

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG
(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
14. Juli 2016 (14.07.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2016/110521 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
F26B 5/06 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/050163
- (22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2016 (07.01.2016)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2015 100 126.8
7. Januar 2015 (07.01.2015) DE
10 2015 106 791.9
30. April 2015 (30.04.2015) DE
- (72) Erfinder; und
(71) Anmelder : SÜVERKRÜP, Richard [DE/DE];
Domhofstraße 24, 53332 Bornheim (DE).
- (74) Anwalt: WAGNER ALBINGER & PARTNER
PATENTANWÄLTE MBB; Siegfried-Leopold-Straße
27, 53225 Bonn (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,

BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

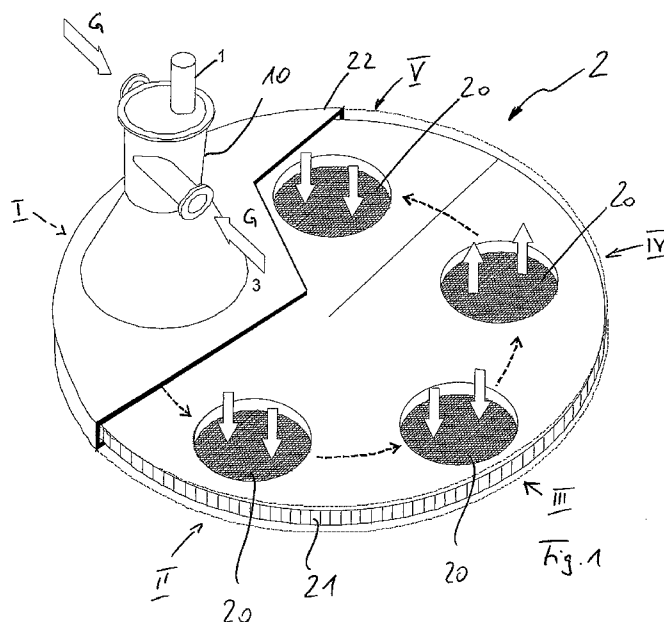
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR THE CONTINUOUS SUBLIMATION DRYING OF FROZEN DROPS AND MICRODROPS IN A CLOSED GAS CIRCULATION

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN SUBLIMATIONSTROCKNUNG GEFRORENER TROPFEN UND MIKROTROPFEN IN EINEM GESCHLOSSENEN GASKREISLAUF



(57) Abstract: The invention relates to a device for producing freeze-dried spherical particles from frozen drops (3), comprising a freezing tube (10), into which a cooled freezing gas (G) can be admitted, and comprising an injector (1), which is arranged at the upper end of the freezing tube (10) and is intended for injecting the liquid solution dropwise into the freezing tube (10), and comprising a screening device (2), which is arranged underneath the freezing tube and by means of which the frozen drops (3) emerging from the freezing tube (10) are collected, wherein the screening device (2) comprises a number of collecting screens (20), which can be moved in a housing (22) at timed intervals between a number of working stations (I, II, III, IV, V), wherein one working station (1) is arranged as a collecting station underneath the freezing tube (10). A corresponding method is also provided.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung gefriergetrockneter
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2016/110521 A1



kugelförmiger Partikel aus gefrorenen Tropfen (3), umfassend ein mit einem gekühlten Einfriergas (G) beaufschlagbares Einfrierrohr (10) sowie einen am oberen Ende des Einfrierrohres (10) angeordneten Injektor (1) zum Tropfenweisen Injizieren der flüssigen Lösung in das Einfrierrohr (10) sowie eine unterhalb des Einfrierrohres angeordnete Siebeinrichtung (2), mittels derer die aus dem Einfrierrohr (10) austretenden gefrorenen Tropfen (3) gesammelt werden, wobei die Siebeinrichtung (2) mehrere Auffangsiebe (20) umfasst, die in einem Gehäuse (22) taktweise zwischen mehreren Arbeitsstationen (I, II, III, IV, V) verfahrbar sind, wobei eine Arbeitsstation (I) als Auffangstation unterhalb des Einfrierrohres (10) angeordnet ist. Es wird auch ein entsprechendes Verfahren angegeben.

Vorrichtung und Verfahren zur kontinuierlichen Sublimationstrocknung gefrorener Tropfen und Mikrotropfen in einem geschlossenen Gaskreislauf

10

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung gefriergetrockneter Tropfen aus einer flüssigen Lösung, umfassend ein mit einem gekühlten Einfriergas beaufschlagbares Einfrierrohr sowie einen am oberen Ende des Einfrierrohres angeordneten Injektor zum tropfenweisen Injizieren der flüssigen Lösung in das Einfrierrohr sowie eine unterhalb des Einfrierrohrs angeordnete Siebeinrichtung, mittels derer die aus dem Einfrierrohr austretenden gefrorenen Tropfen gesammelt werden sowie ein entsprechendes Verfahren.

20

Gefriergetrocknete bzw. lyophilisierte Pulver aus kugelförmigen Partikeln vereinigen einige für die Formulierung von Arzneimitteln wichtige Eigenschaften:

25

30

- Sie sind relativ gut lagerfähig und als Träger für Nano- und Mikropartikel geeignet.
- Wegen des schonenden Herstellungsprozesses eignen sie sich zur Verarbeitung von thermolabilen und hydrolyse-empfindlichen Inhaltsstoffen.
- Bei Zuschlag geeigneter matrixbildender Hilfsstoffe können sie die Lösungsgeschwindigkeit von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen verbessern.
- Auch bei niedriger Dichte können sie wegen ihres guten Fließverhaltens genau dosiert und leicht weiterverarbeitet werden.

