(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4063869号
(P4063869)
(45)発行日　平成20年3月19日(2008.3.19)　(24)登録日　平成20年1月11日(2008.1.11)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 9/00 (2006.01)　　A61K 9/00
F26B 5/06 (2006.01)　　F26B 5/06

請求項の数 31　(全 23 頁)

(21)出願番号　特願平8-528164
(86)(22)出願日　平成8年3月14日(1996.3.14)
(65)公表番号　特表平11-502812
(43)公表日　平成11年3月9日(1999.3.9)
(86)国際出願番号　PCT/GB1996/000597
(87)国際公開番号　WO1996/029556
(87)国際公開日　平成8年9月26日(1996.9.26)
審査請求日　平成15年3月14日(2003.3.14)
(31)優先権主張番号　9505523.2
(32)優先日　平成7年3月18日(1995.3.18)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者
ザ、ウェルカム、ファンデーション、リミテッド
イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、バークレイ、アベニュ（番地なし）
グラクソ、ウェルカム、ハウス内
(74)代理人
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人
弁理士　前島　旭
(74)代理人
弁理士　永井　浩之
(74)代理人
弁理士　岡田　淳平

最終頁に続く

(54)【発明の名称】フリーズドライ方法及び装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
容器（１）を真空乾燥条件まで種々の段階を通して自動的に移動し、容器内の液体材料を凍結乾燥する連続または半連続凍結乾燥方法において、
（ａ）　容器（１）をラックまたはマガジン（２）にラックまたはマガジンの個々の場所に離れて保持されるように配置する段階と、
（ｂ）　洗浄水が流れ出るように反転した容器（１）およびラックまたはマガジン（２）を洗浄する段階と、
（ｃ）　容器（１）およびラックまたはマガジン（２）を殺菌する段階と、
（ｄ）　ラックまたはマガジンから容器（１）を取り除き、当該容器（１）を水平になるまで回転させる段階と、
（ｅ）水平のまま、容器を、遠心力の作用によって液体材料を容器（１）の内壁に対してほぼ一様な厚さのシェル（７）に維持するのに必要な速度以上の速度で回転させるとともに、前記速度で容器が回転している間に、容器に凍結すべき液体材料を充填する段階と、
（ｆ）　凍結すべき液体材料を入れた容器（１）を、液体材料をシェル（７）の形に凍結するのに十分な凍結条件を与えながら遠心力の作用によって液体材料を容器（１）の内壁に対してほぼ一様な厚さのシェル（７）に維持するのに必要な速度以上の速度で回転させる段階と、
（ｇ）凍結を完了する予め設定した時間の経過後に、容器（１）の回転を停止し、容器（１）をラックまたはマガジンに戻す段階と、

（ｈ） ラックまたはマガジン（２）と個々の場所に保持された凍結された材料を含む容器（１）を、真空乾燥室を通して移動し凍結された材料を乾燥する段階と、を有することを特徴とする方法。

【請求項２】

液体材料は、水状薬品であり、各容器（１）は、直径が１０乃至４０ｍｍのガラスびんであり、少なくとも１回分の薬品を保持することを特徴とする請求項１に記載の方法。

【請求項３】

凍結は、凍結ガラスを各容器（１）の内部に噴射することによって行われることを特徴とする請求項１または２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４】

凍結ガスは、－５０℃の窒素ガスであることを特徴とする請求項３に記載の方法。

【請求項５】

凍結サイクル時間は、４０乃至９０秒であることを特徴とする請求項４に記載の方法。

【請求項６】

各容器（１）の回転速度は、２５００乃至３５００回転／分であることを特徴とする請求項１乃至５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７】

空の容器（１）がマガジンまたはラックにある間に計量され、容器内の液体材料が凍結した後に、容器内に液体材料が正しい分量があるかどうかをチェックするために再び計量される計量段階（Ｆ）を有することを特徴とする請求項１乃至６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８】

真空乾燥室内において、熱が、加熱装置（１４）から半径方向内側に凍結材料（７）のシェルの表面区域に加えられることを特徴とする請求項１乃至７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

加熱装置（１４）と凍結材料（７）のシェルと間の距離は、５ｍｍ以下であることを特徴とする請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

容器（１）は、ラックまたはマガジン（２）を通しておよび反転した容器（１）のネックを通して上方に噴射する水によって洗浄されることを特徴とする請求項１乃至９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１】

容器（１）は、段階（ａ）でマガジン（２）の上に上下逆に配置され、段階（ｂ）および（ｃ）で反転した位置で洗浄および殺菌されることを特徴とする請求項１乃至１０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２】

反転した容器（１）は、充填及び凍結段階（ｄ）および（ｅ）の後にマガジン（２）に上下逆にして配置され、真空乾燥段階（ｆ）および（ｇ）の前にマガジン（２）に上下正しく配置されることを特徴とする請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

容器（１）に入れた液体材料を、容器（１）の内壁にほぼ一様な厚さのシェルを形成するように真空乾燥条件まで種々の段階を通して自動的に移動し、容器（１）内の液体材料を凍結乾燥する連続または半連続凍結乾燥装置において、

（ａ） 容器（１）が離れて保持されるように容器を配置する個々の場所を有するラックまたはマガジン（２）と、

（ｂ） 容器（１）およびラックまたはマガジン（２）を洗浄するワッシャと、容器（１）およびラックまたはマガジン（２）を殺菌する殺菌器と、

（ｃ） 容器（１）を保持し、当該容器をラックまたはマガジン（２）から取り外し、遠心力によって容器（１）の内壁に容器内の液体材料を維持するように高速で容器（１）を

長手方向軸線を中心に回転させ、ラックまたはマガジンを容器に戻すためにの回転可能な把持装置（６）と、
（ｄ）　容器（１）が把持装置に保持されて水平方向で回転される間、液体材料を容器（１）に導入するための充填装置（４２，４３）と、
（ｅ）　容器（１）が把持装置に保持されて水平方向で回転される間、容器（１）の内壁にほぼ一様な厚さのシェルの形で液体材料を凍結するための凍結装置（４５，４６）と、
（ｆ）　加熱装置を備えた真空乾燥室（１１）と、
（ｇ）　凍結材料を入れた容器（１）を保持するマガジンまたはラック（２）を真空乾燥室に移動させ、つぎに続く容器（１）を配置したマガジンまたはラック（２）を充填及び凍結位置に移動させる搬送装置（２５乃至３６）と、を有することを特徴とする凍結乾燥装置。

【請求項１４】
液体材料を凍結するための凍結装置は、凍結ガスを容器（１）に導入するように容器（１）が回転して間、凍結ガス供給源（４４）に接続されたコネクタ（４６）と協働して容器（１）のネックを通して挿入される凍結ノズル（４５）であることを特徴とする請求項１３に記載の凍結乾燥装置。

【請求項１５】
各凍結ノズル（４５）は、その長さ方向に凍結ガスを噴出する複数のポート（６９）を有することを特徴とする請求項１４に記載の凍結乾燥装置。

【請求項１６】
充填装置は、液体材料を容器（１）に導入するために液体材料供給源（４４）に接続されたコネクタ（４３）と協働して容器（１）のネックを通して挿入されるノズル（４２）であることを特徴とする請求項１３乃至１５のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項１７】
コンベヤ装置（２５乃至３６）と充填装置（４２，４３）と凍結装置（４５，４６）の側部に隣接して配置された可動アーム（３８）を有し、可動アーム（３８）は、その長さに沿って等間隔に配置され、コンベヤ装置（２５乃至３６）と充填装置（４２，４３）と凍結装置（４５，４６）との間で保持された複数の容器（１）を移動させる複数の回転可能な把持装置（６）を有することを特徴とする請求項１３乃至１６のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項１８】
可動アーム（３８）は、把持装置（６）がコンベヤ装置（２５乃至３６）の上方に間隔を置いてコンベヤ装置（２５乃至３６）に直交した第１位置から容器（１）を保持するようにコンベヤ装置（２５乃至３６）から１つの容器の長さの距離の第２位置および容器（１）の充填および凍結するために準備される充填装置（４２，４３）および凍結装置（４５，４６）に隣接した第３位置に垂直方向に可動であることを特徴とする請求項１７に記載の凍結乾燥装置。

【請求項１９】
ロボットハンドラ（３７）は、アーム（３８）を制御し移動するためにアーム（３８）に協働するように接続され、ロボットハンドラ（３７）は、コンベヤ装置（２５乃至３６）と充填装置（４２，４３）と凍結装置（４５，４６）の側に隣接して固定配置され、アーム（３８）は、アーム（３８）と回転可能な把持装置（６）がコンベヤ装置（２５乃至３６）にほぼ直角な第１位置と、アーム（３８）と把持装置（６）がコンベヤ装置（２５乃至３６）に平行に側方で充填及び凍結のために準備された充填凍結装置に隣接配置される第３の位置との間をほぼ水平方向の平面で略９０°の範囲内で揺動することを特徴とする請求項１８に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２０】
回転可能な把持装置（６）は、駆動軸（５３）と、外側ケーシング（４９）と、ベースに接続され外側ケーシング（４９）の内側と外側に軸線方向に可動なフィンガ（４８）と、弾性装置（５５）と、フィンガ（４８）の外壁から外側に伸びケーシング（４９）の内壁

の補完的な溝（５１）に摺動可能に受けられる突出部またはフィンガ（４８）の外壁に設けられケーシング（４９）の内壁の補完的な突出部を摺動可能に受ける溝とを有し、フィンガ（４８）は、弾性装置（５５）の力に抗して軸線方向外側に移動し、突出部が溝に受けられ、それによって、フィンガ（４８）は、容器（１）を開放および解放させ、また、フィンガ（４８）は、弾性装置（５５）によってケーシング（４９）の内側に移動し、突出部（５０）が溝（６１）から係脱され、フィンガ（４８）が容器（１）の周りを閉鎖することを特徴とする請求項１３乃至１９のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２１】

把持装置（６）は、駆動軸（５３）を備え、駆動モータ（５８）と駆動ベルト（５９）を有する回転可能な駆動装置を備え、駆動ベルト（５９）は、把持装置（６）を回転させるように、駆動軸（５３）と駆動モータ（５８）の周りに伸びていることを特徴とする請求項１９または２０に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２２】

コンベヤ装置（２５乃至３６）は、平行な側方支持部材（２７）と、支持部材（２７）の間に垂下された複数の平行軸（２６）と、ラックまたはマガジンを支持するために平行軸（２６）に取り付けられた回転可能なローラ（２５）と、ローラ（２５）に沿ってラックまたはマガジン（２）を駆動する駆動装置（２９）とを有することを特徴とする請求項１３乃至２１のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２３】

