

19



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Économie

11

N° de publication :

LU100189

12

BREVET D'INVENTION

B1

21

N° de dépôt: LU100189

51

Int. Cl.:
F26B 5/06, B65D 81/00, B65D 51/24

22

Date de dépôt: 04/05/2017

30

Priorité:

72

Inventeur(s):
SCHÜTZ Andreas – 82152 MARTINSRIED (Allemagne),
LENHARDT Rolf – 85640 Putzbrunn (Allemagne)

43

Date de mise à disposition du public: 09/01/2019

74

Mandataire(s):
SCHIWECK WEINZIERL KOCH, life science –
80339 MÜNCHEN (Allemagne)

47

Date de délivrance: 04/01/2019

73

Titulaire(s):
LENHARDT Rolf – 85640 Putzbrunn (Allemagne),
PROJECT PHARMACEUTICS GMBH –
82152 MARTINSRIED (Allemagne)

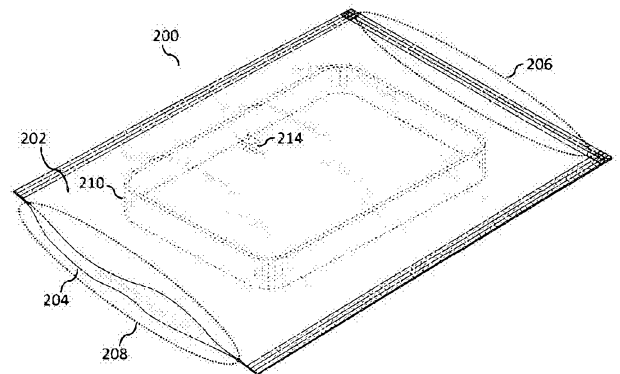
54

Verfahren für die kontaminationsfreie Gefriertrocknung.

57

Zusammenfassung: Vorliegend wird ein Verfahren zum Gerriertrocknen einer Substanz bereitgestellt, aufweisend die Schritte: Bereitstellen der Substanz in einem Behälter; Versiegeln des Behälters in einem Beutel; Platzieren des Beutels in einem Gefriertrockner; Absenken der Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz; Absenken des Druckes in der Umgebung des Beutels bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel mittels einer erwärmten Stellfläche des Gefriertrockners; wobei mindestens ein Teilbereich der Oberseite des Beutels, eine dampfdurchlässige Membran aufweist. Figur 4 LU100189

FIG. 4



Verfahren für die kontaminationsfreie Gefriertrocknung

LU100189

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren für die kontaminationsfreie Gefriertrocknung, insbesondere ein Verfahren, bei dem die Substanz, die gefriergetrocknet werden soll, in einem Behälter vorliegt und von einem membranbasierten Beutel umschlossen wird.

Stand der Technik

Gefriertrocknung oder Lyophilisation ermöglicht die Haltbarmachung zahlreicher Produkte, vornehmlich aus dem Bereich der Pharmazie, Lebensmittelindustrie sowie Biologie. Der Prozess als solcher ist im Stand der Technik wohlbekannt. Insbesondere bei Arzneimitteln kommt die Gefriertrocknung immer häufiger zum Einsatz, da sich mit diesem Verfahren deren Haltbarkeit verlängern lässt bei gleichzeitigem Erhalt der Bioaktivität der Arzneimittel. Beim Einsatz der Gefriertrocknung zur Bereitstellung von Arzneimitteln müssen jedoch Maßnahmen getroffen werden, um eine Kontamination sowohl vor wie auch während der Gefriertrocknung im Gefriertrocknungsschrank (Apparat) und nach der Gefriertrocknung zu verhindern.

In ihren Anfängen fand die Gefriertrocknung in offenen Behältern in einem Vakuum-Apparat (Gefriertrockner) statt. Auf dem Weg zu einer kontaminationsfreien Gefriertrocknung hat man zunächst das Innere des Gefriertrockners entkeimt, beispielsweise unter Zuhilfenahme von Dampf oder geeigneten Chemikalien. Dieser Vorgang war jedoch zeitraubend und mit zusätzlichen Kosten verbunden. Eine Weiterentwicklung der keimfreien Gefriertrocknung führte zur Verwendung von Beuteln, welche die zu gefrierrocknende Substanz sicher verschlossen haben und so vor Kontamination geschützt haben. Zugleich wurde auch so die Umgebung vor der Kontamination mit der im Beutel verschlossenen Substanz geschützt, so dass vorteilhafterweise das Innere des Gefriertrockners nach der Verarbeitung einer Substanz nicht von dieser gereinigt werden musste.

Eine der ersten Erwähnungen einer sterilen Gefriertrocknung findet sich in der US-Patentschrift US 5,309,649, in welcher ein mit einer dampfdurchlässigen Membran verschlossener Behälter offenbart ist, in welchem die Substanz in einer nichtsterilen Umgebung gefriergetrocknet ist. Des Weiteren ist beispielsweise eine weitere Ausgestaltung eines Behälters für die Gefriertrocknung aus dem US-Design US D430,939, der eine starre, fest vorgegebene rechteckige Form aufweist.

