

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 027602

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.08.31

(51) Int. Cl. F26B 5/06 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201490723

(22) Дата подачи заявки  
2012.10.04

---

(54) ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЛИНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ЧАСТИЦ

---

(31) 11008057.9

(56) EP-A1-0699645

(32) 2011.10.05

EP-A1-2101131

(33) ЕР

US-A1-2008060213

(43) 2014.08.29

WO-A1-2009109550

(86) РСТ/ЕР2012/004168

DE-A1-102007055488

(87) WO 2013/050162 2013.04.11

DE-A1-3105623

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
САНОФИ ПАСТЕР СА (FR)

DE-A1-102004005660

(72) Изобретатель:

Луй Бернхард, Плитцко Маттиас,  
Струшка Манфред (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Предложена технологическая линия (300) для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, причем данная технологическая линия включает, по меньшей мере, следующие отдельные устройства: распылительную камеру (302) для образования капель, замораживания жидких капель и образования частиц, а также насыпной лиофилизатор (304) для лиофилизации частиц, причем предусмотрена переходная секция (308) для перемещения продукта из распылительной камеры (302) в лиофилизатор (304), для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из устройств (302, 304) и переходная секция (308) отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях и распылительная камера (302) приспособлена для выделения жидких капель из любого охлаждающего контура.

B1

027602

027602  
B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к лиофилизации и, в частности, к производству лиофилизованных пеллет как сыпучего материала, причем технологическая линия для производства лиофилизованных пеллет содержит, по меньшей мере, распылительную камеру для образования капель, замораживания жидких капель и получения пеллет, а также лиофилизатор для лиофилизации пеллет.

### Уровень техники

Лиофилизация, также известная как сублимационная сушка, представляет собой способ высушивания для получения высококачественных продуктов, таких как, например, фармацевтические препараты, биологические материалы, такие как белки, ферменты, микроорганизмы, и, в общем, любые чувствительные к термолизу и/или гидролизу материалы. Лиофилизация обеспечивает сушку целевого продукта посредством сублимации кристаллов льда, который превращается в водяной пар, т.е. путем непосредственного перехода содержащейся воды из твердой фазы в газовую фазу. Лиофилизация часто осуществляется в вакуумных условиях, но работает, как правило, также и при атмосферном давлении.

В производстве фармацевтических препаратов и биофармацевтических препаратов процессы лиофилизации можно использовать, например, чтобы высушивать лекарственные композиции, активные фармацевтические ингредиенты (API), гормоны, гормоны на пептидной основе, моноклональные антитела, продукты переработки плазмы крови или соответствующие производные, иммунологические композиции, включающие вакцины, терапевтические препараты, другие лекарственные средства для инъекций, и, в общем, вещества, которые в других условиях не сохраняли бы устойчивость в течение желательного периода времени. В случае лиофилизованных продуктов вода и/или другие летучие вещества удаляются перед герметизацией продукта в ампулах или других контейнерах. В производстве фармацевтических препаратов и биофармацевтических препаратов целевые продукты, как правило, упаковывают таким образом, чтобы сохранить стерильность и/или герметичность. Лиофилизованный продукт можно впоследствии восстанавливать посредством его растворения в соответствующей восстановительной среде (например, в стерильной воде или других растворителях фармацевтической чистоты) перед использованием или введением.

Конструкционные принципы устройств для лиофилизации являются известными. Например, лиофилизаторы на тарельчатой основе включают одну или более тарелок или полок внутри (вакуумной) лиофилизационной камеры. Ампулы можно наполнять продуктом и устанавливать на тарелку. Тарелку с наполненными ампулами устанавливают в лиофилизатор, и начинается процесс лиофилизации.

Также известны технологические системы, сочетающие распылительную сушку и лиофилизацию. Например, патент США US 3601901 описывает высокointегрированное устройство, включающее вакуумную камеру, в которой содержатся морозильное отделение и сушильное отделение. Морозильное отделение содержит распылительное сопло наверху выступающей вверх части вакуумной камеры. Распыленная жидкость атомизируется и быстро замораживается, образуя многочисленные мелкие замороженные частицы, которые падают вниз внутри морозильного отделения и поступают на конвейерное устройство. Конвейер перемещает частицы последовательно для высушивания в сушильное отделение. Когда частицы достигают выпускного конца конвейера, они находятся в лиофилизированном состоянии и падают вниз в разгрузочный накопитель.

В еще одном примере международная патентная заявка WO 2005/105253 описывает устройство, которое производит лиофилизованные фруктовые соки, фармацевтические препараты, пищевые продукты, содержащие биологически активные добавки, а также различные виды чая и кофе. Жидкое вещество распыляется через сопло при высоком давлении в морозильную камеру, в которой вещество охлаждается ниже своей эвтектической температуры, и в результате этого вызывается фазовый переход жидкости в твердое состояние. Сонаправленный поток холодного воздуха замораживает капли. Замороженные капли затем пневматически переносятся потоком холодного воздуха через вакуумный затвор в вакуумную лиофилизационную камеру, где на них дополнительно воздействует расположенный в камере источник энергии, что способствует сублимации жидкости по мере того, как вещество проходит через камеру.

Многие продукты представляют собой композиции, включающие два или более различных веществ или компонентов, которые смешиваются перед лиофилизацией. Композицию изготавливают при заданном соотношении в смеси, а затем подвергают лиофилизации и помещают в ампулы для транспортировки. Изменение соотношения в смеси композиции после помещения в ампулы оказывается практически невозможным. В типичных лиофилизационных процедурах процессы смешивания, помещения и высушивания, как правило, не могут быть разделены.

Международная патентная заявка WO 2009/109550 A1 описывает способ стабилизации вакциновой композиции, содержащей вспомогательное вещество. Он предназначается для разделения, если это желательно, лиофилизации антигена и лиофилизации вспомогательного вещества, после которой осуществляется смешивание двух компонентов перед совместным помещением в ампулы, или используется последовательное помещение соответствующих компонентов. В частности, производятся отдельные микропеллеты, включающие антиген или вспомогательное вещество. Содержащие антиген микропеллеты и содержащие вспомогательное вещество микропеллеты затем смешиваются перед помещением в ампулы, или их непосредственно помещают для достижения желательного соотношения в смеси, в частности, во

время смещивания или помещения в ампулы. Считается, что данные способы обеспечивают дополнительное повышение общей устойчивости композиции, поскольку композиции можно оптимизировать независимо для каждого компонента. Считается, что разделение веществ в твердом состоянии позволяет предотвращать взаимодействия между различными компонентами в процессе хранения, даже при повышенной температуре.

Продукты фармацевтического и биофармацевтического производства часто требуется изготавливать в закрытых условиях, т.е. их требуется изготавливать в стерильных условиях и/или в условиях герметичности. Технологическая линия, приспособленная для производства в стерильных условиях, должна быть спроектирована таким образом, чтобы никакие загрязняющие вещества не могли попасть в продукт. Аналогичным образом, технологическая линия, приспособленная для производства в герметичных условиях, должна быть спроектирована таким образом, чтобы никакой продукт, его элементы или вспомогательные материалы не могли выходить из технологической линии и поступать в окружающую среду.

Известны два подхода к проектированию технологических линий, приспособленных для производства в закрытых условиях. Первый подход включает помещение всей технологической линии или ее частей/устройств по меньшей мере в один изолятор, причем последний представляет собой устройство, изолирующее внутреннее пространство и окружающую среду друг от друга и поддерживающее определенные условия внутри. Второй подход включает разработку интегрированной технологической системы, обеспечивающей условия стерильности и/или герметичности, которые обычно достигаются посредством интегрирования в пределах одного содержащего устройства, которое является специально приспособленным и высокointегрированным, чтобы осуществлять все желательные технологические функции.

В качестве примера первого подхода, международная патентная заявка WO 2006/008006 A1 описывает способ стерильного замораживания, лиофилизации, хранения и исследования пеллетированного продукта. Данный способ включает замораживание капель продукта для изготовления пеллет и лиофилизацию пеллет, после чего осуществляется исследование и загрузка продукта в контейнеры. Более конкретно, замороженные пеллеты образуются в морозильном туннеле, после чего они направляются в лиофилизационную камеру, в которой пеллеты лиофилизируются на множестве несущих пеллет поверхностей. После лиофилизации пеллеты выгружаются в контейнеры для хранения. Способ пеллетирования и лиофилизации осуществляется в стерильном пространстве, созданном внутри изолятора. Заполненные контейнеры для хранения перемещаются на склад для хранения. Для окончательного размещения контейнеры для хранения перемещаются в следующее стерильное изолированное пространство, в котором располагается упаковочная линия, где содержимое контейнеров помещается в ампулы, которые герметизируются после заполнения и, наконец, выгружаются с изолированной упаковочной линии.

Помещение технологической линии в корпус, т.е. в один или более изоляторов, представляет собой непосредственный подход к обеспечению стерильного производства. Однако такие системы и их работа становятся все более сложными и дорогостоящими при увеличении масштаба процессов и соответствующем увеличении размеров требуемого изолятора (изоляторов). Для очистки и стерилизации этих систем требуется очистка и стерилизация после каждого производственного цикла не только технологической линии, но также изолятора. В тех случаях, где требуются два или более изоляторов, возникают границы раздела между изолированными пространствами, и поэтому требуются дополнительные усилия для защиты стерильности продукта. На некотором этапе технологические устройства и/или изоляторы больше не могут реализовываться на основе стандартных устройств, и требуется их специальная разработка, что приводит к дополнительному увеличению сложности и стоимости.

Пример второго подхода к созданию технологических линий для производства в закрытых условиях, а именно к созданию специально приспособленной и высокointегрированной системы, представляет собой вышеупомянутый патент США US 3601901. Согласно патенту США US 3601901 морозильное отделение и сушильное отделение расположены в пределах единой вакуумной камеры. Такой подход, как правило, исключает использование стандартных устройств, т.е. технологическое оборудование, естественно, оказывается дорогостоящим. Кроме того, вследствие высокointегрированного осуществления разнообразных технологических функций, как правило, вся система находится в одном определенном режиме, например, в режиме производства или в режиме обслуживания, такого как очистка или стерилизация, что ограничивает гибкость технологической линии.

### Сущность изобретения

С учетом вышеизложенного одна задача, которую решает настоящее изобретение, заключается в том, чтобы предложить технологическую линию и соответствующие способы для производства лиофилизованных частиц, включая частицы, которые производятся в закрытых условиях. Еще одна задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить более экономичные технологические линии, чем линии, которые существуют в настоящее время. Следующая задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить технологическую линию, которую можно гибко приспособливать таким образом, что, например, сокращается продолжительность производства, общая работа технологической линии становится более эффективной, и/или систему можно более гибко настроить, чтобы осуществлять последовательное и/или одновременное производство, обслуживание, очистку, стерилизацию и другие операции.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения одну или более из перечисленных выше задач можно решить посредством технологической линии для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, причем данная технологическая линия включает, по меньшей мере, следующие отдельные устройства: 1) распылительная камера для образования капель, замораживания жидких капель и образования частиц; и 2) насыпной лиофилизатор для лиофилизации частиц. Предусмотрена переходная секция для перемещения продукта из распылительной камеры в лиофилизатор. Для производства частиц в полностью закрытых условиях, каждое из устройств и переходные секции отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях, причем распылительная камера приспособлена для выделения жидких капель из любого охлаждающего контура.

Частицы могут представлять собой, например, пеллеты и/или гранулы. Термин "пеллеты (пеллеты)", который используется в настоящем документе, можно понимать как предпочтительно означающий частицы, которые обычно имеют, как правило, сферическую/круглую форму. Однако настоящее изобретение распространяется, аналогичным образом, и на другие частицы или микрочастицы (т.е. частицы микрометрового размера), такие как, например, имеющие неправильную форму гранулы или микрограммулы (причем последние имеют, по меньшей мере, основные габариты микрометрового размера). Пеллеты, имеющие габариты микрометрового размера, называются термином "микропеллеты". Согласно одному примеру, технологическая линия может быть приспособлена, чтобы производить преимущественно или предпочтительно круглые лиофилизированные микропеллеты, у которых среднее значение диаметра находится в интервале от приблизительно 200 до около 800 микрометров (мкм), причем предпочтительно выбираются частицы, имеющие узкое распределение по размеру, который находится в пределах, составляющих около  $\pm 50$  мкм от выбранного значения.

Термин "сыпучий материал" можно понимать в широком смысле как означающий систему или множество частиц, которые находятся в контакте друг с другом, т.е. система включает множество частицы, микрочастицы, пеллеты и/или микропеллеты. Например, термин "сыпучий материал" может означать нерасфасованную массу пеллет, которые составляют по меньшей мере часть потока продукта, например, партию продукта, который подлежит переработке в технологическом устройстве или на технологической линии, причем сыпучий материал является нерасфасованным в том смысле, что им не заполняются ампулы, сосуды или другие приемные контейнеры, которые бы переносили или перемещали частицы/пеллеты в пределах технологического устройства или технологической линии. Аналогичным образом используется определение или прилагательное "насыпной".

Термин "сыпучий материал" при использовании в настоящем документе, как правило, означает массу частиц (пеллет и т.д.), которая превышает (массу вторичной или конечной) упаковки или дозы, которая предназначается для одного пациента. С другой стороны, количество сыпучего материала может относиться к первичной упаковке; например, производственный цикл может включать производство сыпучего материала, которого достаточно, чтобы заполнить один или более промежуточных насыпных контейнеров (IBC).