駆動装置（２９）は、コンベヤ装置（２５乃至３６）を通る軸に取り付けられた回転可能な歯車ホイールであり、ローラに乗ったラックまたはマガジンのベースを把持し、ラックまたはマガジンのベースをコンベヤ装置（２５乃至３６）に沿って移動させることを特徴とする請求項２２に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２４】

マガジン（２）は、ガラスびんのネックが装着される等間隔に配置された位置決め開口（１９）を有するトレイ（１８）を備え、、少なくとも３つの位置決め開口（１９）の各組は、それらの間に切り欠かれた空気流開口を（２０）設けた領域と、位置決め開口（１９）に隣接して位置決め開口（１９）の垂直方向軸線の周りで容器（１）のベースの周辺を追跡する当接部（２１）とを画定し、容器が直立して配置される位置決めフランジ（２２）を形成することを特徴とする請求項１３乃至２３のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２５】

コンベヤ装置（２５乃至３６）を通る軸に取り付けられた回転可能な歯車ホイールに係合する歯がマガジンの下側に設けられていることを特徴とする請求項２４に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２６】

真空乾燥室（１１）内に設けた加熱装置（１４）は、加熱装置（１４）から半径方向内側にシェル凍結材料（７）に熱を加えることを特徴とする請求項１３乃至２５のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２７】

加熱装置（１４）は、容器の全周を受ける少なくとも１つの加熱室（５２）を有する加熱ブロック（７０）であり、加熱室（５２）の内壁は、熱を半径方向内側にシェル凍結材料に放出することを特徴とする請求項２６に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２８】

加熱装置（１４）は、真空乾燥室（１１）の長さ方向に沿って互いに間隔を置いた一連のすべてが異なる温度の加熱ブロック（７０）を有し、容器（１）を配置したラックまたはマガジン（２）は、コンベヤ装置（２５乃至３６）によって真空乾燥室（１１）に沿って移動され、一連の加熱ブロック（７０）の上昇する温度によって加熱され、シェル凍結材料（７）を乾燥することを特徴とする請求項２６または２７に記載の凍結乾燥装置。

【請求項２９】

加熱装置（１４）は、コンベヤ装置（２５乃至３６）の長さ方向に沿って伸び熱を半径方向内側にシェル凍結材料（７）に向ける平行な加熱壁（７４）であり、シェル（７）の凍結材料は、容器（１）が加熱壁（７４）の間をコンベヤ装置（２５乃至３６）に沿って移動するとき乾燥されることを特徴とする請求項２８に記載の凍結乾燥装置。

【請求項３０】

加熱装置（７０，７４）は、加熱装置の熱を制御する液体を搬送するために、加熱装置を通る導管または加熱装置に取り付けられたエレメント（７３）を有することを特徴とする請求項２６乃至２９のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【請求項３１】

加熱装置（１４）の壁は、乾燥サイクルの間、ガラスびん（１）の壁から５ｍｍ以下の距離であることを特徴とする請求項２６乃至３０のいずれか１項に記載の凍結乾燥装置。

【発明の詳細な説明】

本発明は、新しいフリーズドライ（凍結乾燥）方法に関する。この方法は、フリーズドライ医薬品製造において特に有利である。また本発明は、この方法によって製造された凍結乾燥製品を含む。

フリーズドライすなわち凍結乾燥は、材料の安定性及び収納寿命を増大するために使用され、特に医薬材料における場合のように水溶液において材料が不安定または安定状態ではない材料の場合によく知られている。

最も簡単な形において、フリーズドライは、ガラスびんの水のような材料を凍結させ、次に材料に真空の環境を与えて乾燥する。

従来のフリーズドライ方法は、密封フリーズドライ室の凍結棚にガラスびん全体をマガジンに入れる。棚の温度が、製品が凍結するまで低減される。凍結期間の最後に水のような液体材料がガラスびんの底部にプラグとして凍結される。次に、室の圧力が低下され、同時に棚が加熱されて、凍った水を浄化してガラスびんの底部にフリーズドライプラグを残す。全体の凍結乾燥サイクルは、製品とガラスびんの寸法に依存して２０乃至６０時間かかる。

従来の方法の欠点は次の通りである。

ａ）製品をフリーズドライするために時間がかかる。

ｂ）フリーズドライ処理は、連続的にではなく一回分づつ行われる。

ｃ）非常に精巧な自動化された設備における場合を除いて、人間がガラスびんのトレイをフリーズドライ室に入れなければならず、これは製品を汚すことがある。

ｄ）クリーンルームの電力消費を計算に入れるとき、この方法は、エネルギーが集中する。

ｅ）フリーズドライ装置は、非常に高価であり、広いスペースをとり、これはコストが非常に高くつく。なぜならば、クリーンさまたは無菌性を高水準に維持しなければならないからである。

ｆ）ラインフィリング、保持テーブルへの移送、トレイへ及びトレイからの移送のような高速の非連続な多数の処理が必要になる。

これらの処理は、ガラスびんが損傷し、または汚れるリスクを有し、クリーンな領域に粒子を生成し、作業者の管理が必要となる。

ヨーロッパ特許第ＥＰ－Ａ－００４８１９４号は、結果として生じる凍結乾燥製品がガラスびんの比較的に薄いコートまたはシェルを形成するように“シェル凍結”材料の方法を示す。この方法において、凍結槽の側においてゆっくり回転されるガラスびんに水のような材料が入れられる。シェル凍結製品は、従来の凍結乾燥室に入れられ、６時間のサイクル（７ページ）で乾燥される。

しかしながら、この方法は、“シェル凍結”材料を生じるが、分配は非一様である。また、比較的に長期間の凍結乾燥時間が必要とされる。また、上述したローリング方法は、次の欠点を有する。

ａ）それは、ある制限以上のある液体が注ぎ出されるので、ガラスびんに入れることのできる液体の量が制限される。

ｂ）ローリング法の間の他のイベントにおいてこぼれる危険性がある。
ｃ）液体冷却におけるローリングは冷却剤による汚染を引き起こす。
ｄ）このようなローリング方法は、一様でないシェルを生じる（長い乾燥時間が必要となる）。
ｅ）ローリング方法は、（本発明と比較して）長い凍結時間を生じる。
米国特許第３９５２５４１号は、少なくとも１つのプレートを有する凍結タンクを有する水溶液または懸濁液を凍結させて、タンクのベースの周りに少なくとも約１０乃至２０回転／毎分するように軸に取り付けられた凍結すべき材料を支持するプレートを備えた凍結タンクを有する。タンクは、４５°の角度で傾斜するように調整可能であり、タンクの屋根の内側に取り付けられたファンが凍結タンクの周りに冷たい空気を吹き付ける。一旦製品が凍結されると、ほぼ１１と、１／２時間にわたって、別の乾燥室にガラスびんを送らなければならないことは明らかである。凍結乾燥サイクルは、１２時間かかり、得られた製品は、内側にくぼんだ放物線の形をしている。この方法の欠点は、時間が長く（１２時間）かかることであり、この方法は、一回分づつ作動しなければならず、ガラスびんの大きなスループットを取り扱うことができない。さらに、凍結タンクから乾燥室へ凍結し開放した製品を転送するときに、人間のオペレータが接触しなければならず、製品は、転送されるまで凍結段階に維持することができる。
英国特許第７８４７８４号は、液体材料を含む容器が低い真空で遠心力を受けるフリーズドライ方法を示している。低い真空は、水を放出させ、遠心力の効果で液体が低圧の下で沸騰したとき、泡や小さい泡の生成を抑制することを補助する。このステップ及び乾燥ステップは、処理中のきれいな領域に粒子を生成し、最終的な製品に悪影響を与える。
他のフリーズドライ処理は、英国特許第１１９９２８５号及び第１３７０６８３号及び米国特許第３７６９７１７号に説明されている。
本発明の目的は、前述した欠点の少なくともいくつかを無くすか、または軽減することである。
本発明の目的は、前述した従来の方法及び装置より短いサイクル時間を有する凍結乾燥処理及び装置を提供することである。
本発明の他の目的は、従来のフリーズドライ装置よりも小さいスペースに収容することができ、製品が人によって汚れることを最小限にするために処理中に作業者が重要部品に触れる必要のない凍結乾燥装置を提供することである。
本発明によれば、材料をシェルの形に凍結するのに十分な凍結条件を液体に与えながら遠心力の作用によって容器の内壁に対してほぼ一様な厚さのシェル形状に液体を維持するために必要な速度以上の速度で、凍結すべき液体材料を含む容器を回転する凍結ステップを有するフリーズドライを実施する方法が提供される。
好ましくは、ガラスびんは水平方向の位置に保持されながら軸線の周りで回転される。これは、容器の内側の周りの液体の均一な配分を達成する。
本発明の第１の観点の方法を実行する装置は、本発明の第２の側面を形成する。従って、液体材料が容器の内壁にほぼ一様な厚さのシェルを形成するようにつぎのフリーズドライの殺菌容器に含まれる液体材料を迅速に凍結する装置であって、容器を保持し、遠心力によって容器の内壁に対して液体材料を維持するように高速で長手方向の軸線の周りに容器を回転する回転可能な把持装置と、液体材料を前記容器に導入する充填装置と、容器の内壁に対してほぼ一様な厚さのシェルの形で液体を凍結する凍結装置と、次の容器を充填及び凍結の位置に移動する搬送装置と、を有する液体材料を迅速に凍結する装置が提供される。
この装置を把持するものとして、その長手方向の軸線の周りで回転しながら容器をしっかり保持する手段が提供される。
好ましくは、液体材料は水である。水状材料は、ワクチン、有機化学錠剤、酵素または血清のような医薬品が好ましい。しかしながら、本発明は、水以外の溶液に溶解または懸濁されたフリーズドライ材料に使用することができる。
シェルの一様な厚さに関しては、厚さが容器の上方から下方に厚さの５％以下）で変化す

