

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6718888号
(P6718888)

(45) 発行日 令和2年7月8日(2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月17日(2020.6.17)

(51) Int. Cl.	F 1
F 2 6 B 17/00 (2006.01)	F 2 6 B 17/00 A
F 2 6 B 5/06 (2006.01)	F 2 6 B 5/06
F 2 6 B 17/10 (2006.01)	F 2 6 B 17/10 Z
F 2 6 B 3/347 (2006.01)	F 2 6 B 3/347

請求項の数 27 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2017-562711 (P2017-562711)	(73) 特許権者	511152968
(86) (22) 出願日	平成28年5月25日 (2016.5.25)		アイエムエー ライフ ノース アメリカ インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2018-516354 (P2018-516354A)		アメリカ合衆国 1 4 1 5 0 ニューヨー ク, トナワンダ, ミリタリー ロード 2 1 7 5
(43) 公表日	平成30年6月21日 (2018.6.21)	(74) 代理人	100094112
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/034061		弁理士 岡部 譲
(87) 国際公開番号	W02016/196110	(74) 代理人	100106183
(87) 国際公開日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		弁理士 吉澤 弘司
審査請求日	平成30年11月14日 (2018.11.14)	(74) 代理人	100114915
(31) 優先権主張番号	62/169,098		弁理士 三村 治彦
(32) 優先日	平成27年6月1日 (2015.6.1)	(74) 代理人	100120363
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 久保田 智樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】誘導加熱による噴霧凍結及び攪拌乾燥を用いる大量凍結乾燥

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バルク生成物を凍結乾燥するための凍結乾燥システムであって、
凍結チャンバ、
前記凍結チャンバの内部に向けられた少なくとも1つのスプレーノズルであって、前記バルク生成物及び凍結剤を噴霧して噴霧凍結粉末を生成するために接続された少なくとも1つのスプレーノズル、
真空乾燥チャンバ、
前記噴霧凍結粉末を移送し、前記凍結チャンバを前記真空乾燥チャンバから圧力分離するための、前記凍結チャンバと前記真空乾燥チャンバの間の接続部、
前記噴霧凍結粉末の粒子を隣接する粒子に対して連続的に移動させることによって、前記真空乾燥チャンバの前記噴霧凍結粉末を攪拌するための攪拌機構であって、前記噴霧凍結粉末を傾斜したシェルフから傾斜したシェルフへ伝導するために前記真空乾燥チャンバ内に連続して配置された複数の傾斜したシェルフ、前記複数の傾斜したシェルフの少なくとも2つを支持するシェルフ支持部材、及び前記真空乾燥チャンバの外部にあり、前記シェルフ支持部材を介して、前記少なくとも2つの傾斜したシェルフに振動を伝送して前記噴霧凍結粉末を前記少なくとも2つの傾斜したシェルフに対して輸送するように前記シェルフ支持部材に連結された振動機構を含み、前記振動が前記真空乾燥チャンバから隔離されている攪拌機構、
前記噴霧凍結粉末を加熱するための熱源、

10

20

前記真空乾燥チャンバ内の前記攪拌機構の部品を殺菌するための殺菌システム、及び前記真空乾燥チャンバを脱気するために接続された真空ポンプを備えた凍結乾燥システム。

【請求項 2】

前記複数の傾斜したシェルフの各傾斜したシェルフが水平方向から 5 度より大きく傾斜された、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 3】

前記振動機構が前記シェルフ支持部材に磁氣的に連結された、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 4】

前記振動機構が、ベローにより前記真空乾燥チャンバから隔離された、前記振動機構から前記シェルフ支持部材まで延びた機械的連結によって前記シェルフ支持部材に連結された、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 5】

前記熱源は前記真空乾燥チャンバ内に配置された誘電熱源である、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 6】

前記殺菌システムが、前記真空乾燥チャンバ内の前記攪拌機構の少なくとも前記部品に殺菌された温水を噴霧するために構成された少なくとも 1 つの温水洗浄ノズル、及び

前記真空乾燥チャンバ内の前記攪拌機構の少なくとも前記部品をスチーム乾燥するための少なくとも 1 つのスチームノズルを備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 7】

前記接続部が、前記凍結チャンバと前記真空乾燥チャンバの間に圧力封止を形成する回転式移送ディスクであって、前記回転式移送ディスクの回転に応じて前記凍結チャンバ及び前記真空乾燥チャンバに交互に露出される少なくとも 1 つの生成物移送キャビティをその周囲に有する回転式移送ディスク、

前記凍結チャンバへの露出前に前記キャビティを加圧するように前記少なくとも 1 つの生成物移送キャビティと断続的に連通している加圧チャネル、及び

前記真空乾燥チャンバへの露出前に前記少なくとも 1 つの生成物移送キャビティを脱気するように前記少なくとも 1 つの生成物移送キャビティと断続的に連通している脱気チャネルをさらに備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 8】

コントローラであって、該コントローラによって実行された場合に、前記凍結乾燥システムが、

前記バルク生成物及び前記凍結剤が前記少なくとも 1 つのスプレーノズルから噴霧されて第 1 の圧力で前記凍結チャンバにおいて前記噴霧凍結粉末を生成する無菌噴霧凍結動作、

前記噴霧凍結粉末が前記接続部を介して前記真空乾燥チャンバに移送される移送動作、無菌真空凍結乾燥動作であって、前記真空ポンプが前記第 1 の圧力より低い真空圧力まで前記真空乾燥チャンバを脱気し、前記熱源が前記真空乾燥チャンバ内の前記噴霧凍結粉末を加熱し、前記攪拌機構が前記噴霧凍結粉末を攪拌する無菌真空凍結乾燥動作、及び前記真空乾燥チャンバ内の前記部品が前記乾燥チャンバ殺菌システムによって殺菌される殺菌動作

を実行するプログラムを記憶するメモリを含むコントローラをさらに備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 9】

前記無菌噴霧凍結動作及び前記無菌真空凍結乾燥動作が同時に実行される、請求項 8 に記載の凍結乾燥システム。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記熱源が、マイクロ波スペクトルにおける電磁放射線を放射するためのマグネトロンを備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 11】

前記バルク生成物及び前記凍結剤の双方を直接接触した各ノズルからともに噴霧するために、前記少なくとも 1 つのスプレーノズルの各 1 つが、バルク生成物供給源と凍結剤供給源の両方に接続された、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つのスプレーノズルが、前記バルク生成物のみ噴霧するために接続された少なくとも 1 つのノズル及び前記凍結剤のみ噴霧するために接続された少なくとも 1 つのノズルを備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

10

【請求項 13】

前記真空乾燥チャンバと前記真空ポンプの間に挟まれ、前記真空乾燥チャンバから受け取られた排気ガスからの蒸気を凝縮するための表面を含む凝縮チャンバをさらに備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 14】

複数の真空乾燥チャンバと、

それぞれが前記複数の真空乾燥チャンバの 1 つを前記凍結チャンバに接続する複数の接続部と

をさらに備えた、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

20

【請求項 15】

液体を含むバルク生成物を凍結乾燥するための方法であって、

前記バルク生成物及び凍結剤を凍結チャンバに噴霧する工程であって、前記凍結チャンバが第 1 の圧力にあり、前記凍結剤が前記バルク生成物に含まれた前記液体を凍結するように前記噴霧されたバルク生成物と混合されて、前記凍結チャンバに噴霧凍結粉末を形成する工程、

前記凍結チャンバから真空乾燥チャンバにおいて連続的に配置された複数のシェルフに前記噴霧凍結粉末を移送する工程、

前記真空乾燥チャンバを前記第 1 の圧力より低い真空圧力にする工程、

前記噴霧凍結粉末の粒子を隣接する粒子に対して連続的に移動させるように前記真空乾燥チャンバにおいて前記真空圧力の下で前記噴霧凍結粉末を攪拌する工程であって、前記攪拌する工程が、前記真空乾燥チャンバの外部にある振動機構を使用して前記複数のシェルフを振動する工程を含み、前記振動機構が、前記複数の傾斜したシェルフの少なくとも 2 つを支持するシェルフ支持部材に、前記シェルフ支持部材を介して、前記少なくとも 2 つのシェルフに振動を伝送するように連結されており、前記振動が前記真空乾燥チャンバから隔離されており、前記振動機構によって前記噴霧凍結粉末が前記複数のシェルフの所与のシェルフに沿って進行し前記複数のシェルフの後続のシェルフに降下する工程、

