



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104302995 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201380024721. X

F26B 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 06. 18

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

13/572, 978 2012. 08. 13 US

CN 102378889 A, 2012. 03. 14,

WO 2004090446 A1, 2004. 10. 21,

CN 101379356 A, 2009. 03. 04,

CN 1185578 A, 1998. 06. 24,

CN 1332409 A, 2002. 01. 23,

CN 101529189 A, 2009. 09. 09,

CN 102630293 A, 2012. 08. 08,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/046252 2013. 06. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/028119 EN 2014. 02. 20

审查员 刘芳芳

(73) 专利权人 米尔洛克科技公司

地址 美国纽约金斯顿

(72) 发明人 凌伟嘉

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 郝传鑫

(51) Int. Cl.

F26B 5/06(2006. 01)

F26B 5/10(2006. 01)

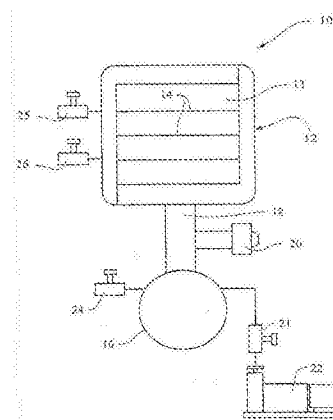
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

在冻干循环的冷冻过程中利用来自冷凝霜的
压差冰晶分布的受控成核的方法

(57) 摘要

一种控制和加强冻干机中产品成核的方法，其中在冻干机的室中将产品维持在预定温度和压力下，并且在冷凝室的内表面上形成预定体积的冷凝霜，冷凝室独立于产品室并且通过蒸汽口连接至产品室。冷凝室具有比产品室的压力更大的预定压力。将蒸汽口打开至产品室形成气体湍流，该气体湍流将冷凝霜分解成冰晶，所述冰晶迅速进入产品室以用于产品室中的均匀分布，从而形成产品在产品室的不同区域中的均匀和迅速的成核。



1. 一种控制和加强冻干机中产品成核的方法,所述方法包括:
在所述冻干机的室中将所述产品维持在预定温度和压力下;
在冷凝室的内表面上形成预定体积的冷凝霜,所述冷凝室独立于所述产品室并且通过蒸汽口连接至所述产品室,所述冷凝室具有比所述产品室的压力更大的预定压力;以及
将所述蒸汽口打开至所述产品室以形成气体湍流,所述气体湍流将所述冷凝霜分解成冰晶,所述冰晶迅速进入所述产品室以用于所述产品室中的均匀分布,从而形成所述产品在所述产品室的不同区域中的均匀和迅速的成核。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述蒸汽口具有位于所述产品室与所述冷凝室之间的隔离阀,以便打开和关闭所述产品室与所述冷凝室之间的蒸汽流。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中,一真空泵连接至所述冷凝室,用于在所述隔离阀打开时选择性地降低所述产品室和所述冷凝室内的压力。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中,当所述蒸汽口打开至所述产品室时,所述产品室内的压力为50托并且所述冷凝室内的压力为大气压。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中,当所述蒸汽口打开至所述产品室时,所述产品的温度为 -5.0°C 并且所述冷凝室的温度为小于 0°C 。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,预定润湿的回填气体被引入到所述冷凝室中以产生所述冷凝霜。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述冷凝室具有释放阀,所述释放阀打开以使得所述润湿的回填气体能够被引入到所述冷凝室中以产生所述冷凝霜。
8. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述回填气体为过滤后的环境大气。
9. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述回填气体为其中添加有湿气的氮气或氩气。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述冷凝器的所述内表面由多个内壁限定。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中,所述内壁为卷的构造,以使所述内表面的尺寸最大。

在冻干循环的冷冻过程中利用来自冷凝霜的压差冰晶分布 的受控成核的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种在冻干循环的冷冻步骤中控制成核的方法,尤其涉及一种在预定成核温度下利用压差冰雾分布以触发冻干装置中所有瓶自发成核的方法。

背景技术

[0002] 控制在冻干过程或冻干法的冷冻阶段中成核的一般随机过程,以减少完成冻干的必要处理时间并提高成品瓶与瓶之间的产品均匀性,是本技术领域的强烈需求。在典型的制药冻干过程中,许多含有相同水溶液的瓶子被放置在架子上,所述架子通常以受控的速率冷却至低温。每个瓶中的水溶液降温至该溶液热力学冻结温度以下,并保持在过冷亚稳态液体状态直到成核发生。