ることが好ましい。これは、凍結処理の間の液体と凍結ガスとの間の液体動力学的相互作用によって生じたシェル面の局所的な山と谷との間の中間点で測定されたシェルの平均的な厚さを含む。
第１及び第２の観点の本発明は、液体材料の大きな容器に適用されるが、好ましくは、ガラスびんか、直径が約１０乃至４０ｍｍのような他の小さい容器に適用され、これらの複数のガラスびんは充填され、同時に凍結される。これは、薬品の少なくとも１つの単位を実行するために医薬品業界で使用されるタイプである。この薬剤は、患者に投与する前に水で再構成可能である。
シェルの厚さの非一様性は、容器の角度及び回転速度の関数である。好ましくは水平から約４５°まで容器を回転するが、もっとも好ましくは、ほぼ水平位置が好ましい。
容器を約水平方向（または水平方向から４５°まで）に回転させながら液体材料を入れるとき、容器のベース上に凍結製品のないシェル凍結製品が得られる。これは、シェルのタイプが得られる最初のタイプであり、それは本発明の第３の観点を形成する。本発明の方法及び装置によって得ることができるすべてのシェル乾燥製品は、本発明の他の観点を形成する。容器の回転速度は、遠心力の作用によって容器の内壁にシェルの液体材料を維持するために制御しなければならない。回転速度があまり低い場合、液体材料は、容器の壁にシェルとして保持されない。回転速度は、凍結される液体材料の密度及び容器の寸法に依存して構成され、好ましくは、毎分約２５００乃至３５００回転である。通常、約１０乃至４０ｍｍの直径のガラスびんにおいて毎分約３０００回転である。
もし、容器が、水平方向に所定の角度でまたはその近傍で同時に回転しながら、液体材料が、容器に有利に導入される場合には、大量の材料を導入することができる。すなわち、もし、容器が静止しているか、水平方向にあるとき、正規の“充填”材料より多い量の材料が導入されるとき、ある程度の材料が流れ出す。これは、容器が充填されるときに回転する場合には起こらないことである。
液体材料は、それに凍結条件を与えることによってシェルの形に凍結される。本発明の好ましい実施例において、これは、容器を回転しながら、容器に窒素のような凍結不活性ガスの制御された流れを噴射することによって達成される。凍結ガスの流れは、それが余りにも高い圧力で噴射される場合には、水のような材料のシェルをこわし、それをオーバーフローさせるという意味で制御される。
回転する容器の内側に凍結ガスを噴射することは、凍結ステップをスピードアップする利点を有する。しかしながら、凍結ガスは、容器の外側の周りを循環することもでき、このような方法において、このような接触による液体材料の絶縁を最小限にするために把持手段と容器の外側との間の接触点を最小限にすることが重要である。
本発明の方法は、連続的なまたは半連続的な凍結乾燥処理に容易に組み込むことができる。このような方法において、容器はラックまたはマガジンに保持され、真空乾燥状態になるまでそれを含めた種々の段階を通して自動的に移動される。
本発明の第１の範囲による凍結乾燥を実行する方法は、凍結ステップを有し、この方法は次のステップを含む。
ａ）充填される容器を１つまたはそれ以上のラックまたはマガジンに保持する。
ｂ）容器及びラックまたはマガジンを洗う。
ｃ）容器及びラックまたはマガジンを殺菌する。
ｄ）凍結される液体材料で容器を充填する。
ｅ）本発明の第１の観点による液体材料を凍結する。
ｆ）凍結材料を含む容器を真空条件にする。
ｇ）凍結材料を乾燥する。
ｈ）容器にせんをする。
ｉ）容器を取り出し、容器にキャップをしてラベルを貼る。
ステップａ）乃至ｃ）及びステップｆ）乃至ｈ）において、容器を反転した状態でラックまたはマガジンに保持することができる。この容器は、洗浄水が流れるようにステップｂ）で反転する。さらに、容器がベースによって保持され、本発明の好ましい実施例におい

て、それらの開放されたネックを通ってガスが噴射されるように、ステップｃ）ですでに容器を反転する場合には、反転ステップは必要ではない。
容器は、せんをする前に取り外されることが容易に理解できよう。
本発明の第４の観点によれば、シェル乾燥材料を乾燥する方法に関連し、第５の観点は、この乾燥動作を実施する装置に関する。
従って、本発明の第４の観点によれば、シェル凍結材料を乾燥するようにシェルの実質的な表面積にわたって真空室のシェルに半径方向内側に所定の時間間隔で熱を加える乾燥段階を有する。
本発明の第５の観点において、容器の本体の内壁にシェルの形で凍結された液体材料を乾燥させる装置であって、真空室と、シェル凍結材料に半径方向内側に熱を向けるように構成された真空室内の加熱装置と、
真空室を通して容器を搬送する搬送手段とを有する乾燥装置が提供される。
加熱装置から半径方向内側に容器を加熱する利点は、乾燥サイクル時間が従来の乾燥方向に比べて非常に減少することである。容器のベースは加熱シェル上で加熱され、熱の伝達は、容器のガラス壁を通して軸線方向上方に向かう。これは容器の壁の長さに沿った温度差を生じ、シェル凍結材料の“乾燥フロント”を生じる。
好ましくは、加熱装置は、５ｍｍ以下、好ましくは、約３ｍｍ以下のような容器の壁容器の壁に近接している。本発明の好ましい実施例（加熱ブロック）において、容器と加熱装置の壁の間の距離は約１ｍｍである。
また、加熱装置は、容器のほぼ全周に伸びており、シェルと同じ高さまで伸びている。好ましい実施例において、加熱装置は、容器を受ける加熱装置を有する。
乾燥時間が著しく低減されるため、真空ドライヤのスループットが増加する。従って、従来使用されているものよりも小さい真空ドライヤで小さい生産性能を達成することができる。
本発明の第１、第２または第４及び第５の観点によれば、従来の凍結または乾燥装置とは独立して使用することができることは理解できよう。よって本発明の第４及び第５の観点の乾燥時間の減少と共に本発明の第１及び第２の観点によって達成される低減した凍結時間の結果として、従来の凍結乾燥装置の製造能力を本発明による小さい装置によって達成することができる。本発明の装置が可動であるという事実に対して、従来の凍結乾燥装置が移動するには大きすぎる。本発明のすべての観点において、人の操作者の接触が最小限になるか、または全くない自動化され連続または半連続した方法を構成することができる。この観点において、搬送装置は後述するローラ構成が好ましい。また、マガジンは、本発明の６番目の観点に定義された構成が好ましい。
本発明の６番目の観点によれば、上面及び下面を有するガラスびんのネックを配置するトレーを通って伸びる等間隔の場所の開口部を有するマガジンが提供され、空気流の開口部が破断されている領域を定義する少なくとも３つの位置決め開口部の各組、容器を直立位置に配置することができる位置決めフランジを形成するために位置決め開口部の垂直軸線の周りに容器のベースの円周を追跡する各開口部に隣接する１つまたはそれ以上の当接部とを有する。
好ましくは、場所の開口部は、行列に配置され、４つの位置決め開口部は、空気流開口部が設けられる矩形のコーナーを画定する。
本発明のすべての観点を添付図面を参照して詳細に説明する。
第１図は、マガジンで搬送されたガラスびんの水状材料の充填及び凍結及び材料の乾燥を有する本発明の連続凍結乾燥方法で実行される一連のステップを示す概略側断面図である。
第２図は、本発明の方法の他の実施例を示す概略的な側断面図である。
第３図は、第１図に概略的に示す装置の斜視図である。
第４図Ａ図は、従来の底部に凍結乾燥材料プラグを有するガラスびんの断面図であり、第４Ｂ図は、本発明による内壁に凍結乾燥材料プラグを有するガラスびんの断面図である。
第５図は、第１図及び第２図の方法で使用されるマガジンの斜視図である。

第６図は、第５図で表示されたマガジンのコーナー部分を示す部分平面図である。
第７図は、第５図及び第６図のマガジンの一部を通るが、所定の位置にあるガラスびん及びマガジンの下のローラコンベヤの一部を示す断面図である。
第８図は、第１図及び第２図で示す充填及び凍結ステップＤ及びＥを実施する（すなわち、フィルスピンフリーズ（ＦＳＦ）室内に）自動アーム支持グリッパを有する自動装置の平面及び側面図である。
第９図は、本方法によるマガジン及びガラスびんを搬送するローラコンベヤ装置の側面図である。
第１０図は、第８図に示す充填及び凍結装置の部分平面図である。
第１１図は、第８図のアーム（図示せず）によって支持されたグリッパの断面図である。
第１２図は、アーム及びグリッパを示すが、グリッパを回転する駆動装置を示す概略側面図である。
第１３図は、アーム及びグリッパの一部の概略断面図である。
第１４図は、ガラスびんに挿入されたノズルを示すガラスびんを通る断面図である。
第１５図は、第８図に示すＦＳＦ室の長手方向の断面図である。
第１６図は、第８図の充填及び凍結装置の一部であるが、重量検査ステーションを示す平面図である。
第１７図は、第１図に示す乾燥ステップ（H及びＩ）の自動乾燥装置の側面上方からの斜視図である。
第１８図は、ガラスびんの凍結材料を乾燥するために使用する加熱ブロックの一部の断面図である。
第１９図は、ガラスびんの凍結材料を乾燥する第１５図のブロックに対する他の実施例である加熱壁を通る断面平面図である。
第２０図は、乾燥装置を包囲する乾燥真空トンネルの平面図である。
第１図及び第２図の方法を参照すると、本発明の方法及び装置の実施例のステップはつぎの通りである。
配置ステップ（Ａ）：ガラスびん（１）は、各ガラスびんの首がマガジン（２）の開口部（３）に入るようにマガジン（２）に上下を逆にして配置される。ロードステップ（Ａ）は、無菌の環境で行われ、ガラスびん（１）は手動でまたは自動で入れられる。ガラスびん（１）は、マガジン（２）に全処理を通して支持され、（第１図及び第２図には示さないが、第７図に示される）ローラコンベヤの形のコンベヤ装置に処理全体を通して支持される。これは、ガラスびんが金属トレイにゆるく配置される従来のフリーズドライ法とは異なる。特に指定されたマガジン（２）は、第５図乃至第７図に特に詳細に示される。
洗浄ステップ（Ｂ）及び殺菌ステップ（Ｃ）：反転したガラスびん（１）に首を通して洗浄溶液を噴射し、ガラスびん（１）の外側に洗浄液を噴射することによってびんの内側及び外側を洗浄する。ガラスびん（１）は、高温の空気をガラスびん（１）に吹き付ける殺菌室（４第３図参照）に送られ、高温空気殺菌される（ステップＣ）。ガラスびん（１）で全体が充填された殺菌マガジンは、搬送装置によってFill-Spin-Freeze(FSF)部分に搬送され、その部分で充填（Ｄ）及び凍結（Ｅ）ステップが行われる。これらのステップを実施する装置は、第８図乃至第１６図にさらに詳細に示される。
充填ステップ（Ｄ）及び凍結ステップ（Ｅ）：充填及び凍結動作において、ガラスびん（１）及びマガジン（２）は、ＦＳＦ部分（５）に入り、ＦＳＦの内部の温度（典型的には約－５０℃）まで冷却することができる。ガラスびん（１）は、一回に一列（または一回に二列）マガジン（２）から除去され、複数のフィンガを有するグリッパ（６）の形の回転可能なグリップ装置を支持する（第１図及び第２図には示さない）ロボットアームによってピックアップされる。ガラスびん（１）は、水平方向に回転し、ロボットアームは、ＦＳＦ室のサイドに９０°揺動する。ガラスびん（１）は、迅速に回転され、必要な量の水状材料、詳細にはワクチンのような薬剤で充填される。さらにガラスびんはまず、充填され回転されるが、ガラスびん（１）を回転しながら充填することが好ましい。回転またはスピンの速度は、ガラスびん（１）の内壁に対する一様な厚さのシェル（７）に水状材