- 2 -

- In Form von Partikeln einheitlicher Größe mit aerodynamischen Durchmessern zwischen 1 und 5 µm werden sie in der Lunge deponiert und können zur lokalen oder systemischen Applikation von pharmakologischen Wirkstoffen eingesetzt werden.
- 5 - Sie sind als Träger von Impfstoffen für die nasale und ballistische intradermale Gabe geeignet.
- Als reizfreie Augenarzneimittel enthalten sie keine Konservierungsmittel, lösen sich rasch in der Tränenflüssigkeit auf, sind einfach und sicher anzuwenden und reduzieren das Risiko von Nebenwirkungen durch
10 systemische Resorption.

Bisher sind keine Verfahren für die industrielle Produktion von gefriergetrockneten Pulvern bekannt geworden, verwandt ist lediglich eine Methode zur dynamischen Gefriertrocknung von Granulaten, wozu auf die US
15 2014/0245629 verwiesen wird.

Die Erfindung ist insbesondere geeignet zur Herstellung gefrorener Pulver, wie sie beispielsweise gemäß der US 7,007,406 durch Versprühen einer Lösung mit Hilfe einer Zweistoffdüse erhalten werden. Andere Methoden zur Herstellung
20 von Tropfen, die nach dem Einfrieren durch Sublimation getrocknet werden können, beruhen beispielsweise auf der piezoelektrischen Vernebelung von Flüssigkeiten (C. Rochelle und G. Lee (2007): Dextran or hydroxyethyl starch in spray-freeze dried trehalose/mannitol microparticles intended as ballistic
particulate carriers for proteins, J.Pharm Sci. 96, 2296-2309).

25

Die mit den bislang bekannten Vorrichtungen und Verfahren im Labormaßstab erzielbaren Herstellungsmengen und –geschwindigkeiten sind allenfalls für wissenschaftliche Untersuchungen brauchbar, lassen jedoch keine wirtschaftlich sinnvolle und zuverlässige Produktion erwarten, da die
30 Synchronisation der schnellen Sprüh- und Einfriervorgänge mit der langsameren Trocknung bislang nicht gelöst ist und da bei den bisher verwendeten offenen Apparaten die Kontamination durch Fremdstoffe oder

- 3 -

Mikroorganismen nicht mit hinreichenden Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung und ein Verfahren mit
5 deutlich verbesserter Herstellungsqualität und –effizienz vorzuschlagen.

Genauer gesagt verfolgt die Erfindung folgende Ziele:

- 10 - Senkung der Produktionskosten durch Verbesserung der Energieeffizienz und quasi-kontinuierliche Produktion mit verkürzten Durchlaufzeiten.
- Erhöhung der mikrobiologischen Sicherheit durch Verzicht auf die Trocknung im Vakuum und Produktion in einem geschlossenen System,
- Verbesserung der Steuerbarkeit und Kontrolle aller Produktionsschritte
15 und Senkung des Risikos der Produktion von mangelhaften Chargen,
- Erhöhung der Homogenität der Produkte,
- Anpassung der Herstellung an die Nachfrage durch Produktion eines lagerfähigen sterilen Pulvers, das dem Bedarf entsprechend in Abgabegefäße dosiert wird und
- 20 - Verringerung der Investitionskosten durch Vereinfachung und Verkleinerung der Vorrichtung.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Ausgestaltung einer Vorrichtung gemäß den Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst. Ein Verfahren zur
25 Lösung der gestellten Aufgabe ist Gegenstand des Patentanspruches 11.

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

30 Die Erfindung schlägt vor, dass die Siebeinrichtung mehrere Auffangsiebe umfasst, die in einem Gehäuse taktweise zwischen mehreren Arbeitsstationen verfahrbar sind, wobei eine Arbeitsstation als Auffangstation unterhalb des Einfrierrohres angeordnet ist.

- 4 -

Somit ist es möglich, rationell und exakt steuerbar ein in der Arbeitsstation befindliches Auffangsieb mit gefrorenen Tropfen zu befüllen, während die weiteren Auffangsiebe und die eventuell darauf bereits gesammelten Tropfen in
5 weiteren Arbeitsstationen in nachfolgend noch beschriebener Weise getrocknet bzw. aus dem System ausgeschleust werden. Sobald eine vorbestimmbare Menge an Tropfen in der Auffangstation aufgenommen worden ist, werden alle Auffangsiebe um einen Arbeitstakt zur nächstfolgenden Arbeitsstation weiterbefördert, so dass ein quasi-kontinuierlicher Betrieb ermöglicht wird, mit
10 dem gefriergetrocknete kugelförmige Partikel erhalten werden.

Nach einem Vorschlag der Erfindung sind die Auffangsiebe in einer drehbar im Gehäuse gelagerten Rotorscheibe aufgenommen und die Rotorscheibe ist taktweise zwischen den Arbeitsstationen drehbar. Weiterhin können die
15 Arbeitsstationen gleiche Abstände voneinander aufweisen. Somit erfolgt ein taktweises Überführen der Auffangsiebe von einer Arbeitsstation zur nächsten durch taktweise Drehung der Rotorscheibe um einen festen Winkelbetrag, der mit dem Abstand der einzelnen Arbeitsstationen voneinander korreliert.