Die Verwendung von Behältern der vorbenannten Art ermöglicht zwar eine kontaminationsfreie Gefriertrocknung, ist aber mit zahlreichen Nachteilen verbunden. Zum einen weist ein vorgefertigter und mit einer Membran verschlossener Behälter ein bereits definiertes Maß (Länge x Breite x Höhe) und erweist sich daher als ungeeignet in Bezug auf die maximale Flächenausbeute, wenn er auf Stellflächen in Gefriertrocknern unterschiedlicher Hersteller zum Einsatz kommt, die üblicherweise unterschiedliche Abmessungen aufweisen. Die Ausnutzung der in einem jeweiligen Gefriertrockner vorhandenen Stellfläche ist bei einem vorgegebenen Behältermaß sehr selten optimal und wenn, dann meist durch Zufall. Um das Problem zu lösen, könnten idealerweise die Behältermaße stets an die Stellflächen in

einem Gefriertrockner individuell angepasst werden oder es müssten Behälter der vorgenannten Art bereitgestellt werden, die bezüglich ihrer Abmessungen variabel sind. Eine individuelle Bereitstellung neuer Behälter mit Abmessungen, die an die Stellfläche eines bestimmten Gefriertrockners optimal angepasst ist, ist fertigungstechnisch jedoch immer sehr aufwändig und teuer (z. B. aufgrund der Werkzeugkosten für Spritzguss oder Tiefziehen oder Blasspritzgießen) und erst bei hoher Stückzahl (üblicherweise > 10.000) umsetzbar.

Zum anderen können beim Entnehmen der gefriergetrockneten Substanz (Trocknungsgut) aus den vorgenannten Behältern Probleme auftreten. Das Entnehmen des Trocknungsguts erfolgt üblicherweise über ein Öffnen auf der Membranseite oder Bodenseite. Hierzu wird die Membran oder die Bodenfolie oder der Boden mit einem Skalpell oder einem anderen geeigneten Werkzeug aufgeschnitten. Bei jedem Schnitt werden jedoch Partikel des aufgeschnittenen Materials frei. Da das Aufschneiden des Behälters immer über dem Trocknungsgut erfolgt, wird dieses zwangsläufig durch hereinfliegende Partikel verunreinigt. Zur Minimierung des Fremdpartikeleintrags kann nur eine kleine Öffnung bereitgestellt werden, durch die das Trocknungsgut entnommen werden kann. Alternativ kann bereits an dem Behälter ein Verschluss vorgesehen sein, beispielsweise ein Schraubverschluss, durch welchen das Trocknungsgut ohne Aufschneiden des Behälters entnommen werden kann. Nachteilig ist hier jedoch, dass in den Fugen zwischen der membranbasierten Abdeckung und der Behälterwand, auf welcher die membranbasierte Abdeckung aufgebracht ist oder am Hinterschnitt zwischen Gewindestutzen und Behälter Reste des Trocknungsguts verbleiben und aus Sicht des Prozesses einen Verlust darstellen.

Eine Alternative zur Verwendung eines mit einer Membran versiegelten Behälters ist die Verwendung eines Beutels, indem die zu gefrier Trocknende Substanz vorliegt. Ein solcher Beutel, welcher zumindest in dessen Teilbereich ein Laminat aufweist, das eine sterile Barrierschicht aufweist, die wasserdampfdurchlässig ist, ist beispielsweise aus der Druckschrift WO 96/31748 bekannt. Hierbei wird die Formulierung direkt in den Beutel gegeben und darin gefriergetrocknet. Problematisch bei diesem Ansatz ist jedoch, dass durch die flexible Natur des Beutels die Schichtdicke der zu trocknenden Substanz Variationen unterworfen ist. Insbesondere nimmt die Schichtdicke zum Rand hin ab, da der Beutel zu seinen Rändern hin eine natürliche Biegung zur Nahtstelle aufweist, d.h. weg von der Stellfläche, auf der er abgelegt ist (siehe Figuren 4 und 6 in WO 96/31748). Diese Variabilität der Schichtdicke der zu trocknenden Substanz ist mit örtlich unterschiedlichen Trocknungsparametern verknüpft und führt zu Inhomogenitäten bei dem Trocknungsgut. Übersetzt auf die Massenproduktion von pharmazeutischen Wirkstoffen, zum Beispiel, kann dieses Problem zur Folge haben, dass die Qualität des Arzneimittels von Charge zu Charge schwankt.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur kontaminationsfreien Gefrier Trocknung bereitzustellen, bei welchem die eingangs genannten Probleme und Nachteile nicht auftreten.

Zusammenfassung der Erfindung

Gelöst wird diese Aufgabe durch ein Verfahren mit den Merkmalen nach Anspruch 1. Vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens finden sich in den abhängigen Ansprüchen.

Im Allgemeinen weist das erfindungsgemäße Verfahren zum Gefriertrocknen einer Substanz die folgenden Schritte auf: Bereitstellen der Substanz in einem Behälter; Versiegeln des Behälters in einem Beutel; Platzieren des Beutels in einem Gefriertrockner; Absenken der Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz; Absenken des Druckes in der Umgebung des Beutels bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel mittels einer erwärmten Stellfläche des Gefriertrockners, wobei mindestens ein Teilbereich der Oberseite des Beutels, eine dampfdurchlässige Membran aufweist.

Bei der in dem Behälter vorliegenden Substanz kann es sich um eine beliebige Formulierung handeln, beispielsweise eine pharmazeutische Lösung oder ein anderes flüssiges Gemisch, welches im Wege der Gefriertrocknung prozessiert werden soll. Die Substanz kann dabei unter sterilen Bedingungen in den Behälter abgefüllt werden und auch unter sterilen Bedingungen versiegelt werden. Hierbei kann der Behälter zunächst gefüllt und dann komplett in den Beutel gestellt werden. Genauso gut kann sich ein leerer Behälter bereits im Beutel befinden und kann durch eine offene Seite hindurch gefüllt und danach verschlossen werden.