Текущие материалы, подходящие для распыления и/или гранулирования с использованием устройств и способов согласно настоящему изобретению, включают жидкости и/или пасты, которые имеют вязкость, составляющую, например, менее чем около 300 миллипаскаль-секунд (мПа·с). При использовании в настоящем документе термин "текущие материалы" является взаимозаменяемым с термином "жидкости" для цели описания материалов, которые поступают в разнообразные технологические линии, предназначенные, чтобы осуществлять распыление/гранулирование и/или лиофилизацию.

Любой материал может оказаться подходящим для использования в технологиях согласно настоящему изобретению при том условии, что данный материал является текучим, и можно осуществлять его распыление и/или гранулирование. Кроме того, материал должен застывать и/или замораживаться.

Термины "стерильность" (стерильные условия) и "герметичность" (герметичные условия) следует понимать как условия, определенные применяемыми правовыми требованиями для конкретного случая. Например, термины "стерильность" и/или "герметичность" можно понимать как определенные согласно требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Термин "устройство" при использовании в настоящем документе следует понимать как блок или компонент оборудования, который осуществляет определенную технологическую стадию, например, распылительная камера или оросительный морозильный аппарат осуществляет технологическую стадию образования капель, замораживания жидких капель и образования частиц, лиофилизатор осуществляет технологическую стадию лиофилизации замороженных частиц и т.д.

Кроме того, следует понимать, что в настоящем документе технологическая линия для производства частиц в полностью закрытых условиях обязательно должна включать устройство для подачи жидкости в стерильных условиях и/или герметичных условиях в технологическую линию, а также должна включать одно или более устройств для выпуска лиофилизованных частиц в стерильных условиях и/или герметичных условиях.

Согласно одному варианту осуществления одна или более переходных секций постоянно соединяют между собой два или более устройств, которые образуют интегрированную технологическую линию

для производства частиц в полностью закрытых условиях. Как правило, разнообразные устройства технологической линии для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях могут быть предусмотрены как отдельные устройства, который присоединяются (например, постоянно присоединяются) друг к другу посредством одной или нескольких переходных секций. Индивидуальные переходные секции могут обеспечивать постоянные соединения между двумя или несколькими устройствами, например, посредством механического жесткого и/или фиксированного присоединения или подключения соответствующих устройств друг к другу. Переходная секция может иметь одинарные или двойные стенки, причем в последнем случае внешняя стенка может обеспечивать постоянное соединение друг с другом технологических устройств и может, например, создавать определенные технологические условия в технологическом пространстве, ограниченном внешней стенкой, хотя внутренняя стенка может постоянно или временно соединять между собой технологические устройства. Например, внутренняя стенка может образовывать трубу в пределах технологического пространства, которая соединяет между собой устройства только в случае перемещения продукта.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления каждое из технологических устройств, таких как распылительная камера и лиофилизатор, отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях. Например, распылительная камера может быть индивидуально приспособлена для работы в стерильных условиях, и, вне зависимости от этого, лиофилизатор может быть индивидуально приспособлен для работы в стерильных условиях. Аналогичным образом, любое из дополнительных устройств, которые включены в технологическую линию, может быть также индивидуально приспособлено или оптимизировано для работы в закрытых условиях. Как и в случае устройств, каждая из одной или нескольких переходных секций может быть также индивидуально приспособлена для работы в закрытых условиях, и это подразумевает, что каждая переходная секция может быть приспособлена для сохранения или защиты стерильности и/или герметичности в процессе перемещения продукта через переходную секцию, и при перемещениях из устройства в переходную секцию и из переходной секции в следующее устройство.

Переходные секции могут включать средство для оперативного отделения двух соединенных устройств друг от друга, таким образом, что по меньшей мере одно из двух устройств способно работать в закрытых условиях отдельно от другого устройства без воздействия на целостность технологической линии.

Средство для оперативного отделения двух соединенных устройств может представлять собой клапан, например, вакуум-плотный клапан, вакуумный затвор и/или компонент который обеспечивает герметизирующее отделение компонентов друг от друга. Например, оперативное отделение может подразумевать, что закрытые условия, т.е. стерильность и/или герметичность, устанавливаются между разделенными устройствами. Целостность технологической линии должна сохраняться вне зависимости от оперативного отделения, т.е. оно не влияет на постоянное соединение между устройствами посредством переходной секции.

Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно из технологических устройств и одна из переходных секций могут включать ограничительную стенку, которая приспособлена, чтобы обеспечивать заданные технологические условия (т.е. физические или термодинамические условия, такие как температура, давление, влажность и другие условия) в пределах ограниченного технологического пространства, причем ограничительная стенка приспособлена для изоляции технологического пространства и окружающей среды технологического устройства друг от друга. Вне зависимости от того, включает ли ограничительная стенка дополнительные конструкции, такие как трубы или аналогичные "внутренние стенки", заключенные в пределах технологического пространства, ограничительная стенка должна выполнять обе функции одновременно, т.е. помимо сохранения желательных технологических условий в технологическом пространстве, стенка должна одновременно выполнять функцию традиционного изолятора. Таким образом, никакие дополнительные изоляторы не требуются для технологической линии согласно этим вариантам осуществления настоящего изобретения. Традиционные изоляторы, как правило, не являются подходящими для использования в технологических устройствах согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления, по меньшей мере, стенка изолятора приспособлена таким образом, что она может одновременно обеспечивать желательные технологические условия внутри, и в результате этого пространство внутри изолятора определяется как "технологическое пространство". Аналогичным образом, традиционное стандартное устройство не является подходящим для использования в качестве технологического устройства согласно настоящему изобретению: его стенка, которая определяет внутри технологическое пространство, должна, по меньшей мере, быть приспособленной таким образом, чтобы она могла одновременно обеспечивать изоляцию технологического пространства и окружающей среды, а также отделение технологических устройств друг от друга.

В одном примере переходная секция согласно настоящему изобретению может включать ограничительную стенку, который постоянно или непостоянно соединяет друг с другом технологические устройства, что обеспечивает работу в закрытых условиях (т.е. соединение может находиться на месте, по меньшей мере, в течение технологической стадии, включающей перемещение продукта между соединенными устройствами). Ограничительная стенка может изолировать внутреннее пространство, такое

как технологическое пространство (которое может, например, быть стерильным), от внешнего пространства, такого как окружающая среда технологической линии, частью которой является переходная секция (которая может быть стерильной или нет). В данном отношении, ограничительная стенка одновременно обеспечивает сохранение желательных технологических условий в пределах технологического пространства. Термин "технологические условия" используется для обозначения температуры, давления, влажности и других параметров технологического пространства, причем технологическое управление может включать регулирование или осуществление таких технологических условий внутри технологического пространства согласно желательному технологическому режиму, например, согласно зависимости от времени желательного профиля температуры и/или профиля давления). Хотя на "закрытые условия" (стерильные условия и/или герметичные условия) также распространяется технологическое управление, эти условия обсуждаются в настоящем документе во многих случаях определено и отдельно от других технологических условий, которые представлены выше.

Согласно следующим вариантам осуществления переходная секция может включать проходящий в пределах технологического пространства транспортный механизм, такой как труба, чтобы обеспечивать перемещение продукта. Согласно одному такому варианту осуществления переходная секция имеет конфигурацию с двойными стенками, в которой внешняя стенка представляет собой ограничительную стенку, и внутренняя стенка представляет собой трубу. Эта переходная секция с двойными стенками отличается от трубы, включенной в традиционный изолятор, тем, что ограничительная стенка приспособлена, чтобы обеспечивать желательные технологические условия в технологическом пространстве. В случае постоянного соединения ограничительная стенка может постоянно соединять между собой технологические устройства, хотя внутренняя стенка (труба и т.д.) может находиться на месте постоянно или нет. Например, труба может проходить в соединенный лиофилизатор, например, соответствующий барабан; трубу можно извлекать из лиофилизатора/трубы немедленно после завершения загрузки лиофилизатора/трубы. Вне зависимости от таких конфигураций, закрытые условия работы могут сохраняться посредством внешней (ограничительной) стенки.

Ограничительная стенка технологического устройства или переходная секция, которая приспособлена, чтобы функционировать в качестве традиционного изолятора и чтобы дополнительно и одновременно обеспечивать технологическое пространство согласно настоящему изобретению, должна соответствовать множеству технологических условий, которые включают, но не ограничиваются этим, обеспечение и сохранение желательного температурного режима и/или режима давления и т.д. Например, согласно предписаниям, таким как требования GMP, может быть использована сенсорная система для определения того, что присутствуют/сохраняются стерильные условия и/или герметичные условия. В качестве еще одного примера, для эффективной очистки и/или стерилизации, например, для безразборной очистки (CiP) и/или безразборной стерилизации (SiP), может быть установлено требование того, чтобы ограничительная стенка технологического устройства/переходная секция имела конструкцию, в которой отсутствуют, насколько это возможно, критические области, которые могут быть склонными к засорению/загрязнению, и очистка/стерилизация которых может оказаться затруднительной. В качестве еще одного примера, может быть установлено требование того, чтобы технологическое устройство/переходная секция были специально приспособлены для эффективной очистки и/или стерилизации внутренних элементов, таких как "внутренняя стенка" или труба, которые упоминаются в обсуждаемом выше конкретном примере переходной секции. Все такие особые условия не выполняются традиционными изоляторами.

Технологические устройства, включающие распылительную камеру, лиофилизатор и необязательные дополнительные устройства, а также одну или более переходных секций, соединяющих данные устройства, могут образовывать интегрированную технологическую линию, которая обеспечивает полную защиту стерильности продукта. В качестве дополнения или альтернативы, технологические устройства и переходная секция (секции) могут образовывать интегрированную технологическую линию, которая обеспечивает полную герметичность продукта.

Варианты осуществления распылительной камеры могут включать любое устройство, приспособленное для образования капель из жидкости, для замораживания жидких капель и для образования частиц, причем частицы предпочтительно имеют узкое распределение по размерам. Примерные генераторы капель включают, но не ограничиваются этим, ультразвуковые сопла, высокочастотные сопла, вращающийся сопла, двухкомпонентные (двойные) сопла, гидравлические сопла, многосопловые системы и т.д. Замораживание можно осуществлять под действием силы тяжести в процессе падения капель в камере, колонне или туннеле. Примерные распылительные камеры включают, но не ограничиваются этим, грануляционные устройства, такие как грануляционные камеры или колонны, распылительные устройства, такие как распылительные камеры, оборудование для пульверизации/распыления и замораживания и т.д.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения распылительная камера приспособлена для выделения продукта из любого охлаждающего контура. Продукт можно содержать отдельно от любой первичной циркулирующей охлаждающей/замораживающей среды или текучей среды, включая газообразные или жидкие среды. Согласно одному типу данного варианта осуществления внутреннее пространство распылительной камеры включает нециркулирующую и необязательно стерильную

среду, такую как азот или смесь азота и воздуха и терморегулируемую, т.е. охлажденную внутреннюю стенку в качестве единственного охлаждающего компонента для замораживания капель, таким образом, что можно избегать противоположно направленного или сонаправленного охлаждающего потока.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения лиофилизатор может быть приспособлен для отдельной работы (т.е. для работы, которая является отдельной или отличается от действия или бездействия других технологических устройств) в закрытых условиях, причем отдельная работа включает по меньшей мере одну операцию из лиофилизации частиц, очистки лиофилизатора и стерилизации лиофилизатора.

Согласно одному варианту осуществления технологической линии лиофилизатор может быть приспособлен для непосредственного выпуска продукта в конечный приемный контейнер в закрытых условиях. Приемник может представлять собой, например, контейнер, такой как промежуточный насыпной контейнер (IBC) для временного накопления или хранения продукта, чтобы осуществлять последующее смешивание и приготовление конечной композиции, помещение в конечные приемные контейнеры и дополнительную обработку, или приемный контейнер может представлять собой конечный приемный контейнер, такой как ампула, для окончательного размещения, и/или приемный контейнер может представлять собой резервуар для отбора образцов. Кроме того, возможны и другие варианты последующего размещения продукта, и/или приемный контейнер может также представлять собой еще одно устройство для хранения. Согласно одному типу данного варианта осуществления лиофилизатор может быть приспособлен для непосредственного выпуска продукта в конечный приемный контейнер в условиях защиты стерильности продукта. Лиофилизатор может включать стыковочный механизм, который обеспечивает присоединение и отсоединение приемных контейнеров в условиях защиты условий стерильности и/или герметичности в отношении продукта.

Интегрированная технологическая линия может включать в качестве дополнительного устройства, помимо распылительной камеры и лиофилизатора, например, перемещающее продукт устройство, которое приспособлено, чтобы выполнять по меньшей мере одну функцию, такую как выпуск продукта из технологической линии, отбор образцов продукта и/или обработка продукта в закрытых условиях. Помимо переходной секции (как правило, одной или нескольких переходных секций) для постоянного соединения распылительной камеры и лиофилизатора, дополнительная переходная секция (как правило, одна или более переходных секций) может быть предусмотрена для перемещения продукта из лиофилизатора в перемещающее продукт устройство, причем для производства частиц в полностью закрытых условиях каждая из дополнительных переходных секций и перемещающее продукт устройство отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях. Дополнительная переходная секция может постоянно соединять лиофилизатор и перемещающее продукт устройство, таким образом, что перемещающее продукт устройство может составлять часть интегрированной технологической линии для производства частиц в полностью закрытых условиях.