30

前記真空乾燥チャンバにおいて前記真空圧力の下で前記噴霧凍結粉末を攪拌する間に、前記噴霧凍結粉末を加熱して凍結液体の昇華により凍結乾燥生成物を形成する工程、

前記真空乾燥チャンバから前記凍結乾燥生成物を除去する工程、及び

前記真空乾燥チャンバの部品を殺菌する工程

40

を備えた方法。

【請求項 16】

複数のシェルフに前記噴霧凍結粉末を移送する工程が、それぞれが水平方向から 5 度より大きい傾斜を有する複数のシェルフに前記噴霧凍結粉末を移送する工程を含み、前記シェルフの前記傾斜によって前記噴霧凍結粉末が進行する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記複数のシェルフを振動する工程が、

前記シェルフ支持部材に磁氣的に連結された振動機構を使用する工程

をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

50

【請求項 18】

前記複数のシェルフを振動する工程が、
 ベローにより前記真空乾燥チャンバから隔離された、前記振動機構から前記シェルフ支持部材まで延びた機械的連結によって前記シェルフ支持部材に連結された振動機構を使用する工程
 をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

前記噴霧凍結粉末を加熱する工程が、
 前記真空乾燥チャンバ内にある電磁放射線源を使用する工程
 をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記真空乾燥チャンバ内の部品を殺菌する工程が、
 前記乾燥チャンバ内の前記部品に殺菌された温水を噴霧する工程、及び
 前記乾燥チャンバ内の前記部品をスチーム乾燥する工程
 をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

前記凍結チャンバから真空乾燥チャンバに前記噴霧凍結粉末を移送する工程が、
 前記凍結チャンバと前記真空乾燥チャンバの間に圧力封止を形成する移送ディスクの生成物移送キャビティに前記凍結チャンバから一定量の前記凍結生成物を移送する工程であって、前記生成物移送キャビティが前記移送ディスクの回転に応じて前記凍結チャンバ及び前記真空乾燥チャンバに交互に露出される工程、
 前記生成物移送ディスクを回転する工程、
 前記凍結チャンバへの露出と前記真空乾燥チャンバへの露出との間で前記生成物移送キャビティの圧力を低下させる工程、及び
 前記移送ディスクの前記生成物移送キャビティから前記真空乾燥チャンバに前記一定量の前記凍結生成物を移送する工程
 をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記凍結剤を噴霧する工程が、殺菌液体窒素を噴霧する工程を含む、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 23】

前記噴霧凍結粉末を加熱することによって凍結液体の昇華により凍結乾燥生成物を形成する工程が、マイクロ波スペクトルにおける電磁放射線を使用する工程をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 24】

前記噴霧凍結粉末を加熱することによって凍結液体の昇華により凍結乾燥生成物を形成する工程が、赤外線スペクトルにおける電磁放射線を使用する工程をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 25】

前記凍結チャンバから真空乾燥チャンバに前記噴霧凍結粉末を移送する工程が、複数の真空乾燥チャンバに移送する工程をさらに含み、
 前記真空圧力にする、攪拌する、加熱する、除去する及び殺菌する動作が前記複数の真空乾燥チャンバのそれぞれにおいて実行される、請求項 15 に記載の方法。

40

【請求項 26】

前記熱源が、凍結液体の昇華を引き起こすように前記噴霧凍結粉末を誘電加熱するためのものである、請求項 1 に記載の凍結乾燥システム。

【請求項 27】

凍結液体の昇華を引き起こすように前記噴霧凍結粉末を加熱する工程が、前記噴霧凍結粉末を誘電加熱する工程をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2015年6月1日出願の米国仮特許出願第62/169098号、発明の名称「Microwave Bulk Freeze Drying Using Spray Freezing and Agitated Drying」の利益を主張し、その内容がその全体においてここに参照として取り込まれる。

【0002】

本出願はまた、同時係属出願の一部継続出願の2015年4月3日出願の米国特許出願第14/678385号、発明の名称「Bulk Freeze Drying Using Spray Freezing and Agitated Drying」であり、同時係属出願の一部継続出願の2013年1月24日出願の米国特許出願第13/811937号、発明の名称「Bulk Freeze Drying Using Spray Freezing and Stirred Drying」であり、2015年6月9日発行の現在の米国特許第9052138号であり、2010年4月8日出願の国際出願PCT/US2010/002167号の371セクション米国国内段階、発明の名称「Bulk Freeze Drying Using Spray Freezing and Stirred Drying」であり、その開示がその全体においてここに参照として取り込まれる。

【0003】

本開示は、概略として、真空及び低温を用いて生成物から水分を除去するための凍結乾燥プロセス及び設備に関する。より具体的には、発明は、バルク粉末、特に医薬品及び他のバルク粉末生成物の凍結乾燥に関し、無菌での取扱いを必要とするものを含む。

【背景技術】

【0004】

凍結乾燥は、生成物から溶剤又は懸濁媒体を、通常は水を、除去するプロセスである。本開示は、例示の溶剤として水を使用するが、アルコールなどの他の溶剤も凍結乾燥プロセスにおいて除去され、ここで開示する方法及び装置により除去され得る。

【0005】

水を除去するための凍結乾燥プロセスでは、生成物中の水が凍結されて氷を形成し、真空の下で氷が昇華され、蒸気が凝縮器に流動する。水蒸気は、氷として凝縮器において凝縮され、その後凝縮器から除去される。凍結乾燥プロセス中には生成物の完全性が保たれて比較的長期間にわたって生成物の安定性が保証され得るので、凍結乾燥は医薬産業において特に有用である。凍結乾燥された生成物は、必ずではないが一般的に生体物質である。

【0006】

医薬上の凍結乾燥は、凍結及び乾燥チャンバ内の殺菌条件を要する無菌プロセスであることが多い。生成物に接する凍結乾燥システムのすべての部品は、確実に殺菌されていることが重要である。

【0007】

無菌条件におけるほとんどの大量凍結乾燥は凍結乾燥機において行われ、バルク生成物がトレーに配設される。図1に示す従来技術による凍結乾燥システム100の一例では、生成物112のバッチが凍結乾燥チャンバ110内の凍結乾燥機トレー121に配設される。凍結乾燥機のシェルフ123は、プロセスが要件とするように、トレー121を支持し、トレー及び生成物に並びにそれらからの熱を転送するのに使用される。シェルフ123内の導管を通じて流動する伝熱流体は、熱を除去又は付加するのに使用され得る。

【0008】

真空の下では、凍結生成物112がわずかに加熱されて、生成物内の氷の昇華を引き起こす。氷の昇華から生じる水蒸気は、水蒸気の凝縮温度以下に維持された凝縮コイル又は他の表面122を含む凝縮チャンバ120へ経路115を通じて流動する。冷媒はコイル

10

20

30

40

50

1 2 2 を通過して熱を除去し、水蒸気はコイルで氷として凝縮する。

【 0 0 0 9 】

凍結乾燥チャンバ 1 1 0 及び凝縮チャンバ 1 2 0 の双方は、凝縮チャンバ 1 2 0 の排出部に接続された真空ポンプ 1 5 0 によってプロセス中は真空下に維持される。チャンバ 1 1 0 及び 1 2 0 に含まれた非凝縮性ガスは、真空ポンプ 1 5 0 によって除去され、高圧排出口 1 5 2 において排気される。

【 0 0 1 0 】

トレー乾燥機は通常、無菌バイアル乾燥のために設計され、バルク生成物を取り扱うには最適化されない。バルク生成物は、手でトレーに搭載され、凍結乾燥されてから、手でトレーから除去されなくてはならない。トレーの取扱いは困難であり、液漏れの危険性が生じる。生成物とトレーの間及びトレーとシェルフの間の伝熱抵抗は、不規則な伝熱を引き起こすことがある。乾燥生成物は、処理された後にトレーから除去されなくてはならず、その結果、生成物取扱いロスをもたらす。