料を維持する速度でなければならない。ガラスびん（１）は、回転している水状材料を最良にシェル（７）に凍結するのに十分な凍結状態にするために冷却ガス（通常、約－１５０℃の窒素）を吹き付けるノズル上を移動される。凍結シェル（及び後に乾燥されるシェル）は、ほぼ一様な厚さであり、すなわち、ガラスびんの軸線に沿った位置で測定されたシェルの厚さは、厚さを凍結処理の間の液体の動きから生じる表面の山と谷との間での平均として測定すると仮定すれば、約５％以上は変化しない。凍結を完了するために時間を予め設定した後、回転が停止し、ガラスびん（１）がマガジン（２）に戻される。包囲体の内側の温度は、シェルが溶解しないように十分に低温に維持される。

軽量ステップ（Ｆ）：一列のガラスびん（１）が充填され凍結される間に、他のガラスびん（１）が重量ロードセル上をマガジン（２）を前後に割り出すことによって計量される（８－第１図）。これは正しい量が分配されたかどうかをチェックするために充填の前後にすべてのガラスびん（１）を計量することができるようにする。重みロードセル（８）が第１６図にさらに詳細に示される。

ガラスびんの転回（ステップＧ）：充填及び凍結の後に、ガラスびん（１）は、正しい方法でさらに上下を回転される（第１図参照）。これは、１つのマガジン（２）から（一回に一列）ガラスびん（１）をピックアップし、それらを前方のマガジンまで搬送する。一列のガラスびんの十分なグリッパを保持する伝達アーム（９）は、それらの中心の周りでガラスびん（１）を保持し、マガジン（２）の移動方向にわたって水平方向の軸線の周りで１８０°回転する。ガラスびん（１）は、前方（２）のマガジンに正しく放出される。この追加的なステップは、空の同量のマガジンが常にあることが要求され、これは、製造の始めに準備されている。第２図の方法において、この転回ステップは、行われず、ガラスびんは、方法の乾燥部分に搬送される前にマガジン（２）に反転して配置される。

真空トンネルーエントリエアロック（ステップＨ）：ガラスびん（１）の材料が一旦凍結されると、乾燥の準備が整う。マガジン（２）は、ＦＳＦ室（４）と真空乾燥室（１１）との間のエアロック室（１０ａ）に入る。エアロック（１０ａ）の外側のドア（１２ａ）は閉鎖され、空気圧が真空室と同じになるまで低減される。内側のドア（１３ａ）が開放し、マガジン（２）が真空室（１１）に入る。外側のドア（１２ａ）は、次のマガジン（２）のために開放されて準備される。

真空室（１１）のマガジン（２）は、１０分毎に一回に１つのマガジン全体を割り出す動きで搬送手段によって移動される。マガジン（２）が新しいステーションに割り出されたとき、ヒータブロック（１４）が、ガラスびん（１）上に降下する。これらはシェルの凍結材料（７）の全体領域上でガラスびんのほぼ半径方向内側を直接加熱し、水を昇華し、材料を凍結乾燥するエネルギーを提供する。マガジンの割り出しの直前にヒータブロックは、マガジン（２）及びガラスびん（１）が下を通過し、次のヒータブロック（１４）までの長さにわたって１つのマガジン（２）を移動することができるようにそれらの第１の位置まで上昇される。ヒータブロック（１４）は各々異なる温度に設定され、処理される特定の薬品材料の正しい乾燥条件を達成するために必要な温度プロフィールを与える。本発明によって製造されるフリーズドライシェル材料（７）は、第４図（Ｂ）にさらにはっきりと示されている。従来のプラグ乾燥製品は、第４図（Ａ）に示されている。

真空室の端部において、第２のエアロックがある。これは入口エアロックと同様の方法で作用し、メインの室に真空を維持しながらガラスびんが出られるようにする。

せんをする（プラギング）ステップ（ステップＪ）：せんをするために２つの方法がある。１つは、出口エアロック（１０ｂ）でプラギングを行う方法である。この場合において、せん（１５）は、マガジン（２）が出るときエアロック（１０ａ）に入る。せん（１５）は、外側のドア（１２ｂ）を開放する前にガラスびん（１）に押し込まれ、これは、所望の圧力で任意の選択されたガス内でプラギングを行うことを可能にする。第２の方法は、無菌プラギング領域（１６）で空気ロック（１０ｂ）の後にせんをする方法である（第３図参照）。従来の装置を使用することができるが、結果として無菌領域（１６）の寸法を増大することができる。

キャップをつけるステップ（ステップＫ）：プラグ（１５）にキャップ（１７）を取り付

けることは、標準的な装置を使用することができ、クリーン（必ずしも無菌である必要はない）領域で実行される。
全体のフリーズドライ方法は、第３図にさらに詳細に詳細に示される中央の操作ステーションで制御される。第５図乃至第７図は、全体の凍結乾燥処理を通してガラスびん（１）を搬送するために使用されるマガジン（２）を示す。第５図のマガジンは、トレイ（１８）を有し、トレイ（１８）は、上面と下面を有し、ガラスびんの首を配置するためにトレイを貫通する８列の８つの等間隔の開口部（１９）を有する。４つの位置決め開口部（１９）の各組は、空気流の開口部（２０）に形成された正方形の４つのコーナーを画定する。各開口部に隣接した凹形状の当接部は、位置決め開口部（１９）の垂直方向の軸線の周りでガラスびん（１）のベースの周縁を追跡し、ガラスびん（１）を直立した位置に保持する位置決めフランジ（２２）を形成する。
ガラスびん（１）は、第７図に示すような反転した位置に保持されることが好ましい。またこの図面は、点Ａでガラスびん（１）とマガジン（２）との間が腐食することによって製造される粒子がガラスびん（１）の内側を汚すことがないようにガラスびんの首の上面がマガジン（２）に接触しないことを示す。
ガラスびんは点Ｂで首が支持される。この構成は、ガラスびんの首の直径より大きいガラスびん（１）の直径に依存する。
マガジン（２）内の位置決め開口部（１９）は、第６図に示すように形状に構成されるのが好ましい。この形状（２３）によれば、空隙に補足された粒子を除去するために洗浄処理の間ガラスびんとマガジン（２）との間に水を吹き付けることができる。空気流の開口部（２０）の開放領域によって、高温殺菌中にマガジンを空気及びＦＳＦ部分（５）の冷たい層状空気流が自由に通過することができる（第１５図参照）。
マガジンの外縁に向かう位置決め穴（２４）は、正確な位置決めを行うために設けることが好ましい。穴は、過剰な強制なしに場所の位置決めを可能にするために一方の側で円形であり、他方の側で細長い。
第８図及び第９図でさらに詳細に示すように、凍結乾燥方法を通してマガジンを搬送する手段は、２つの平行な側方支持体（２７）の間に垂下された対応する回転可能な軸（２６）の両端近傍に軸線方向に取り付けられた複数の平行なローラ（２５）を有する。第７図を参照すると、各ローラは、マガジンがその上に配置される共にそれに沿って移動する外側及び円周方向に伸びるフランジを有する。マガジン（２）の下側は、駆動歯車（２９）の歯と係合してそれに沿ってマガジン（２）を割り出す歯（３０）を備えたラックを有する。
全体の処理を通して、マガジン（２）は、これらの一連のローラ（２５）に支持され、これらのすべてのローラは駆動歯を有しない。さらに、駆動歯の全体は、同時には動かず、それによって本方法を通してマガジンの制御された割り出しを行う。例えば、ＦＳＦ室（５）内において、マガジン（２）は、１回に一列、通常は１分に一列割り出されることが好ましい。また、重量チェックセル（８）上に（後述するような）１または２列前後に移動する。しかしながら、乾燥室（１１）において、マガジン（２）は、８分毎に一回の１つの割り出しでマガジンの全長を割り出すことが好ましい。従って、ＦＳＦ室（５）のローラは、乾燥室（１１）のローラとは直接連結していない。しかしながら、搬送ローラは、異なるローラ部分の間の円滑な搬送を行うために必要な場合には同期がとられる。
第９図は、本方法による駆動ローラ構成搬送マガジンの側面図を示す。さらに詳細には、図面は、ＦＳＦ領域（５）からエアロックドア（第１２図ａ及び第１３図）を通ってエアロック（１０ａ）及び真空室（１１）への動きを表している。１つの領域から他の領域へマガジンを移動させるために、ローラの各組は独立して駆動する必要がある。ローラ（２５）は、駆動軸（２１，３２，３３）によって一緒に１つのグループとして接続され、独立した駆動モータ（３４，３５及び３６）によって駆動される。各モータ（３４乃至３６）は、グループからグループへのマガジンの移動中に、隣接するグループの間の必要な動きを提供し、移動の同期をとるために中央のソフトウエアによって位置制御される。本発明の好ましいローラコンベヤ構成（２５乃至３６）の本処理を通じたマガジン（２）及び