Der Beutel kann eine Oberseite und eine Unterseite aufweisen, welche praktischerweise eine rechteckige Form aufweisen kann, jedoch bei Bedarf auch eine andere geometrische Form aufweisen kann. Die Oberseite kann einen wasserdampf- bzw. gasdurchlässigen aber keimdichten (d.h. Bakterien zurückhaltenden) Membranwerkstoff aufweisen oder aus dieser bestehen. Das heißt, die Oberseite kann komplett aus dem Membranwerkstoff gefertigt sein oder aber auch nur teilweise, so dass beispielsweise ein Randstreifen der Oberseite des Beutels vollumfänglich ein anderes, nicht notwendigerweise wasserdampf- bzw. gasdurchlässigen (aber keimdichten) Material aufweist, etwa eine wasserdampf- bzw. gasundurchlässigen Folie. Die Unterseite des Beutels kann eine wasserdampf- bzw. gasundurchlässige Folie oder den Membranwerkstoff der Oberseite aufweisen oder aus diesem bestehen. Die Unterseite des Beutels kann eine dahingehend geeignete Folie aufweisen, als dass sich diese gut mit der Oberseite verbinden lässt, zum Beispiel mittels Kleben oder Verschweißen. Bei der Einbringung des Behälters in den Beutel können beispielsweise im Falle einer rechteckigen Form des Beutels bereits drei Seiten des Beutels versiegelt sein, so dass zur endgültigen Versiegelung nur noch die letzte offene Seite verschlossen werden muss. Die vierte Seite kann nach Bedarf versiegelt oder mittels eines Falt-/Labyrinth-/Roll-/Reißverschluss-/Klett-Dichtverfahren oder eines anderen geeigneten Verfahrens geschlossen werden. Im Prinzip kann hierbei beispielsweise der in US Patentschrift WO 96/31748 offenbarte Beutel zum Einsatz kommen (siehe darin Figur 1), wobei das Verhältnis zwischen dem Laminat 2 und dem das Laminat 2 umgebendem Packmaterial 5 nach Belieben variiert werden kann, so dass etwa das Packmaterial 5 auch ganz entfallen kann und die Oberseite vollständig aus dem Laminat 2 bestehen kann.

Nach erfolgreicher Versiegelung des Beutels ist sein Inhalt kontaminationsfrei verschlossen und kann ohne besondere Vorkehrungen treffen zu müssen in einen Gefriertrockner überführt werden, um eine Gefriertrocknung durchzuführen. Dieser Prozess wird hier nicht im Detail beschrieben, da es sich dabei um einen aus dem Stand der Technik wohlbekannten Standardprozess handelt. Die spezifischen Parameter (Dauer der Trocknungsschritte, Temperatur während der Trocknungsschritte, Druck) können dabei an die sich in dem Behälter befindliche Substanz angepasst werden. Da die Oberseite des Beutels wasserdampf- bzw. gasundurchlässig ist, kann der Gefriertrocknungsvorgang durch diese hindurch erfolgen. Insbesondere kann dabei das Lösungsmittel, etwa Wasser, aus der Substanz, die gefriergetrocknet werden soll, sublimiert werden und durch die wasserdampf- bzw. gasundurchlässige Membran abgeführt werden, welche mindestens einen Teil der Oberseite des Beutels ausmacht. Die Membran kann beispielsweise einen so großen Bereich der Oberseite des Beutels einnehmen, dass die offene Seite des Behälters in einer Draufsicht vollständig von der Membran bedeckt ist. Stellt die Membran im Sinne der Trocknungsgeschwindigkeit – Wasserdampf kann nicht schnell genug entweichen und es baut sich ein Gegendruck auf – einen Widerstand dar, könnte die Oberseite des Beutels größer gewählt werden, so dass die am offenen Behälter ermittelten Trocknungsparameter auch anwendbar sind. Bei einem Trocknungsprozess ist es nämlich ein häufiges Ziel, dass die Membran aus Sicht des Trocknungsvorgangs keinen Widerstand darstellt und die in einem Behälter mit Membran (oder in einem Beutel) die Trocknungsparameter anwendbar sind, die bei einem offenen Behälter zur Anwendung kommen.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann der Behälter einen ebenen Boden aufweisen, so dass die darin eingefüllte Substanz über die gesamte Fläche des Bodens eine gleiche Füllhöhe aufweist. Bevorzugt kann der Behälter einen steilen Übergang zwischen Boden und Seitenwand aufweisen, so dass auch in diesem Übergangsbereich die Füllhöhe einer globalen Füllhöhe des Behälters entspricht.

Eine Ausführungsform der Erfindung kann vorsehen, dass die Unterseite des Beutels entlang ihrer Ränder nach der Versiegelung des Beutels mit der Oberseite des Beutels zusammengefügt ist. Zur vereinfachten Versiegelung bzw. zur schnelleren Versiegelung kann der Beutel aus einem länglichen Streifen gefertigt sein, welcher einmalig gefaltet anschließend an seinen drei Randseiten zusammengefügt ist, um den sich darin befindlichen Behälter zu versiegeln. Dadurch kann die Versiegelung einer Randseite eingespart werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform können die Oberseite und die Unterseite des Beutels geometrisch gleiche Flächen sein.