Согласно некоторым вариантам осуществления распылительная камера приспособлена для выделения потока продукта из любого охлаждающего контура (контуров) в целях замораживания продукта. В качестве дополнения или альтернативы, распылительная камера может включать по меньшей мере одну терморегулируемую стенку для замораживания жидких капель. Распылительная камера может необязательно представлять собой распылительную камеру с двойными стенками.

Лиофилизатор может представлять собой вакуумный лиофилизатор, т.е. он может быть приспособлен для работы в условиях вакуума. В качестве дополнения или альтернативы, лиофилизатор может включать вращающийся барабан для приема частиц.

По меньшей мере одна из одной или нескольких переходных секций интегрированной технологической линии может быть постоянно механически прикреплена к устройствам, соединенным с ней. По меньшей мере одна из одной или нескольких переходных секций технологической линии может быть приспособлена в отношении потока продукта, включая гравитационное перемещение продукта. Однако настоящее изобретение не ограничивается перемещением продукта через технологическую линию только под действием силы тяжести. По существу, согласно определенным вариантам осуществления технологические устройства и переходная секция (секции) специально предназначены, чтобы обеспечивать механическое перемещение продукта через технологическую линию с использованием одного или нескольких конвейерных компонентов, шнековых компонентов и т.п.

Одна или более переходных секций технологической линии могут включать по меньшей мере одну терморегулируемую стенку. По меньшей мере одна из одной или нескольких переходных секций интегрированной технологической линии может включать двойную стенку. В качестве дополнения или альтернативы по меньшей мере одна из одной или нескольких переходных секций технологической линии может включать по меньшей мере одну охлажденную трубу. В том случае, где лиофилизатор включает вращающийся барабан, переходная секция, которая соединяет распылительную камеру и лиофилизатор, может проходить во вращающийся барабан. Например, переходная труба переходной секции можно проходить в барабан, причем (переходную) трубу, которая включена в переходную секцию, как правило, следует понимать как элемент, приспособленный для перемещения продукта или создания потока продукта, т.е. для перемещения продукта между технологическими устройствами, например, из одного тех-

нологического устройства в другое технологическое устройство.

Технологическая линия может включать технологический управляющий компонент, приспособленный для регулирования оперативного отделения и последующей отдельной работы одного по меньшей мере из двух технологических устройств технологической линии. В частности, согласно этим вариантам осуществления технологический управляющий компонент включает одно или более из следующих устройств: модуль для регулирования разделяющего элемента, такого как клапан или аналогичный герметизирующий элемент, установленный в переходной секции для разделения устройств, модуль для определения того, что закрытые условия (например, условия стерильности или герметичности) установлены по меньшей мере в одном технологическом пространстве, образованном по меньшей мере одним из устройств, и модуль для селективного регулирования технологического управляющего оборудования по отношению к одному отдельному технологическому устройству.

Согласно конкретным вариантам осуществления вся интегрированная технологическая линия (или ее часть) может быть приспособлена для осуществления CiР и/или SiР. Точки доступа для введения очищающей среды и/или стерилизующей среды, которые включают, но не ограничиваются этим, используемые сопла, точки введения пара и другие приспособления, могут быть предусмотрены на протяжении всех устройств и/или одной или нескольких переходных секций технологической линии. Например, точки введения пара могут быть предусмотрены для осуществления SiР на паровой основе. Согласно некоторым из этих вариантов осуществления все или некоторые из точек доступа присоединены к одному резервуару/генератору очищающей и/или стерилизующей среды. Например, согласно одному варианту осуществления все точки введения пара присоединены к одному или нескольким парогенераторам в любом сочетании; например, может быть предусмотрен ровно один парогенератор для технологической линии. В тех случаях, где, например, может потребоваться механическая очистка, она может быть реализована в рамках концепции CiР, например, посредством установки соответствующим образом приспособленного робота, такого как роботизированный манипулятор.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, который осуществляется посредством технологической линии, как описано выше. Способ включает, по меньшей мере, стадии генерации жидких капель, замораживания жидких капель и образования частиц в распылительной камере, перемещение частиц в закрытых условиях из распылительной камеры в лиофилизатор посредством переходной секции и лиофилизации частиц в качестве сыпучего материала в лиофилизаторе. Для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из устройств и переходная секция (секции) отдельно работают в закрытых условиях. Перемещение продукта в лиофилизатор можно необязательно осуществлять параллельно генерации и замораживанию капель в распылительной камере.

Способ может включать дополнительную стадию оперативного разделения распылительной камеры и лиофилизатора после завершения периодического производства в распылительной камере и перемещения продукта в лиофилизатор. В качестве дополнения или альтернативы, способ может включать стадия оперативного разделения распылительной камеры и лиофилизатора для осуществления CiР и/или SiР в одном из отдельных устройств. Стадия оперативного разделения распылительной камеры и лиофилизатора может включать регулирование вакуум-плотного клапана в переходной секции, как правило, в одной или нескольких переходных секциях, которые соединяют два устройства.

### Преимущества изобретения

Разнообразные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают одно или более из преимуществ, обсуждаемых в настоящем документе. Например, настоящее изобретение предлагает технологические линии для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях. Обеспечивается обработка продукта в стерильных и/или герметичных условиях, и при этом одновременно исключается необходимость помещения всей технологической линии в разделяющий или изолирующий корпус. Другими словами, согласно настоящему изобретению технологическая линия, приспособленная, например, для работы в стерильных условиях, может работать в нестерильной окружающей среде. Таким образом, можно избегать расходов и усложнений, связанных с использованием изолятора, но при этом необходимо все же выполнять требования стерильности и/или герметичности, например, требования GMP. Например, может существовать аналитическое требование для проведения испытаний через регулярные периоды времени (например, каждый час или каждые более часов) при одновременном сохранении стерильных условий внутри изолятора. Посредством исключения таких дорогостоящих требований может быть значительно сокращена стоимость производства.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения каждое из технологических устройств технологической линии, таких как распылительная камера и лиофилизатор, а также любой переходная секция (секции), которые соединяют устройства для создания потока продукта между устройствами в закрытых условиях, отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях. Каждое из устройств/переходных секций может быть индивидуально приспособлено и оптимизировано для создания, защиты и/или сохранения закрытых условий работы.

Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения в интегрированной технологической линии поток продукта проходит весь путь, не содержащий границ раздела, например,

от впуска жидкости, подлежащей гранулированию, в технологическую линию до выпуска частиц из технологической линии. В данном отношении термин "не содержащий границ раздел" следует понимать как описание бесперебойного потока продукта без перерывов, таких как, например, выгрузка продукта в один или более промежуточных приемных контейнеров, их перемещения и перегрузка продукта из приемных контейнеров, что может потребоваться для технологической линии, содержащейся в двух или нескольких изоляторах.

Варианты осуществления настоящего изобретения исключают некоторые из недостатков высокointегрированных концепций, причем все технологические функции осуществляются в пределах одного устройства. Настоящее изобретение обеспечивает гибкую работу технологической линии. Переходные секции приспособлены для оперативного разделения одного или нескольких соединенных устройств, обеспечивая, таким образом, независимое регулирование режима работы каждого соответствующего устройства. Например, в то время как одно устройство осуществляет производство частиц, другое устройство осуществляет обслуживание, такое как, например, промывка, очистка или стерилизация. Возможность оперативного отделения обеспечивает регулирование без остановки работы соответствующих параметров технологического процесса и/или продукта.

В качестве дополнения или альтернативы, технологическую линию согласно варианту осуществления настоящего изобретения может работать полностью или в сегментах (на низшем уровне устройств) в непрерывном, полунепрерывном или периодическом режиме. Например, (квази)непрерывный процесс гранулирования может создавать непрерывный поток продукта в лиофилизатор, который, в свою очередь, приспособлен, чтобы осуществлять лиофилизацию полученного продукта в периодическом режиме работы. Поскольку операции различных устройств могут быть разделены, соответственно регулирование технологической линии предпочтительно также является гибким. Согласно представленному выше примеру лиофилизатор может работать параллельно с осуществлением процесса гранулирования или начинать работу только после завершения процесса гранулирования. Как правило, "полностью закрытые условия" обеспечиваются согласно настоящему изобретению вне зависимости от того, что соответствующий режим предназначен для технологической линии или ее частей. Другими словами, "полная" защита стерильности и/или герметичности технологического процесса предусмотрена вне зависимости от того, что продукт обрабатывается в каком-либо сочетании непрерывного, полунепрерывного или периодического режимов работы на всем протяжении технологической линии.

Согласно определенным предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения технологическая линия допускает дополнительное разделение различных технологических устройств. Например, переходная секция, которая соединяет распылительную камеру и лиофилизатор, может включать по меньшей мере одно устройство для временного хранения. Непрерывный поток продукта из распылительной камеры может затем заканчиваться в устройстве для временного хранения. Устройство для временного хранения открывается по направлению к лиофилизатору, что обеспечивает перемещение продукта, который собран и находится на временном хранении, по направлению к лиофилизатору только после того, как предшествующая партия была выгружена из лиофилизатора, или лиофилизатор на другом основании является готовым для обработки партии, собранной и содержащейся в устройстве для временного хранения. Такое устройство для временного хранения, таким образом, также допускает регулирование (определение, ограничение и т.д.) размера партии.

Отдельные технологические устройства, несмотря на их способность работать в (необязательно полностью) закрытых условиях, можно отдельно оптимизировать, чтобы обеспечивать, например, эффективность, устойчивость, надежность, физические параметры технологического процесса или продукта и т.д. Индивидуальные технологические стадии можно оптимизировать отдельно. Например, процесс лиофилизации можно оптимизировать посредством использования лиофилизатора с вращающимся барабаном, чтобы обеспечивать очень быстрый процесс лиофилизации по сравнению с традиционной лиофилизацией в высокointегрированных технологических линиях, которые образуют единое устройство и включают варианты осуществления лиофилизации на тарелочной основе. Использование лиофилизатора для сыпучего материала исключает необходимость использования особых ампул, резервуаров или контейнеров других типов. Во многих традиционных лиофилизаторах требуются специально приспособленные контейнеры (ампулы и т.д.) для конкретного лиофилизатора, например, могут потребоваться особые пробки для пропускания водяного пара. Никакие подобные специальные приспособления не требуются согласно вариантам осуществления настоящего изобретения.

Настоящее изобретение допускает легкое приспособление технологических линий для различных приложений. Отдельные технологические устройства, которые могут быть приспособлены для производства в закрытых условиях, можно затем использовать согласно настоящему изобретению. Согласно определенным вариантам осуществления устройства могут быть постоянно соединены друг с другом посредством переходных секций. Это обеспечивает экономичную конструкцию технологических линий для производства сыпучих материалов (например, микропеллет) в стерильных и/или герметичных условиях. Становится возможным создание "набора для конструирования" технологических устройств включая, например, устройства распылительной камеры и лиофилизатора, которые уже, как правило, являются приспособленными для работы в закрытых условиях, и сочетание этих устройств, насколько это является

желательным для какого-либо конкретного применения.

По сравнению, например, с документом WO 2006/008006 A1, в котором описаны затворы, через которые продукт должен перемещаться в сосуды или контейнеры из одного изолятора в следующий изолятор, настояще изобретение предлагает определенные технологические линии, имеющие полностью герметические закрытые условия для потока продукта, таким образом, что для перехода границ раздела между устройствами не требуется промежуточное перемещение продукта в сосудах или контейнерах, но переходные секции способны работать без нарушения общего потока продукта, или отдельные устройства способны работать без воздействия на целостность технологической линии.

Согласно конкретным вариантам осуществления поскольку желательные устройства находятся в собранном виде и постоянном взаимном соединении с одной или несколькими из переходных секций, отсутствует необходимость в нарушении механической и/или конструкционной целостности технологической линии. Например, устройства и переходные секции закрытой технологической линии могут быть легко приспособлены для автоматической безразборной промывки, очистки и/или стерилизации (WiP, CiP и/или SiP), и в результате этого исключается необходимость в ручной очистке, которая включала бы разборку двух или нескольких частей технологической линии.

Технологическая линия согласно настоящему изобретению обеспечивает эффективное производство лиофилизованных частиц в качестве сыпучего материала. Согласно одному варианту осуществления жидкость поступает в начало технологической линии и стерильные лиофилизованные частицы собираются в конце технологической линии. Это обеспечивает производство стерильных лиофилизованных однородных калиброванных (микро)частиц в качестве сыпучего материала, причем получаемый в результате продукт может быть сыпучим, беспыльным и гомогенным. Таким образом, получаемый в результате продукт имеет хорошую обрабатываемость, и его можно сочетать с другими компонентами, которые могли бы оказаться несовместимыми в жидкой форме или устойчивыми только в течение короткого периода времени и, таким образом, неподходящими для традиционных технологий лиофилизации.

Таким образом, настояще изобретение допускает отделение конечной упаковки дозированной формы от предшествующего процесса лиофилизации, и в результате этого допускается осуществление требуемой упаковки и/или требуемой дозировки, потому что занимающее много времени производство сыпучего материала можно осуществлять перед упаковкой и/или дозировкой определенных активных фармацевтических ингредиентов (API). Можно сокращать расходы и можно легче выполнять специальные требования. Например, согласно конкретным вариантам осуществления легко осуществляются различные уровни упаковки, поскольку для различных конечных технических условий не требуются дополнительные стадии упаковки жидкости и последующего высушивания.