10

【 0 0 1 1 】

プロセスは非常に大量の生成物に対して実行されるので、多くの場合「ケーキ」への凝集が生じ、適切な粉末及び均一な粒子サイズを実現するのに粉碎加工が必要とされる。トレーと、生成物と、シェルフとの間の加熱及び低い伝熱特性に対する非常に多量の生成物の抵抗に起因して、サイクル時間は必要以上に長くなることがある。

【 0 0 1 2 】

トレー乾燥機の種々の代替例が試行されており、多くの場合に、真空乾燥機内の部品を移動させることを伴う。これらの配置は、摺動又は回転などの金属間の移動接触によって容易に殺菌できない小金属粒子を生成し、ベアリング及びブッシングなどの移動機械的要素が表面を隠してしまい、殺菌を困難にするため、無菌用途には問題がある。

20

【 0 0 1 3 】

バイアルに含有されていない大量の無菌物質を処理するための、向上した技術への要求がある。技術は、プロセスのために無菌環境を維持し、漏れの可能性があるトレーにおいて生成物の取扱いを最小化すべきである。プロセスは、粉碎加工などの二次動作を回避して均一の粒子サイズを生成すべきである。プロセスは、トレーにおける乾燥バルク生成物に関連した伝熱の問題を回避すべきである。プロセスは、可能な限り連続的にすべきであり、可能であれば設備間の生成物移送を回避すべきである。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 1 4 】

本開示は、バルク生成物を凍結乾燥するための凍結乾燥システムを提供することによって、上記の要求に対処する。システムは、凍結チャンバ、及び凍結チャンバの内部に向けられた少なくとも1つのスプレーノズルを含む。少なくとも1つのスプレーノズルは、バルク生成物及び凍結剤を噴霧して噴霧凍結粉末を生成するために接続される。

【 0 0 1 5 】

システムは、真空乾燥チャンバ、及び噴霧凍結粉末を移送し凍結チャンバを真空乾燥チャンバから圧力分離するための、凍結チャンバと真空乾燥チャンバの間の接続部をさらに含む。攪拌機構は、噴霧凍結粉末の粒子を隣接する粒子に対して連続的に移動させることによって、真空乾燥チャンバにおける噴霧凍結粉末を攪拌する。

40

【 0 0 1 6 】

熱源は、噴霧凍結粉末を誘電加熱する。凍結乾燥システムは、真空乾燥チャンバ内の攪拌機構の部品を殺菌するための殺菌システムをさらに含む。真空ポンプは、真空乾燥チャンバを脱気するために接続される。

【 0 0 1 7 】

攪拌機構は、シェルフからシェルフへ噴霧凍結粉末を伝導するために真空乾燥チャンバ内に配置された複数のシェルフ、及び真空乾燥チャンバの外部にありシェルフに振動を伝送して噴霧凍結粉末をシェルフに対して輸送するために連結された振動機構を含み得る。

【 0 0 1 8 】

50

発明の他の実施形態は、液体を含むバルク生成物を凍結乾燥するための方法である。方法は、バルク生成物及び凍結剤を凍結チャンバに噴霧する工程を含み、凍結チャンバは第1の圧力であり、凍結剤はバルク生成物に含まれた液体を凍結するように噴霧されたバルク生成物と混合して、凍結チャンバに噴霧凍結粉末を形成する。

【0019】

そして、噴霧凍結粉末は、凍結チャンバから真空乾燥チャンバにおける複数のシェルフに移送され、真空乾燥チャンバは第1の圧力より低い真空圧力にされる。噴霧凍結粉末は真空乾燥チャンバにおいて真空圧力の下で攪拌されて、真空乾燥チャンバの外部にある振動機構を使用して複数のシェルフを振動することによって、噴霧凍結粉末の粒子を隣接する粒子に対して連続的に移動させ、噴霧凍結粉末をシェルフからシェルフへと進行させる

10

【0020】

真空乾燥チャンバにおいて真空圧力の下で噴霧凍結粉末を攪拌する動作中に、噴霧凍結粉末は誘電加熱されて、凍結液体の昇華により凍結乾燥生成物を形成させる。凍結乾燥生成物は真空乾燥チャンバから除去され、真空乾燥チャンバ内の部品が殺菌される。

【0021】

凍結粉末の真空乾燥チャンバへの移送は、凍結チャンバから真空乾燥チャンバにおける複数のシェルフへの移送を含み得る。その場合には、攪拌が真空乾燥チャンバの外部にある振動機構を使用して複数のシェルフを振動することによって実行されて、噴霧凍結粉末がシェルフからシェルフへと進行し得る。

20

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、従来技術の凍結乾燥システムの概略図である。

【図2】図2は、開示の一実施形態による凍結乾燥システムの概略図である。

【図3】図3は、開示の一実施形態による複数の真空乾燥チャンバを有する凍結乾燥機の概略図である。

【図4】図4は、開示の一態様による方法を示すフローチャートである。

【図5】図5は、開示の一態様による凍結乾燥システムの概略図である。

【図5a】図5aは、開示の一態様による機械的振動シェルフ配置の概略図である。

【図5b】図5bは、開示の一態様による磁氣的振動シェルフ配置の概略図である。

30

【図6】図6は、開示の一態様による生成物移送システムの概略図である。

【図7】図7は、開示の一態様による凍結乾燥システムの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本開示は、生成物の無菌品質を損なうことなく効果的な態様で無菌バルク生成物を凍結乾燥するためのシステム及び方法を説明する。より具体的には、本開示のシステム及び方法は、粉末形態で生成物を凍結及び乾燥するように最適化された大量粉末凍結乾燥機に向けられる。

【0024】

プロセス及び装置は、注射剤などの無菌又は殺菌処理を要する医薬品を乾燥する際に有利に使用され得る。しかしながら、方法及び装置はまた、無菌処理を要さずとも構造を保持する間に水分の除去を要し、その結果として乾燥生成物が粉末形態であることを要する材料を処理する際にも使用され得る。例えば、超伝導体として又はナノ粒子若しくは超小型回路ヒートシンクを形成するために使用されるセラミック/金属性製品は、開示された技術を使用して生成され得る。

40

【0025】

ここに説明する方法は、以下に説明する処理設備とともに使用される産業用コントローラ及び/又はコンピュータによって部分的に実行され得る。設備は、弁、モータなどのための動作ロジックを有するプログラマブルロジックコントローラ(PLC)によって制御される。PLCとのインターフェースは、PCを介して設けられる。PCは、ユーザが規

50

定した処方又はプログラムを P L C に実行するように読み込む。P L C は、記憶のためにその実行により P C の履歴データにアップロードすることになる。P C はまた、手動でデバイスを制御するためにも使用され、適所における凍結、解凍、スチームなどのような特定の工程を動作させ得る。

【 0 0 2 6 】

P L C 及び P C は、中央処理装置 (C P U) 及びメモリ、さらにバスを介して C P U に接続された入力 / 出力インターフェースを含む。P L C は、入力 / 出力インターフェースを介して処理設備に接続され、温度、位置、速度、フローなどのような設備の種々の条件をモニタするセンサからデータを受信する。P L C はまた、設備の一部であるデバイスを動作させるようにも接続される。

10

【 0 0 2 7 】

メモリは、ランダムアクセスメモリ (R A M) 及び読み出し専用メモリ (R O M) を含み得る。メモリはまた、ディスクドライブ、テープドライブなど、又はそれらの組合せなどの取外し可能媒体も含み得る。R A M は、C P U においてプログラムの実行中に使用されるデータを記憶し作業領域として使用されるデータメモリとして機能し得る。R O M は、C P U において実行される工程を含むプログラムを記憶するためのプログラムメモリとして機能し得る。プログラムは、P L C 又は P C において R O M に常駐し、ここに開示する方法を実行する C P U 又は他のプロセッサによる実行のためにそこに記憶されたコンピュータ可読命令として、取外し可能媒体又は他の任意の不揮発性コンピュータ使用可能媒体に記憶され得る。