Das hier vorgestellte erfindungsgemäße Verfahren kann als Grundlage zur Erreichung zahlreicher vorteilhafter Effekte dienen. Zum einen können verschiedene Abmessungen offener Behälter, die in der Gefriertrocknung angetroffen werden, problemlos im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden. Ein Beutel ist in der Herstellung ausreichend kostengünstig, dass er auf alle bestehenden Behälterabmessungen angepasst werden kann. Beispielsweise können die Beutel vorgefertigt von dem größten anzutreffenden Behälter ausgehend vorliegen. Alternativ können verschiedene wenige Varianten des Beutels verwendet werden (beispielsweise Größen S, M, L und XL), wobei je eine Variante Behälter

bis zu einer bestimmten maximalen Größen beherbergen kann. Hierdurch kann eine optimale Stellflächenausnutzung gewährleistet werden. LU100189

Des Weiteren kann das erfindungsgemäße Verfahren im Hinblick auf die Öffnung des Beutels nach erfolgter Gefriertrocknung vorteilhaft sein. Der Beutel kann dazu an einer kurzen Seite geöffnet werden, beispielsweise mit einer Schere oder einem anderen Schneidwerkzeug. Die Auftrennstelle des Beutels liegt dabei üblicherweise einerseits vertikal gesehen unterhalb des oberen Randes des offenen Behälters und andererseits lateral in einem Abstand zu dem Rand des offenen Behälters. Dadurch wird das Risiko vermieden oder zumindest erheblich reduziert, dass bei der Auftrennung der Beutelseite entstehende Partikel in Behälter fallen und das Trockengut verunreinigen. Der offene Behälter kann komplett aus dem Beutel entnommen werden und kann restlos entleert werden.

Da der Behälter zudem unversehrt ist, also in seinem Wesen von der Auftrennung des Beutels unbetroffen ist und insbesondere keine Stellen aufweist, an denen er geöffnet oder anderweitig im Zuge des Öffnungsvorgangs des Beutels verformt/verändert worden ist, kann er gereinigt und problemlos wiederverwertet werden. Zudem ist der Behälter eine von dem Beutel unabhängige Einheit. Da seine Oberfläche in Kontakt mit der Substanz steht, kann sein Material frei gewählt werden und für den Kontakt mit der Substanz optimiert werden, indem es z.B. lösungsmittelbeständig gewählt wird oder mit geringen Abbauprodukten, die z. B. in einem aggressiven Extraktionstest anfallen.. Durch die Verwendung eines optimierten Behälters, welcher als ein für die jeweilige Substanz angepasster Spezialbehälter angesehen werden kann und welcher für die Gefriertrocknung in den Beutel hineingebracht wird, können alle Vorteile der kontaminationsfreien Gefriertrocknung ausgenutzt werden, ohne dass Kompromisse beim Behälterwerkstoff in Kauf genommen werden müssen.

Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus dem flexiblen Beutelmaterial, welches einen festen Behälter aufnimmt. Als Behälter können auch sogenannte „genestete Primärpackmittel“ (Behälterwannen mit einer Neststruktur für Glas- oder Kunststoffvials) verwendet werden, die heute immer häufiger in der Aufbereitung von Substanzen mittels Gefriertrocknung anzutreffen sind. Behälter dieser Art sind zum Beispiel in der WO-Druckschrift WO 2013/164422 erwähnt. Befindet sich ein solcher Behälter mit offenen gefüllten Vials (Ampullen) und aufgesetztem Stopfen in einem versiegelten Beutel, muss der Gefriertrockner selbst nicht zwingend steril sein. Durch die flexible Gestalt des Beutels können die Stopfen wie bisher im Gefriertrockner mittels zusammenfahrender Stellflächen geschlossen werden.

Ein weiterer Vorteil ergibt sich daraus, dass die Substanz in dem Behälter vorliegt, welcher eine feste Form aufweist. Wie bereits erwähnt, kann dadurch überall im Behälter die Füllhöhe der Substanz gleich sein. Indem die Formulierung erst in den Behälter und danach der Behälter in den Beutel gegeben wird, ist die Trocknung vergleichbar mit der Trocknung im offenen Behälter, also sehr homogen. Dieser Aspekt ist besonders im Vergleich zu einer Trocknung der Substanz in einem Beutel ausgeprägt, in dem die Füllhöhe über seine Fläche, insbesondere zum Rand hin, stark variiert.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens kann darin gesehen werden, dass der mit der Membran versehene Beutel auch zuverlässig die Kontamination der Umgebung mit dem getrockneten Wirkstoff verhindert, also insbesondere die Gefriertrocknungskammer. Dieses ist besonders nützlich bei der Verarbeitung von

Zytostatika, hochwirksame Arzneimittel (high potency drugs) etc. Indem der Behälter mit dem Wirkstoff im Beutel während und nach der Trocknung sicher verwahrt ist, kann man auch von einem geschlossenen Handhabungssystem sprechen. Die Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann damit die Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW, engl. OEL – occupational exposure level) deutlich erleichtern.

Oben beschriebene Aspekte und weitere Aspekte, Merkmale und Vorteile der Erfindung können ebenfalls aus den Beispielen von Ausführungsformen entnommen werden, die im Folgenden unter Bezugnahme auf die anhängenden Zeichnungen beschrieben werden. Es wird angemerkt, dass die Erfindung nicht auf diese Ausführungsformen beschränkt ist.

Kurze Beschreibung der Figuren

Figur 1 zeigt ein Flussdiagramm, welches das erfindungsgemäße Verfahren veranschaulicht.

Figur 2 ist eine schematische Seitenansicht eines in dem Beutel versiegelten Behälters.

Figur 3 ist eine perspektivische Draufsicht, welche einen beispielhaften Behälter zeigt, welcher im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden kann.

Figur 4 zeigt eine perspektivische Draufsicht auf einen Beutel mit einer offenen Randseite, in dem ein Behälter angeordnet ist.