Согласно разнообразным вариантам осуществления для технологических линий, приспособленных для стерильной обработки, не требуется непосредственный контакт продукта с охлаждающей средой (например, жидким или газообразным азотом). Например, распылительная камера может быть приспособлена для отдельного потока продукта из первичного охлаждающего контура. Соответственно стерильная охлаждающая среда не требуется. Оказывается возможной работа определенных технологических линий без использования кремнийорганического масла.

Настоящее изобретение можно использовать для технологических линий, которые осуществляют производство многочисленных составов/композиций, подходящих для лиофилизации. Как правило, они могут включать, например, любой чувствительный к гидролизу материал. Подходящие жидкые композиции включают, но не ограничиваются этим, иммунологические композиции, включающие вакцины, терапевтические препараты, антитела (например, моноклональные), части и фрагменты антител, другие имеющие белковую основу API (например, API на основе ДНК и вещества клеток/тканей), API для пероральных твердых дозированных форм (например, API, имеющие низкую растворимость/биодоступность), быстродиспергируемые или быстрорастворимые пероральные твердые дозированные формы, например, пероральные диспергируемые таблетки (ODT), а также палочкообразные дозированные формы и т.д.

#### Описание чертежей

Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения становятся более понятными из следующего описания конкретных вариантов осуществления, проиллюстрированных на чертежах, в числе которых

фиг. 1 представляет схематическую иллюстрацию потока продукта в технологической линии согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 2а представляет схематическую иллюстрацию конфигурационного режима технологической линии согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 2б представляет схематическую иллюстрацию конфигурационного режима технологической линии согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 2с представляет схематическую иллюстрацию конфигурационного режима технологической линии согласно третьему варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 3 схематически иллюстрирует технологическую линию согласно варианту осуществления на-

стоящего изобретения;

фиг. 4 представляет увеличенный вид в разрезе грануляционной колонны на фиг. 3;

фиг. 5 представляет изображение переходной секции согласно варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 6 представляет изображение выпускного устройства согласно варианту осуществления настоящего изобретения;

фиг. 7а представляет технологическую схему, иллюстрирующую работу технологической линии согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения; и

фиг. 7в представляет технологическую схему, иллюстрирующую работу технологической линии согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения.

#### **Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления**

Фиг. 1 схематически иллюстрирует поток продукта 100, который предназначен для прохождения через технологическую линию 102 для производства лиофилизованных пеллет в закрытых условиях 104. Подающая жидкость секция (LF) направляет жидкость в грануляционную камеру/колонну (PT), в которой осуществляется образование и замораживание капель. Получаемые в результате замороженные пеллеты затем перемещаются через первую переходную секцию (1TS) в лиофилизатор (FD), в котором замороженные капли лиофилизируются. После лиофилизации изготовленные пеллеты перемещаются через вторую переходную секцию (2TS) в выпускное устройство (DS), которое осуществляет помещение в закрытых условиях в конечные приемные контейнеры 106, которые затем удаляются из технологической линии.

Оболочка 104 предназначается для иллюстрации того, что поток продукта 100 от впуска до выпуска технологической линии 102 осуществляется в закрытых условиях, т.е. продукт сохраняется в условиях стерильности и/или герметичности. Согласно предпочтительным вариантам осуществления технологическая линия обеспечивает закрытые условия без использования изолятора (функция которого является такой, как представлен штриховая линия 108, которая отделяет линию 100 от окружающей среды 110). С другой стороны, оболочка 104 отделяет поток продукта 100 от окружающей среды 110, причем оболочка 104 (закрытые условия) осуществляется индивидуально для каждого из устройств и переходных секций технологической линии 102. Кроме того, цель полной защиты стерильности и/или герметичности достигается без помещения всего процесса в пределы единственного устройства. С другой стороны, технологическая линия 100 согласно настоящему изобретению включает отдельные технологические устройства (например, одно или более устройств PT, FD, DS и других устройств), которые соединяются, как представлено на фиг. 1, посредством одной или нескольких переходных секций (например, 1TS, 2TS и т.д.), образуя интегрированную технологическую линию 102, которая обеспечивает полностью беспребойный (от начала до конца) поток продукта 100.

Фиг. 2а схематически иллюстрирует конфигурацию технологической линии 200 для производства лиофилизованных пеллет (микропеллеты) в закрытых условиях. Вкратце, поток продукта движется, как представлено стрелкой 202, и предпочтительно остается в условиях стерильности и/или герметичности посредством соответствующей работы каждого из отдельных устройств, включающих LF, PT, FD и переходную секцию 1TS, в условиях стерильности/герметичности, что представлено оболочками 204, 206, 208, и 210. Выпускное устройство DS, хотя оно в данный момент не работает, также приспособлено, чтобы защищать стерильность/обеспечивать герметичность 214. В примерной конфигурации технологической линии 200, которая проиллюстрирована на фиг. 2а, первая переходная секция 1TS предназначается в открытом положении, чтобы не ограничивать и не задерживать поток продукта 202, в то время как вторая переходная секция (2TS) предназначается, чтобы герметически отделять лиофилизатор (FD) и выпускное устройство (DS), т.е. 2TS своим действием герметизирует FD и обеспечивает закрытые условия 212 в данном отношении. Каждое из устройств, например, PT, FD и другие устройства, а также переходные секции, например, 1TS и 2TS, отдельно приспособлены и оптимизированы для работы в закрытых условиях, причем термин "работа" означает по меньшей мере один режим работы, который включают, но не ограничивается этим, производство лиофилизованных пеллет, или режимы обслуживания (например, для стерилизации технологического устройства или переходной секции, естественно, также требуется, чтобы устройство/секция были приспособленными для сохранения стерильности/герметичности).

Причины, по которым технологические устройства, такие как PT или FD, могут защищать стерильность/обеспечивать герметичность продуктов, обрабатываемых в них, зависят от конкретного применения. Например, согласно одному варианту осуществления стерильность продукта защищается/сохраняется посредством стерилизации с использованием технологических устройств и переходных секций. Следует отметить, что технологическое пространство, ограниченное в пределах герметически закрытой стенки, будет после процесса стерилизации рассматриваться как стерильное в течение данного времени, если оно обработано в конкретных условиях, например, но не ограничиваясь этим, в случае обработки продукта при слегка избыточном (положительном) давлении по сравнению с давлением окружающей среды 215. Герметичность можно считать достигнутой в случае обработки продукта при слегка пониженном давлении по сравнению с давлением окружающей среды 215. Эти и другие соответствую-

щие технологические условия известны специалисту в данной области техники.

В качестве общего замечания, переходные секции, такие как 1TS и 2TS, которые проиллюстрированы на фиг. 2а, предназначены для обеспечения того, чтобы поток продукта через них осуществлялся в закрытых условиях; это включает аспект, согласно которому закрытые условия должны обеспечиваться/сохраняться также для перемещения продукта в переходную секцию и из нее; другими словами, прикрепление или присоединение переходной секции к устройству, которое обеспечивает перемещение продукта, должно сохранять желательные закрытые условия.

Фиг. 2b иллюстрирует технологическую линию 200, представленную на фиг. 2а, в другой рабочей конфигурации 240, которая может регулируемым образом устанавливаться во временной последовательности после конфигурации, проиллюстрированной на фиг. 2а. Обе переходные секции 1TS и 2TS переключаются на оперативное отделение соответствующих взаимно соединенных технологических устройств друг от друга. Подающая жидкость секция (LF) 204 и грануляционная колонна (PT) 206, таким образом, образуют закрытую подсистему, которая отделяется в условиях стерильности и/или герметичности: (1) от окружающей среды 215; и (2) от тех частей технологической линии 200, которые отделены посредством 1TS 208.

Аналогичным образом, FD 210 образует дополнительно закрытую подсистему, которая отделяется: (1) от окружающей среды 215; и (2) от других примыкающих технологических устройств, отделенных посредством 1TS 208 и 2TS 212. Предполагается, что технологические устройства технологической линии 200 оптимизированы таким образом, чтобы соответствовать процедурам очистки и/или стерилизации CiP/SiP. Соответственно предусмотрена система CiP/SiP 216, которая включает систему труб для введения очищающей/стерилизующей среды в каждое из технологических устройств. Трубопроводная система представлена штриховыми линиями на фиг. 2а. Сплошные линии, иллюстрирующие систему 216 на фиг. 2b, предназначены для демонстрации того, что в рабочей конфигурации технологической линии 200, которая представлена на фиг. 2b, осуществляется процесс CiP/SiP устройства PT 206. В то же самое время лиофилизатор FD обрабатывает партию материала (насыпного продукта), как представлено закрытой стрелкой 218. Выпуск лиофилизованных пеллет из FD в DS может происходить в прерывистом режиме, и по этой причине переходная секция 2TS также остается закрытой в течение лиофилизационной операции лиофилизатора FD на фиг. 2а.

Как схематически представлено на чертежах, оболочки 204 -214 образуют полностью закрытую "внешнюю оболочку" 222, в которой заключена технологическая линия 200. Переходные секции 208 и 212 соединяют между собой технологические устройства, чтобы при этом сохранялись закрытые условия для перемещения продукта на всем протяжении технологической линии 200. Оболочка 222 остается неизменной при переходе от фиг. 2а к фиг. 2b, т.е. оболочка 222 сохраняется вне зависимости от того, что технологическая линия имеет какие-либо определенные конфигурации, такие как конфигурации 220 или 240, и, таким образом, осуществляется цель, которую символизирует оболочка 104 на фиг. 1. Технологическая линия 200 сконструирована таким образом, что взаимные соединения, которые осуществляются посредством переходных секций 208 и 212, являются постоянными в том смысле, что отсоединение (например, разборка или удаление) одной или нескольких переходных секций от одной или нескольких примыкающих технологических устройств, с которыми они соединены, не требуется для какой-либо конфигурации и операции технологической линии. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления одно или более соединений технологических устройств с одной или несколькими переходными секциями могут быть предназначены, чтобы оставаться постоянными в течение заданного срока службы технологической линии. Например, постоянное соединение может представлять собой постоянные механические крепления/соединения, например, сварные соединения, клепаные соединения, а также болтовые соединения, промышленные kleевые соединения и т.д. Например, как демонстрирует система CiP/SiP 216 на фиг. 2а, 2b, для очистки и/или стерилизации технологического устройства или переходной секции может не требоваться какого-либо механического или ручного вмешательства, поскольку это осуществляется автоматически без разборки на всем протяжении технологической линии или ее частей (например, устройств). Автоматическое регулирование клапанов (или аналогичных разделительных устройств), которое осуществляется в сочетании с переходными секциями (предпочтительно посредством удаленного доступа к ним), также способствует возможности перенастройки технологической линии 200 для различных рабочих конфигураций без механического и/или ручного вмешательства.

Кроме того, следует отметить, что внешняя оболочка 222 технологической линии 200, которая проиллюстрирована на фиг. 2а, 2b и 2с, образуется каждым из технологических устройств (например, LF 204, PT 206, FD 210 и DS 214), а также переходными секциями (например, 1TS 208 и 2TS 212) технологической линии 200, которые индивидуально приспособлены для работы в закрытых условиях, причем одно или более из устройств/секций можно индивидуально оптимизировать для работы в условиях стерильности и/или герметичности. В результате этого отсутствует необходимость использования одного или нескольких изоляторов, которые, как правило, требуются в традиционных подходах для обеспечения стерильности и/или герметичности в сочетании с технологическими устройствами, такие как PT 206, FD 210 и DS 214. Индивидуальная оптимизация, описанная в настоящем документе, обеспечивает более экономичные решения для защиты стерильности и/или обеспечения герметичности по сравнению с тра-

диционными системами на основе изоляторов. В то же самое время, согласно настоящему изобретению, технологические устройства, такие как PT, FD и DS, устанавливаются как механически отдельные технологические устройства и могут, таким образом, работать отдельно друг от друга. Эти и другие варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают более высокую экономичность по сравнению с традиционными подходами, такими как специально сконструированные и высокointегрированные единичные устройства, которые должны быть модернизированы в соответствии с новыми технологическими требованиями.

Фиг. 2с иллюстрирует еще одну рабочую конфигурацию 260 технологической линии 200. Подающая жидкость секция (LF) 204 и грануляционная колонна (PT) 206 своим действием производят замороженный продукт, например, микропеллеты, которые перемещаются под действием силы тяжести в переходную секцию 1TS 208. Однако в отличие от конфигурации 220, представленной на фиг. 2а, переходная секция 1TS принимает продукт, но не направляет продукт в лиофилизатор FD. С другой стороны, 1TS 208 может быть оборудовано устройством для промежуточного хранения, которое принимает замороженные пеллеты из PT 206 (примерное устройство для промежуточного хранения подробно проиллюстрировано на фиг. 5). Таким образом, производство грануляционной колонны (PT) 206 может находиться на промежуточном хранении в переходной секции 1TS 208.

Конфигурация, представленная на фиг. 2с, иллюстрирует, что лиофилизатор (FD) 210 завершил лиофилизацию партии продукта (например, микропеллет). Вторая переходная секция (2TS) 212 является открытой и, таким образом, обеспечивает перемещение 264 лиофилизированного продукта из лиофилизатора (FD) 210 в выпускное устройство (DS) 214 для выпуска. Следует понимать, что согласно предпочтительным вариантам осуществления каждый из отдельных производственных циклов в грануляционной колонне (PT) 206 (проиллюстрированной как поток продукта 262) и в лиофилизаторе (FD) 210 соответственно осуществляется в соответствующих закрытых условиях для каждого из различных продуктов, обрабатываемых в данных устройствах. Поскольку переходная секция 1TS приспособлена для оперативного отделения грануляционной колонны (PT) 206 и лиофилизатора (FD) 210 друг от друга, различные продукты можно обрабатывать в обоих технологических устройствах. Перед перемещением замороженных пеллет с промежуточного хранения в переходной секции 1TS 208 лиофилизатор (FD) 210 предпочтительно следует очищать и/или стерилизовать (например, посредством СiР/SiР).