ガラスびん（１）の移動は、特に連続的なフリーズドライ方法において多数の使用上の利点がある。これは、従来のフリーズドライで使用されるような例えば、平坦なベッドコンベヤ、チェインリンクコンベヤ、他のコンベヤタイプまたはトレイである従来の駆動体と比較した場合である。これらは次のようである。
１．ガラスびんとガラスびんとの接触がない。これは腐食によって発生する粒子の発生量を低減し、ガラスびんがこわれる機会を少なくする。
２．マガジンの構成は、洗浄及び殺菌処理について非常に考慮されている。洗浄が、より適している。なぜならば、正確なガラスびんの場所が知られているので、洗浄ジェットを、ガラスびんのキー部品に向けることができるからである。マガジンの開放スペースは、殺菌用の高温空気をマガジン内に自由に通過させることができる。
３．また開放構造は、ガラスびんの領域で非常に低い粒子領域を維持するために下流の層状の空気流が必要とされるＳＦＳ領域に良好な空気流が可能になる。また支持ローラの構成は、クリーンで簡単で従って空気流を良好に保持する。
４．マガジン及びローラそれ自身は、多数の腐食面を有する傾向がある従来のコンベヤに比較して著しく低減された粒子源を構成する。
５．マガジンは（各部分における長さの短いコンベヤよりむしろ）処理全体を通過することが好ましいので、ガラスびんの機械的な最小限の処理のみがある。殺菌器とＦＳＦ室との間のガラスびん処理段階は必要がなく、またＦＳＦと乾燥室との間にも処理段階の必要性がない。６．マガジンは、（各部分における長さの短いコンベヤよりむしろ）処理全体を通過することが好ましいので、それらは各通路で繰り返し洗浄され、殺菌され、それに対し、１つの機械エレメント内に含まれるコンベヤは、洗浄されず、ガラスびんとガラスびんとの汚れを生じる可能性を有する。
マガジンの別の性質によって、それらを入口のエアロックドアを通させ、トンネルから出ることができる。これは可能である。なぜならば、エアロック（スライディング）ドアは、２つの平行なローラの間に配置することができるからである。
各ガラスびんは、マガジン内の個々の場所に配置されるので、乾燥室内で加熱するために、またせんをするために例えばＦＳＦ処理のために把持するのに必要なときに容易に配置することができる。従来のガラスびん搬送は、処理段階の前にガラスびんの整列用の別の機構を必要とする。
各ガラスびんが、マガジンの個々の場所に配置されるので、検査の目的で、また充填が少なくなるような処理が失敗した場合に特定のガラスびんを見つけるために本方法を通してガラスびんを個々に追跡することができる。従って、不良品として重量チェック装置に認識されるガラスびんは、処理内の任意の段階で検索することができる。
第８図を参照すると、マガジン（２）及びガラスびん（１）は、その前端から後端に、次に（エアロック（１０ａ，１０ｂ）と乾燥室（１１）から成る）連続的な真空乾燥トンネルに矢印の方向にＦＳＦ室（５）を通って移動する。
ロボットのようなハンドラ（３７）がＦＳＦ室の前端に向かって固定するように配置され、ローラコンベヤ（２５乃至３６）に沿って固定するように配置される。
回転可能な等間隔に配置されたグリッパ装置（３９）を支持するアーム（３８）は、ロボットハンドル（３７）の上端から直角方向に伸び、それによって制御される。
充填ステーション（４０）及び凍結ステーション（４１）は、ローラコンベヤ（２５乃至３６）に沿って室（５）内にロボットハンドル（３７）の後方に配置される。充填ステーション（４０）は、一列のニードルノズル（４２）から成り、このノズル（４２）は、ＦＳＦ室の外側を凍結乾燥する水材料の貯蔵室に接続するコネクタ（４３）を有する。また凍結ステーション（４１）は、一列のニードルノズル（４５）を有し、このニードルノズル（４５）は、ＦＳＦ室の外側の窒素ガスの供給源に接続するアダプタ（４６）を有する。凍結ステーション（４１）のノズル（４２）は、充填ステーションの充填ステーション（４１）のノズル（４２）のすぐ下に配置されており、ノズル（４２，４５）の双方の組は、アーム（３８）とほぼ同じ高さでケーシング（４７）に取り付けられる。
充填及びガスリザーバ（４４）は、ＦＳＦ室（５）ができるだけ清浄に維持されるように

ＦＳＦ室（５）の外側に配置されることが有利である。充填ニードル（４２）は、充填中にニードル（４２）の内側で液体材料が凍結することを防止するために加熱装置または断熱材のいずれかが設けられている。

第１１図は、回転可能なガラスびんグリッパ装置（６）の断面図を示す。ガラスびん（１）は、同心円的に移動するフィンガ（４８）に保持されており、フィンガ（４８）は、グリッパ（６）の回転軸線と正確に同心的な軸線を備えたガラスびん（１）を保持するように構成されている。フィンガ（４８）は、外側ケーシング（４９）内に包囲され、外側ケーシング（４９）内の補完的な溝（５１）に摺動可能にまたはその逆に受けられる外側に伸びる突出部（５０）を有する。ガラスびん（１）は、ガラスびん（１）の内側に液体薬品のシェル（７）を形成するように回転される。次にガラスびん（１）は、シェル（７）を凍結するために凍結ガスノズルを包囲する位置まで転送される。これは、凍結シェルがほぼ一様な壁の厚さを有し、凍結しながら回転することを保証する。フィンガ（４８）は、フィンガのベースとフランジ（５５）との間に接続されたグリッパ軸（５３）に沿って軸線方向に伸びているプッシュロッド（５２）によって制御される。フィンガは、作動フレーム（５４）の移動によって開放され、（作動フレームは、フランジ（５５）に対して矢印の方向にロボットアーム内に取り付けられ、フランジ（５５）及び第２のフランジ（図示せず）に対してばね（５６）を圧縮する。）開放位置において、フィンガ（４８）は、突出部（５０）が補完的凹部内に摺動し、それによってフィンガを開くことができるようにプッシュロッド（５２）によって外側ケーシング（４９）の軸線方向外側に押される。閉鎖位置において、ばね（５６）の力は、フィンガ（４２）をケーシング（４９）内に軸線方向に押し、突出部（５０）は凹部（５１）からすべり出し、それによってフィンガをコレットと共に閉鎖する。この構成は、フランジアクチュエータ（５４）に対する電力の障害が起きたときにフィンガ（４８）は、クランプによって停止されたままである利点を有する。開放位置において、フレームアクチュエータ（５４）は、フランジ（５５）に当接するが、閉鎖位置において、それらは、間隔を置いた離れグリップ構成（６）全体が自由に回転することができるようにする。

各回転可能なグリップ装置（６）は、マガジン内にあまり正確に配置されず、形状が不良であるガラスびん（１）は、マガジン上に降下される場合にはグリッパ装置に円滑に移動する十分なガイド部（５７）を有するように設計される。

第１２図は、把持装置（６）全体が回転される駆動装置（５８，５９）を示す。歯を備えたタイミングベルト（５９）によって各グリッパ軸（５３）に連結された１つの駆動モータ（５８）がある。

さらに第１３図に詳細に示すように、ＦＳＦ大気が約－５０℃であるので、ロボットアーム（３７）は、内側の断熱材（６１）を有する外側スリーブによってカバーされる。アーム（３７）は、温度が自動制御されるヒータエレメント（６２）によって室温に保持される。外側スリーブ（６０）は、回転可能なように摺動シール（６３）を含み、ロボットハンドラ（３７）は、マガジン（２）に対して垂直方向の動きが可能になるように可撓性ベロー（６４）を備えている。この装置は、断熱外側スリーブ（６０，６１）が低温の大気温度と比較的に暖かい機械的なアームの部品との間に熱断熱を提供することを意味する。アーム（３７）の外側のスリーブ（６０）と絶縁体（６１）は、少なくとも２つの目的を機能する。

１．アームをＦＳＦ包囲体内に取付けながら、室温で作動機構を作動することができる。

２．回転グリッパ軸（５３）または駆動軸ベルト（５９）のような可動部品によって発生される粒子からクリーンなＦＳＦ環境を保護すること。

包囲体の内側に含まれる空気は、換気口（６４）を介して包囲体から抽出され、抽出のためのファンを必要としない。なぜならば、包囲体は正圧が適用されるからである。この抽出は回転グリップ装置（６）と外側アームケーシング（６０）との間の狭い開口部（６５）で比較的高速の空気速度を生じ、これは、換気口（６４）に向かいガラスびん（１）のクリーン領域から離れるようにロボットアーム（３７）の内側の大気内に発生する粒子と共にグリップ装置（６）の近傍で発生する粒子を搬送する傾向がある。

フィル、スピン、フリーズサイクルにおいて、アーム（３７）は、グリップ装置（６）がローラコンベヤ（２５乃至３６）に直角に配置され、その上に支持されたガラスびん（１）上に間隔を置いている第１の位置と、各グリップ装置（６）がガラスびん（１）のベースを把持する第２の位置から垂直方向に下降する。通常一列のガラスびん（１）が、マガジン（２）から同時に取外される。アーム（３７）は、第１の位置まで上昇され、把持装置がローラコンベヤ（２５乃至３６）にほぼ平行であり、ガラスびん（１）がほぼ水平方向に保持されている第３の位置まで９０°回転される。次にアーム（３７）は、充填ステーション（４０）が対応するガラスびん（１）の首を通して伸びるように充填装置の前方の水平方向の平面に９０°揺動する。次に、ガラスびんは、約３０００ｒｐｍの高速で回転され、水状の材料の測定された分量がガラスびん（１）内に同時に噴射され、遠心力の作用でガラスびん（１）の内壁に対してシェル（７）形状に維持される。ガラスびん（１）は、充填ステーション（４０）のノズル（４２）から引かれ、アーム（３８）はフリーズステーション（４１）の高さまで降下し、それに向かって移動する。その結果、そのノズル（４５）は、ガラスびん（１）に挿入され、通常は約－５０℃の温度の低温の窒素ガスの制御されたジェットがガラスびん（１）に注入され、同時に、ガラスびんは、ガラスびん（１）の内壁に対してシェル（７）に水状材料を凍結するために回転している。通常３０乃至６０秒の間の）凍結を可能にするために時間を予備設定した後、回転が停止され、ガラスびん（１）がマガジン（２）に戻される。

非常に短い凍結サイクル時間による１つの大きな利点は、従来のフリーズドライ装置のスループット容量を、小さい大きさの装置に適応することができることである。その結果、本方法はさらに容易に自動化され、連続的になり、それによって本方法には人間のオペレータが必要なくなり、本方法の無菌性を最大限にすることができる。これを達成するために、本装置の内側は、“隔離技術”によって外側から隔離しなければならない。これは、ほこりまたはバクテリヤの侵入に対する障壁を必要とし、室（４）が、清浄にされ、自動的に殺菌される内側の装置を必要とし、すなわち、密封されて閉鎖されるとききれいにされなければならず、一回分の量の製造の全体を通して密封されなければならないことを意味する。従って、好ましくは、本発明のフリーズドライ処理全体が信頼できる機械的な処理のために構成される。すなわち、もし、ガラスびん（１）が落下してこの処理の間破壊される場合には、操作者が隔離器の内側に入り、それをかたづけることは非常に難しい。もし、これが必要である場合には、無菌性は失われ、この領域の製品は、廃棄されなければならず、クリーニング及び殺菌性の手順は、製造が連続する前に繰り返されなければならない。これは、時間がかかり、コスト的に不利であり、信頼のおける機構が重要である。

第１５図は、ＦＳＦ領域（５）に殺菌障壁がどのように配置されるかを示す。この図面は、製品の流れの方向に見た生産ラインの断面である。障壁自身（６６）は断熱が必要なので（内側の温度は－５０℃である）壁を厚く示している。内側のガスは、種々の矢印の方向にファン（６７）によって循環される。空気がフィルタ（“ＨＥＰＡ”フィルタ）（６８）を貫通するとき、細かい粒子及びマクロの組織が取り外され、その流れは、フィルタ（６８）の下の領域の流れが層になるように下方に流れるように均一に流れる。清浄な空気の下流への流れは、充填処理及び待っているガラスびん（１）が清浄な空気内にあり、これらまたは他の領域の粒子がガラスびんの下流に搬送されてそこから出ることを保証する。

シェルを形成する凍結ガスの噴射は、第１４図にさらに詳細に示される。好ましくは、フリーズノズル（４５）は、その長さに沿って凍結ガスを噴射する複数のポート（６９）を有する。

