品的生产，并且在洁净室的装置中唯一需要操作者介入是当生产线12启动时以及在清洁生产线12操作期间。尽管操作者在洁净室的出入通常会造成洁净室污染的重大风险，但在这里它们被最小化，因此这大大削减了洁净室污染的风险。

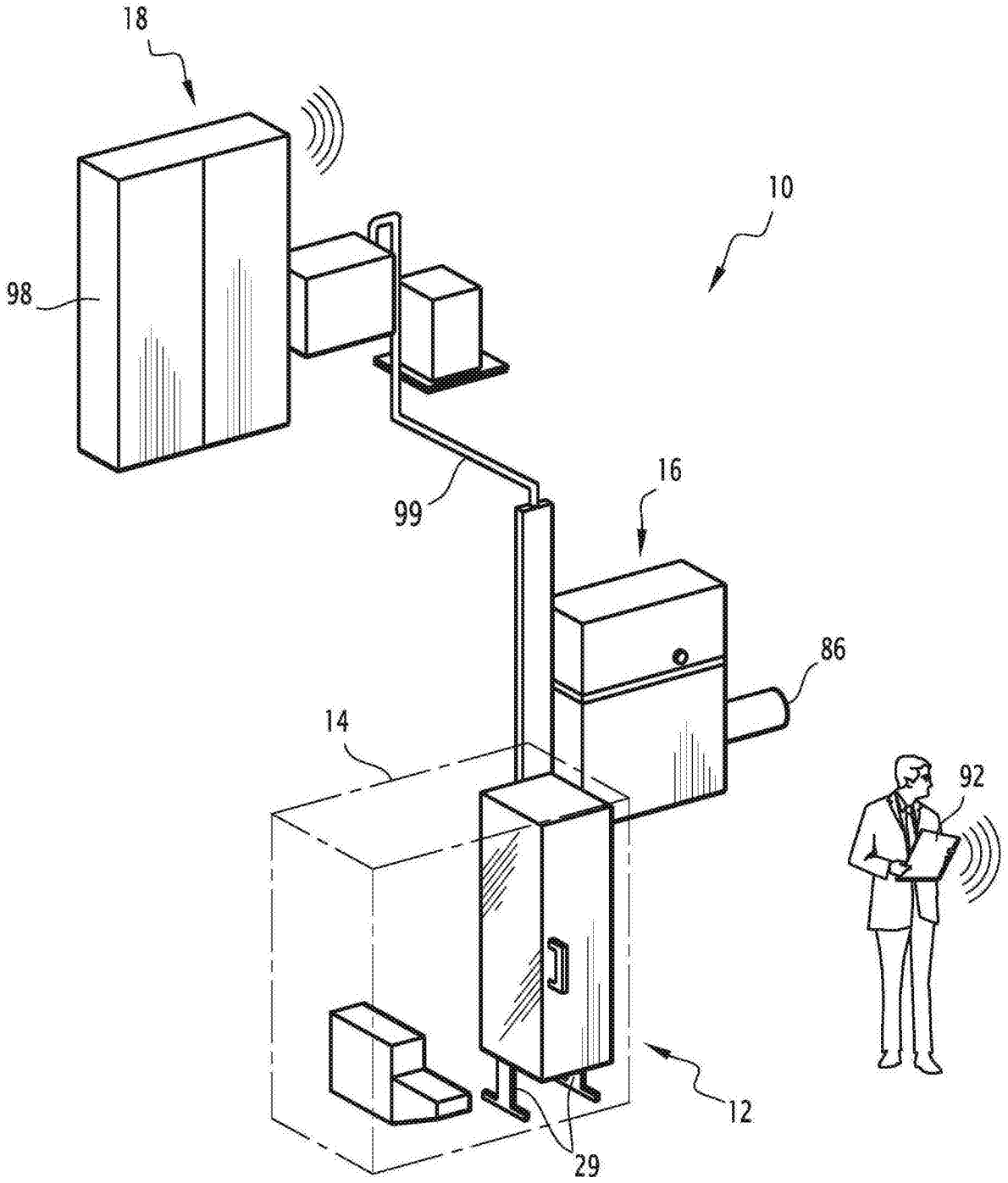


图1

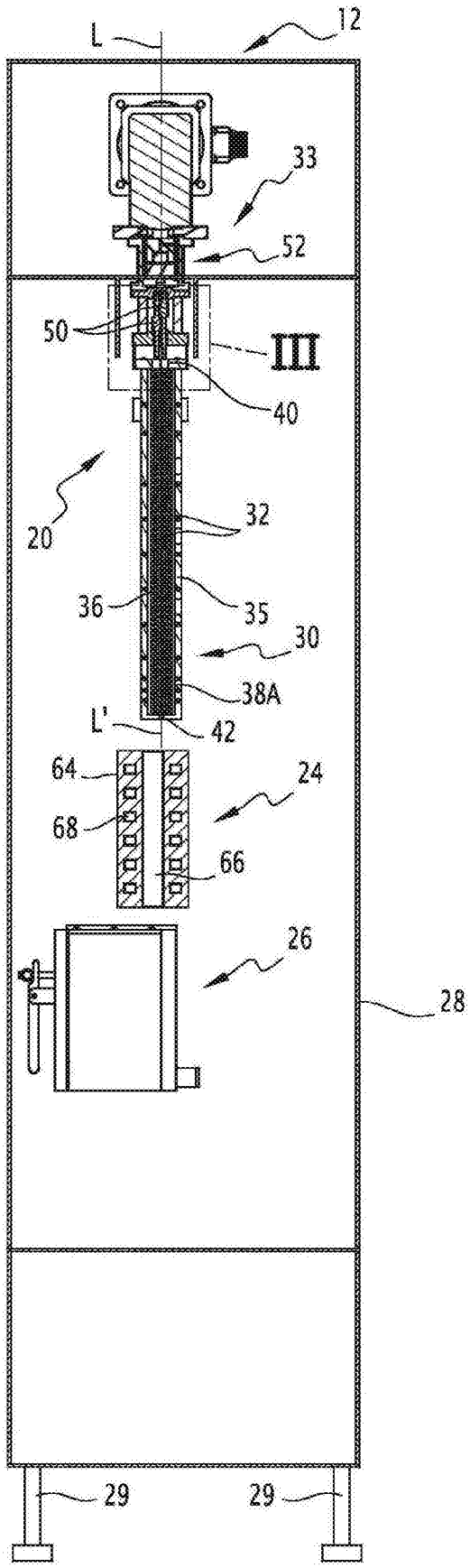