20 Nach einem weiteren Vorschlag der Erfindung ist vorgesehen, dass der Auffangstation nachgeordnet mindestens eine Trocknungsstation und eine Entladestation als weitere Arbeitsstationen vorgesehen sind und alle Arbeitsstationen Einström- und Ausströmöffnungen für einen Gasstrom durch das Gehäuse und das in der Arbeitsstation befindliche Auffangsieb aufweisen.

25 Darüber hinaus ist vorgesehen, dass die mindestens eine, vorzugsweise alle Trocknungsstation von einem Trockengasstrom durchströmbar ist bzw. sind, um eine Sublimationstrocknung der auf dem Auffangsieb gesammelten gefrorenen Tropfen durchzuführen.

30 Weiterhin kann vorgesehen sein, beispielsweise zwei Trocknungsstationen als aufeinanderfolgende Arbeitsstationen vorzusehen, die von zwei unterschiedlich temperierbaren Trockengasströmen durchströmbar sind. Somit ist es möglich,

- 5 -

in einer ersten, unmittelbar auf die Auffangstation folgenden Arbeitsstation, der ersten Trocknungsstation, eine Sublimationstrocknung der gefrorenen Tropfen mittels eines ersten Trockengasstromes als Primärtrocknung durchzuführen und in der nachfolgenden Arbeitsstation, der zweiten Trocknungsstation, eine
5 weitere Trocknung durch Verdampfen des gebundenen adsorbierten Wassers in den Tropfen mittels eines zweiten Trockengasstromes als Sekundärtrocknung durchzuführen.

Nach einem weiteren Vorschlag der Erfindung ist im Anschluss an die
10 mindestens eine Trocknungsstation eine weitere Arbeitsstation in Form einer Entladestation vorgesehen, innerhalb welcher die zuvor gesammelten und getrockneten Tropfen mittels eines Entladegasstromes, der entgegen der Richtung der Schwerkraft durch die Entladestation strömt, von dem Auffangsieb abgeführt werden und anschließend z.B. in einem geeigneten
15 Feststoffabscheider aus dem Entladegasstrom abgeschieden und der Weiterverarbeitung oder Verpackung zugeführt werden. Der Feststoffabscheider kann beispielsweise von einem Zyklonabscheider gebildet sein.

20 Schließlich kann als letzte Arbeitsstation, d.h. der erneuten Rückführung auf die Auffangstation vorgelagert noch eine Abkühlstation vorgesehen sein, in welcher ein Abkühlgas strömt. In dieser Station kann das zuvor von getrockneten Tropfen entleerte Auffangsieb erneut auf eine geeignete Temperatur vorgekühlt werden, bevor es im nächsten Arbeitstakt erneut in die Auffangstation gelangt
25 und der Prozess von neuem beginnt.

Es ist offensichtlich, dass durch Anordnung einer der Anzahl an Arbeitsstationen entsprechenden Anzahl von Auffangsieben ein quasi-
kontinuierlicher Prozess ermöglicht wird, in welchem die im ersten Arbeitstakt
30 gesammelten Tropfen getrocknet und abgeführt werden, das Auffangsieb erneut vorgekühlt und anschließend erneut zum Sammeln gefrorener Tropfen verwendet wird.

- 6 -

Sämtliche Arbeitsstationen können innerhalb eines sterilisierbaren geschlossenen Gehäuses angeordnet werden, in dem das sterile Prozessgas mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten Druck in einem Kreislauf zirkuliert, so dass aus sterilen Lösungen gefriergetrocknete Pulver produziert werden können, die den Anforderungen der Arzneibücher an Feststoffe zur Herstellung von Parenteralia entsprechen.

Des Weiteren schlägt die Erfindung vor, zumindest das Einfriergas, die Trockengasströme und den Entladegasstrom in einem gemeinsamen Kreislauf zu führen und jeweils Teilgasströme des gesamten Gasstromes für den jeweiligen Einsatzzweck zu verwenden und zu konditionieren.

Weitere Einzelheiten der Erfindung werden nachfolgend anhand der ein Ausführungsbeispiel darstellenden Zeichnung erläutert. Es zeigen:

Figur 1: Im Teilschnitt eine Ausführungsform der Erfindung

Figur 2: Die Erfindung gemäß Figur 1 in weiteren Einzelheiten in einer horizontalen Abwicklung.

Aus den Figuren ist eine Vorrichtung zur Erzeugung gefriergetrockneter Tropfen ersichtlich, die in Ihren wesentlichen Bauteilen einen Injektor 1 mit einem unterhalb anschließenden Einfrierrohr 10 umfasst, aus welchem Tropfen 3 einer Lösung in das Einfrierrohr 10 injiziert werden. Innerhalb des Einfrierrohres 10 kommen diese Tropfen mit einem bei 12 und 13 zugeführten gekühlten Gasstrom eines Einfriergases (G) in Kontakt, so dass die Tropfen 3 an der Unterseite des Einfrierrohres 10 als gefrorene Tropfen austreten.

Die aus dem Einfrierrohr 10 der Gasströmung und der Schwerkraft folgend austretenden Tropfen 3 werden mittels einer nachfolgend im Detail erläuterten Siebeinrichtung 2 gesammelt, getrocknet und anschließend aus dem Kreislauf ausgeschleust.