ガラスびん（１）のほぼ水平方向の向きは、シェルに放物線の表面を形成する問題を軽減し、ほぼ一様な厚さのシェルを形成する。ガスから製品への熱伝達の速度は、（冷たいガスを有することによって）温度差を増大することによって、またガスと液体との間の相対速度を増加することによって増大される。しかしながら、非常に高速のガスは、液体シェルを破壊し、不均一な凍結形状をつくる。ノズル（４５）の側のポート（６９）のパター

ンは、ガス速度の局所的なピークを低減することによってこの問題を低減する。
ガラスびん（１）は、回転すると同時に充填することができるので、もしガラスびんが回転しないときネック上にこぼれるという制限なしにガラスびんを充填することができる。不安定な薬品の場合、専断の影響を最小限にするために凍結よりもおそい回転速度で充填することが有利である。
各ガラスびんの充填された製品の重量をチェックし、処理の変化を記載し修正することができるようにすべてのガラスびん（１）を軽量することができることが有利である。これは、例えば、１つの充填ポンプが目標の充填重量よりわずかに少なく充填する傾向がある場合には、ポンプは、制御の下で充填重量を維持するように調整することができることを意味する。例えば妨害によって生じる全体的な充填の失敗はすぐに認識される。
計量セル（８）は、ロボットアーム（３７）に隣接した一列のガラスびんの下のＦＳＦ領域（５）に配置されている（第５図参照）。計量セル（８）は、フレーム（８Ａ）が上昇したとき、その列のガラスびん（１）がマガジンから出て計量セル（８）に上昇され、それらの個々の重さを決定することができるようにフレーム（８Ａ）上に取り付けられる。
マガジンの割り出しの方向を矢印によって示す。
充填及び計量の順序を次のように示す。
列１は、計量セル上に割り出され、空の重量が計量される。
ロボットアーム１は列３８を取り出し、それを回転充填し、それを凍結する。
この時間の間、マガジン（２）は、列２が計量セル（８）上で割り出され、空のガラスびんの重量が計量されるように移動する。
列１は、マガジン（２）に戻される。
ロボットアーム（３８）は、列２を取り出し、回転充填してそれを凍結する。
この時間の間、マガジン（２）は、列３が、計量セル（８）上で割り出され、空のガラスびんが計量され、列１は計量セル（８）上で割り出され、充填されたガラスびんが計量される。
列２は、マガジン（２）に戻される。
ロボットアーム（３８）は、列３を取り出し、回転充填してそれを凍結する。
この時間の間、マガジン（２）は、列４が、計量セル（８）上で割り出され、空のガラスびんが計量され、列１は計量セル（８）上で割り出され、充填されたガラスびんが計量される。
列３は、マガジン（２）に戻される。
この方法は、マガジン（２）内のガラスびん（１）の全体が計量され充填されるまで繰り返される。次のマガジン（２）が前方に割り出される。
各ガラスびん（１）は充填の前後に上述したように計量される。なぜならば、検出しなければならない充填重量の間の差は、ガラスびん（１）の重量の差未満であるからである。また、好ましくは、各ガラスびんの重量は、計量セルの間の変化が測定の精度に影響を与えないように同じ計量セル（８）で各時計量される。
乾燥（ステップＩ）：シェル凍結材料（７）を乾燥する装置は、第１７図乃至第２０図にさらに詳細に示される。
ガラスびん（１）は、後方から前方の真空トンネル（１０ａ，１０ｂ，１１）を貫通する。真空トンネル（１０ａ，１０ｂ，１１）は、乾燥室（１１）の後端及び前端で密封真空乾燥室（１１）及びエアロック室（１０ａ，１０ｂ）を有する。各エアロック（１０ａ，１０ｂ）は、内側（１３ａ，１３ｂ）ドア及び外側（１２ａ，１２ｂ）ドアを有する。マガジン（２）はＦＳＦ室（５）と真空乾燥室（１１）との間の前方空気ロック（１０ａ）に入る。第１の空気ロック（１０ａ）の外側ドア（１２ａ）は閉鎖され、空気圧が真空乾燥室（１１）と同じになるまで低減される。前方エアロック（１０ａ）の内側ドア（１３ａ）は開放し、マガジン（２）は真空乾燥室（１１）に入る。内側ドア（１３ａ）は、閉鎖され、前方エアロック（１０ａ）の外側ドア（１２ａ）は、開放して次のマガジン（２）の準備をする。
ＦＳＦ室（５）の同じローラコンベヤ装置（２５乃至３６）の搬送装置は、真空トンネル

（１０ａ，１０ｂ，１１）を通ってガラスびん（１）のマガジン（２）を移動するために設けられる。一連のヒータブロック（７０）は、コンベヤ装置（２５乃至３６）上で真空室（１１）の長さに沿って間隔を置いている。ヒータブロック（７０）及びガラスびんの一部の平面図を示す第１８図にさらに詳細に示すように、加熱ブロック（７０）は、各マガジン（２）のガラスびん（１）の数に対応する管状の複数の加熱室を有する。各室（７１）は、ガラスびん（１）の真上の所定の高さまで伸びている管状壁（７２）によって画定され、加熱室（７１）は、追加的に上部（７２）が設けられており、この上部（７２）は、室（１１）から水蒸気を開放するために乾燥室（１１９）と連通する開口部（７３）を有する。第２図の実施例において、各加熱室（７１）の上部には開口部がないが、ガラスびん（１）は反転され、水蒸気はマガジン（２）の位置決め開口部（３）を通って逃げる。各加熱室の下端は、ガラスびん（１）を受けるために開放している。加熱ブロック（７０）は、各ガラスびん（１）が加熱室（７１）にきちんと適合するように加熱ブロック（７０）のベースがマガジン（２）の上面にまたはその近傍に乗るように降下する第２の位置にマガジン上の第１の位置から垂直方向に可動である。第１８図の実施例において、小さい空隙が各ガラスびんの本体と対応する加熱室の内壁との間に残される。この位置において、熱は、シェル（７）の実質的な領域上を矢印の方向（第１８図）に加熱ブロックからシェルの凍結材料まで半径方向内側に通過する。熱は、（真空の）加熱室（７１）に存在する残留ガスを通して放射及び伝導及び対流によって伝達される。加熱室壁（７２）とガラスびんの本体との間の真空空隙は、それがどのくらいの有効な熱が材料のシェルに伝達されるかについて所定の効果を有するという点で重要である。好ましくは、加熱壁及びガラスびん（１）の距離は、約５ｍｍ以下、さらに好ましくは約３ｍｍ以下である。図示した実施例において、近位距離は約１ｍｍである。

加熱ブロック（７０）は、良好な熱伝導材料で構成されている。例えば、陽極酸化による表面酸化によって生じる粒子の生成を防止するために処理されることが仮定されるならば、アルミニウムが適当である。加熱ブロック（７０）の温度は、加熱ブロック（７０）に取り付けられたエレメントまたはパイプ（７３）または加熱ブロック（７０）を通る導管（７３）を加熱液体が通過することによって維持することができる。

加熱ブロック（７０）は熱をガラスびん（１）に伝達することができるが、例えば、大気からブロック（７０）への熱の利得がブロック（６１）からガラスびん（１）への熱損失より大きいときは、正しい温度を維持するためにブロック（７０）を冷却する必要がある。一回分の処理の始めにも冷却が必要である。この理由のために、電気ヒータによって加熱されるか、冷却される液体によってブロック（７０）が制御される。特に第１の乾燥中に、ガラスびん（１）は、－５０℃であり、ヒータブロックは－２０℃である。

第１９図は、第１８図の加熱ブロック（７０）に対する他の加熱装置を示す。この実施例において、長い加熱壁（７４）は、マガジン（２）が上に配置されるコンベヤ装置（２５乃至３６）の各側に沿って及びその下に平行に配置される長い加熱壁（７４）が設けられる。各壁（７４）は、それらがマガジン（２）上に配置されるとき、ほぼガラスびん（１）と同じ高さである。加熱ブロックに関するように、加熱壁は、壁（７４）を通して配置されるか、またはそれに取り付けられるエレメント（７３）を通して熱液体を循環させることによって制御されることが好ましい。壁（７４）は分離した部分から成り、その温度は、各ガラスびん（１）のシェル凍結材料（７）の温度が各ガラスびん（１）が乾燥室（１１）に沿って軸線方向に移動するときに次第に増大するように大きな矢印の方向に真空室（１１）に沿って次第に増大する。熱伝達用の熱通路は、加熱壁からシェルの凍結材料（３）にシェルの実質的な領域上を矢印によって示すように半径方向内側にあり、それによってこの技術分野の従来の方法よりさらに迅速にシェル（７）を乾燥させる。熱伝達は加熱壁（７４）とガラスびん（１）との間の真空の空隙の伝導または対流及び放射の組み合わせによる。前述したように加熱壁（７４）とガラスびんの本体との間の距離は、５ｍｍまたはそれ以下、さらに好ましくは３ｍｍまたはそれ以下が好ましい。

第１６図と第１７図との間の加熱の間の差は、ガラスびん（１）が加熱室（７０）に受けられる代わりに２つの加熱壁（７４）の間を通過することである。その結果、ガラスびん

（１）を移動させることができるように加熱ブロックを持ち上げる必要はもはやなくなり、従って、第１９図の実施例は、さらに簡単な構成を可能にする。しかしながら、欠点は、加熱壁（７４）からシェル（７）までの長い熱通路であり、余り十分でない熱伝達である。ガラスびんを加熱ブロック（７）の加熱室（７１）のような加熱装置で実質的に包囲することによって、速い乾燥時間が達成される。

加熱ブロック（７０）及び加熱壁（７４）の双方に関して、ヒータが個々に温度制御され、例えば、－２５℃で１時間、＋５℃で１／２時間、＋５℃で１／２時間、及び＋４０℃で１／２時間のような乾燥サイクルに露出される。

第２０図は、真空ポンプと真空室（１１）及びエアロック（１０ａ，１０ｂ）の側のコンデンサの平面図を示す。別の真空ポンプ（７５）及び各エアロック（１０ａ，１０ｂ）のコンデンサがあり、複数の真空ポンプ（７５）はトンネルの長さに沿って配置されている。真空の凹所は、製品が次第に乾燥するときトンネル（１０ａ，１０ｂ，１１）の長さに沿ってしだいに高くなる。従って、断熱ドア（７７）は、もし、製品が二次乾燥の間に加えられる真空の程度に対して不安定である場合には、容器を断熱するためにトンネルの中間位置に設けることができる。

コンデンサ（７６）は、トンネルの下にさらに製品が通過するときには氷でしだいにカバーされる。走行中の製品は、霜取りの目的で、中断されるが、好ましくは、各コンデンサ（７６）が霜取り用の弁（７８）によって断熱し、その後、生産の中断なしに生産に戻ることができるように余分の濃縮性能がなければならない。