Как правило, технологическая линия 200, которая разнообразными способами проиллюстрирована на фиг. 2а-2с, представляет собой вариант осуществления интегрированной технологической линии для производства лиофилизированного продукта (например, микропеллет) в полностью закрытых условиях, в которых разнообразные технологические устройства являются постоянно присоединенными друг к другу, и в которых жидкость можно подавать в систему на одном конце технологической линии, и лиофилизированный продукт можно собирать на другом конце технологической линии. Если текущий материал (например, жидкости и/или пасты) является стерильным, и технологическая линия 200 работает в стерильных условиях, лиофилизированный продукт также будет стерильным.

Согласно разнообразным предпочтительным вариантам осуществления технологическая линия 200 постоянно является механически интегрированной, и таким образом, исключаются требования для разборки разнообразных технологических устройств, которая традиционно является необходимой, например, после производственного цикла для осуществления очистки/стерилизации технологической линии.

Принципы конструкции технологической линии 200 также обеспечивают без остановки процесса регулирования соответствующих параметров технологических процессов/продуктов, поскольку устройства можно оперативно отделять друг от друга (например, посредством работы одной или нескольких переходных секций), и их можно эксплуатировать в различных режимах работы, и/или режимы регулирования технологических процессов и продуктов можно осуществлять и оптимизировать индивидуально для отдельных технологических устройств. Управляющие устройства технологической линии 200 предпочтительно приспособлены, чтобы отдельно осуществлять режимы работы для каждого из технологических устройств и переходных секций технологической линии.

Фиг. 3 иллюстрирует один конкретный вариант осуществления технологической линии 300, сконструированной согласно принципам настоящего изобретения для производства лиофилизированных микропеллет в закрытых условиях. Технологическая линия 300, как правило, включает подающую жидкость секцию 301, грануляционную колонну 302 в качестве конкретного варианта осуществления распылительной камеры или оросительного морозильного оборудования, лиофилизатор 304 и выпускное устройство 306. Согласно предпочтительному варианту осуществления грануляционная колонна 302 и лиофилизатор 304 находятся в постоянном соединении друг с другом через первую переходную секцию 308, в то время как лиофилизатор 304 и выпускное устройство 306 находятся в постоянном соединении друг с другом через вторую переходную секцию 310. Каждая из переходных секций 308 и 310 обеспечивает перемещения продуктов между соединенными технологическими устройствами.

Подающая жидкость секция 301, которая представлена лишь схематически на фиг. 3, предназначена для направления жидкого продукта в грануляционную колонну 302. На образование капель в грануляционной колонне 302 влияют скорость потока, вязкость при данной температуре и, кроме того, физические

свойства жидкости, а также технологические условия в процессе распыления, такие как физические условия распылительного оборудования, в том числе частота, давление и т.д. Таким образом, подающая жидкость секция 301 приспособлена, чтобы регулируемым образом направлять жидкость, причем, как правило, жидкость направляется регулярным и устойчивым потоком. Для этой цели подающая жидкость секция может включать один или более насосов. Можно использовать любой насос, который обеспечивает точное дозирование или измерение. Примеры соответствующих насосов включают, но не ограничиваются этим, перистальтические насосы, мембранные насосы, насосы плунжерного типа, эксцентриковые насосы, насосы кавитационного типа, винтовые насосы кавитационного типа, насосы Mohno и т.д. Такие насосы могут быть предусмотрены отдельно и/или в качестве части регулировочных устройств, таких как снижающие давление устройства, которые могут быть предусмотрены, чтобы выравнивать поток и давление в точке впуска в образующее капли устройство грануляционной колонны 302 (или, в более общем случае, в распылительное устройство). В качестве альтернативы или дополнения, подающая жидкость секция может включать регулирующее температуру устройство, например, теплообменник, чтобы охлаждать жидкость в целях уменьшения морозильных мощностей, которые требуются внутри грануляционной колонны. Регулирующее температуру устройство можно использовать, чтобы регулировать вязкость жидкости, а также, в свою очередь, в сочетании со скоростью подачи размер/скорость образования капель. Подавающая жидкость секция может включать один или более расходомеров, например, по одному расходомеру на каждое сопло многосопловой образующей капли системы, чтобы определять скорость подачи. Могут быть предусмотрены один или более фильтрационных компонентов. Примеры таких фильтрационных компонентов включают, но не ограничиваются этим, сетчатые фильтры, тканевые фильтры, мембранные фильтры и адсорбционные фильтры. Подавающая жидкость секция может быть предназначена, чтобы обеспечивать стерильность жидкости; в качестве дополнения или альтернативы, может быть предусмотрена предварительная стерилизация жидкости, поступающей в подающую жидкость секцию.

Замораживание капель в распылительном устройстве, таком как грануляционная колонна 302, можно осуществлять, например, таким образом, что разбавленная композиция, т.е. составленный жидкий продукт, подвергается распылению и/или гранулированию. Термин "гранулирование", например, частотно-индуцированное, можно определить как разбиение постоянного потока жидкости на отдельные капли. Гранулирование не исключает использования других технологий образования капель, таких как технологии, применяющие гидравлические сопла, двухкомпонентные сопла и т.д. Как правило, цель распыления и/или гранулирования заключается в том, чтобы производить калиброванные капли, у которых диаметр составляет, например, от 200 до 1500 мкм, имея узкое распределение по размерам, находящееся в пределах +/-25%, предпочтительнее +/-10%. Капли падают в грануляционной колонне, в которой пространственный профиль температуры сохраняется на уровне, составляющем, например, от -40°C до -60°C, предпочтительно от -50°C до -60°C, в верхней области и от -150°C до -192°C, например, от -150°C до -160°C, в нижней области колонны. Меньшие уровни температуры можно получать в колонне посредством альтернативных охлаждающих систем, например, охлаждающей системы, в которой используется гелий. Капли замораживаются в процессе своего падения, и при этом образуются предпочтительно круглые калиброванные замороженные частицы (т.е. микропеллеты).

В частности, грануляционная колонна 302 предпочтительно включает боковые стенки 320, купол 322 и дно 324. В куполе 322 оборудована образующая капли система 326, согласно одному или нескольким из аспектов, которые обсуждаются выше, и она может, включать, например, одно или более сопел для производства капель из жидкости (например, посредством распыления), которая поступает в систему 326 из подающей жидкости секции 301. Капли замораживаются в процессе своего движения вниз на дно 324.

Изображение разреза стенки 320 грануляционной колонны согласно конкретному варианту осуществления проиллюстрировано на фиг. 4. Стенка 320 предпочтительно представляет собой двойную стенку, которую составляют внешняя стенка 402 и внутренняя стенка 404, а между ними определяется внутреннее пространство 403. Внутренняя стенка 404 имеет внутреннюю поверхность 406, внутри которой заключено внутреннее пространство 328 грануляционной колонны 302 (см. фиг. 3). Чтобы охлаждать пространство 328, внутренняя стенка 404 (точнее, поверхность 406 внутренней стенки) охлаждается посредством охлаждающего контура 408, который, как представлено на фиг. 4, предпочтительно представляет собой трубопроводную систему 410, которая проходит по меньшей мере через часть внутреннего пространства 403 и соединяет между собой впуск 412 охлаждающей среды и выпуск 414 охлаждающей среды. Впуск 412 и выпуск 414 могут присоединяться к внешнему резервуару охлаждающей среды, который, в свою очередь, включает дополнительное оборудование, такое как насосы, клапаны, и управляющий контур, и/или измерительные приборы (которые могут, например, иметь компьютерное управление), насколько это требуется для конкретного процесса. Управляющий контур включает сенсорное оборудование 416, расположенное на внутренней стенке 404, чтобы определять условия во внутреннем пространстве 328, причем оборудование 416 присоединено посредством сенсорных устройств (линий) 418 (например, таких как один или более электропроводов, волоконно-оптических кабелей и т.д.) к компонентам дистанционного управления управляющего контура.

Как, в целом, представлено на фиг. 4, внутреннее пространство 403 внутри двойной стенки 320 содержит охлаждающий контур 408, сенсорные устройства 418, и необязательно стерилизационный трубопровод 420, который обеспечивает подачу стерилизующей среды к точкам введения 422 стерилизующей среды. В качестве стерилизующей среды можно использовать пар, который подается через трубопровод 420 и поступает во внутреннее пространство 328 грануляционной колонны для стерилизации, например, поверхности внутренней стенки 406 посредством одной или нескольких соответствующим образом установленных (стерилизационных) головок 424 у точек введения 422. Стерилизационные головки 424 могут, например, включать множество сопел (или форсунок) 426, которые осуществляют введение одной или нескольких соответствующих стерилизующих сред и, возможно других текучих сред или газов в грануляционную колонну 302. Проходящие линии 418, трубы 408 и/или трубопроводы 420 внутри двойной стенки 320 предназначены, чтобы сократить до минимума число отверстий 426 во внешней стенке 402 и, таким образом, способствовать эффективному сохранению закрытых условий, т.е. стерильности и/или герметичности внутри грануляционной колонны 302 и, таким образом, во внутреннем пространстве 328.

Охлаждение внутреннее пространство 328 грануляционной колонны 302, которое является достаточным для замораживания падающих капель 323 (см. фиг. 3), можно осуществлять, используя устройство для охлаждения поверхности внутренней стенки 406 посредством проводящего охлаждающую среду трубопровода 408 и устанавливая грануляционную колонну 302 соответствующей высоты. Таким образом, исключается противоположно направленный или сонаправленный поток охлажденного газа во внутреннем пространстве 328 или другое средство для непосредственного охлаждения падающих капель 323. Посредством исключения контакта циркулирующей первичной охлаждающей среды, такой как противоположно направленный или сонаправленный поток газа, с падающим продуктом 323 во внутреннем пространстве 328 грануляционной колонны 302, исключается необходимость обеспечения дорогостоящей стерильной охлаждающей среды, когда являются желательными производственные циклы в стерильных условиях. Охлаждающая среда, циркулирующая снаружи внутреннего пространства, 328, например, в трубопроводе 408, не обязательно должна являться стерильной. Настоящее изобретение предусматривает, что имеющаяся двойные стенки грануляционная колонна и охлаждающие устройства, которые описаны согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения позволяют операторам обеспечивать значительное сокращение стоимости по сравнению с существующими конструкциями грануляционной колонны. Таким образом, грануляционная колонна 302 может быть приспособлена для разделения потока продукта, т.е. капель 323, проходящих через внутреннее пространство 328, из (первичного) охлаждающего контура, реализованного как трубопровод 408, и охлаждающей среды, циркулирующей в нем, в целях замораживания жидких капель 323. Однако, согласно другим вариантам осуществления предусмотрено также непосредственное охлаждение и замораживание капель 323 посредством (стерильной) охлаждающей среды с использованием типичных грануляционных схем. Например, непосредственная охлаждающая среда может рециркулировать в закрытом контуре, чтобы ограничивать необходимость в обеспечении большого количества стерильной охлаждающей среды.

Охлаждающая среда, циркулирующая внутри змеевиков 408, может быть, как правило, жидкой и/или газообразной. Охлаждающая среда, циркулирующая внутри трубопровода 408, может представлять собой, например, азот, смесь азота и воздуха и/или смесь солевого раствора и кремнийорганического масла, причем она поступает в трубопроводную систему 408 через впуск 410. Настоящее изобретение не ограничивается, однако, примерными охлаждающими средами, которые упомянуты выше.

Образующая капли система 326, оборудованная куполом 322, может, например, включать одно или более высокочастотных сопел, которые преобразуют текучие материалы (например, жидкости и/или пасты), подлежащие гранулированию, в капли. Что касается примерных численных значений, высокочастотные сопла могут работать при частоте, составляющей от 1 до 4 кГц, пропускной способности от 5 до 30 г/мин на каждое сопло при содержании в жидкости твердых веществ от 5 до 50 мас.%.

Капли 323 замораживаются в процессе своего падения под действием силы тяжести внутри грануляционной колонны 302 вследствие охлаждения посредством терморегулируемой стенки 320 грануляционной колонны 302, и во внутреннем пространстве 328 создается соответствующая нециркулирующая атмосфера, например, (необязательно стерильная) азотная и/или воздушная атмосфера. Согласно одному примерному варианту осуществления при отсутствии дополнительных механизмов охлаждения для преобразования замораживаемых капель в круглые микропеллеты, у которых размеры/диаметры составляют от 100 до 800 микрометров (мкм) соответствующая высота грануляционной колонны составляет от 1 до 2 метров (м), в то время как для преобразования замораживаемых капель в пеллеты, у которых размер составляет вплоть до 1500 мкм, высота грануляционной колонны составляет приблизительно от 2 до 3 м, причем диаметр грануляционной колонны может составлять приблизительно от 50 до 150 см для высоты от 200 до 300 см. Температура в грануляционной колонне может необязательно сохраняться или изменяться/циклически колебаться в интервале, составляющем приблизительно от -50°C до -190°C.