[0003] 各瓶的成核温度在从热力学冻结温度附近到一些显著低于热力学冻结温度的数值(比如低大约 30℃左右)的范围内随机分布。成核温度的分布会引起瓶与瓶之间冰晶结构以及最后冻干产品物理特性的差异。此外,冻干过程的干燥阶段一定要极度的长,以适应自然随机成核现象产生的冰晶的各种尺寸和结构。

[0004] 成核是材料在小区域相变的开始。例如,相变可以是从小区域中形成晶体。通常与溶液的冷冻相关的结晶过程(即从溶液中形成固态晶体)以成核事件开始,接着是晶体生长。

[0005] 冰晶本身可以作为过冷水溶液中结冰的成核剂。在已知的“冰雾”方法中,潮湿的冻干机被注入冷气以产生小冰粒的蒸汽悬浮。所述冰粒被运输至瓶中,并在其接触到流体界面时引起成核。

[0006] 目前所用的“冰雾”方法不能够在受控的时间和温度下控制多个瓶同时成核。换言之,在冷蒸汽引入冻干机时,所有瓶中的成核事件并不是同时地或瞬时地发生。冰晶需要一些时间去进入每个瓶子以引起成核,而传输时间对于处在冻干机中不同位置的瓶子而言很可能是不同的。对于大型工业冻干机,实施冰雾方法要求系统设计做些改变,因为可能需要内部对流设备来协助冰雾在冻干机中更均匀地分布。当冻干机的架子被连续地冷却,第一瓶冻结和最后一瓶冻结之间的时间差会产生瓶与瓶之间的温度差,这会增加冻干产品瓶与瓶之间的不均匀性。

[0007] 已产生这样的需求,即,需要在冻干装置的所有瓶中产生水溶液的更加迅速和均匀的冻结。本发明的方法满足该需求。

发明内容

[0008] 在本发明的新的改进方法中,冰雾不是产品室中通过引入冷气而形成的,例如, -196℃液氮冷冻的气体,利用所述产品室内部的湿度依据现有技术来产生悬浮小冰粒。这些现有的方法都会导致增加成核时间,降低冻干机中不同瓶之间产品的均匀性,以及因所需氮气冷却装置而增大的开销和复杂度。

[0009] 本申请人的在 2012 年 4 月 29 日提交的未决专利申请序列 No. 13/097, 219 中公开的相关发明利用产品室与冷凝室之间的压力差来立即分布冰成核籽晶 (seeding), 以在冻干产品室中触发受控的冰成核。通过将湿气注入到冷凝室中而在冷凝室中产生成核籽晶。通过释放真空并且将湿气注入到进入冷凝器的空气来注入湿气。注入的湿气在冷凝室中冻结成微小的悬浮冰晶 (冰雾)。冷凝压力接近大气压, 而产品室处于减小的压力下。随着室之间的隔离阀的打开, 冷凝器中的成核籽晶在数秒内被注入到产品室中。成核籽晶均匀分布在超冷却产品之间, 从而触发受控的冰成核。

[0010] 已确定的是, 在隔离阀打开过程中, 压力的突然改变在冷凝室中形成强的气体湍流。该湍流能够打掉冷凝表面上的任何松散凝结的霜并且将其分解成较大的冰晶。较大的冰晶从冷凝表面脱离并且混合到快速进入产品室的气流中。冰晶的较大尺寸使得它们能够在产品室中持续更长时间并且使得它们在成核过程中更有效。

[0011] 较大冰晶帮助实现均匀的成核覆盖, 并且极大改进受控成核性能, 尤其是当产品室对气流有限制 (诸如侧板) 时, 或者当蒸汽口位于架子堆之下或之上时。

[0012] 之前, 成气体形式的悬浮冰雾的体积受到冷凝器体积的限制。通过在冷凝表面上添加密集的霜, 冷凝器的物理体积不再构成限制。可容易控制霜的厚度, 以在成核过程中在产品室中实现期望的较大冰晶的密度。冷凝霜方法与任何冷凝表面一起操作。另外, 可减小冷凝室的尺寸, 以增加冷凝器中的气体的速度。

附图说明

[0013] 图 1 为用于执行本发明方法的装置的一个实施例的示意图;