加熱装置（すなわち、加熱ブロック（７０）及び加熱壁（７４）を使用した）加熱装置の図示した実施例（第１８図及び第１９図）において、熱は、加熱装置から各ガラスびんのシェル凍結材料に半径方向内側に伝達される。その結果、製品は、ガラスびんが加熱棚に配置されており、ベースのみが直接加熱されている従来の加熱装置よりもさらに迅速に乾燥される。この場合において、熱は、ガラス壁を通ってベースから軸線方向上方に通過し、シェル（７）を乾燥させるのに必要な時間を増大する温度勾配を生じる。さらに、十分な熱伝達の条件によって、本発明の乾燥方法及び装置は、従来の方法よりもエネルギーの要求が小さい。

【図１】

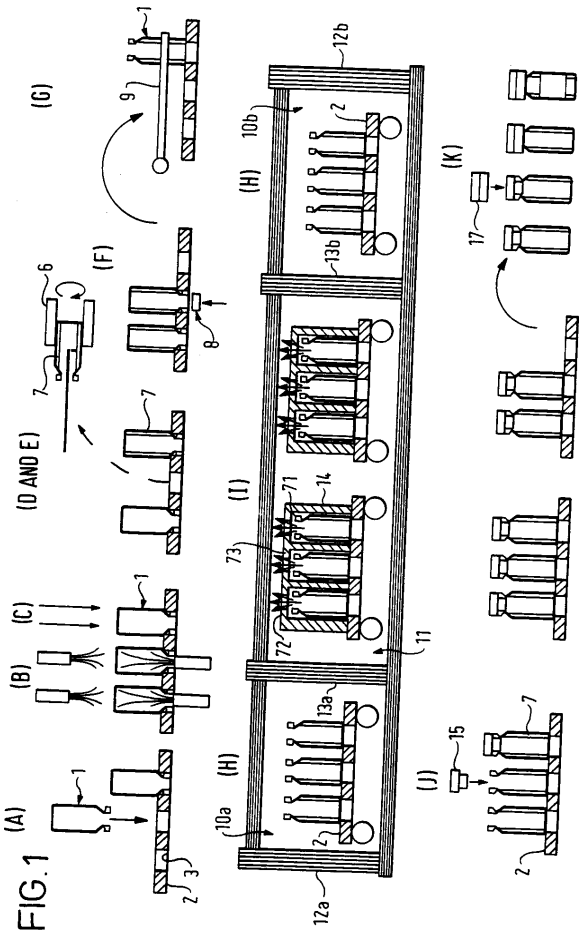


FIG.1

【図２】

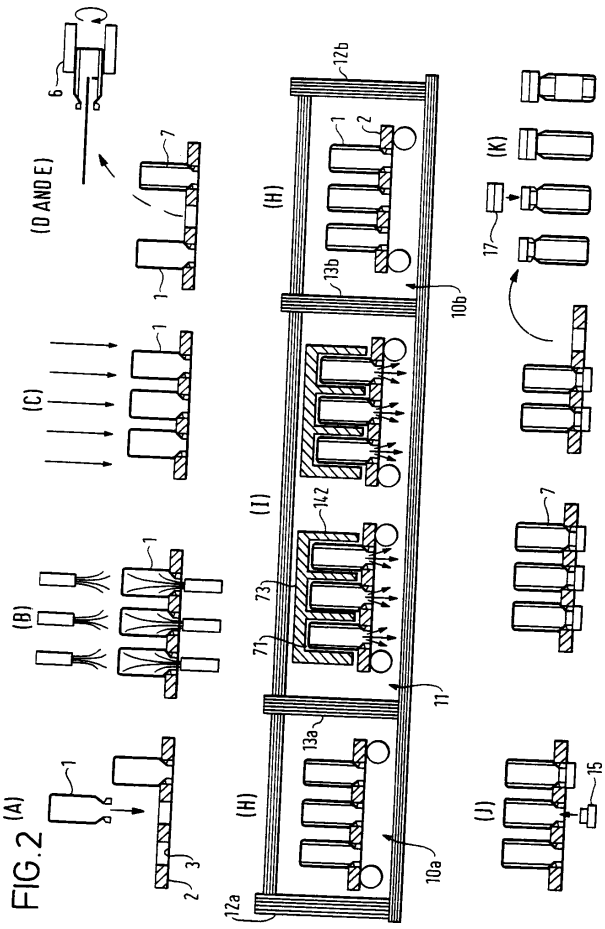


FIG.2

【図３】

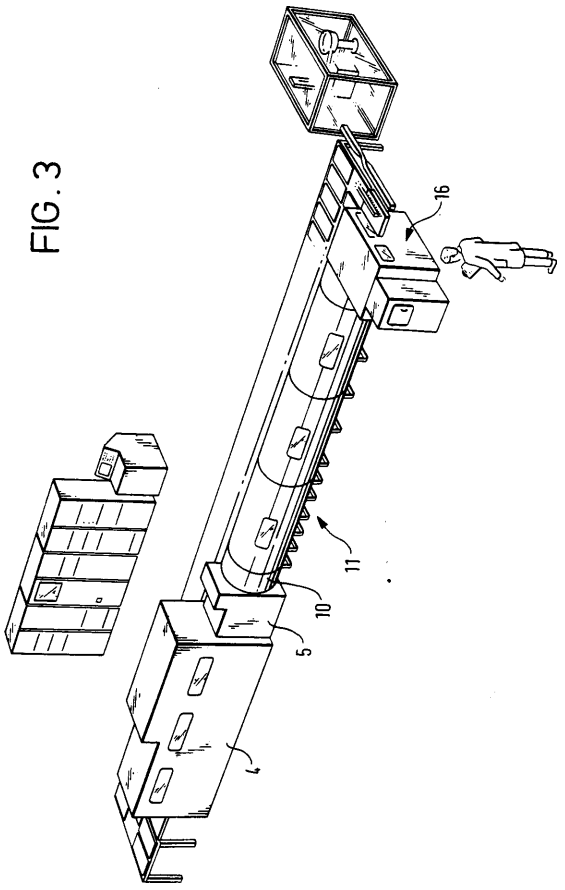
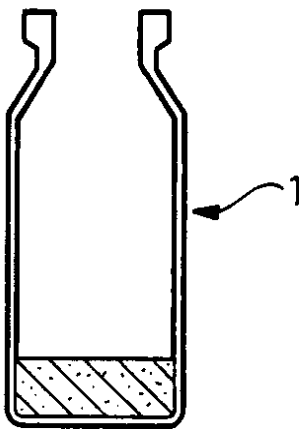


FIG.3

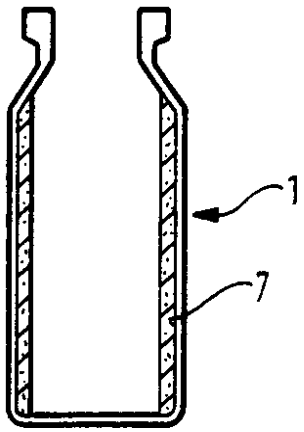
【図４（Ａ）】

FIG.4(A)



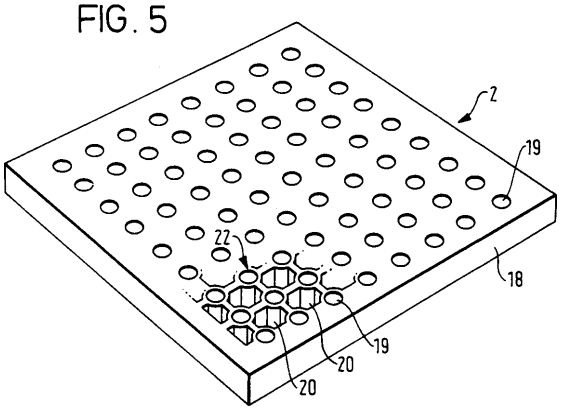
【図４（Ｂ）】

FIG. 4(B)