Замороженные капли/микропеллеты 323 опускаются на дно 324 грануляционной колонны 302. Согласно обсуждаемому здесь варианту осуществления продукт затем автоматически перемещается под действием силы тяжести по направлению к и в переходную секцию 308.

Переходная секция 308, которая проиллюстрирована на фиг. 3, включает впуск 332, выпуск 334 и промежуточный разделительный компонент 336. Каждый элемент, такой как впуск 332 и выпуск 334, соответственно может включать по меньшей мере одну трубу с двойными стенками, причем двойная стенка может иметь конфигурацию, которая аналогична конфигурации, описанной для двойных стенок 320 грануляционной колонны 302 на фиг. 4. В частности, двойные стенки впуска 332 и/или выпуска 334 могут необязательно включать охлаждающий контур для охлаждения внутренней стенки, сенсорный контур и/или точки доступа для очистки/стерилизации. Например, согласно предпочтительным вариантам осуществления на протяжении переходной секции 308 может поддерживаться постоянная/повышенная/пониженная температура внутреннему пространству переходной секции по отношению к содержащемуся в ней замороженному/застывшему продукту.

Как проиллюстрировано на фиг. 3, компоненты впуска 332 и выпуска 334 установлены, чтобы осуществлять перемещение продукта из грануляционной колонны 302 в лиофилизатор 304 под действием силы тяжести (согласно другим вариантам осуществления в качестве дополнения или альтернативы, предусмотрено активное механическое перемещение, которое осуществляет, например, конвейерный компонент, вибрационный компонент и т.д.). Чтобы сохранять закрытые условия, такие как стерильность и/или герметичность, для перемещения продукта между технологическими устройствами, переходная секция 308 необязательно находится в постоянном соединении с грануляционной колонной 302 и лиофилизатором 304 соответственно посредством схематически представленных соединительных деталей 338. Механические соединительные детали 338 обеспечивают защиту стерильности и/или герметичности при перемещении из соответствующего технологического устройства в переходную секцию и при перемещении из переходной секции в следующее технологическое устройство. Специалисту в данной области техники известны варианты осуществления конструкций, которые являются доступными в данном отношении.

Постоянные соединения можно осуществлять посредством сварки. Согласно другим вариантам осуществления постоянные соединения, которые предназначены, чтобы оставаться постоянными в течение производственных циклов, очистки, стерилизации и других процессов, но которые можно разбирать для целей проверки, ремонта, аттестации и других целей, можно осуществлять с использованием винтов и/или болтов. Герметизационные технологии, которые можно применять в сочетании с вышеупомянутыми технологиями, чтобы обеспечивать предпосылками "закрытые условия" (стерильные и/или герметичные условия), включают, но не ограничиваются этим, плоские уплотнения или прокладки, или фланцевые соединения и т.п. Любой герметизирующий материал должен быть устойчивым к абсорбции, а также он должен выдерживать низкие температуры, чтобы исключать охрупчивание и/или истирание, которые вызывают риск возникающего в результате загрязнения продукта. Кроме того, можно использовать клейкое соединение при том условии, что любое клейкое вещество не образует выбросов.

Следует отметить, что свойство герметизации следует понимать как отсутствие утечки газообразных, жидких и твердых веществ, которое сохраняется в условиях разности давлений, например, при атмосферном давлении с одной стороны и состоянии вакуума с другой стороны, причем вакуум может означать низкое давление, составляющее лишь 10 мбар (1000 Па), или 1 мбар (100 Па), или 500 мкбар (50 Па), или 1 мкбар (0,1 Па).

Разделительный компонент 336 приспособлен, чтобы регулируемым образом обеспечивать оперативное разделение между грануляционной колонной 302 и лиофилизатором 304. Например, разделительный компонент 336 может включать закрывающее устройство, которое закрывает перемещающее устройство, такое как труба. Варианты осуществления закрывающего устройства включают, но не ограничиваются этим, герметизирующее разделительное устройство, такое как откидной затвор, крышка или клапан. Неограничительные примеры подходящих типов клапанов включают дроссельные клапаны, сжимающие клапаны, щелевые литниковые клапаны и т.п.

Закрытые условия могут сохраняться не только по отношению к окружающей среде технологической линии 300, требование "оперативного отделения" может также включать требование стерильной/герметичной оболочки между устройствами 302 и 304. Например, вакуум-плотная герметизация или блокировка может быть предусмотрена в разделительном компоненте 336 в данном отношении. Это может обеспечивать, например, периодический режим производственного цикла лиофилизации в лиофилизаторе 304 в условиях вакуума, хотя повышенное давление, например, атмосферное давление или гипербарическое давление, сохраняется в отдельном устройстве (например, в грануляционной колонне 302) технологической линии, в то время как оно принимает участие в следующем режиме работы, таком как гранулирование, очистка или стерилизация. Как правило, разделительное устройство 336 может быть приспособлено, чтобы отделять разнообразные режимы работы друг от друга, таким образом, что оперативное отделение включает герметизирующее отделение технологических условий, таких как давление (условия вакуума или повышенного давления на одной стороне), температура, влажность и другие условия

Фиг. 5 иллюстрирует еще один примерный вариант осуществления переходной секции 500, которую можно использовать вместо переходной секции 308 (и/или переходной секции 310) в технологической линии 300, которая проиллюстрирована на фиг. 3. Аналогично переходным секциям 308 и 310, пе-

переходная секция 500 включает впуск 502 и выпуск 504. Однако, вместо единственного разделительного устройства, такого как клапан, переходная секция 500 включает два таких разделительных устройства 506 и 508. Кроме того, переходная секция 500 включает устройство 510 для временного хранения, с которым взаимно соединяются разделительные устройства 506 и 508. Предусмотрены варианты осуществления, в которых переходная секция 500 на фиг. 5 заменяет переходную секцию 308 на фиг. 3. Соответственно устройство 510 для хранения можно быть необязательно приспособлено, чтобы сохранять замороженные пеллеты, полученные из грануляционной колонны 302, причем устройство 510 для хранения может принимать и собирать продукт полунепрерывного производственного цикла из грануляционной колонны 302 или его часть, согласно регулированию и/или дозированию посредством открытия и закрытия разделительного устройства 506. Аналогичным образом, открытие и закрытие разделительного устройства 508 дополнительно регулирует поток продукта, который содержится внутри устройства 510 для хранения в лиофилизатор 304.

Наличие двух разделительных устройств 506 и 508 в устройстве 510 для промежуточного хранения, таким образом, обеспечивает дополнительные конфигурационные варианты по сравнению с вариантом, предусматривающим обязательное непосредственное перемещение продукта из грануляционной колонны 302 в лиофилизатор 304, как в случае переходной секции 308 на фиг. 3. Кроме того, гибкость данного подхода и соответствующих вариантов осуществления обеспечивает дополнительное разделение работы грануляционной колонны 302 и лиофилизатора 304 соответственно, и, следовательно, обеспечивает возможности для преимущественно независимых операций соответствующих технологических устройств.

Как правило, переходная секция 500 предназначается, чтобы сохранить закрытые условия (т.е. условия стерильности и/или герметичности) в процессе перемещения (и хранения) продукта между технологическими устройствами, присоединенными на впуске 502 и выпуске 504 соответственно. Таким образом, секция 500 способствует сохранению в технологической линии полностью закрытых условий. Эта конкретная отличительная особенность переходной секции 500 проиллюстрирована на фиг. 5 механическими креплениями 522, которые представляют собой средства для постоянного механического присоединения переходной секции 500 к соответствующему технологическому устройству.

Переходная секция 500, которая проиллюстрирована на фиг. 5, включает имеющие двойные стенки впуск 502, выпуск 504 и устройство 510 для хранения. Хотя двойные стенки 512 впуска 502 и выпуска 504 могут иметь пассивное охлаждение, например, посредством изоляции, двойная стенка 514 устройства 510 для временного хранения может быть приспособлена, чтобы обеспечивать терморегулируемую внутреннюю стенку, т.е. активное охлаждение внутренней стенки. В данном отношении, позиция 516 обозначает охлаждающий контур, установленный внутри двойных стенок 514 устройства 510 для хранения. В частности, двойные стенки 514 устройства 510 для хранения могут иметь конфигурацию, аналогичную конфигурации, которая обсуждается выше для двойных стенок 320 грануляционной колонны 302 (см. фиг. 4). В частности, помимо охлаждающего контура 516 для циркулирующей охлаждающей среды, двойная стенка 514 (и/или двойные стенки 512) могут также заключать в себе одну или более дополнительных трубопроводных систем для транспортировки текучих сред и/или газов, таких как очищающие среды и/или стерилизующие среды. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления эти дополнительные трубопроводные системы присоединены к точкам введения 518 в переходной секции 500. Согласно следующим вариантам осуществления сенсорный контур для сенсорных элементов 520 могут также находиться внутри двойных стенок 512 и/или 514 или проходить через них. Сенсорные элементы 520 может включать один или более датчиков температуры, датчиков давление и/или датчиков влажности и т.д.

В то время как примерные переходные секции, которые проиллюстрированы на фиг. 3 и 5, предусматривают поток продукта под действием силы тяжести, можно необязательно использовать и другие транспортные механизмы, такие как сочетание гравитационного и одного или нескольких других транспортных механизмов. Например, другие механизмы для перемещения продукта включают, но не ограничиваются этим, механизмы на шнековой основе, конвейерные ленты, приводимые в действие давлением механизмы, приводимые в действие газом механизмы, механизмы с пневматическим приводом, механизмы на поршневой основе, электростатические механизмы и т.п.

Снова рассмотрим фиг. 3, согласно которому стадию высушивания продукта можно осуществлять посредством лиофилизации, т.е. сублимации льда и удаления образующегося в результате водяного пара. Процесс лиофилизации можно осуществлять, используя технологическое устройство типа вакуумного вращающегося барабана. В данном отношении, когда лиофилизатор оказывается загруженным продуктом, вакуум создается в лиофилизационной камере, и начинается лиофилизация пеллет. Условия низкого давления, которые называются термином "вакуум" в настоящем документе, могут предусматривать давление на уровне или ниже 10 мбар (1000 Па), предпочтительно на уровне или ниже 1 мбар (100 Па), особенно предпочтительно на уровне или ниже 500 мкбар (50 Па). В одном примере интервал температур, сохраняющийся в блоке лиофилизации, составляет приблизительно от -20°C до -55°C, или, как правило, используется температурный интервал, который требуемый для надлежащей лиофилизации согласно заданным техническим условиям.

Соответственно лиофилизатор 304 оборудованный вращающимся барабаном 366, который вследст-

вие своего вращения обеспечивает большую поверхность для эффективной лиофилизации продукта и, таким образом, более высокую скорость лиофилизации по сравнению с лиофилизацией на основе ампул и/или на основе тарелок. Варианты осуществления лиофилизационных устройств на основе вращающегося барабана, который могут оказаться подходящими, в зависимости от индивидуального случая, включают, но не ограничиваются этим, вакуумные барабанные лиофилизаторы, контактные вакуумные барабанные лиофилизаторы, конвективные барабанные лиофилизаторы и т.п. Конкретный вращающийся барабанный лиофилизатор описан, например, в патентной заявке ФРГ DE 19654134 C2.

Термин "эффективная поверхность продукта" следует понимать в настоящем документе как означающий поверхность продукта, которая является, по существу, открытой и, таким образом, доступной для теплопереноса и массопереноса в течение процесса лиофилизации, причем массоперенос может, в частности, включать испарение сублимационного пара. Хотя настоящее изобретение не ограничивается какими-либо определенными механизмами действия или технологиями, оно предусматривает, что вращение продукта в течение процесса лиофилизации открывает более значительную площадь поверхности продукта (т.е. увеличивает эффективную поверхность продукта), чем традиционная технология лиофилизации на основе ампулы и/или на основе тарелки (в том числе, например, лиофилизация на вибрирующей тарелке). Таким образом, использование одного или нескольких лиофилизационных устройств на основе вращающегося барабана может приводить к сокращению продолжительности лиофилизационного цикла по сравнению с традиционной технологией лиофилизации на основе ампулы и/или на основе тарелки.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления помимо технологических устройств, таких как грануляционная колонна 302, и переходных секций, таких как переходная секция 308, лиофилизатор 304 также отдельно предназначается для работы в закрытых условиях. Лиофилизатор 304 приспособлен для осуществления, по меньшей мере, операций лиофилизации пеллет, необязательной автоматической безразборной очистки лиофилизатора и автоматической безразборной стерилизации лиофилизатора.