[0014] 图 2 为连接至带有内部冷凝器的冻干机的用于执行本发明方法的装置的第二实施例的示意图; 以及

[0015] 图 3 为连接至带有外部冷凝器的冻干机的用于执行本发明方法的装置的第二实施例的示意图。

具体实施方式

[0016] 如在图 1 中所示, 用于执行本发明方法的装置 10 包括冻干机 12, 该冻干机具有用于支撑待冻干产品的瓶的一个或多个架子 14。冷凝室 16 通过具有隔离阀 20 的蒸汽口 18 连接至冻干机 12, 该隔离阀具有处于冷凝室 16 与冻干机 12 之间的任何合适的结构。优选地, 隔离阀 20 构建成双向密封真空。

[0017] 真空泵 22 通过阀 21 连接至冷凝室 16, 该阀位于它们之间并具有任何合适的结构。冷凝室 16 具有带有任何合适结构的释放阀 24, 并且冻干机 12 具有带有任何合适结构的控制阀 25 和释放阀 26。

[0018] 作为示例性实例, 根据本发明方法的装置 10 的操作如下:

[0019] 1. 将一个或多个架子 14 冷却至足以将产品超冷却的用于在水的冻结点之下成核的预先选择的温度 (例如 -5°C)。

[0020] 2. 保持架子温度, 直到所有的产品探针温度变得非常接近架子温度 (例如相差 0.5°C)。

[0021] 3. 另外保持 10 至 20 分钟, 用于在所有瓶之间更好的温度均匀性。

[0022] 4. 随着隔离阀 20 打开, 打开阀 21, 并且打开真空泵 22 以将冷凝室 16 和冻干机 12 中的产品室 13 的压力抽吸 (pump down) 至低的点 (例如 50 托), 该点仍处于水在产品温度下的蒸汽压之上, 以防止任何气泡形成。

[0023] 5. 关闭产品室 13 与冷凝室 16 之间的隔离阀 20, 并且关闭阀 21。

[0024] 6. 确定冷凝温度已处于其最大的低点, 通常为 -53°C 或 -85°C 。

[0025] 7. 打开释放阀 24, 以使用润湿的回填气体将冷凝室 16 缓慢填充至预定压力, 以在冷凝室 16 的内表面上形成期望厚度的冷凝霜。

[0026] a. 添加至冷凝室 16 的真实气体类型和湿气可依据使用者偏好来改变, 使得存在足够的湿气含量以产生冷凝霜, 并且所述气体类型和湿气为本领域技术人员知识范围内。作为示例性实例, 添加至冷凝室 16 的气体 and 湿气含量可为带有足量添加湿气的氮气或氩气。

[0027] 8. 关闭冷凝室 16 上的释放阀 24。

[0028] 9. 打开产品室 13 (处于低压下) 与冷凝室 16 (处于较高压力下, 其中在其内表面上存在冷凝霜) 之间的隔离阀 20。

[0029] a. 压力的突然改变在冷凝室中形成强的气体湍流, 该气体湍流用于打掉位于冷凝室内表面上的松散凝结的霜并且将其分解成相对大的冰晶, 所述冰晶混合到快速进入产品室的气流中, 以增加产品室中成核过程的效率。冰晶迅速注入产品室 13, 在此它们均匀分布在该室上, 并且进入所有的瓶中。冰晶用作用于冰晶在过冷溶液中生长的成核点。通过均匀的分布, 所有的瓶均在短时间段内成核。所有瓶的成核过程从上而下开始并且在几秒钟内完成。

[0030] 图 2 示出了连接至带有内部冷凝器 104 的冻干机 102 的紧凑型冷凝器 (compact condenser) 100, 该内部冷凝器并非构建成在其中制造冷凝霜并且需要添加额外的籽晶室和相关硬件。冻干机 102 包括产品室 106, 产品室其中具有用于支撑待冻干产品的架子 108。

[0031] 紧凑型冷凝器 100 包括成核籽晶生成室 110, 该成核籽晶生成室具有限定霜冷凝表面的一个或多个冷表面 112。冷表面 112 可为用以在紧凑型冷凝器 100 的成核籽晶生成室 110 中提供大量的霜冷凝表面的卷 (coil)、板、壁或任何合适的形状。湿气注入喷嘴 114 延伸到成核籽晶生成室 110 中并且设置有湿气注入阀 116。具有过滤器 120 的气体供应管线 118 通过真空释放阀 122 连接至成核籽晶生成室 110。紧凑型冷凝器 100 的成核籽晶生成室 110 通过成核阀 124 连接至冻干机 102。