【図５】

FIG. 5



【図６】

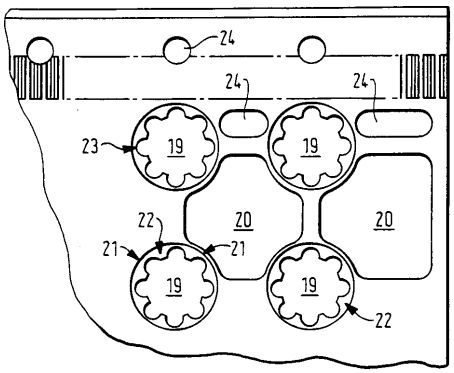


FIG. 6

【図７】

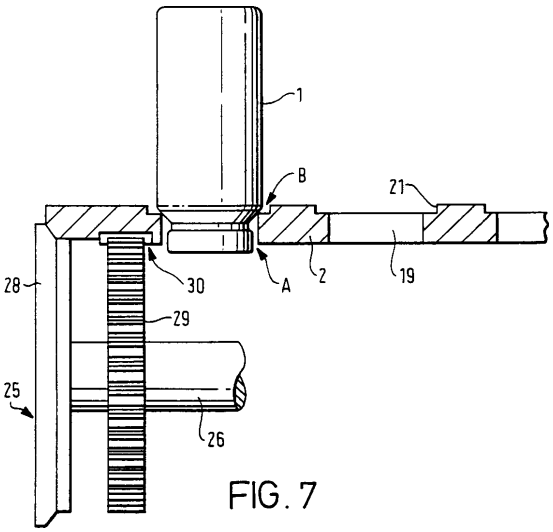


FIG. 7

【図８】

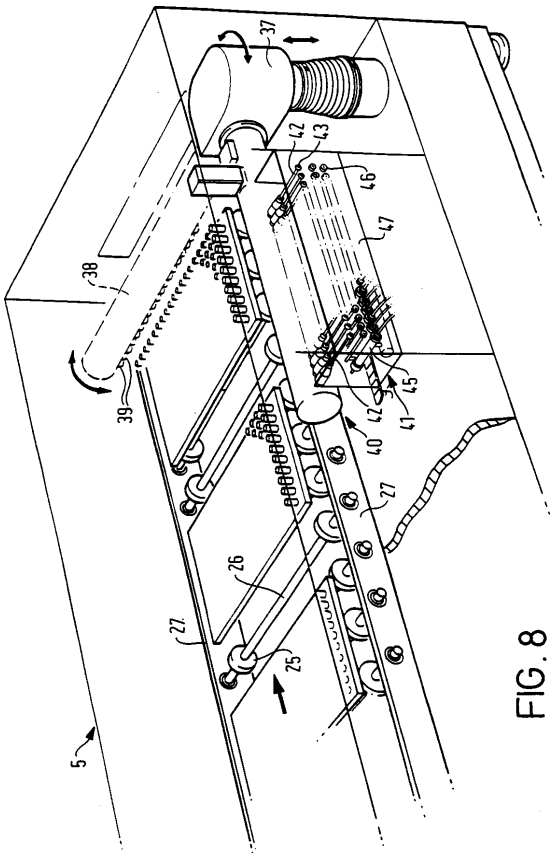


FIG. 8

【図９】

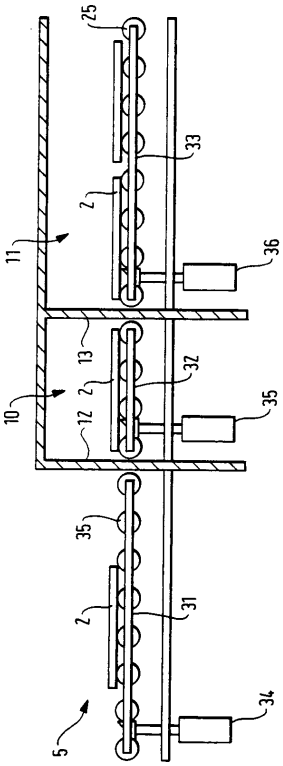


FIG. 9

【図１０】

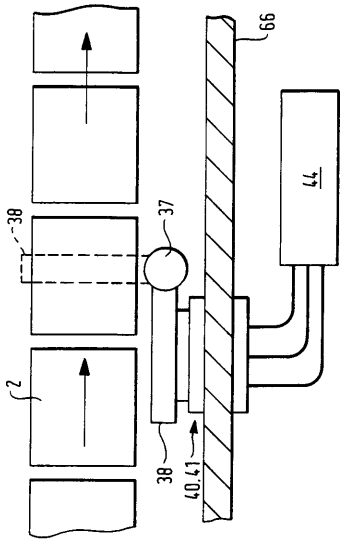
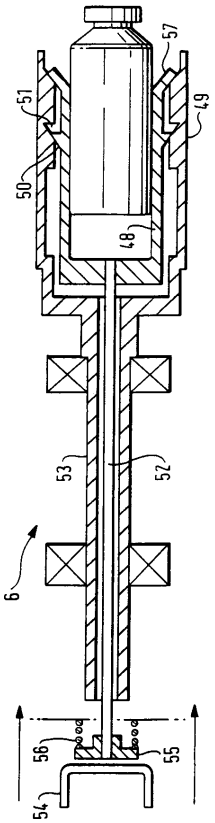


FIG.10

【図１１】

FIG.11



【図１２】

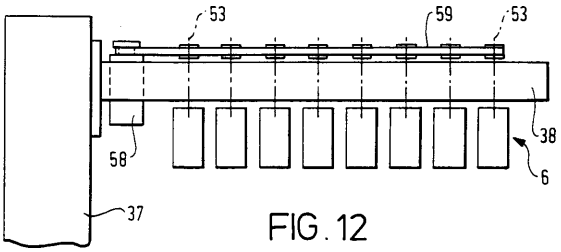


FIG. 12

【図１３】

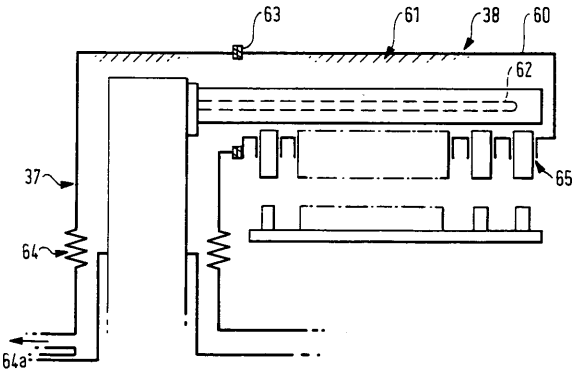
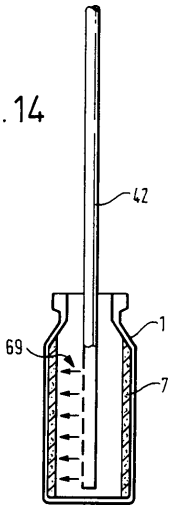


FIG. 13

【図１４】

FIG.14



【図１５】

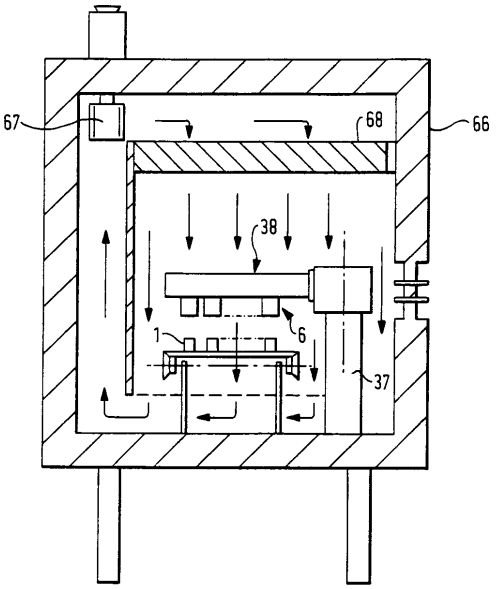
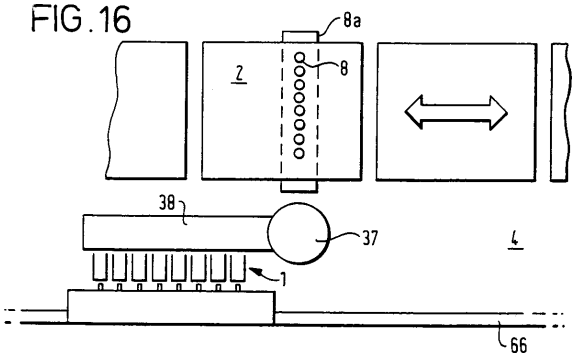


FIG.15

【図１６】

FIG.16



【図１７】

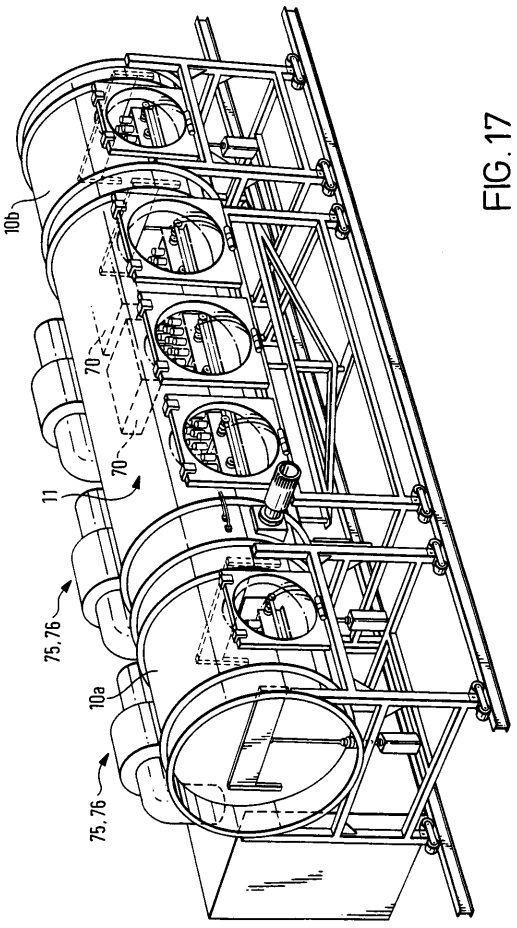
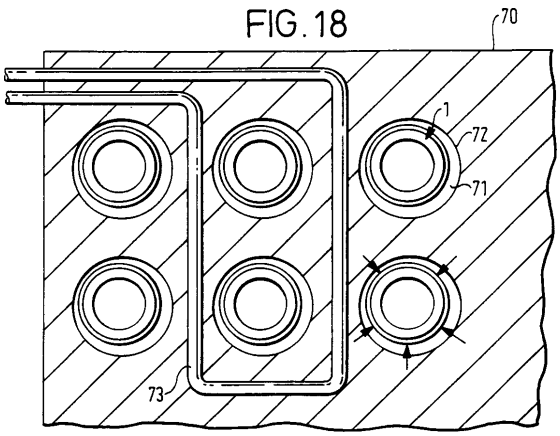


FIG.17

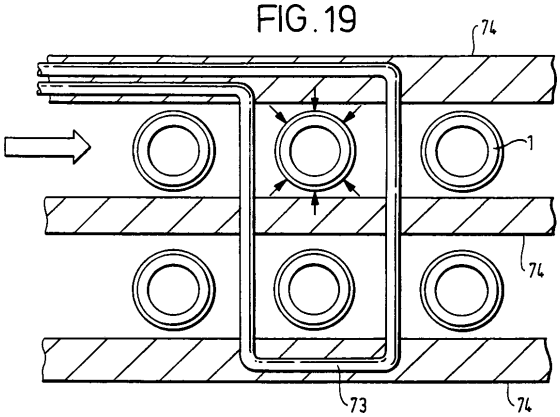
【図１８】

FIG.18



【図１９】

FIG.19



【図２０】

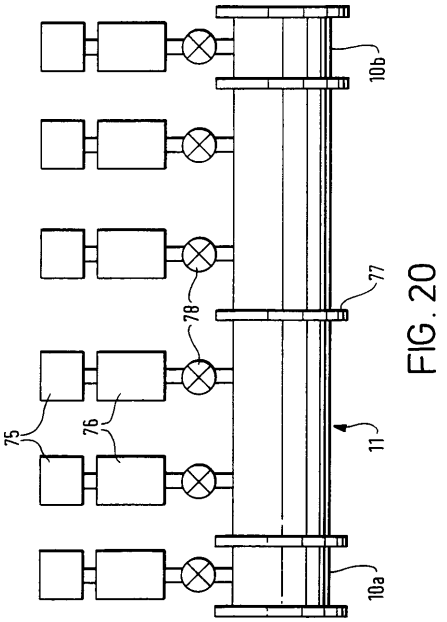


FIG. 20

フロントページの続き

(72)発明者　オートン，ドミニク　マイケル　アンソニー
イギリス国チェシア、ハイド、チャールズワース、タウン、レイン、６０
(72)発明者　スミス，フィリップ　ラッセル　ジェイムス
イギリス国ケンブリッジ、ハーティントン、グロウブ、８４
(72)発明者　マックマイケル，ドナルド　ブルース　アサートン
イギリス国ハートフォードシャア、ヒッチン、ベッドフォード、ロード、１０４

審査官　平城　俊雅

(56)参考文献　特開昭６３－０３４４８０（ＪＰ，Ａ）
特開昭５７－０７５９２９（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０００２８１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
F26B　5/06
A61K　9/00