20

【 0 0 2 8 】

ここで説明する方法及び装置は、(スプレーノズルを通じて)微細化された液体生成物を微細化された液体窒素 (L N 2) 又は他の凍結剤と組み合わせることによる噴霧凍結を利用する。殺菌又は無菌処理を要する生成物の処理にここで説明するシステム及び方法が使用される場合には、殺菌 L N 2 が使用される。殺菌液体窒素の生成のための一技術が、米国ニュージャージー州マーリーヒルのリンデ社に譲渡された P C T 国際公開第 W O 2 0 0 9 / 0 2 9 7 4 9 A 1 号に記載される。

【 0 0 2 9 】

開示された一実施形態による例示のシステム 2 0 0 を、図 2 に示す。スプレーノズル 2 1 2 は液体生成物の供給源 2 1 1 に接続される。ノズルは、凍結乾燥ベッセル 2 1 0 内で生成物を微細化するように配置される。液体生成物は、水又は他の液体における生体固形物の溶液又は懸濁液であればよい。生成物の微細化によって、凍結乾燥ベッセル 2 1 0 内に微細粒子の拡散をもたらす。

30

【 0 0 3 0 】

粒子サイズ及び粒子サイズ分布は双方とも、噴霧技術に依存する。例えば、ノズルの幾何学構造、生成物のフローレート及びチャンパ内のノズル配置は、それらのプロセス出力に影響を及ぼし得る。粒子サイズ及びサイズ分布は、生成物の用途に対して重要である。例えば、粉末の取扱いのためには、1 0 0 ミクロンを上回る粒子サイズを有することが好ましく、一方の肺性用途のためには、粒子サイズは約 5 - 3 0 ミクロンでなくてはならない。

40

【 0 0 3 1 】

他のスプレーノズル 2 1 4 のセットは、殺菌 L N 2 などの無菌凍結剤の噴霧物を微細化液体生成物と混合するように配置される。殺菌 L N 2 は酸化して凍結乾燥ベッセル 2 1 0 内の液体生成物から熱を吸収するので、微細化液体生成物は凍結する。スプレーノズル 2 1 4 は、無菌凍結剤の供給源 2 1 3 に接続される。図示する例では、殺菌された L N 2 が使用される。冷熱源としての殺菌 L N 2 の使用によって、汚染されることなく冷熱源又は凍結剤と無菌微細化生成物との直接接触が可能となる。当業者は、冷却殺菌窒素ガス又は他の冷却殺菌ガスなどの他の凍結剤が L N 2 の代わりに使用されることが分かるはずである。

【 0 0 3 2 】

50

凍結チャンバの寸法は、生成物が凍結剤と接触可能となりそれがチャンバの底部に到達する前に生成物を凍結可能とするのに十分な時間が確保されるようなものである。図2に示す実施形態では、噴霧凍結液体生成物は、凍結粉末として凍結乾燥ベッセル210の底部で収集されるが、ガス状凍結剤はベッセルから放出される。放出ガスに混入されることなく粒子が底部に静置可能となるように、凍結乾燥ベッセルにはパッフルが使用され得る。噴霧凍結プロセスは、粒子が小さいほど質量に対する表面積の割合が大きくなり、それにより最小伝熱抵抗を有するので、急速に凍結される生成物の小粒子を生成する。この特性はまた、乾燥プロセスも促進させる。

【0033】

噴霧凍結乾燥が提案されており、液体物質が低温度で低圧力の環境に噴霧され、その結果生じる粒子中の水は、落下する粒子をチャンバの壁からの放射熱に曝露することによって昇華される（例えば、米国特許第3300868号参照）。そのプロセスは、粒子が空中にある間に水が急速に除去され得る材料に限られ、低温環境では放射ヒータを要し、効率を低下させる。凍結及び乾燥は、単一の圧力において実行され、その2つの動作の最適化を阻害する。

【0034】

凍結乾燥ベッセル210は、凍結粒状物がベッセルの壁又は付随部と接触して解凍されるのを防ぐように予冷却され得る。凍結乾燥ベッセル210はまた、追加的生成物がベッセルにおいて噴霧及び凍結される際に粉末を凍結形態で維持するように噴霧及び後続の工程中でも冷却されて得る。凍結剤の生成による放出ガスを使用して冷却された熱交換器にオイルなどの冷却された熱交換流体を通過させることによって、ベッセルは少なくとも部分的に冷却され得る。さらに、ベッセルは、円すい状の下部区画を有して生成物の取扱いを容易にし得る。十分な量の液体生成物が噴霧凍結され、ベッセル210の下部において凍結生成物として収集されると、凍結工程が完了する。そして、凍結乾燥ベッセル210を真空にする。真空ポンプ260は、弁256を開放することによって凍結乾燥ベッセル210に同様に接続され得る凝縮器250と連通し得る。その場合には、真空ポンプ260を開放し、凝縮器250と凍結乾燥ベッセル210の間の弁256を開放することによって、凍結乾燥ベッセル210は真空圧力にされる。したがって、乾燥動作は、凍結動作で使用されるよりも大幅に低い圧力で実行され得る。

【0035】

チャンバが脱気された後、凍結生成物は、昇華を誘発するようにわずかに誘電加熱される。図示する実施形態では、電磁エネルギー源237が活性化され、凍結生成物が電磁界に曝露される。実施形態では、その電場はマイクロ波電場であってもよい。他の実施形態では、その電場は赤外電場であってもよい。当業者は、開示の範囲から逸脱することなく、他の周波数の電磁界が使用され得ることを認識するはずである。電磁エネルギー源237はベッセル210に外部から搭載され、ベッセルの壁の開口を通じてベッセル210の内部に電磁放射線を向けるように導波路（不図示）が使用されてもよい。図5を参照して以下に説明するように、電磁放射線源はベッセル内に代替的に搭載され得る。

【0036】

生成物の凝集の発生を防ぎつつ、均一な加熱のために凍結生成物の粒子を相互に対して移動させるように、凍結粉末が攪拌される。一実施形態では、振動誘発要素239が、凍結乾燥ベッセル210の壁に取り付けられてベッセルの壁を振動させ、凍結粉末をベッセルの壁に向かって及びそれから離れて循環させる。振動誘発要素は、例えば、空気ピストン衝突振動子であってもよいし、電気モータによって駆動されるオフセット質量であってもよい。振動誘発要素は、凍結乾燥ベッセルの支持脚部（不図示）に代替的に搭載され得る。他の実施形態では、ベッセルが上下に転倒して、粉末の循環を誘発する。

【0037】

生成物中の凍結液体が昇華すると、蒸気は弁256を通じて凝縮ベッセル250に搬送される。凝縮ベッセルにおいて冷却された凝縮表面257は、凝縮蒸気を収集する。水蒸気の場合には、蒸気が氷として凝縮する。凝縮された氷は、凝縮ベッセルから周期的に除

10

20

30

40

50

去される。

【0038】

乾燥工程の完了後に、凍結乾燥ベッセル210は大気圧に戻され、乾燥生成物が収集弁又はプレートを通じて取外し可能な収集キャニスタ240へ移動可能となるように、乾燥チャンパの底部の弁245が開放される。従来のトレー凍結乾燥機システムとは異なり、凍結乾燥生成物の取扱いは最小化され、ベッセルから収集キャニスタへの移送は制御可能な無菌環境において行われ得る。

【0039】

凍結乾燥システム200は、トレー乾燥機などのこれまでの凍結乾燥ソリューションよりも、処理量が多くかつ生成物収集が容易である大量凍結乾燥機を提供する。この技術は、殺菌凍結乾燥動作における生成物の噴霧凍結を可能とする。噴霧凍結を利用する殺菌凍結乾燥方法は、これまでに知られていない。