[0032] 在操作中, 进入成核籽晶生成室 110 的气流和湿气在同心壁 112 的表面上产生冷凝霜。由于紧凑型冷凝器 100 中的压力大于冻干机 102 中的压力, 因此当成核阀 124 打开时, 在成核籽晶生成室 110 中形成强的气体湍流, 以移除其中壁 112 的内表面上的松散凝结的霜, 并且将其分解成冰晶, 所述冰晶混合到快速进入产品室 106 中的气流中, 以增加产品室中的成核过程的效率。

[0033] 图 3 示出了连接至具有外部冷凝器 204 的冻干机 202 的紧凑型冷凝器 200。紧凑型冷凝器 200 的结构和操作与图 2 中示出的紧凑型冷凝器 100 的相同。

[0034] 通过将冷凝霜的外部可控的预先形成与突然压力差分布的方法结合, 该成核的方法是独特的。这由于大的冰晶而导致迅速的成核事件 (需要几秒钟而非几分钟), 无论其用于多大尺寸的系统上。这给予使用者成核的时间和温度的精确控制并且具有以下额外的优

点：

- [0035] 1. 外部冷凝室中的冷凝霜的预先形成是可控的,以允许容易控制冰晶的形成。
- [0036] 2. 压差比也是可以受到控制的,以在几秒钟内优化冰晶在所有瓶上的均匀分布。
- [0037] 3. 在真实成核之前不存在产品的局部或批量温度改变,允许成核温度的精确控制。
- [0038] 4. 产品室将维持负压,即使在引入冰晶之后。不存在形成正压的危险。
- [0039] 5. 本发明可在无需对系统做任何改变的情况下用于带有外部冷凝器和隔离阀的任何尺寸的冻干机。其他方法需要显著的改性或成本。
- [0040] 6. 该方法可保证用于药物生产环境应用的密封无菌操作模式。
- [0041] 7. 用于冻干应用的均匀成核方法的优点在于所有瓶上的均匀的晶体结构和大的对准的晶体,从而实现简化的初级干燥过程。
- [0042] 8. 冷凝室内表面上的冷凝霜的形成使得能够使用带有高冷凝表面积 of 的较小冷凝室并且添加至任何冻干机。冷凝霜相比于悬浮的冰雾而言占据更少的体积。
- [0043] 9. 相比于必须恰好在触发成核之前生成的气体形式的悬浮冰雾,冷凝霜更稳定并且可储存更长的时间并且在需要时使用。
- [0044] 10. 可精心控制霜形成环境以生成松散凝结的霜,所述霜在使用高冷凝室压力(例如 500 托),高体积低速度气流和较温暖冷凝表面温度(例如低于 0℃)的压力释放过程中通过气体湍流而分解成冰晶。
- [0045] 11. 来自冷凝霜的较大冰晶更为密集,并且在引入到产品室以促进成核过程的过程中比气体形式的冰雾保持冻结的时间更长。
- [0046] 12. 可向系统添加更为紧凑的冷凝器,所述系统不具有外部冷凝器或者现有的冷凝器不能实现冷凝霜的构建,或者现有的冷凝器不能实现无菌。
- [0047] 通过前述说明,应当容易理解,本发明新颖的方法在冻干机中在处于产品室外部的冷凝室中产生冷凝霜,并且然后由于空气湍流而将冰晶引入产品室中,产品室处于比冷凝室的压力低得多的压力下。该方法在冻干机的不同瓶中产生迅速和均匀的产品成核。
- [0048] 尽管本发明已经通过目前认为最实用和最优选的实施例进行了描述,应当理解,本发明不应局限于已公开的实施例,相反,它旨在涵盖包含在权利要求精神和范围内的各种修改和等同布置。