Detaillierte Beschreibung der Zeichnungen

In **Figur 1** ist das erfindungsgemäße Verfahren zum Gefriertrocknen einer Substanz anhand eines Flussdiagramms 100 veranschaulicht. In einem ersten Schritt 102 wird die Substanz in den Behälter bereitgestellt. Dabei kann der Behälter zunächst außerhalb des Beutels mit der Substanz befüllt werden und dann in den Beutel eingebracht werden. Alternativ kann der Behälter mit der Substanz befüllt werden, während er sich bereits im Beutel befindet. Schritt 102 kann beispielsweise so ausgestaltet sein, dass der Behälter steril im Beutel versiegelt ist und in eine Befüllvorrichtung eingebracht wird. In dieser wird der Beutel entlang mindestens eines Teils seines Seitenrandes aufgeschnitten und der Behälter wird befüllt. Die Befüllung kann in einer üblichen Laborumgebung auch über einen, mit dem Beutel und dem Behälter verbundenen Sterilkonnektor (mit integrierten Diskonnektor) erfolgen.

In einem nachfolgenden Schritt 104 wird der der Beutel versiegelt. In der Ausführungsform, in welcher der leere Behälter in dem Beutel versiegelt angeliefert wird, kann der Beutel zumindest in einem Teilbereich, etwa an einer Seite, größer ausfallen als der Behälter. Das hat den Effekt, dass noch genügend Beutelmateriale nach der ersten Auftrennung des Beutels zur Verfügung steht, um den Beutel erneut zu versiegeln.

In einem weiteren Schritt 106 wird der Beutel mit dem darin versiegelten und die Substanz aufweisenden Behälter in den Gefriertrockner platziert.

In einem weiten Schritt 108 wird die Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz abgesenkt, also die Temperatur innerhalb der Gefriertrocknungskammer. LU100189

In einem weiteren Schritt 110, welcher üblicherweise erfolgen kann, nachdem die Substanz eingefroren ist, wird der Druck in der Umgebung des Beutels abgesenkt bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel mittels einer erwärmten Stellfläche des Gefriertrockners. Durch diesen Vorgang wird der Trocknungsprozess gestartet.

Eine schematische Seitenansicht eines in dem Beutel 200 versiegelten Behälters 210 ist in **Figur 2** gezeigt, welcher im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden kann. Die Ansicht in Figur 2 stellt einen Zustand dar, wie er etwa nach Schritt 104 in dem Flussdiagramm 100 in Figur 1 vorliegen kann. Wie dargestellt, weist der Beutel 200 eine Oberseite 202 und eine Unterseite 204 auf, welche entlang ihrer Ränder einen Versiegelungsbereich 206 aufweisen, in dem sie miteinander verbunden, beispielsweise versiegelt sind. Der Behälter 210 ist mit der Substanz 212 gefüllt, welche gefriergetrocknet werden soll. Dabei deutet Symbol 214 die Füllhöhe der Substanz in dem Behälter 210 an. Unter Vernachlässigung des kleinen Bereiches, in dem der Boden des Behälters 210 bogenförmig in die Seitenwand des Behälters 210 übergeht, ist die Füllhöhe über die gesamte Bodenfläche des Behälters 210 gleich.

Wie in Figur 2 gezeigt ist, befinden sich die Versiegelungsbereiche des Beutels 206 sowohl vertikal wie lateral von der Öffnung des Behälters 210 versetzt. Zur Öffnung des Beutels 200 nach erfolgtem Gefriertrocknungsvorgang kann der Beutel 200 beispielsweise entlang des Versiegelungsbereiches 206 aufgetrennt werden. Dadurch können keine Partikel, die sich beim Auftrennen des Beutels von diesem lösen können, in den Behälter 210 hineinfallen und das Trockengut (d.h. die dann gefriergetrocknete Substanz 212) kontaminieren. Des Weiteren kann die Oberseite 202 des Beutels 202 zunächst dicht auf dem Rand des Behälters 210 aufliegen, so dass der Behälter 210 während des Öffnungsvorgangs des Beutels 200 sozusagen verschlossen ist, was weiter die Gefahr einer Kontamination des Trockenguts reduziert.

In **Figur 3** ist eine perspektivische Draufsicht dargestellt, welche eine beispielhafte Form des Behälters 210 zeigt, welcher im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden kann. Der Behälter 210 kann generell aus einem für das Verfahren geeigneten Material gefertigt sein, etwa aus Metall, Nichteisenmetall oder einem Kunststoff. Seine Dimensionen können bedarfsgerecht angepasst werden. Beim Gefriertrocknen häufig anzutreffende Füllhöhen der Substanz, also des Lösungsmittels mit dem darin enthaltenem Stoff, der gefriergetrocknet werden soll, liegen üblicherweise im Bereich von 0,5 cm bis 2,5, cm. Da sich die Höhe der Behälters 210 nach der beabsichtigten Füllhöhe richtet, kann der Behälter üblicherweise eine Höhe im Bereich von 1 cm bis 4 cm aufweisen. Generell kann die Form des Behälters 210 so gewählt werden, dass eine maximale Stellflächenausbeute im Gefriertrockner erreicht wird.

Figur 4 zeigt eine perspektivische Draufsicht auf den Beutel 200 mit einer offenen Randseite 208, durch welche der Behälter 210 in den Beutel 200 eingebracht werden kann.

Die Ansicht in Figur 4 stellt einen Zustand dar, wie er etwa nach Schritt 102 in dem Flussdiagramm 100 in Figur 1 vorliegen kann.