【0040】

洗浄ノズル218は、ノズルが回転すると液体清浄剤を内側のベッセルの壁及び部品に向ける。ベッセル210の内部は、温水/スチーム、蒸気化過酸化水素(VHP)又は他の殺菌剤を介して完全に殺菌され得る。生成物に接触するすべての部品が凍結乾燥ベッセル内に包囲され、各サイクル後にベッセルが開放される必要がないため、各サイクル後に殺菌が必要とされなくてもよい。電磁エネルギー源237及び振動誘発要素239は双方とも、ベッセル210の外部にある部品を備えるように図2に示される。それらの要素の一方又は双方は、ベッセル210内にある部品を備えることがあり、その場合には、ベッセル内の部品が洗浄ノズル218を使用して殺菌される。ベッセル210内にある部品は、殺菌を容易にする特性を有する。それらの特性は、露出生成物接触面、平滑面仕上げ加工、及び熱又は化学的殺菌剤に対する耐性を含み得る。

【0041】

図3に示す開示された凍結乾燥機の他の実施形態300は、並列配置された数個の乾燥ベッセル380a、380b及び380cに供給する個別の凍結ベッセル310を含む。凍結ベッセル310は、図2を参照して上記したのと同様の形態で動作する。スプレーノズル312は、液体生成物の供給源311に接続される。ノズル312は、凍結ベッセル310内の生成物を微細化するように配置される。他のスプレーノズル314のセットは、殺菌LN2などの無菌凍結剤の噴霧物を微細化された液体生成物と混合するように配置される。殺菌LN2は気化して生成物から熱を吸収するので、微細化された生成物中の液体は、生成物が凍結乾燥ベッセル310の床面に到達する前に凍結する。スプレーノズル312は、無菌凍結剤の供給源313に接続される。凍結ベッセル310は、凍結剤の生成により放出されたガスを用いて冷却された冷却剤319を使用して冷却され得る。

【0042】

各乾燥ベッセル380a、380b、380cは、個々の経路381a、381b及び381cによって凍結ベッセル310と選択的に相互接続される。乾燥ベッセルは、対応する経路の各端部の弁を開放することによって、凍結ベッセル310から凍結生成物を受け取るために選択されてもよい。例えば、乾燥ベッセル380aは、経路381aの各端部の弁382及び383を開放することによって選択される。残りの経路381b及び381cの弁は、乾燥ベッセル380aが凍結ベッセル310から生成物を受け取るように、他方の乾燥ベッセル380b及び380cが真空乾燥及び取外しされる間は、閉鎖されたままである。他方の乾燥ベッセル380b及び380cは、乾燥ベッセル380aについて説明したのと同様の形態で生成物を受け取るように選択される。

【0043】

乾燥ベッセル380a、380b及び380cは、図2を参照して上記のように機能する。例えば、乾燥ベッセル380aに関して、電磁エネルギー源337は凍結粉末を誘電加熱するために位置決めされる。振動誘発要素339は、生成物の凝集の発生を防ぎつつ、均一な加熱のために相互に対して凍結生成物の粒子を移動させる。

【0044】

10

20

30

40

50

1以上の凝縮ベッセル390は、導管391a、391b及び391cを通じて乾燥ベッセルと連通している。真空ポンプ（不図示）は、凝縮ベッセルに接続され、選択された乾燥ベッセルの処理中に真空圧力に維持する。開示されたシステムの好適な実施形態では、各乾燥ベッセル380a、380b及び380cが2以上の凝縮ベッセルに代替的に接続可能な状態で、少なくとも2つの並列凝縮ベッセル390がシステムに使用される。この配置によって、溶出物を乾燥ベッセルから代替の凝縮ベッセルに連続して向けつつ、解凍のために凝縮ベッセルをラインから取り外すことができる。

【0045】

乾燥サイクルの完了に応じて、生成物は経路384a、384b及び384cを通じて共通の収集ベッセル340に放出され得る。収集ベッセル340を特定の乾燥ベッセルと選択的に接続するために、各経路は端部に弁385及び386を有する。代替的に、各乾燥ベッセル380a、380b、380cは、専用の収集ベッセル（不図示）を有し得る。

10

【0046】

乾燥は凍結よりも時間がかかる工程であるため、凍結乾燥システム300によって処理されている個々のバッチは異なる乾燥の段階にある。例えば、凍結生成物のバッチが凍結ベッセル310から乾燥ベッセル380aに移送される際に、それより先に乾燥ベッセル380bに移送された生成物の他のバッチは乾燥ベッセルにおいて誘電加熱/昇華される一方、それよりさらに先に乾燥ベッセル380cに移送されたさらに他のバッチは、乾燥及び再加圧を完了して収集ベッセル340の移送の過程にあることになる。そのようにして、凍結ベッセルの出力は互い違いのバッチで処理されて、凍結ベッセルと乾燥ベッセルの双方の完全利用を可能とする。

20

【0047】

凍結乾燥システム300によって、凍結乾燥プロセスは、連続して動作する噴霧凍結プロセス及び連続的な互い違いのバッチを処理する並列のベッセルに分割される乾燥プロセスにより半連続的に実行可能となり、その結果、収集ベッセルを連続的に充填する。凝縮ベッセルは、連続的なプロセスを中断することなく、ラインから外されて解凍され得る。一例では、凍結粉末のバッチ部は、凍結チャンバから第1の真空乾燥チャンバに生成及び移送され、第1の真空乾燥チャンバでは、凍結粉末が真空にされて、攪拌及び加熱される。凍結粉末の第2のバッチは、凍結チャンバから第2の真空乾燥チャンバに生成及び移送され、第2の真空乾燥チャンバでは、真空にされて攪拌及び加熱される。第1及び第2の真空乾燥チャンバにおける処理は、凍結ベッセルから連続的に引き出されるように互い違いとされる。十分な個数の追加的乾燥ベッセルが使用されて、凍結ベッセルの連続的動作を維持し得る。

30

【0048】

無菌条件下、液体溶剤を含むバルク生成物を乾燥するために使用するための固有の凍結乾燥方法400をさらにここで開示し、図4に概略的に示す。液体溶剤は、水、アルコール又は他の溶剤であればよい。バルク生成物は、動作410において凍結剤とともに第1の圧力で凍結チャンバへ噴霧される。凍結剤は、殺菌LN2であればよい。バルク生成物及び凍結剤が混ざり、液体凍結剤が直ちに蒸発して、噴霧されたバルク生成物から熱を吸収し、バルク生成物中の溶剤が凍結する。噴霧凍結粉末は、バルク生成物が凍結チャンバの下部に到達する前に形成される。バルク生成物及び凍結剤は、個別のノズルから噴霧されて凍結チャンバで混合されてもよいし、単一のノズルから噴霧される前に混合されてもよい。

40

【0049】

そして、動作420では、噴霧凍結粉末は、凍結チャンバから真空乾燥チャンバに移送されて追加の動作を行う。実施形態では、図5を参照して以下に説明するように、噴霧凍結粉末は、真空乾燥チャンバにおける複数のシェルフに移送される。そして、動作430では、真空乾燥チャンバは、第1の圧力よりも低い真空圧力にされる。

【0050】

50

動作 440 では、噴霧凍結粉末は、攪拌機構を使用して真空乾燥チャンバにおいて真空圧力の下で攪拌されて、噴霧凍結粉末の粒子を隣接する粒子に対して連続的に移動させる。実施形態では、噴霧凍結粉末を攪拌する工程は、複数のシェルフに生成物を支持する工程、及び真空乾燥チャンバの外部にある振動機構を使用して複数のシェルフを振動させて、噴霧凍結粉末をシェルフからシェルフへ進める工程をさらに含む。噴霧凍結粉末は攪拌されるので、動作 450 では、電磁放射線を使用して誘電加熱され、凍結液体の昇華により凍結乾燥生成物を形成する。電磁放射線源は、真空乾燥チャンバ内にあればよい。