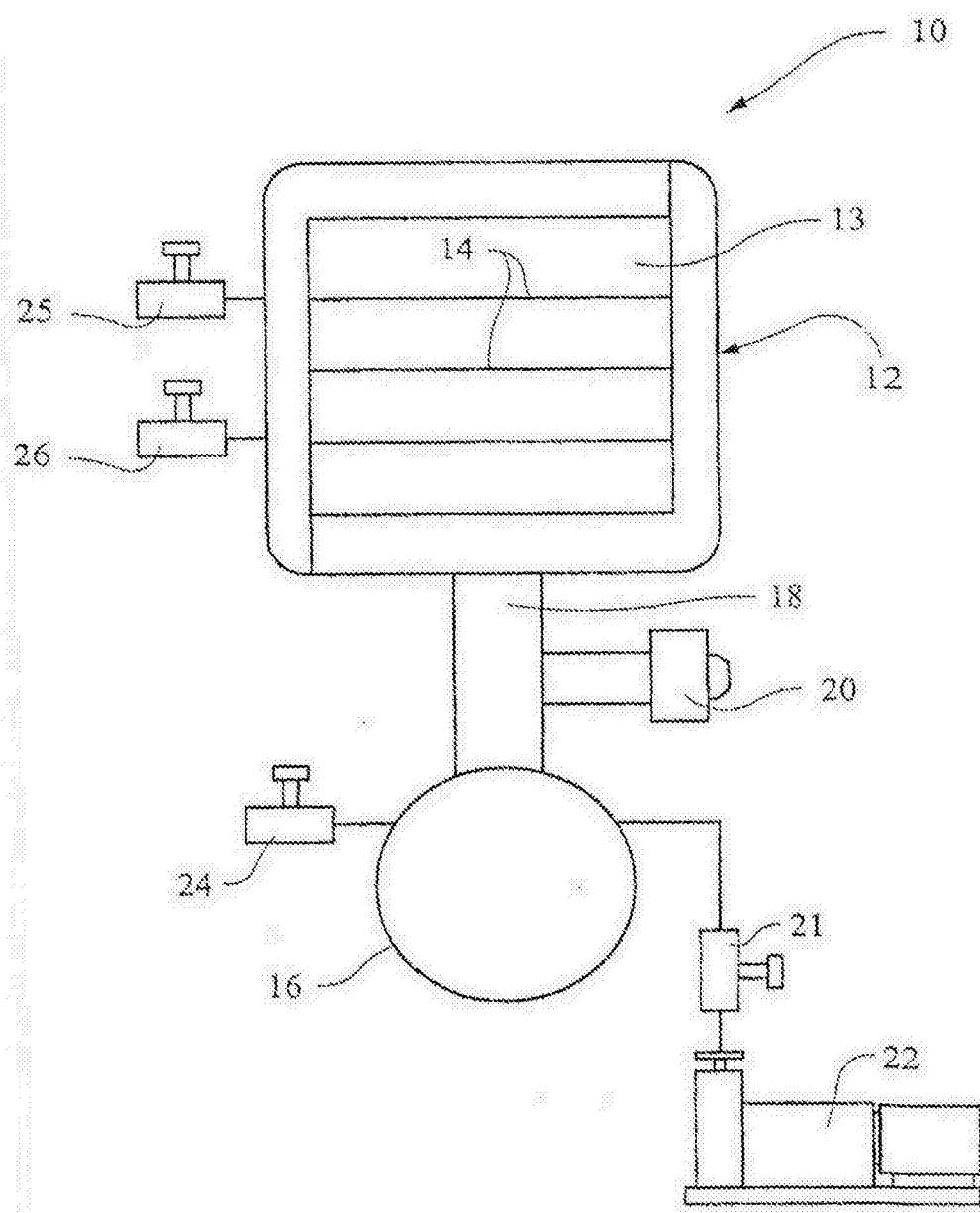


图 1

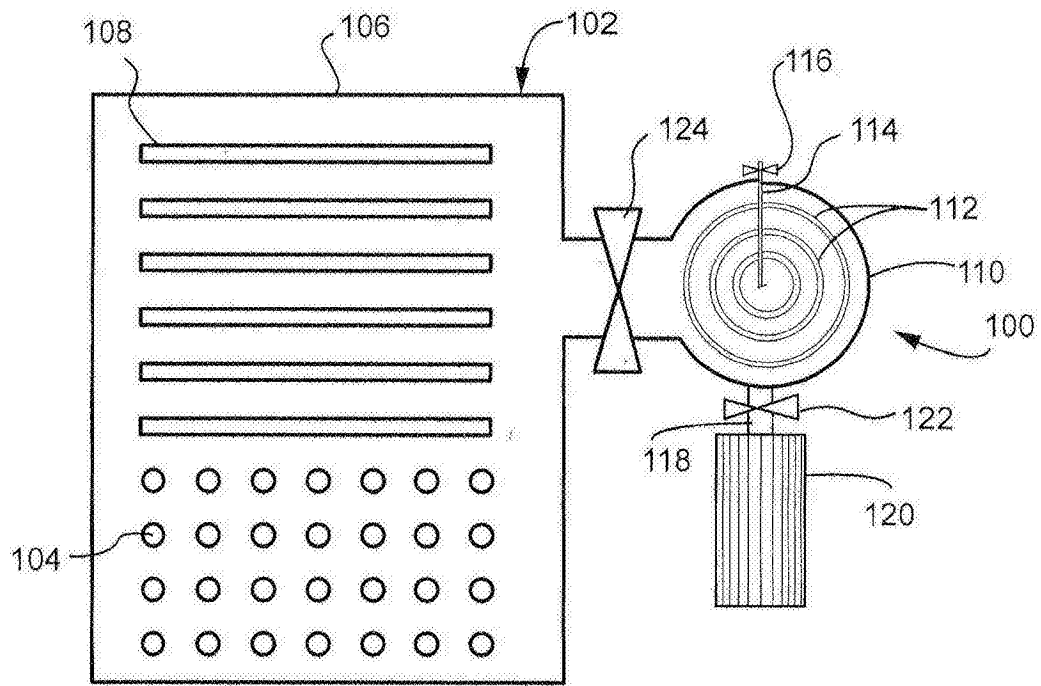