- 7 -

Innerhalb der Siebeinrichtung 2 sind mehrere gleichartige Auffangsiebe 20 in einer Rotorscheibe 21 im gleichen Abstand vom Zentrum und mit gleichen Winkelabständen angeordnet, wie insbesondere aus der Figur 1 ersichtlich. Diese Rotorscheibe 21 ist mittels eines nicht näher dargestellten Antriebes
5 drehbar in einem Gehäuse 22 angeordnet und wird taktweise in gleich großen Winkelschritten in einer Drehrichtung bewegt. Um das Eindringen von Kontaminanten auch dann zu verhindern, wenn Undichtigkeiten auftreten, wird im Gehäuse 22 und dem angeschlossenen, nachfolgend noch erläuterten Kreislauf des Prozessgases ein Überdruck gegenüber der Umgebung
10 aufrechterhalten.

Jeder der eingezeichneten Positionen der hier fünf Auffangsiebe ist eine Arbeitsstation I, II, III, IV, und V zugeordnet, welche durch taktweises Drehen der Rotorscheibe 21 von jedem Auffangsieb 20 aufeinanderfolgend und quasi-
15 kontinuierlich durchlaufen wird.

In der ersten, auch als Auffangstation bezeichneten Arbeitsstation I wird das entsprechende Auffangsieb 20 unterhalb des Einfrierrohres 10 positioniert, so dass das Einfriergas G aus dem Einfrierrohr 10 wie mit Pfeilen dargestellt durch
20 das Auffangsieb 20 strömt und die mitgeführten gefrorenen Tropfen 3 auf dem Auffangsieb 20 gesammelt werden.

Bei dem Auffangsieb 20 kann es sich beispielsweise um ein ggf. vorgekühltes Metallsieb handeln, das geerdet ist, um gegebenenfalls elektrostatische Ladung
25 abzuleiten.

Zeit- oder mengengesteuert wird sodann die Rotorscheibe 21 um einen Winkelschritt gedreht, wenn auf dem Auffangsieb 20 in der Auffangstation I eine definierte Schicht der gefrorenen Tropfen 3 gesammelt worden ist. Das zuvor
30 in der Auffangstation I positionierte Auffangsieb erreicht dabei die nächstfolgende Arbeitsstation II.

- 8 -

In dieser auch als erste Trocknungsstation bezeichneten Arbeitsstation II der Rotorscheibe 21 wird der auf dem Auffangsieb 20 gesammelte Anteil gefrorener Tropfen 3 in einem Kaltgasstrom primärgetrocknet, dessen Temperatur höher ist als die des Einfriergases, aber unter dem Schmelzpunkt bzw. der

- 5 Glasübergangstemperatur der Tropfen 3 bleibt. Dadurch erhöhen sich der Dampfdruck des Lösemittels und die Geschwindigkeit des Trocknungsvorgangs ohne dass die Qualität des Produkts beeinträchtigt wird. Der Kaltgasstrom in der Arbeitsstation II wird auch als erster Trockengasstrom bezeichnet.
- 10 Sobald das freie Wasser durch Sublimation entfernt ist wird die Rotorscheibe 21 erneut um einen entsprechenden Winkelbetrag gedreht, so dass das Auffangsieb 20 mit den in der Arbeitsstation II getrockneten Tropfen 3 die Arbeitsstation III erreicht. In dieser auch als zweite Trocknungsstation bezeichneten Arbeitsstation III wird mittels eines durch diese Arbeitsstation
- 15 geleiteten zweiten Trockengasstromes das gebundene und adsorbierte Wasser aus den Tropfen 3 bei erhöhter Temperatur in der Sekundärtrocknungsphase verdampft.

- In beiden Trocknungsphasen innerhalb der Arbeitsstationen II und III werden
- 20 die Partikel durch die abwärts gerichtete jeweilige Trockengasströmung auf dem Sieb fixiert.

- Die Oberflächentemperatur und der Wassergehalt des Trockenguts werden im Bereich der Arbeitsstationen II und III durch Analyse des Infrarot-Remissions-
- 25 und/oder Transmissionsspektrums verfolgt und als Führungsgrößen zur Regelung der Temperaturen und der Volumenströme der jeweiligen Trockengase verwendet.

- Optional kann ein Teil der Sublimationsenergie dem Trockengut auch durch
- 30 Infrarot- oder Mikrowellenstrahlung zugeführt werden. Der Einbau entsprechender Strahlungsquellen ist erfindungsgemäß im Gehäuse 22 oberhalb der Auffangsiebe 20 in den Arbeitsstationen II und III vorgesehen.

- 9 -

Wesentliche Eigenschaften des getrockneten Pulvers sind seine niedrige Dichte und die wegen der Kugelform der Teilchen geringe interpartikuläre Kohäsion. Dadurch wird das Pulver vor allem bei niedrigem Feststoffgehalt leicht von Gasströmungen aufgenommen. In der auf die Arbeitsstation III folgenden

5 Arbeitsstation IV, die auch als Entladestation bezeichnet wird, werden die getrockneten Tropfen 3 durch eine aufsteigende, d.h entgegengesetzt zu den Trockengasströmen gerichtete Gasströmung eines Entladegasstromes vom Auffangsieb 20 abgeführt und aus dem Gehäuse 22 entfernt und vorzugsweise in einem Zyklonabscheider 4 gesammelt sowie vorzugsweise unter aseptischen

10 Bedingungen in vorsterilisierte Behältnisse 5 überführt, siehe Figur 2).

Im letzten Takt des Zyklus wird das nun leere Auffangsieb in eine Arbeitsstation V gefördert, die auch als Abkühlstation bezeichnet wird. In dieser Arbeitsstation V wird das entleerte Auffangsieb 20 mittels eines durchströmenden

15 Abkühlgases wieder auf das Temperaturniveau abgekühlt, das zum erneuten Sammeln von gefrorenen Tropfen in der Arbeitsstation I erforderlich ist.