【 0051 】

動作 460 では、凍結乾燥生成物が真空乾燥チャンバから除去され、動作 470 では、真空乾燥チャンバ内の攪拌機構の部品の表面が殺菌される。

10

【 0052 】

開示の実施形態による例示のシステム 500 を図 5 に示す。システム 500 は、図 2 及び 3 を参照して先に開示したいくつかの部品及び配置を利用し、さらに一連のシェルフ 545 を含む改良された攪拌機構を利用して、乾燥チャンバ 580 における電磁界 538 を通じて噴霧凍結粉末を誘導する。

【 0053 】

スプレーノズル 512 は、殺菌 LN2 などの無菌凍結剤とともに生成物を微細化するように配置される。供給源 511 からの生成物及び供給源 513 からの凍結剤は、図示するように 1 以上のノズル 512 のそれぞれからともに噴霧されてもよいし、凍結剤及び生成物のそれぞれが、図 2 に示すノズル 212 及び 214 などの分離したノズルから噴霧されてもよい。微細化された液体生成物は、凍結チャンバ 510 において凍結する。噴霧凍結生成物は、凍結粉末として凍結チャンバの底部に落下する。

20

【 0054 】

選択的に開閉可能な経路又は導管 581 は、凍結チャンバ 510 を乾燥チャンバ 580 と相互接続する。閉鎖された場合に凍結チャンバ 510 と乾燥チャンバ 580 との圧力差を維持可能な弁 582 又は他の手段によって、経路 581 は選択的に開閉可能である。開放された場合、一方のチャンバから他方のチャンバへの引力によって、オーガ若しくはコンベアなどの機械的手段によって、ガス流における連行によって、又はそれら若しくは他の技術の組合せによって、経路 581 は噴霧凍結粉末を移動させることができる。閉鎖された場合には選択的に開閉可能な導管によって、異なる並行動作が 2 つのチャンバ 510 及び 580 において実行される。例えば、噴霧又は殺菌の工程が凍結チャンバ 510 において行われている間に、乾燥動作が乾燥チャンバ 580 において行われ得る。

30

【 0055 】

ある実施形態では、凍結チャンバ 510 を真空乾燥チャンバ 580 に接続する選択的に開閉可能な導管は、閉鎖構成と開放構成との間で切り替えられてもよい。その場合には、凍結プロセス中に経路 581 が閉鎖を維持した状態で、生成物が凍結チャンバ 510 の下部に蓄積し得る。そして、導管が開放されることによって、十分な量の生成物が噴霧凍結された後に、乾燥チャンバ 580 への生成物の移送が可能となる。移送の工程は、図 5 に示すのと同様の配置を使用して引力によって行われてもよいし、オーガ又は振動コンベアなどの能動的生成物移送装置を介して行われてもよい。凍結工程中には、弁 582 は閉鎖されたままである。凍結工程の後、乾燥動作が中断され又はされずに、経路 581 を通じて乾燥チャンバ 581 に凍結生成物を収容するのに、弁 582 は一時的に開放され得る。

40

【 0056 】

凍結生成物を凍結チャンバ 610 から真空乾燥チャンバ 680 に移送するための他の選択的に開閉可能な導管配置 600 を、図 6 を参照して説明する。移送ディスク 640 は、その周囲に 1 以上の移送キャビティ 641 を有する。移送ディスクの周囲は、大気凍結チャンバ 610 が真空圧力凍結チャンバ 680 から隔離されるように封止ブロック 642 で封止する。凍結生成物は凍結チャンバの底部に落下し、生成物は移送キャビティ 641 に進入する。移送ディスクは回転して、キャビティの圧力をほぼ真空乾燥チャンバ 680 の圧力にまで低下させる脱気チャネル 646 と移送キャビティを連通させる。移送ディスク

50

は回転を連続して、キャビティを真空乾燥チャンバ680と連通させ凍結生成物をチャンバに移送する。キャビティは、凍結チャンバ610と連通するように戻ると、加圧チャンネル645によって再加圧され得る。配置600は、異なる圧力での凍結及び乾燥動作を連続的に機能させる。凍結チャンバ610が大気圧に維持される間、乾燥チャンバ680は、昇華を促進するのに十分に低い圧力で保持され得る。一例では、真空乾燥チャンバの圧力は、500 m Torr未満に維持される。他の圧力が、本開示の範囲から逸脱することなく使用され得る。

【0057】

図5では、乾燥チャンバ580は、乾燥チャンバ580と同様に接続され得る凝縮器550と連通し得る真空ポンプ560によって真空にされる。乾燥チャンバ580から昇華した溶剤が、凝縮器550において凝固され、周期的に除去される。

10

【0058】

電磁放射線源537を使用して熱が凍結粉末に直接導入されて、真空乾燥チャンバ580の内部に電磁界538を形成し、凍結生成物中の溶剤の誘電加熱を引き起こして昇華し始める。電磁界は、赤外電場、マイクロ波電場又は電磁波を含む他の電場であってもよい。

【0059】

図2に示すシステム200とは異なり、図5に示すシステム500は、真空乾燥チャンバ580内にある電磁放射線源537を含む。乾燥チャンバ内に電磁放射線源537を配設することによって、放射エネルギーの大部分が凍結生成物の誘電加熱に使用され、プロセス効率を向上させる。さらに、導波路に関連する損失が除外される。加えて、外部に搭載された電磁放射線源と比べて、導波路について部品の必要性が低下する。

20

【0060】

さらに、真空乾燥チャンバ580内に電磁放射線源537があることによって、真空乾燥チャンバ内の部品を過剰に加熱することなく凍結生成物を選択的に加熱するように、放射線波長をより良く同調させる。他にも、真空乾燥チャンバの壁を通じる波長の貫通及び導波路の性能などの放射線波長の同調に妥協を要する場合がある要因が、大幅に減少する。

【0061】

マイクロ波スペクトルにおける電磁界538の場合には、電磁放射線源537は、キャビティのアノード、中心のカソード及び電磁石を含むマグネトロン真空管であればよい。マイクロ波スペクトルは、一般的に、1ミリメートルと1メートルの間の波長を有する電磁スペクトルの部分として定義される。本明細書の実施形態は、水分子の誘電加熱を最大化する120 mm付近の波長を有するマイクロ波を利用する。導波路(不図示)は、乾燥チャンバ580内に電磁放射線を向けるように設けられて、凍結生成物を加熱し溶剤の昇華を引き起こし得る。電磁界538は、乾燥サイクルを短縮化してプロセスを潜在的に連続させることに効果的なアプローチを与える。

30

【0062】

電磁界538は、代替的に赤外線スペクトルにおける放射線であってもよい。赤外放射線は、可視光のものより長い波長を有する電磁放射線であり、700ナノメートルの公称赤色エッジから約1 mmの可視スペクトルにわたる。電磁放射線源537は、金属性又はセラミック性要素を使用する放射赤外線ヒータであればよい。

40

【0063】

凍結粉末は電磁界538に曝されると、攪拌機構539が相互に対して及び電磁界に対して、乾燥チャンバ580内の粒子を移動させる。攪拌は、凝集も防ぐ一方で、向上した熱及び質量移送に備える。電磁界に対して生成物を移動させることによって、電場における不均一な電磁界、「ホットスポット」及び定常波の影響を低下させる。

【0064】

バルク生成物をベルトコンベアにおいて乾燥チャンバを通じて移動させつつマイクロ波エネルギーに曝露することが、提案されている(米国特許第4033048号参照)。し

50

かしながら、ベルトコンベアは、医薬的用途に対して的確には殺菌することが不可能であり、必要とされるベアリングは通常、殺菌真空環境での使用に適していない。ベルト及びベアリングは、摩擦して摺動及び回転する部品を伴うので、それらは殺菌環境において許容できない小粒子を生成する。さらに、ベルトコンベアは、バルク生成物を、それがベルト上で輸送されるときには連続的に攪拌せず、むしろ、バルク生成物の粒子は、それらがベルト上で輸送されるときにはベルトに対して相互に静止したままである。