图2

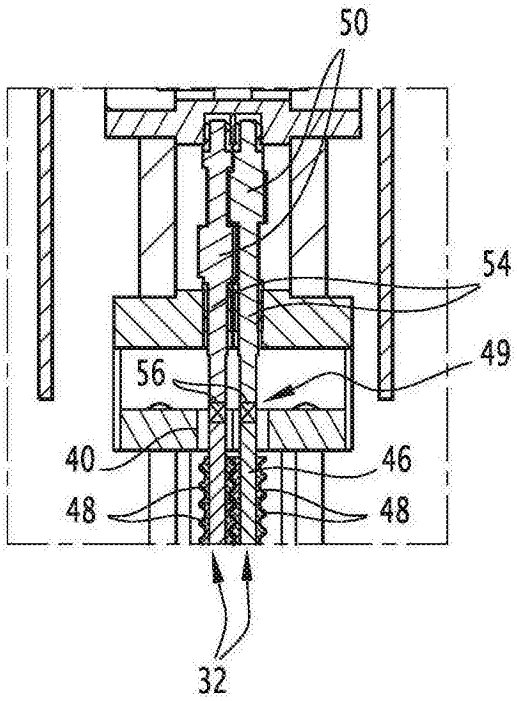


图3

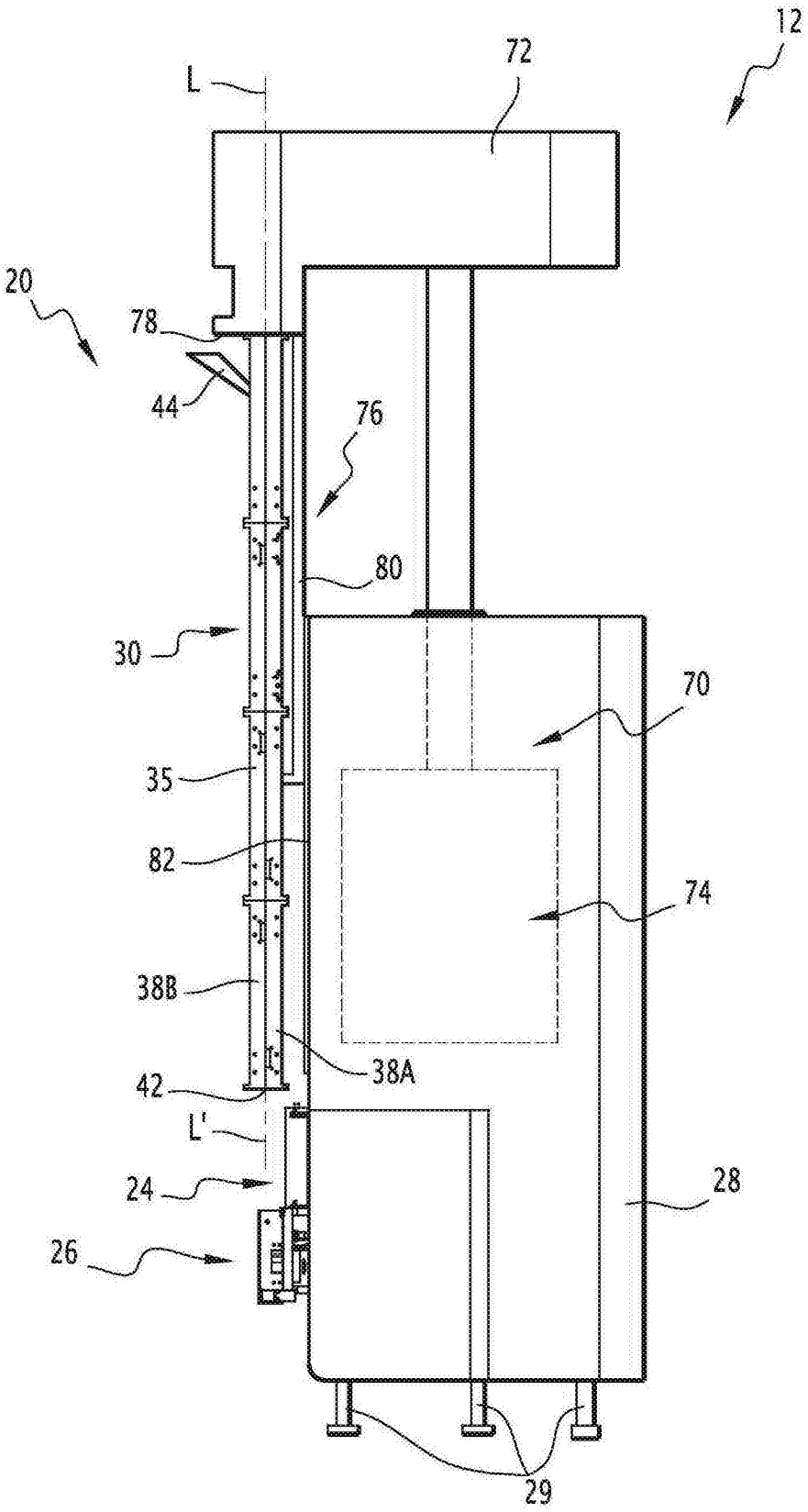