Die vorangehend erläuterten Arbeitsstationen I bis V werden somit sukzessive von allen Auffangsieben 20 taktweise durchlaufen, so dass ein quasi-

20 kontinuierlicher Prozess gegeben ist.

Wenn es für eine effiziente Prozessführung erforderlich ist, kann die Trocknung in den Arbeitsschritten II und III auch auf mehrere weitere Arbeitstakte verteilt werden, die gegebenenfalls auch bei unterschiedlichen Temperaturen

25 durchgeführt werden.

Die vorangehend erläuterte Herstellung gefriergetrockneter Tropfen bzw. Partikel erfolgt in einem nahezu vollständig geschlossenen System, in das Energie und die trocknende Lösung kontinuierlich eingespeist und aus dem das

30 getrocknete Produkt und das davon abgetrennte Lösemittel taktweise ausgeschleust werden. Eine bevorzugte Variante des Prozessgaskreislaufs zeigt das Schema in Figur 2. Für diese topologisch vereinfachte Darstellung

- 10 -

wurde der Siebrotor entlang des in Figur 1 eingezeichneten Radius aufgeschnitten und gestreckt.

Das von den Arbeitsstationen I bis III abströmende und mit verdampftem
5 Lösemittel beladene Prozessgas wird gesammelt und in einem Kondensator 60 auf das zum Einfrieren der Tropfen 3 erforderliche Temperaturniveau abgekühlt. Dabei wird das Lösemittel an den Kühlflächen des Kondensators 60 ausgefroren. Für einen kontinuierlichen Betrieb ist erfindungsgemäß mindestens ein weiterer Kondensator 61 vorgesehen, der abgetaut wird,
10 während im anderen Kondensator 60 das verdampfte Lösemittel aus dem Prozessgas abgeschieden wird. Die Kondensatoren 60, 61 werden abwechselnd im Kühl- und Abtaumodus betrieben. Der Abfluss des verflüssigten Kondensats wird durch einen Gasstrom unterstützt, der gleichzeitig das Eindringen von Kontaminanten in das Kreislaufsystem verhindert.

15 Der Kreislauf des Prozessgases wird durch einen Kompressor 7 aufrechterhalten. Zwei Teilströme auf dem Temperaturniveau des Kondensatoraustritts werden zum Einfrieren des Tropfenstrahls im Einfrierrohr 10 und zum Vorkühlen eines entleerten Auffangsiebes 20 in der Arbeitsstation
20 V verwendet, auf dem im jeweils folgenden Arbeitstakt die gefrorenen Tropfen 3 aufgefangen werden. Ein dritter Teilstrom wird auf das für die Primärtrocknung benötigte Temperaturniveau aufgeheizt. Davon wird aber nur ein Anteil für die Primärtrocknung verwendet und der Arbeitsstation II zugeführt, während die Temperatur des Reststroms für die Sekundärtrocknung weiter erhöht wird.
25 Dieser restliche Teilstrom wird der Arbeitsstation III zugeführt.

In einem zweiten Kreislauf mit konstanter Gastemperatur werden die getrockneten Tropfen 3 in der Arbeitsstation IV durch eine aufsteigende Strömung vom Auffangsieb 20 entfernt, vom Gas abgetrennt und aus dem
30 System ausgetragen.

- 11 -

Beim Ablassen des abgetauten Kondensats aus den Kondensatoren 60, 61 wird jeweils eine kleine Menge des Prozessgases aus dem System entfernt, die periodisch über das Ventil 8 nachgefüllt wird.

- 5 Durch Überwachung des Überdrucks in beiden Kreisläufen können Undichtigkeiten erkannt und beseitigt werden, ohne dass die Produktqualität beeinträchtigt wird.

Gegenüber anderen geschlossenen Sprühgefriertrocknungssystemen bieten
10 die vorangehend dargestellte Vorrichtung und das Verfahren wesentliche Vorteile, die wie folgt zusammengefasst werden können:

1. Sammeln gefrorener Tropfen bzw. Mikrotropfen auf einem Sieb in einem Rotor, der sich in einem geschlossenen Gehäuse befindet.
- 15 2. Mehrstufige atmosphärische Trocknung in absteigender Gasströmung auf dem Sieb bei verschiedenen Temperaturen.
3. Ableitung der elektrostatischen Aufladung des gefrorenen Pulvers durch Erdung des Siebes
4. Überwachung des Trocknungsverlaufs durch Verfolgung der
20 Oberflächentemperatur und des Wassergehalts durch Analyse des Infrarot-Reflexions- bzw. Transmissionsspektrums.
5. ggf. Abkühlung bzw. Vorkühlung des Auffangsiebes
6. Austragen des trockenen pulverförmigen Lyophilisats durch eine aufsteigende Gasströmung.
- 25 7. Trocknung in einem geschlossenen System unter schwachem Überdruck.