В частности, согласно определенным вариантам осуществления лиофилизатор 304 включает первую камеру 362 и вторую камеру 364, причем первая камера 362 включает вращающийся барабан 366, в который поступает продукт из грануляционной колонны 302, и вторая камера 364 включает конденсатор 368 и вакуумный насос для обеспечения вакуума во внутреннем пространстве 370 камеры 362 и во внутреннем пространстве 372 барабана 366. Клапан 371 предусмотрен для разделения камер 362 и 364 согласно различным режимам работы лиофилизатора 304. Вследствие своей работы, камеры 362 и/или 364 могут называться термином "вакуумные камеры", который используется в настоящем документе.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления вакуумная камера 362 представляет собой конструкцию с двойными стенками, которую составляют внешняя стенка 374 и внутренняя стенка 376, сконструированные аналогичным образом, как проиллюстрировано на фиг. 4 для имеющейся двойные стенки конструкции 320 грануляционной колонны 302. В частности, двойные стенки 374 и 376 необязательно включают охлаждающий контур для охлаждения внутреннего пространства 370 вакуумной камеры 362 и особенно внутреннего пространства 372 вращающегося барабана 366, а также они могут дополнительно включать один или более нагревательных устройств, таких как нагревательные трубы, которые должны иметь способность работать в течение процесса лиофилизации, процесса очистки и/или процесса стерилизации. В качестве дополнения или альтернативы, оборудование для подвода тепла к частицам в процессе лиофилизации, такое как, например, теплопроводящие устройства, например, трубы для сквозного перемещения нагревательной среды, устройства для омического нагревания, например, трубчатые электронагреватели, и/или устройства для микроволнового нагревания, например, один или более магнетронов, можно устанавливать в любых положениях в сочетании с барабаном 366 и/или камерой 362. Вакуумная камера 362, а также ее внешняя стенка 374 и внутренняя стенка 376 могут дополнительно включать одну или более сенсорных линий и/или труб для перемещения очищающей и/или стерилизующей среды. Сенсорные элементы, используемые для определения температуры, давления и других параметров, а также установки 378 для автоматической безразборной очистки/стерилизации могут быть расположены на внутренней стенке 376.

Барабан 366 поддерживается в своем вращательном движении посредством опорных элементов 380. Барабан 366 имеет свободное отверстие 382, таким образом, что условия давления (такие как вакуумные условия), температурные условия и другие условия обеспечиваются между внутренними пространствами 370 и 372. В лиофилизационной операции, например, пар, образующийся в результате сублимации, вытапливается из пространства 370 барабана 366, в котором содержатся пеллеты, подлежащие лиофилизации, в пространство 370 вакуумной камеры 362 и далее в камеру 364.

Выпуск 334 переходной секции 308 включает выступ 384, проходящий в барабан 366 лиофилизатора 304 для направления продукта в барабан 366. Поскольку барабан 366 полностью содержится внутри вакуумной камеры 362, не является обязательным осуществление дополнительной изоляции или отделения барабана 366; другими словами, функцию обеспечения закрытых условий для обработки внутри устройства 304 выполняет вакуумная камера 362. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления выпуск 334 переходной секции 308 может находиться в постоянном соединении с вакуумной камерой 362 таким способом. Сложное устройство для установки или взаимного присоедине-

ния/отсоединения неподвижной переходной секции 308 и вращающегося барабана 366 не требуется. Согласно разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения стерильное и/или герметичное перемещение продукта из грануляционной колонны 302 во вращающийся барабан 366 лиофилизатора 304 осуществляется надежным и экономичным образом.

Следующие варианты осуществления предусматривают лиофилизатор 304, который является специально приспособленным для работы в закрытых условиях (т.е. для работы в условиях защиты стерильности продукта, подлежащего лиофилизации, и/или герметичности), причем камеры 362 и 364 предназначены для реализации соответствующим образом закрытого корпуса. Фиксирующие средства 386 могут быть предусмотрены на лиофилизаторе 304 для постоянного соединения с переходной секцией 308, в частности, фиксирующие средства 338 переходной секции 308, причем фиксирующие средства 338 и 386 приспособлены, чтобы обеспечивать в случае присоединения друг к другу стерильность и/или герметичность продукта, который перемещается из переходной секции 308 в лиофилизатор 304. Фиксирующие средства 338 и 386 вместе могут образовывать сварное, заклепочное, болтовое или другое соединение.

Переходная секция 310 соединяет лиофилизатор 304 и выпускное устройство 306. Разгрузку барабана 366 можно осуществлять, например, посредством установки одного или нескольких из следующих устройств: 1) выпускное отверстие (отверстие 382 и/или отверстие в цилиндрической секции барабана 366); 2) обеспечивающее выпуск направляющее устройство и 3) наклоняющийся барабан 366. Выгруженные пеллеты можно затем перемещать при содействии или без содействия силы тяжести и/или одного или нескольких механических транспортных средств из камеры 362 через переходную секцию 310 в выпускное устройство 306.

Выпускное устройство 306 включает одно или более упаковочных устройств 390, которые обеспечивают дозирование продукта, поступающего из лиофилизатора 304 в приемные контейнеры 392. Приемные контейнеры 392 могут представлять собой конечные приемные контейнеры, такие как ампулы, или промежуточные приемные контейнеры, такие как промежуточные насыпные контейнеры (IBC). Аналогично другим технологическим устройствам (таким как, например, устройства 302 и 304), выпускное устройство 306 приспособлено для работы в закрытых условиях, таким образом, что, например, стерильный продукт можно упаковывать в приемный контейнер 392 в стерильных условиях. Согласно варианту осуществления, представленному на фиг. 3, выпускное устройство 306 имеет двойные стенки 394. В зависимости от продуктов, предназначенных для обработки с использованием линии 300, двойная стенка 394 может содержать внутри себя установки, такие как установки, описанные на фиг. 4 в отношении двойной стенки 320 грануляционной колонны 302. Например, двойная стенка 394 может быть не оборудована охлаждающим и/или нагревательным контуром, но может быть оборудована сенсорными линиями, который присоединены к датчикам, расположенным на внутренней стенке выпускного устройства 306, чтобы определять температуру, влажность и другие условия. Двойная стенка 394 может быть дополнительно оборудована трубопроводом для обеспечения точек введения 396 очищающей/стерилизующей среды. Помимо загрузки приемных контейнеров 392, выпускное устройство 306 может быть дополнительно приспособлено для отбора образцов продукта и/или обработки продукта в закрытых условиях.

Лиофилизатор 304 и выпускное устройство 306 находятся в постоянном соединении посредством переходной секции 310. Переходная секция 310 включает впуск 3102, выпуск 3104 и разделительное средство 3106. Переходная секция 310 может быть аналогичной по конструкции переходной секции 308. Однако хотя переходная секция 310 может быть предусмотрена с двойными стенками, охлаждающий контур можно не устанавливать в выпуске 3104 или одновременно во впуске 3102 и выпуске 3104, поскольку во многих случаях для лиофилизированного продукта, готового к выпуску, больше не требуется охлаждение. Но и в таком случае двойные стенки можно использовать, чтобы устанавливать/вкладывать сенсорные линии и трубопроводы для очистки и/или стерилизации (например, перемещения очищающей и/или стерилизующей среды), и/или их можно использовать, чтобы надежно осуществлять закрытые условия для защиты стерильности и/или обеспечения герметичности для потока продукта из лиофилизатора 304 в выпускное устройство 306.

Фиг. 6 иллюстрирует в соответствующей части лиофилизатор 600 в соответствии с альтернативным вариантом осуществления настоящего изобретения. Лиофилизатор 600 включает вакуумную камеру 602, внутри которой находится вращающийся барабан 604, причем его конструкция может быть аналогичной конструкции, которая была описана для лиофилизатора 304 на фиг. 3. Лиофилизатор 600 приспособлен для непосредственного выпуска продукта внутри вакуумной камеры 602 в приемные контейнеры 60 в закрытых условиях, т.е., например, в условиях защиты стерильности продукта.

В стерилизационную камеру 608 можно загружать один или более IBC 606 через герметизирующий затвор 610. Камера 608 имеет дополнительно герметизирующий затвор 612, который в открытом положении допускает перемещение IBC между вакуумной камерой 602 и стерилизационной камерой 608. После загрузки IBC 606 из окружающей среды через затвор 610 в камеру 608 IBC 606 можно подвергать стерилизации посредством стерилизационного оборудования 616, которое может быть, например, присоединено к стерилизационному устройству, которое также подает стерилизующую среду в оборудование SiP лиофилизатора 600. После стерилизации IBC 606 затвор 612 открывается, и IBC 606 перемеща-

ются в вакуумную камеру 602 лиофилизатора 600 посредством использования механического транспортного средства (например, тяговой системы) 618.

Вращающийся барабан 604 может быть необязательно оборудован периферическим отверстием 620, как схематически представлено на фиг. 6, которое может иметь автоматическое управление, чтобы открываться после того, как завершается лиофилизация партии продукта, для выпуска продукта из барабана 604 в один или более IBC 606. Тяговая система 618 может перемещать наполненные IBC 606 обратно в камеру 608 для соответствующей стерильной герметизации IBC 606 перед их выгрузкой из камеры 608. Соответствующую герметизацию наполненных IBC 606 можно, в качестве альтернативы, осуществлять также в вакуумной камере 602.

Переходные секции, такие как секции 308 и 310, которые описаны для технологической линии 300 (фиг. 3), обеспечивают поток насыпного продукта между технологическими устройствами при сохранении закрытых условий. Поскольку отсутствует поток сыпучего материала между вакуумной камерой 602 и стерилизационной камерой 608, никакая дополнительная переходная секция не является обязательной согласно данному варианту осуществления. Тем не менее, стерилизационная камера 608 интегрирована с вакуумной камерой 602 таким образом, что полностью закрытые условия могут сохраняться в том случае, когда пустые приемные контейнеры должны поступать в вакуумную камеру 602. Предпочтительно затвор 612 в закрытом положении сохраняет стерильность и/или герметичность продукта, обработанного в лиофилизаторе 600.

Следует отметить, что лиофилизаторы, которые проиллюстрированы на фиг. 3 и 6, не ограничиваются вакуумными технологиями лиофилизации. Как правило, лиофилизацию, включающую сублимацию, можно осуществлять в разнообразных режимах давления, причем ее можно осуществлять, например, при атмосферном давлении. Таким образом, лиофилизатор, используемый в технологической линии согласно настоящему изобретению, может представлять собой вакуумный лиофилизатор, лиофилизатор, приспособленный для лиофилизации в другом режиме давления (причем он все же должен быть приспособленным, чтобы работать в закрытых условиях, т.е. защищать стерильность и/или сохранять герметичность), или лиофилизатор, который может работать в режиме переменного давления, например, в вакууме или при атмосферном давлении.

Снова рассмотрим фиг. 3 как один аспект обеспечения надежной и экономичной постоянно интегрированной технологической линии, которая сохраняет полностью закрытые технологические условия, причем вся технологическая линия 300 приспособлена для осуществления CiP и/или SiP, таким образом, как представлено посредством примерной очищающей/стерилизующей среды через точки 330 введения в грануляционной колонне 302, точки 340 введения в переходной секции 308, точки 378 введения в лиофилизаторе 304 и точки 396 введения в выпускном устройстве 306. В каждую из этих точек введения может поступать стерилизующая среда, такая как пар, через трубопровод 3302 в поточном соединении предпочтительно с одним и согласно другим вариантам осуществления с несколькими резервуарами 3304 стерилизующей среды, которые необязательно представляют собой, например, парогенератор. Систему из резервуара 3304 и трубопровода 3302 можно соответственно регулировать таким образом, что очистка и/или стерилизация осуществляется для всей линии 300, или для одной или нескольких индивидуальных частей или подсекций технологической линии. Такая ситуация в качестве примера проиллюстрирована на фиг. 2b, причем только грануляционная колонна РТ подвергается очистке и стерилизации, в то время как остальные устройства, такие как FD и DS, находятся в других режимах работы (т.е. не находятся в процессе обслуживания посредством CiP и/или SiP или другими способами). Что касается переходной секции, приспособленной для оперативного отделения первого технологического устройства от второго технологического устройства, следует отметить, что необязательно только часть этой переходной секции может подвергаться очистке/стерилизации, а именно, в том случае, когда первое (или второе) технологическое устройство подвергается очистке/стерилизации, тогда (только) впуск или выпуск переходной секции, который присоединяется к первому (или второму) технологическому устройству, может также подвергаться очистке/стерилизации.

Фиг. 7а иллюстрирует вариант осуществления примерной оперативной обработки 700 технологической линии 300 на фиг. 3, поскольку такая ссылка будет учитываться для технологической линии и технологических устройств в качестве необходимой. В целом, данный процесс относится к производству лиофилизованных пеллет в закрытых условиях 702. На стадии 704 в грануляционную колонну 302 поступают текущие материалы (например, жидкости и/или пасты), подлежащие гранулированию, и колонна в процессе работы производит капли из данного материала и замораживает жидкые/сжиженные капли, образуя замороженные предметы (например, продукты, частицы, микрочастицы, пеллеты, микропеллеты). На стадии 706, которую можно осуществлять после стадии 704, как представлено на фиг. 7а, хотя ее можно также осуществлять, по меньшей мере, параллельно стадии 704, продукт перемещается из грануляционной колонны 302 через переходную секцию 308 в лиофилизатор 304 (в конечном счете, в соответствующий вращающийся барабан 366) в закрытых условиях. Например, в том случае, когда производственный цикл 700 включает производство стерильных микропеллет, перемещение на стадии 706 осуществляется в условиях защиты стерильности продукта.

Когда процесс гранулирования в грануляционной колонне 302 завершается, и изготовленные в ней

замороженные пеллеты полностью перемещаются в лиофилизатор 304, что осуществляется на стадии 708, проиллюстрированной на фиг. 7а, грануляционная колонна 302 и лиофилизатор 304 предпочтительно оперативно разделяются и независимо управляются посредством клапана 336 переходной секции 308, чтобы герметизировать (например, в вакуум-плотных условиях) отдельные устройства 302 и 304 друг от друга. Согласно определенным вариантам осуществления последующие стадии 710 и 712 можно осуществлять, по меньшей мере, частично параллельно. На стадии 712 лиофилизатор 304 оперативно управляется, чтобы осуществлять лиофилизацию пеллет, перемещаемых на предшествующей стадии 706 в качестве сыпучего материала. На стадии 710 процессы CiP и/или SiP осуществляются в грануляционной колонне 302, например, чтобы подготовить грануляционную колонну для последующего производственного цикла.