图 2

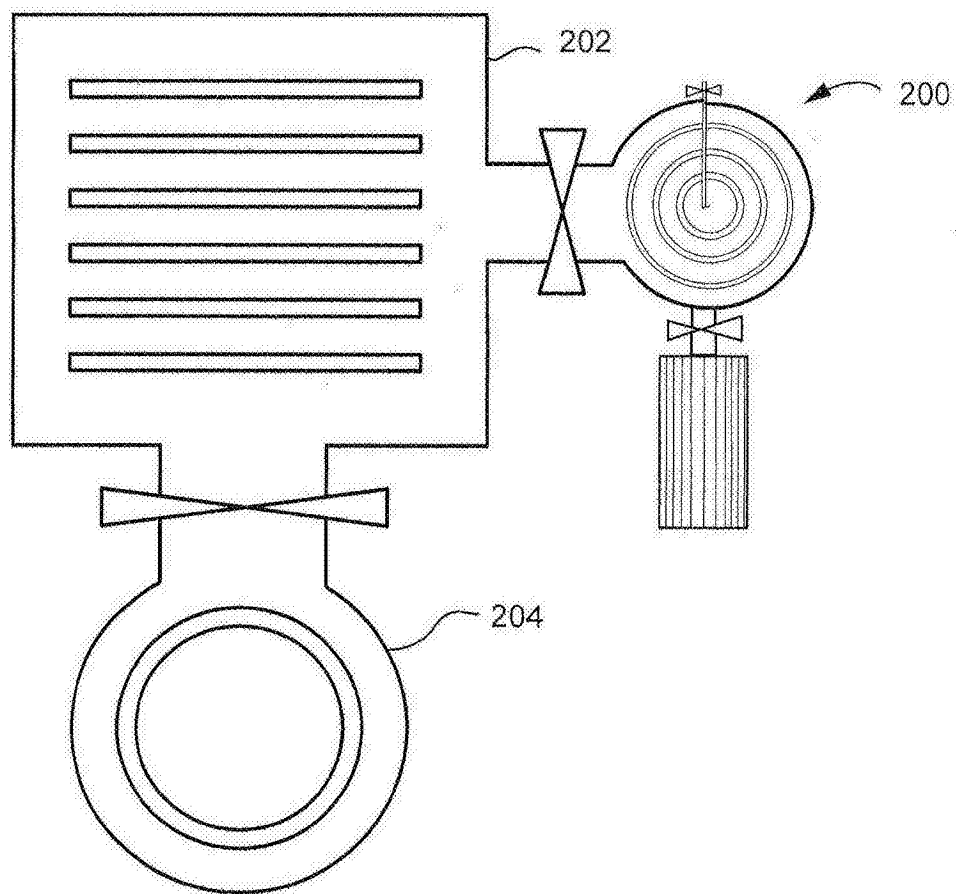


图 3