Kontinuierlicher Betrieb mit automatischer Erfassung und Regelung der Prozessvariablen.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur Herstellung gefriergetrockneter Tropfen (3) aus einer
5 flüssigen Lösung, umfassend ein mit einem gekühlten Einfriergas (G)
beaufschlagbares Einfrierrohr (10) sowie einen am oberen Ende des
Einfrierrohres (10) angeordneten Injektor (1) zum tropfenweisen Injizieren
der flüssigen Lösung in das Einfrierrohr (10) sowie eine unterhalb des
Einfrierrohres angeordnete Siebeinrichtung (2), mittels derer die aus dem
10 Einfrierrohr (10) austretenden gefrorenen Tropfen (3) gesammelt werden,
dadurch gekennzeichnet, dass die Siebeinrichtung (2) mehrere
Auffangsiebe (20) umfasst, die in einem Gehäuse (22) taktweise zwischen
mehreren Arbeitsstationen (I, II, III, IV, V) verfahrbar sind, wobei eine
Arbeitsstation (I) als Auffangstation unterhalb des Einfrierrohres (10)
15 angeordnet ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die
Auffangsiebe (20) in einer drehbar im Gehäuse (22) gelagerten
Rotorscheibe (21) aufgenommen sind und die Rotorscheibe (21) taktweise
20 zwischen den Arbeitsstationen (I, II, III, IV, V) drehbar ist.
3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch**
gekennzeichnet, dass die Arbeitsstationen (I, II, III, IV, V) gleiche
Abstände voneinander aufweisen.
25
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch**
gekennzeichnet, dass der Auffangstation nachgeordnet mindestens eine
Trocknungsstation und eine Entladestation als weitere Arbeitsstationen (II,
III, IV) vorgesehen sind.
30
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die
mindestens eine Trocknungsstation von einem Trockengasstrom
durchströmbar ist.

- 13 -

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass zwei Trocknungsstationen aufeinanderfolgend vorgesehen sind, die von zwei unterschiedlich temperierbaren
5 Trockengasströmen durchströmbar sind.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Entladestation der mindestens einen Trocknungsstation nachfolgend angeordnet ist und von einem
10 Entladegasstrom durchströmbar ist, mittels dessen die auf dem Auffangsieb gesammelten getrockneten Tropfen (3) vom Auffangsieb (20) abführbar sind.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein
15 Feststoffabscheider (4) für den Entladegasstrom vorgesehen ist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Auffangstation vorgelagert eine Abkühlstation für das Auffangsieb (20) als weitere Arbeitsstation (V) vorgesehen ist, die
20 von einem Abkühlgas durchströmbar ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein gemeinsamer Gaskreislauf für mehrere
25 Arbeitsstationen (I, II, III, IV) vorgesehen ist.
11. Verfahren zur Herstellung gefriergetrockneter Tropfen (3) aus einer flüssigen Lösung, bei welchem die Lösung in Form von Tropfen (3) in ein
30 von einem gekühlten Einfriergas (G) durchströmtes Einfrierrohr (10) vertikal nach unten gerichtet injiziert wird, die Tropfen (3) durch Kontakt mit dem in dem Einfrierrohr (10) strömenden Einfriergas (G) eingefroren werden und am unteren Ende des Einfrierrohres (10) als gefrorene Tropfen (3) austreten und auf einer Siebeinrichtung (2) gesammelt werden, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Siebeinrichtung (2) mehrere

- 14 -

Auffangsiebe (20) umfasst, die in einem Gehäuse (22) taktweise zu mehreren Arbeitsstationen (I, II, III; IV, V) verfahren werden, wobei in einer als Auffangstation ausgebildeten Arbeitsstation (I) die Tropfen (3) aus dem Einfrierrohr (10) gesammelt werden.

5

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein in der Auffangstation befindliches Auffangsieb (20) nach dem Sammeln einer vorbestimmten Menge an Tropfen (3) in mindestens eine als Trocknungsstation ausgebildete Arbeitsstation (II, III) überführt wird, in welcher die auf dem Auffangsieb (20) befindlichen gefrorenen Tropfen (3) mit einem Trockengas beaufschlagt und die gefrorenen Tropfen (3) getrocknet werden.

10

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass jedes Auffangsieb (20) nach der mindestens einen Trocknungsstation in eine als Entladestation ausgebildete Arbeitsstation (IV) überführt wird, in welcher die getrockneten Tropfen (3) von einem Entladegastrom erfasst und einem Feststoffabscheider (4) zugeführt werden.