【 0 0 6 5 】

図5に示す凍結乾燥システム500は、振動要素539及び一連のシェルフ545を備えた攪拌機構を利用する。図5に示す実施形態では、シェルフ545が乾燥チャンバ580の壁に直接搭載され、振動アクチュエータは壁及びシェルフに振動を与える。シェルフは、平滑で露出した耐腐食性の表面で構築されればよく、それらが殺菌され得る真空乾燥チャンバの内部にある。振動アクチュエータ539は、包囲された多孔性又は渦巻き型の表面を有する空気式、油圧式、電磁又は電子部品を含んでいればよく、真空乾燥機の外部にあり、殺菌する必要がない。

【 0 0 6 6 】

振動シェルフ545は、代替的に、真空乾燥チャンバの壁から振動を分離する態様で、真空乾燥チャンバ580内で支持され得る。例えば、図5aに示す実施形態では、支持スプリング585によって真空乾燥チャンバ580から隔離されたシェルフ支持部材547によって、シェルフは支持される。支持スプリング585は、板バネ、コイルバネ又は他の設計のものであればよく、シェルフ支持部材547及びシェルフ545とともに殺菌可能である。振動要素549は、真空乾燥チャンバ580に外部に搭載され、振動要素549によって発生した振動を伝送する機械的振動連結部材571を介してシェルフ支持部材547に機械的に接続される。ステンレス鋼ベローなどのベロー572は、チャンバ580の真空を維持し、振動要素549をチャンバの内部から無菌的に隔離するのに使用され得る。

【 0 0 6 7 】

図5aの配置ではすべてのシェルフ545を支持するための単一のシェルフ支持部材547を示すが、他の配置も可能である。例えば、個々のシェルフ支持部材及び個々の振動要素549が、対応する機械的振動連結部材及びベローとともに各シェルフ545を振動させるのに使用されてもよい。

【 0 0 6 8 】

図5bに示す他の実施形態では、シェルフ支持部材547が、磁気要素573及び574を使用して振動要素549に磁氣的に連結される。そのような配置では、振動要素549による磁気要素573の振動は、シェルフ支持部材547に取り付けられた磁気要素574の振動を誘発する。磁界はチャンバ580の壁を横断するので、壁に開口、又は図5aの配置のようなベローを必要としない。

【 0 0 6 9 】

図5では、上部シェルフが経路581から凍結生成物を受け取る状態で、シェルフ545は順次配置される。シェルフの振動によって凍結生成物がシェルフに沿って進行するように、各シェルフは適度に傾斜され得る。例示の配置では、シェルフが水平方向に対して5度より大きく傾斜される。より好適な配置では、シェルフの傾斜が水平方向から8度と12度の間である。現行では、9度と10度の間の傾斜が最も好ましい。凍結生成物が、所与のシェルフの最下点に到達すると、後続のシェルフに降下してプロセスを繰り返すようにシェルフが配置される。

【 0 0 7 0 】

凍結生成物は引力及び振動によってシェルフに沿って進められ、生成物の粒子は、振動によって相互にかつシェルフに対して移動される。そのようにして、凍結生成物は、その深度全体を通じて連続的に再配置され、凍結生成物堆積床の面に異なる粒子を示す。凍結生成物粒子の連続的再配置によって、生成物への電磁エネルギーの均一かつ連続的印加を補助する。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

攪拌機構のシェルフ 5 4 5 は、医薬品を凍結乾燥する際に使用されるような殺菌環境内にある。その目的に向けて、シェルフ 5 4 5 は、殺菌剤の熱を使用してサイクル間で容易に殺菌され、乾燥チャンバ内に殺菌するのが困難又は不可能なベアリング、モータ、チェーン、スプロケット、ベルトなどの要素を備えない。さらに、シェルフでは、露出した部品間の摩擦による摺動又は回転の移動を伴わず、したがって無菌プロセスでは許容できない過剰な金属性又は他の粒子を生成しない。

【 0 0 7 2 】

凍結チャンバ 5 1 0 及び真空乾燥チャンバ 5 8 0 の内部を殺菌するための殺菌システムは、図 2 に示すノズル 2 1 8 と同様の殺菌剤スプレーノズルを含み得る。多数のノズルが、使用され得る。一例では、1 以上の温水洗浄ノズルが、凍結チャンバ及び乾燥チャンバ内の部品に殺菌された温水を噴霧するために構成され、その一方で同じ又は追加のノズルが部品をスチーム乾燥するために使用される。

10

【 0 0 7 3 】

他の例では、生成物に殺菌室素などの殺菌ガスを導入することによって攪拌が実行されて流動化堆積床を生成し、生成物を循環させる。振動による攪拌を使用する実施形態では、真空乾燥チャンバ内のすべての部品は、スチーム、VHP 又は既知の他の殺菌剤を通じて殺菌され得る。凍結生成物の流動化堆積床は、図 7 に示す真空乾燥チャンバ 7 8 0 の底部の領域に生成され、又は生成物がシェルフからシェルフへ流動して生成物の粒子が生成物堆積床において相互に対して移動するようにシェルフ 5 3 8 (図 5) に生成されてもよい。殺菌ガスは、図 7 のシステム 7 0 0 に示すように、殺菌ガス導入システム 7 9 0 のノズルを通じて噴霧凍結生成物の堆積床に導入され得る。

20

【 0 0 7 4 】

他の実施形態では、振動アクチュエータ 5 3 9 は、図 5 に示すシェルフ配置を有することなく使用される。アクチュエータは乾燥チャンバ 5 8 0 の壁に振動を誘発し、チャンバ 5 8 0 の底部にある噴霧凍結粉末の堆積床をチャンバの壁に向かって及びそれから離れて循環させるようになる。

【 0 0 7 5 】

生成物堆積床の厚さ内の生成物の連続的移動によって、生成物の厚さにわたって均一な乾燥が確保される。上記の攪拌機構のそれぞれは、生成物堆積床の表面に向かって及びそれから離れて生成物を連続的に移動させ、相互に対して凍結生成物の粒子を連続的に移動させる。生成物は、生成物の厚さ内で深度を変化させるように連続的に移動又は循環される。生成物への電磁波の貫通は厚さに依存するため、及び電磁界が不均一な場合があるので、連続的に攪拌された乾燥堆積床は、より効果的であり、より均一な結果をもたらす。

30

【 0 0 7 6 】

乾燥動作が完了すると、ベッセルは大気圧に戻り、乾燥チャンバの底部の弁 5 4 5 が開放されて生成物を除去することができる。代替的に、図 6 に示す配置 6 0 0 と同様の封止配置が、乾燥プロセスを中断することなく、真空乾燥機から凍結乾燥生成物を連続的に取り出すのに使用され得る。

40

【 0 0 7 7 】

図 5 のシステム 5 0 0 は単一の乾燥チャンバ 5 8 0 を含むが、図 3 のシステム 3 0 0 に示すように多数の乾燥チャンバが組み込まれてもよい。各乾燥チャンバは、電磁放射線源 5 3 7 を有していてもよく、分離した経路 5 8 1 及び弁 5 8 2 を介して凍結チャンバ 5 1 0 に接続され得る。その場合には、種々の段階の乾燥サイクルが多数の乾燥チャンバで行なわれる状態で、凍結チャンバ 5 1 0 は、実質的に連続して動作され得る。

【 0 0 7 8 】

凍結ベッセル 5 1 0 から分離及び隔離された乾燥ベッセル 5 8 0 の使用によって、2 つのベッセルは、妥協することなく適切な圧力及び温度の条件下でそれらの特定の目的に対して特異的に設計可能となる。また、双方のベッセルが並行して使用されて、プロセスの