LU100189

Ansprüche

LU100189

1. Verfahren zum Gefriertrocknen einer Substanz, aufweisend die Schritte:
Bereitstellen der Substanz in einem Behälter;
Versiegeln des Behälters in einem Beutel;
Platzieren des Beutels in einem Gefriertrockner;
Absenken der Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz;
Absenken des Druckes in der Umgebung des Beutels bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel mittels einer erwärmten Stellfläche des Gefriertrockners;
wobei mindestens ein Teilbereich der Oberseite des Beutels, eine dampfdurchlässige Membran aufweist.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Behälter einen ebenen Boden aufweist, so dass die darin eingefüllte Substanz über die gesamte Fläche des Bodens eine gleiche Füllhöhe aufweist.
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei der Beutel eine Unterseite aufweist, die nach der Versiegelung des Beutels entlang ihrer Ränder mit der Oberseite des Beutels zusammengefügt ist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei die Oberseite und die Unterseite des Beutels geometrisch gleiche Flächen sind.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
wobei mindestens ein Teilbereich der Unterseite des Beutels eine dampfundurchlässige Folie aufweist.

FIG.1

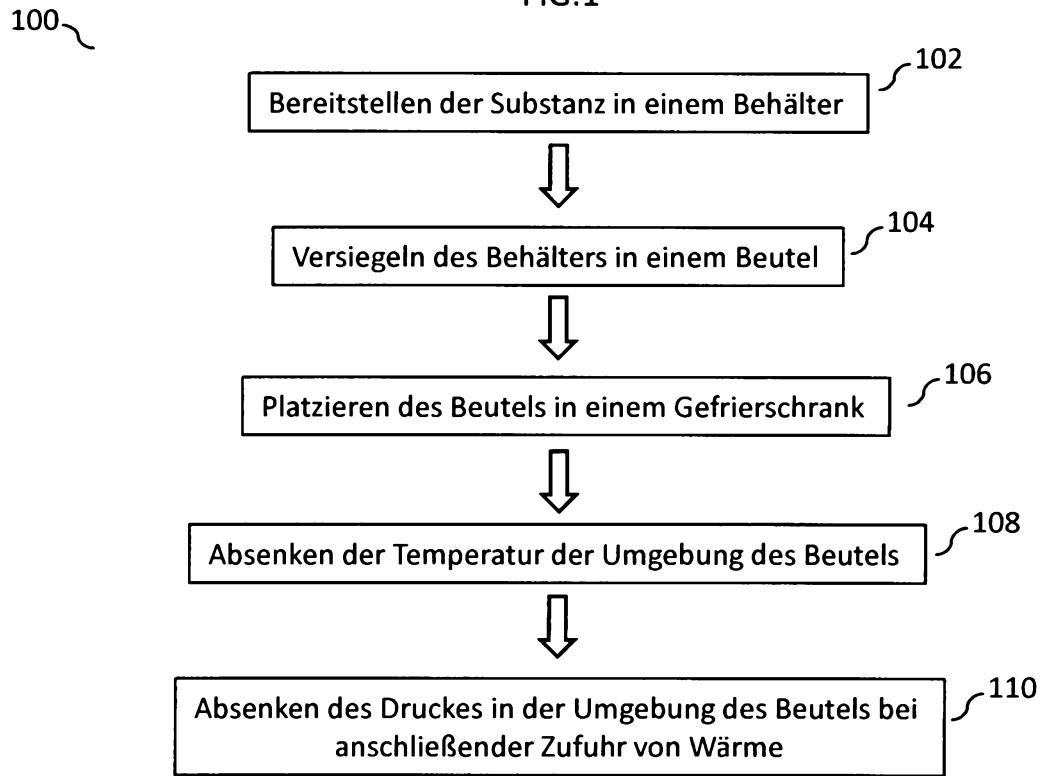


FIG.2

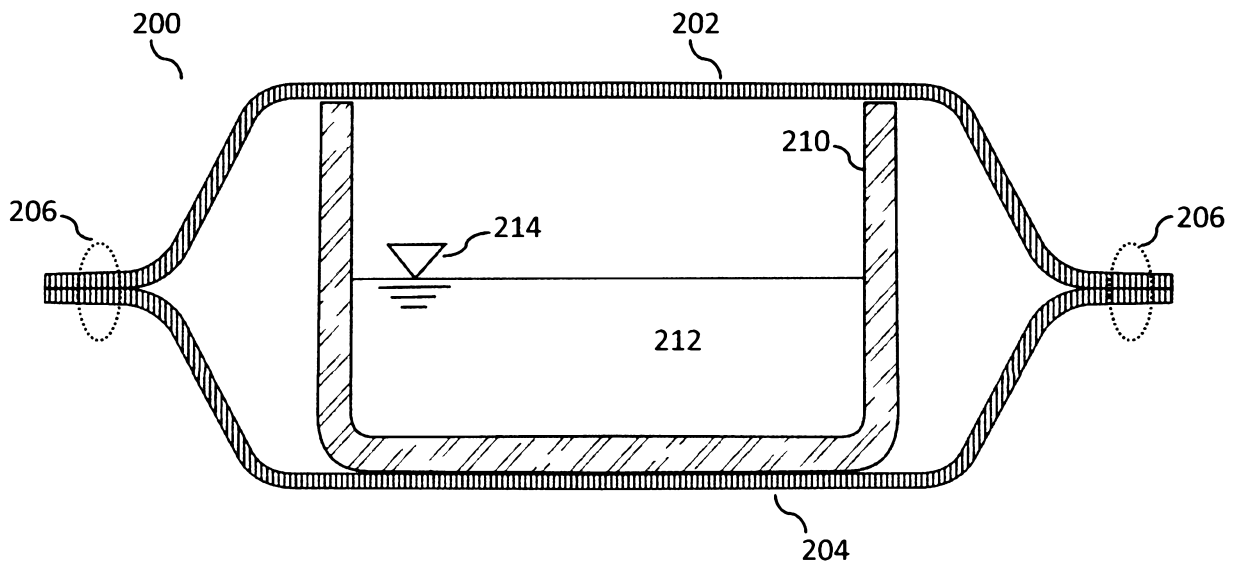


FIG.3

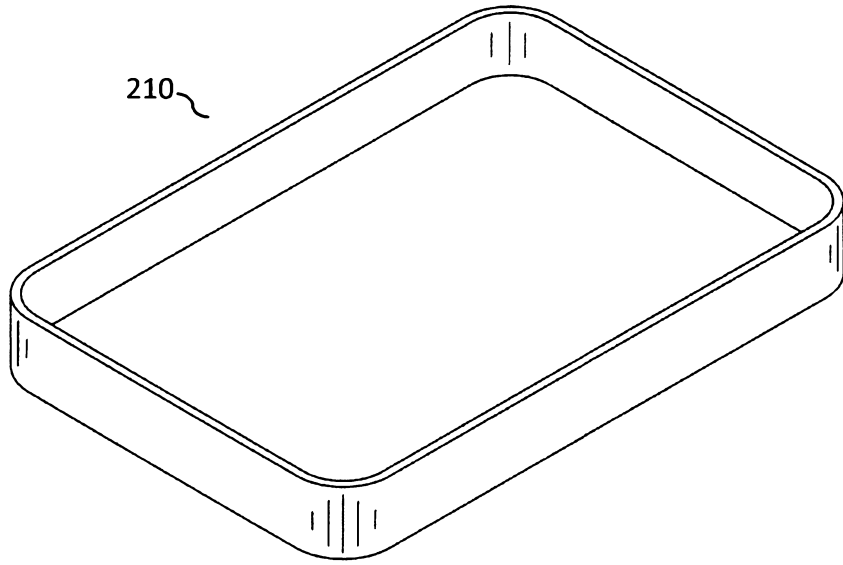
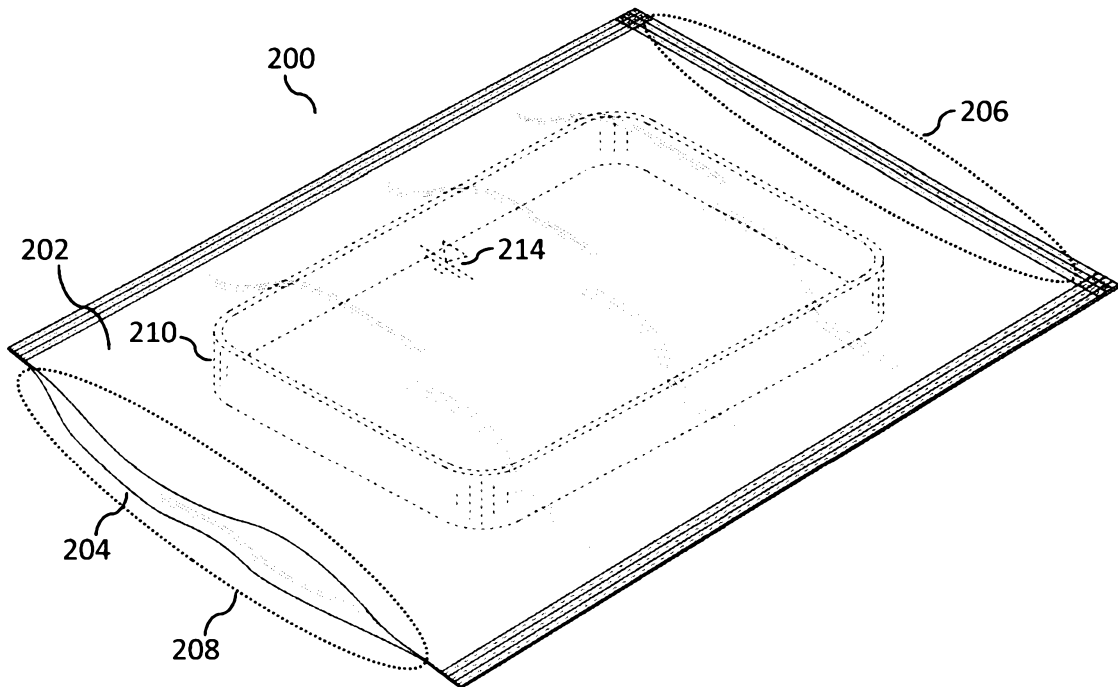


FIG.4



Zusammenfassung

LU100189

Vorliegend wird ein Verfahren zum Gefriertrocknen einer Substanz bereitgestellt, aufweisend die Schritte: Bereitstellen der Substanz in einem Behälter; Versiegeln des Behälters in einem Beutel; Platzieren des Beutels in einem Gefriertrockner; Absenken der Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz; Absenken des Druckes in der Umgebung des Beutels bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel mittels einer erwärmten Stellfläche des Gefriertrockners; wobei mindestens ein Teilbereich der Oberseite des Beutels, eine dampfdurchlässige Membran aufweist.