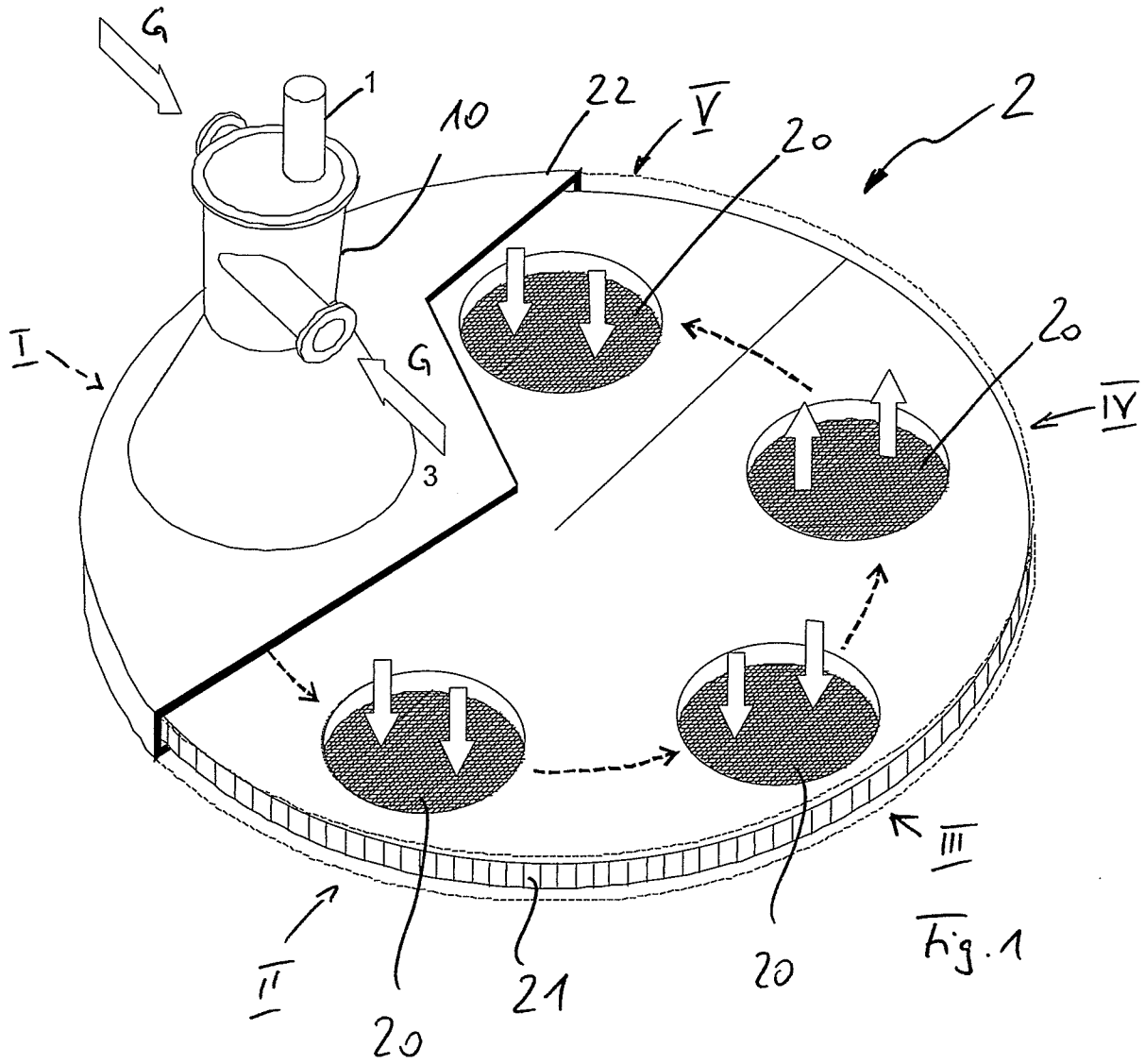
15

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass jedes Auffangsieb (20) vor dem Einbringen in die Auffangstation in eine als Abkühlstation ausgebildete Arbeitsstation (V) überführt wird, in welcher das Auffangsieb (20) mittels eines gekühlten Abkühlgasstromes auf eine vorbestimmbare Temperatur vorgekühlt wird.

20

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass alle Auffangsiebe (20) auf einer gemeinsamen drehbaren Rotorscheibe (21) angeordnet sind und die Rotorscheibe (21) taktweise gedreht wird, so dass die Auffangsiebe (20) gemeinsam jeweils von einer Arbeitsstation in die nächstfolgende Arbeitsstation überführt werden.