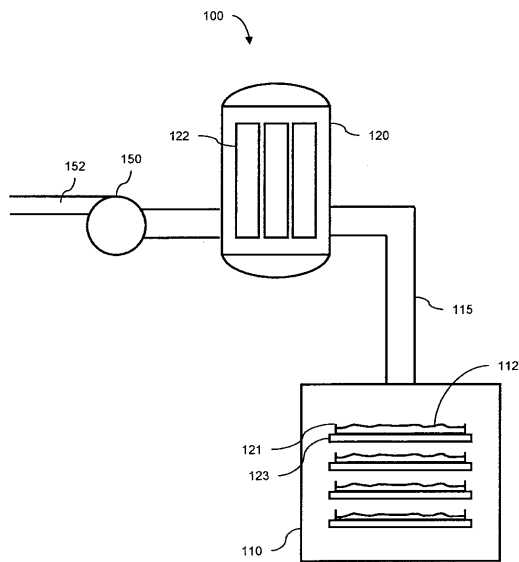
50

効率を実質的に向上し得る。さらに、そのような設計によって、均一な生成物特性を有する大きなバッチに対する容易なスケールアップ及び単純な生成物の取扱いが可能となる。

【0079】

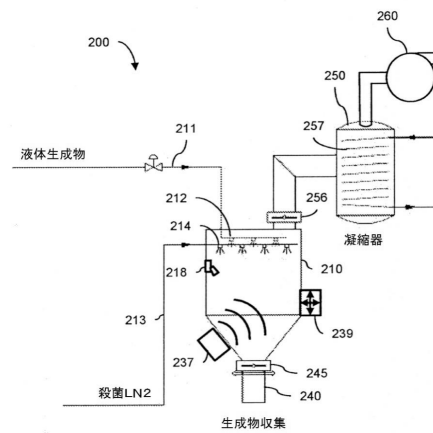
以上の詳細な説明は、すべて図示及び例示として、ただし限定的ではないものとして理解されるべきであり、ここに開示する発明の範囲は、発明の説明からではなく、むしろ特許法で許可された全容に従って解釈されるような特許請求の範囲から決定されるべきである。ここに図示及び説明する実施形態は本発明の原理の例示にすぎず、発明の範囲及び趣旨を逸脱することなく、当業者によって種々の変形がなされてもよいと理解されるべきである。

【図1】

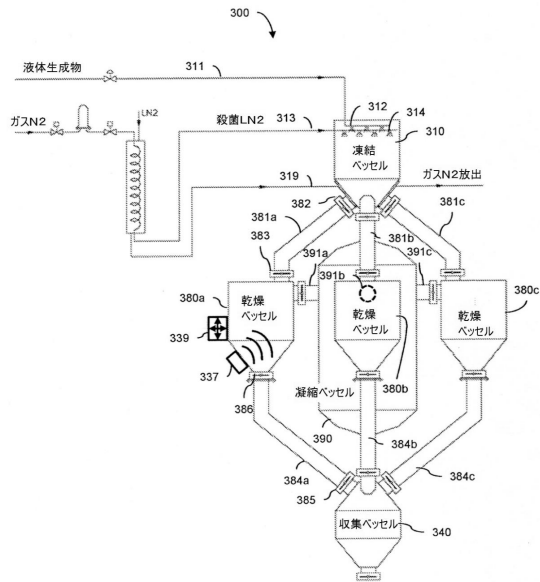


従来技術

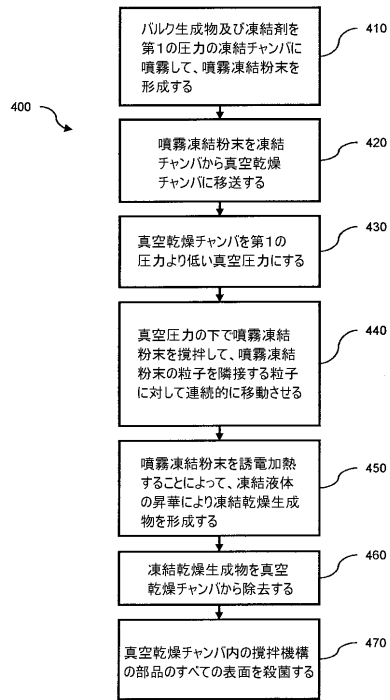
【図2】



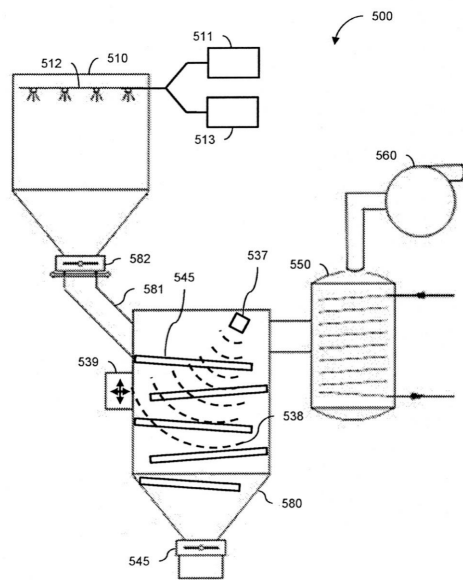
【図3】



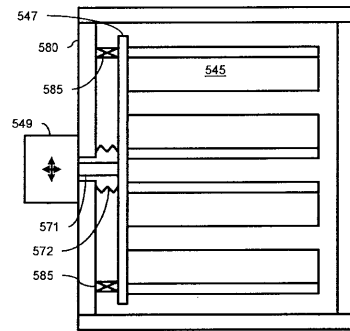
【図4】



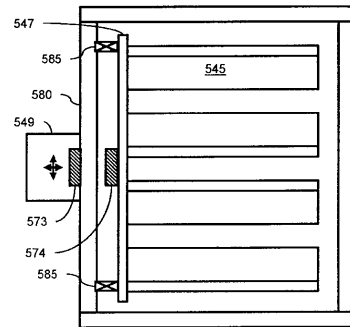
【図5】



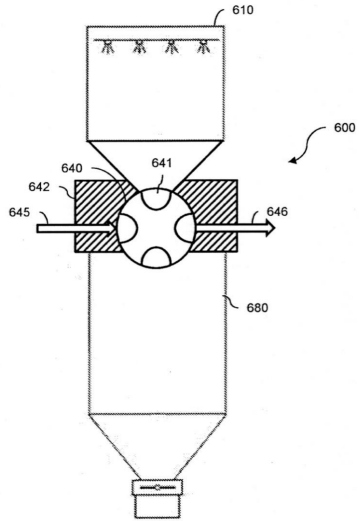
【図5 a】



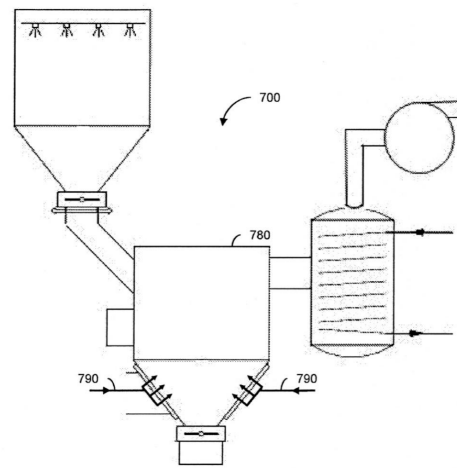
【図5 b】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

- (74)代理人 100125139
弁理士 岡部 洋
- (72)発明者 ガングリー, アナブ
アメリカ合衆国 1 4 2 2 1 ニューヨーク, ウィリアムスヴィレ, ノースウッド ドライヴ 1
0 1 1
- (72)発明者 デマルコ, フランシス, ダブリュ.
アメリカ合衆国 1 4 3 0 4 ニューヨーク, ナイアガラ フォールス, ケイユーガ ドライヴ
1 2 2 4
- (72)発明者 レンジ, アーネスト
アメリカ合衆国 1 4 1 7 4 ニューヨーク, ヤングスタウン, リバービュー ドライヴ 4 1 7
- (72)発明者 デーボ, デイヴィッド
アメリカ合衆国 1 4 0 2 0 ニューヨーク, バタヴィア, アレクサンダー ロード 9 0 2 3

審査官 八木 敬太

- (56)参考文献 特表2013-538327(JP, A)
特開昭56-165884(JP, A)
米国特許出願公開第2014/0215845(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

F 2 6 B	1 / 0 0	-	2 5 / 2 2
A 2 3 L	3 / 3 6	-	3 / 5 4
A 6 1 K	9 / 0 0	-	9 / 7 2
A 6 1 K	4 7 / 0 0	-	4 7 / 6 9