Figur 4



RECHERCHENBERICHT

nach Artikel 35.1 a)
des luxemburgischen Gesetzes über Erfindungspatente
vom 20. Juli 1992

LO 1673
LU 100189

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2009/107001 A1 (MCCARTHY SIMON J [US]) 30. April 2009 (2009-04-30) * Abbildungen 17A-17C, 65 * * Absätze [0120] - [0125], [0304], [0309] *	1-5	INV. F26B5/06 B65D81/00 B65D51/24
A	KR 2017 0008443 A (CHOI BYEONG JIN [KR]) 24. Januar 2017 (2017-01-24) * Abbildungen 1-7 *	1-5	
A	JP 2002 325565 A (HORIKANE AKIRA; NAT AGRICULTURAL RES ORG) 12. November 2002 (2002-11-12) * Abbildungen 1-2 *	1-5	
A	US 2008/256822 A1 (SUZUKI HIROKO [JP] ET AL) 23. Oktober 2008 (2008-10-23) * Abbildungen 1-2 *	1-5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			F26B B65D
		Abchlußdatum der Recherche	Prüfer
		12. Dezember 2017	De Meester, Reni
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

1

**ANHANG ZUM RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE LUXEMBURGISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

LO 1673
 LU 100189

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12-12-2017.
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12-12-2017

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2009107001 A1	30-04-2009	AU 2009292682 A1	19-01-2012
		CA 2736041 A1	25-03-2010
		EP 2338016 A1	29-06-2011
		JP 2012502903 A	02-02-2012
		US 2009107001 A1	30-04-2009
		WO 2010033169 A1	25-03-2010
-----	-----	-----	-----
KR 20170008443 A	24-01-2017	KEINE	
-----	-----	-----	-----
JP 2002325565 A	12-11-2002	JP 3621072 B2	16-02-2005
		JP 2002325565 A	12-11-2002
-----	-----	-----	-----
US 2008256822 A1	23-10-2008	US 2008256822 A1	23-10-2008
		WO 2008130602 A1	30-10-2008
-----	-----	-----	-----



SCHRIFTLICHER BESCHEID

Dossier Nr. LO1673	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04.05.2017	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen Nr. LU100189
Internationale Patentklassifikation (IPK) INV. F26B5/06 B65D81/00 B65D51/24			
Anmelder LENHARDT Rolf, et al			

Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- Feld Nr. II Priorität
- Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- Feld Nr. V Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der Anmeldung
- Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur Anmeldung

Formblatt LU237A (Deckblatt) (January 2007)	Prüfer De Meester, Reni
---	----------------------------

SCHRIFTLICHER BESCHEID

Aktenzeichen Nr.

LU100189

Feld Nr. 1 Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde auf der Grundlage des letzten vor dem Beginn der Recherche eingereichten Satzes von Ansprüchen erstellt.
2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - Sequenzprotokoll
 - Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - in Papierform
 - in elektronischer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - in der eingereichten Anmeldung enthalten
 - zusammen mit der Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
 - nachträglich eingereicht
3. Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

SCHRIFTLICHER BESCHEID

Aktenzeichen Nr.

LU100189

Feld Nr. V Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 5
	Nein: Ansprüche 1-4
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-5
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-5
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1 US 2009/107001 A1 (MCCARTHY SIMON J [US]) 30. April 2009 (2009-04-30)
- D2 KR 2017 0008443 A (CHOI BYEONG JIN [KR]) 24. Januar 2017 (2017-01-24)
- D3 JP 2002 325565 A (HORIKANE AKIRA; NAT AGRICULTURAL RES ORG) 12. November 2002 (2002-11-12)
- D4 US 2008/256822 A1 (SUZUKI HIROKO [JP] ET AL) 23. Oktober 2008 (2008-10-23)

1 Unabhängiger Anspruch 1: Neuheit

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse, weil der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht neu ist.

- 1.1 Dokument D1 offenbart ein Verfahren zum Gefriertrocknen einer Substanz (Abbildungen 17A-17C; Absätze 120-125), aufweisend die Schritte:
Bereitstellen der Substanz in einem Behälter ((50) Abbildung 17A; Absatz 120);
Versiegeln des Behälters in einem Beutel ((52) Abbildung 17B; Absätze 121-122);
Platzieren des Beutels in einem Gefriertrockner ((56) Abbildung 17C; Absatz 123);
Absenken der Temperatur der Umgebung des Beutels unter den Gefrierpunkt der Substanz (Absatz 124);;
Absenken des Druckes in der Umgebung des Beutels (Absatz 124); bei anschließender Zufuhr von Wärme an den Beutel (Absatz 125; -45C->-33C; secondary drying cycle (the elevated temperature)); mittels einer erwärmten ((322) Abbildung 65; Absätze 304 und 309) Stellfläche ((58) Abbildung 17C; Absatz 123;); des Gefriertrockners;
wobei mindestens ein Teilbereich der Oberseite des Beutels, eine dampfdurchlässige Membran aufweist (Absatz 121).

1.2 Somit ist der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht neu.

2 **Abhängige Ansprüche 2-4: Neuheit**

Die abhängigen **Ansprüche 2-4** enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen eines Anspruchs, auf den sie rückbezogen sind, die Erfordernisse in Bezug auf Neuheit erfüllen.

2.1 **Anspruch 2:** siehe D1 ((50) Abbildung 17A; Absatz 120);

2.2 **Ansprüche 3-4:** siehe D1 ((52) Abbildung 17B; Absätze 121-122.);

3 **Abhängiger Anspruch 5: Erfinderische Tätigkeit**

Der abhängiger **Anspruch 5** enthält keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen eines Anspruchs, auf den sie rückbezogen sind, die Erfordernisse des in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen.

3.1 **Anspruch 5:** eine geringfügige bauliche Änderung des Beiteils nach Anspruch 1, die innerhalb dessen liegt, was ein Fachmann im Rahmen der üblichen Praxis zu tun pflegt, zumal die damit erreichten Vorteile ohne Weiteres im Voraus abzusehen sind.