30



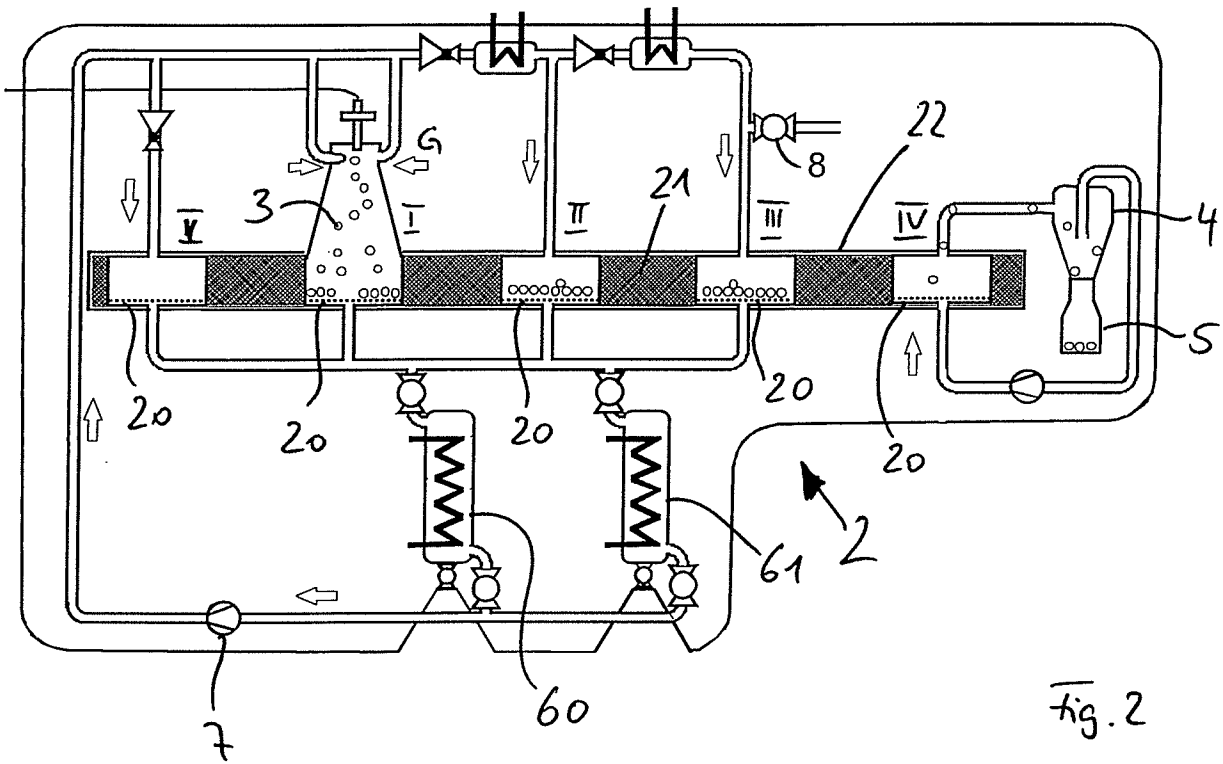


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/050163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. F26B5/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
F26B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2012 109406 A1 (SUEVERKRUEP RICHARD [DE]) 3 April 2014 (2014-04-03)	1,3-14
A	figures 1a, 2a, 3a, 3b paragraphs [0001], [0024] - [0027], [0041]	2,15
A	----- EP 2 578 974 A1 (SANOFI PASTEUR SA [FR]) 10 April 2013 (2013-04-10) the whole document	1-15
A	----- JP 2002 104659 A (AKATAKE ENG CO LTD) 10 April 2002 (2002-04-10) the whole document	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 5 April 2016	Date of mailing of the international search report 09/05/2016
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villar Fernández, R
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/050163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102012109406 A1	03-04-2014	DE 102012109406 A1	03-04-2014
		WO 2014053449 A2	10-04-2014

EP 2578974 A1	10-04-2013	AU 2012320848 A1	15-05-2014
		AU 2012320854 A1	15-05-2014
		CA 2849799 A1	11-04-2013
		CA 2849802 A1	11-04-2013
		CN 103917841 A	09-07-2014
		CN 103917842 A	09-07-2014
		CO 6930306 A2	28-04-2014
		CO 6930351 A2	28-04-2014
		CR 20140158 A	30-10-2014
		CR 20140159 A	30-10-2014
		EA 201490719 A1	30-09-2014
		EA 201490723 A1	29-08-2014
		EP 2578974 A1	10-04-2013
		EP 2764309 A1	13-08-2014
		EP 2766682 A1	20-08-2014
		HK 1199656 A1	10-07-2015
		HK 1200207 A1	31-07-2015
		JP 5728135 B2	03-06-2015
		JP 5766361 B2	19-08-2015
		JP 2014530061 A	17-11-2014
		JP 2014530685 A	20-11-2014
		KR 20140088112 A	09-07-2014
		KR 20140088113 A	09-07-2014
		MY 151369 A	16-05-2014
		MY 152319 A	08-09-2014
		PE 19792014 A1	19-12-2014
		PE 21412014 A1	04-01-2015
		SG 11201400640V A	27-06-2014
		SG 11201400641Q A	28-08-2014
		US 2014230266 A1	21-08-2014
		US 2014245629 A1	04-09-2014
		WO 2013050156 A1	11-04-2013
		WO 2013050162 A1	11-04-2013

JP 2002104659 A	10-04-2002	JP 4656711 B2	23-03-2011
		JP 2002104659 A	10-04-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. F26B5/06
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 F26B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2012 109406 A1 (SUEVERKRUEP RICHARD [DE]) 3. April 2014 (2014-04-03)	1,3-14
A	Abbildungen 1a, 2a, 3a, 3b Absätze [0001], [0024] - [0027], [0041]	2,15
A	EP 2 578 974 A1 (SANOFI PASTEUR SA [FR]) 10. April 2013 (2013-04-10) das ganze Dokument	1-15
A	JP 2002 104659 A (AKATAKE ENG CO LTD) 10. April 2002 (2002-04-10) das ganze Dokument	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2016

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/05/2016

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Villar Fernández, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/050163

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102012109406 A1	03-04-2014	DE 102012109406 A1	03-04-2014
		WO 2014053449 A2	10-04-2014

EP 2578974 A1	10-04-2013	AU 2012320848 A1	15-05-2014
		AU 2012320854 A1	15-05-2014
		CA 2849799 A1	11-04-2013
		CA 2849802 A1	11-04-2013
		CN 103917841 A	09-07-2014
		CN 103917842 A	09-07-2014
		CO 6930306 A2	28-04-2014
		CO 6930351 A2	28-04-2014
		CR 20140158 A	30-10-2014
		CR 20140159 A	30-10-2014
		EA 201490719 A1	30-09-2014
		EA 201490723 A1	29-08-2014
		EP 2578974 A1	10-04-2013
		EP 2764309 A1	13-08-2014
		EP 2766682 A1	20-08-2014
		HK 1199656 A1	10-07-2015
		HK 1200207 A1	31-07-2015
		JP 5728135 B2	03-06-2015
		JP 5766361 B2	19-08-2015
		JP 2014530061 A	17-11-2014
		JP 2014530685 A	20-11-2014
		KR 20140088112 A	09-07-2014
		KR 20140088113 A	09-07-2014
		MY 151369 A	16-05-2014
		MY 152319 A	08-09-2014
		PE 19792014 A1	19-12-2014
		PE 21412014 A1	04-01-2015
		SG 11201400640V A	27-06-2014
		SG 11201400641Q A	28-08-2014
		US 2014230266 A1	21-08-2014
		US 2014245629 A1	04-09-2014
		WO 2013050156 A1	11-04-2013
		WO 2013050162 A1	11-04-2013

JP 2002104659 A	10-04-2002	JP 4656711 B2	23-03-2011
		JP 2002104659 A	10-04-2002