图4

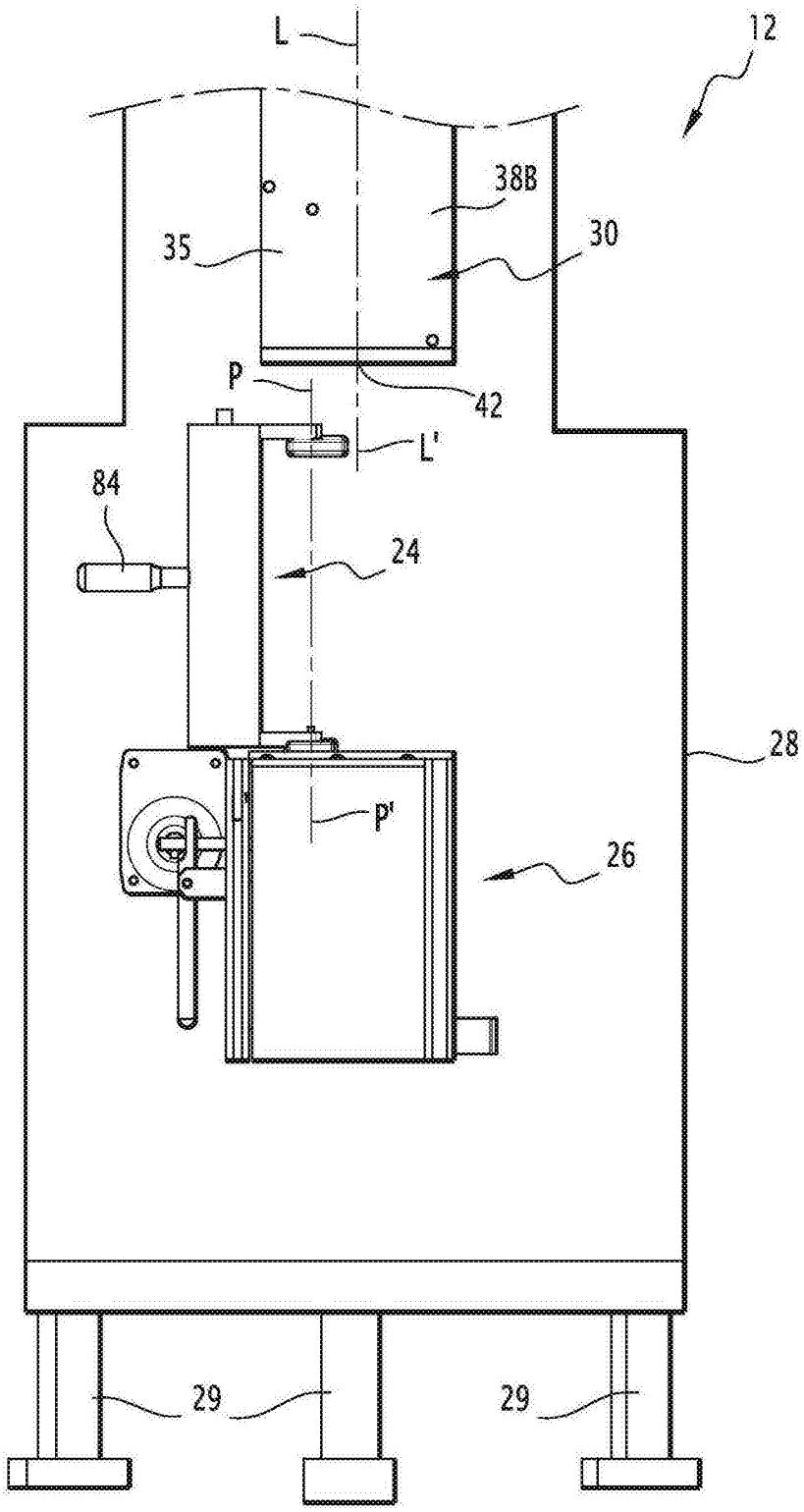


图5

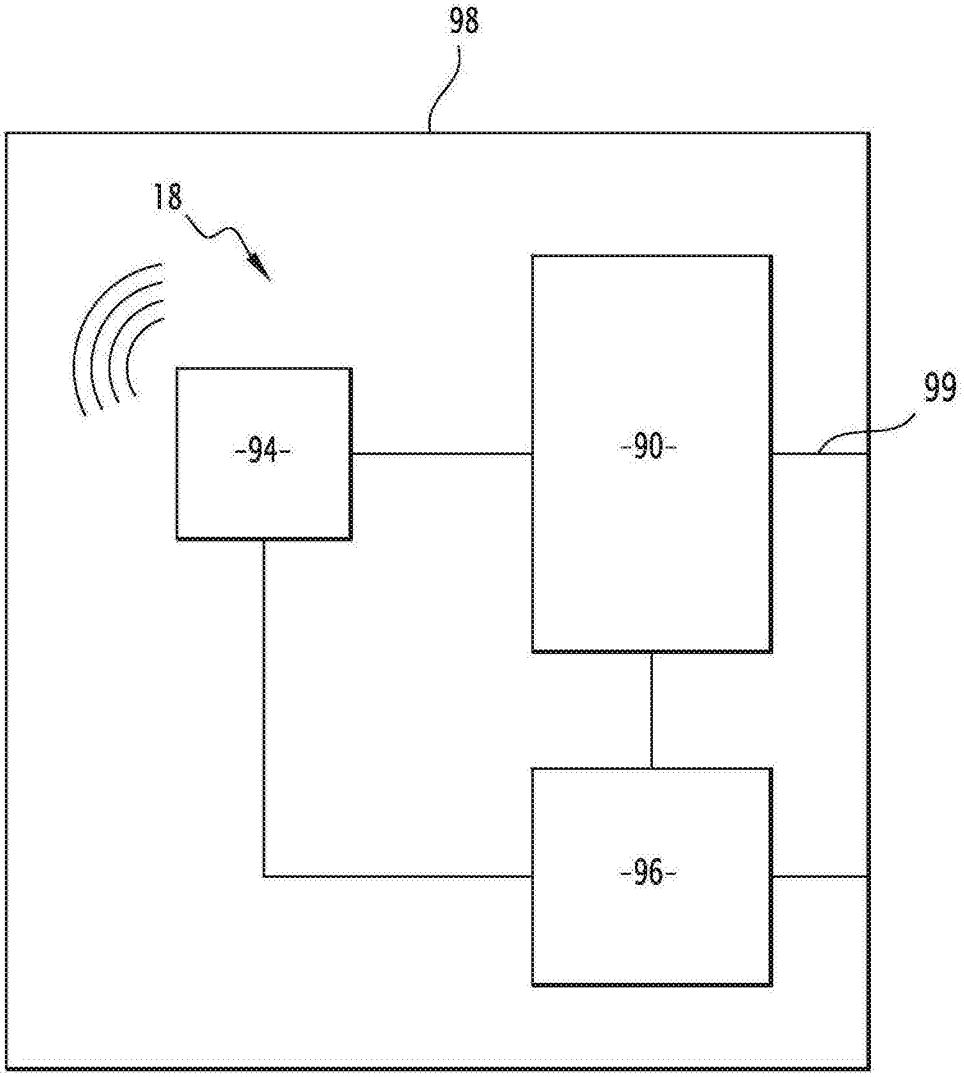


图6