На стадии 714 лиофилизированный продукт выходит из лиофилизатора 304 в выпускное устройство 306. Стадию 714 можно осуществлять после завершения стадии 712, но ее можно также осуществлять параллельно стадии 710. Стадия выпуска 714 может включать открывание переходная секция 310. Чтобы сохранять закрытые условия, например, стерильность, выпускное устройство 306 можно очищать и/или стерилизовать перед тем, как открывается переходная секция 310.

После того как выпуск завершается на стадии 714 и вся партия произведенного продукта (или ее часть) помещается в один или более приемных контейнеров 392, переходная секция 310 может быть приспособлена, чтобы осуществлять оперативное отделение лиофилизатора 304 от выпускного устройства 306. Затем на стадии 716 процессы CiP и/или SiP можно осуществлять в лиофилизаторе 304. После выгрузки наполненных приемных контейнеров 392 из выпускного устройства 306 процессы CiP/SiP можно также осуществлять в выпускном устройстве 306 одновременно со стадиями 716 и/или 710 в лиофилизаторе 304 или после них. Как только стадии 710 и 716 завершаются, работа 700 технологической линии 300 заканчивается, и технологическая линия 300 может быть готова для следующего производственного цикла. Стадии очистки и/или стерилизации 710 и 716 можно осуществлять в любое время, но они предпочтительно осуществляются перед началом производственного цикла.

Однако согласно другим вариантам осуществления последующие производственные циклы могут начинаться без завершения очистки и/или стерилизации лиофилизатора 304 (например, на стадии 716 на фиг. 7), поскольку в технологической линии, которая является оперативно отделенной, последующие производственные циклы могут начинаться немедленно после того, как завершаются очистка и/или стерилизация грануляционной колонны.

Примерная технологическая схема 730 аналогичным образом проиллюстрирована на фиг. 7б. Стадия 732 включает введение жидкости, образование из нее капель и замораживание жидких капель для изготовления замороженных пеллет в грануляционной колонне 302. Стадия 734 представляет собой очистку и/или стерилизацию лиофилизатора 304, т.е. она является идентичной стадии 716. Согласно определенным вариантам осуществления стадии 732 и 734 можно осуществлять параллельно. Таким образом, стадию 732 можно также включать в схему 700 на фиг. 7а для осуществления после стадии 710 и параллельно стадии 716.

После того как стадия 734 завершается, переходная секция 308 может открываться на стадии 736, обеспечивая поток продукта в виде замороженных пеллет, изготовленных на стадии 732, и их загрузку во вращающийся барабан 366. Хотя стадия 736 должна осуществляться после стадии 734 в целях защиты стерильности продукта, стадия 732 может осуществляться в любое время по отношению к стадии 736, например, гранулирование может начинаться до или после того, как открывается переходная секция на стадии 736. В зависимости от конфигурации и параметров технологической линии, может оказаться предпочтительным помещение замороженных пеллет в медленно вращающийся барабан, поскольку это способствует предотвращению агломерации частиц (например, пеллет или микропеллет). Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления на стадии 706 и/или на стадии 736 вращающийся барабан 366 сохраняет свое состояние вращения. Кроме того, перемещение продукта, которое осуществляется на стадии 706 и/или на стадии 736, можно осуществлять непрерывно и одновременно (т.е. параллельно) по отношению к лиофилизации на стадии 704 и/или на стадии 732.

Согласно модифицированному варианту осуществления технологической линии 300, переходная секция 500 на фиг. 5 используется между грануляционной колонной 302 и лиофилизатором 304 таким образом, что замороженные пеллеты, изготовленные в грануляционной колонне 302, могут содержаться на временном хранении 512 в переходной секции 500 до тех пор, пока переходный клапан 508 не открывается на стадии 736 для загрузки замороженных пеллет во вращающийся барабан 366. Эта последовательность предназначена для дополнительных операций отделения устройств 302 и 304 друг от друга, чтобы при этом сохранялись закрытые условия, т.е. стерильность и/или герметичность. После загрузки пеллет в лиофилизатор 304 пеллеты лиофилизируются на стадии 738. Процесс 730 на фиг. 7б могут, например, продолжать стадии (710 и) 714 и 716.

Согласно еще одному модифицированному варианту осуществления грануляционная колонна продолжает гранулирование и введение замороженных пеллет в устройство для временного хранения 512 переходной секции 500, в то время как замороженные пеллеты периодически выгружаются из устройства для хранения 512 в лиофилизатор 304 согласно емкости лиофилизатора 304. Таким образом, уровни про-

изводительности грануляционной колонны 302 и лиофилизатора 304 соответственно, могут различаться в некоторой степени, и при этом (квази)непрерывный и периодический режимы работы технологических устройств могут сочетаться в пределах технологической линии в случаях соответствующим образом приспособленных и/или регулируемых переходных секций. Переходные секции могут или не могут быть оборудованы устройством для временного хранения, которое проиллюстрировано на фиг. 5. Переходная секция, такая как секция 308 на фиг. 3, может просто управляться таким образом, чтобы временно накапливать замороженные пеллеты в нижней области 324 грануляционной колонны 302 посредством сохранения разделительного устройства 336 в закрытом положении.

Примерные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены, чтобы проиллюстрировать гибкость концепций технологической линии согласно настоящему изобретению. Например, обеспечение полностью закрытых условий посредством технологических устройств, каждое из которых специально приспособлено для работы в закрытых условиях, и постоянное соединение между собой этих устройств посредством переходных секций также способствуют защите стерильности и/или сохранению герметичности, исключая необходимость использования одного или нескольких изоляторов для создания закрытых условий. Технологическая линия согласно настоящему изобретению может работать в нестерильной окружающей среде для производства стерильного продукта. Это приводит к соответствующим преимуществам в отношении аналитических требований и связанных с ними расходов. Кроме того, предпочтительные варианты осуществления исключают затруднения, которые встречаются в типичных технологических линиях с использованием множества изоляторов и возникают в процессе обработки продукта при соединении границ раздела между различными изоляторами. Технологические линии согласно настоящему изобретению, таким образом, не ограничиваются доступным размером доступным изолятором, и, в принципе, не существуют какие-либо ограничения размера по отношению к технологическим линиям, приспособленным для работы в закрытых условиях. Настоящее изобретение предусматривает, что значительное сокращение стоимости является возможным в типичных производственных процессах и операциях, которые полностью соответствуют правилам надлежащей производственной практики (GMP), надлежащей лабораторной практики (GLP) и/или надлежащей клинической практики (GCP), а также их международным эквивалентам, посредством исключения необходимости использования множества дорогостоящих изоляторов. Согласно этим или другим вариантам осуществления хотя изобретенные концепции технологических линий обеспечивают интегрированные системы, например, в смысле полностью закрытых условий, технологические устройства, такие как грануляционная колонна (или другая конструкция распылительной камеры) и лиофилизатор являются четко отделенными друг от друга, а также оперативно разделяются посредством действия взаимно соединенных переходных секций. Таким образом, исключаются недостатки высокointегрированных систем, в которых весь процесс осуществляется в пределах единого специально приспособленного устройства. Сохранение множества технологических устройств в качестве отдельных блоков позволяет осуществлять отдельную оптимизацию каждого из технологических устройств в отношении его специальных функций. Например, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предусматривается, что технологическая линия, включающая лиофилизатор, в котором содержится врачающийся барабан, обеспечивает сравнительно меньшую продолжительность лиофилизации, чем традиционная технология. Согласно следующим вариантам осуществления отдельная оптимизация технологических устройств, таких как грануляционная колонна и/или лиофилизатор, обеспечивает отдельную оптимизацию используемых охлаждающих механизмов. Как проиллюстрировано в примерах, оказывается возможным создание технологических линий, для которых не требуются стерильные охлаждающие среды, такие как жидкий/газообразный азот или их смеси, что соответственно снижает стоимость производства. Поскольку изобретенные концепции являются применимыми к производству сыпучих материалов, технологические линии не обязательно должны быть предназначены для каких-либо специальных приемных контейнеров, таких как IBC или ампулы, и в следующем примере не требуются специальные пробки для лиофилизации в ампулах. Если это желательно, технологическая линия может быть приспособлена к специальным приемным контейнерам, но это может относиться просто к устройству, связанному с выпуском, например, к выпускному устройству технологической линии.

Продукты, которые производятся на технологических линиях, приспособленных согласно настоящему изобретению, могут представлять собой практически любые композиции в состоянии жидкости или текучей пасты, которые являются подходящими также и для традиционных процессов лиофилизации (например, полочного типа), например, моноклональные антитела, имеющие белковую основу активные фармацевтические ингредиенты (API), API на основе ДНК, вещества клеток/тканей, вакцины, API для пероральных твердых дозированных форм, такие как API, имеющие низкую растворимость/биодоступность, быстродиспергируемые пероральные твердые дозированные формы, такие как пероральные диспергируемые таблетки (ODT), палочкообразные дозированные формы и т.д., а также разнообразные продукты тонкой химической технологии и пищевой промышленности. Как правило, подходящие текучие материалы для гранулирования включают композиции, на которые положительно воздействует процесс лиофилизации (например, их устойчивость повышается в лиофилизированном состоянии).

Настоящее изобретение позволяет производить, например, стерильные лиофилизированные и одно-

родно калиброванные частицы, например, микропеллеты, в качестве сыпучего материала. Получаемый в результате продукт может быть сыпучим, беспыльным и гомогенным. Такие продукты имеют хорошую обрабатываемость и могут легко сочетаться другими компонентами, причем эти компоненты могут быть несовместимыми в жидком состоянии или устойчивыми лишь в течение короткого периода времени, и, таким образом, в других условиях они не являются подходящими для традиционной лиофилизации. Определенные технологические линии могут, таким образом, обеспечивать основу для разделения процессов упаковки и предшествующих процессов лиофилизации, т.е. становится практически осуществимой требуемая упаковка. Занимающее относительно много времени производство сыпучего материала можно легко осуществлять, даже если должна быть определена дозировка активных фармацевтических ингредиентов (API). Различные упаковываемые композиции/уровни можно легко осуществлять без необходимости составления, распыления, лиофилизации и последующей упаковки еще одной жидкости. Соответственно может быть сокращен период от начала разработки изделия до его выхода на рынок.

В частности, можно оптимизировать устойчивость разнообразных продуктов (например, которые включают, но не ограничиваются этим, одновалентные или многовалентные вакцины, в которых содержатся или не содержатся вспомогательные вещества). Традиционно было известно, что лиофилизация осуществляется в качестве конечной стадии производства в фармацевтической промышленности, после чего традиционно следует помещение продукта в ампулы, шприцы или более крупные контейнеры. Лиофилизированный продукт должен подвергаться регидратации перед его использованием. Лиофилизация в форме частиц, особенно в форме микропеллет допускает аналогичную стабилизацию, например, лиофилизированного вакцинного продукта, как известно просто для одной лиофилизации, или она может повышать устойчивость в целях хранения. Лиофилизация сыпучих материалов, таких как, например, микропеллеты вакцин или продуктов тонкой химической технологии, обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с традиционной лиофилизацией; например, но не ограничиваясь этим, следующие преимущества: она позволяет смешивать лиофилизированные продукты перед упаковкой, она позволяет изменять концентрации перед упаковкой, она позволяет сокращать до минимума взаимодействие (взаимодействия) между любыми продуктами, таким образом, что взаимодействие продуктов осуществляется только после регидратации, и она позволяет во многих случаях повышать устойчивость.

По существу, насыпной продукт, который подлежит лиофилизации, можно производить из жидкости, содержащей, например, антигены вместе с вспомогательным веществом, посредством отдельной лиофилизации антигенов и вспомогательного вещества (в отдельных производственных циклах, которые можно, однако, осуществлять на одной и той же технологической линии согласно настоящему изобретению), после чего осуществляется смешивание двух ингредиентов перед их одновременной или последовательной упаковкой. Другими словами, устойчивость можно повышать посредством изготовления отдельных микропеллет, содержащих, например, антигены и вспомогательное вещество. Стабилизацию композиции можно оптимизировать независимо для каждого антигена и вспомогательного вещества. Микропеллеты антигенов и вспомогательного вещества можно впоследствии упаковывать в конечные приемные контейнеры, или их можно смешивать перед помещением в приемные контейнеры. Раздельное содержание в твердом состоянии позволяет исключать в процессе хранения (даже при повышенной температуре) взаимодействия между антигенами и вспомогательным веществом. Таким образом, могут быть созданы конфигурации, в которых содержимое ампулы может быть более устойчивым, чем в любых других конфигурациях. Взаимодействия между компонентами можно стандартизировать, поскольку они происходят только после регидратации сухого вещества, с которыми смешивают одно или более регидратирующих веществ, таких как подходящий растворитель (например, вода или буферный физиологический раствор).

Чтобы обслуживать постоянно механически интегрированную систему, которая обеспечивает полную стерильность и/или герметичность, в качестве дополнения, предусмотрена специальная концепция очистки всей технологической линии. Согласно предпочтительному варианту осуществления предусмотрен единый парогенератор или аналогичный генератор/резервуар для очищающей/стерилизующей среды, которая через соответствующие трубопроводы поступает в разнообразные технологические устройства, включающие переходные секции технологической линии. Система очистки/стерилизации может быть предназначена, чтобы осуществлять автоматические процессы СiР/СiР для частей линии или всей линии, что исключает необходимость сложных и занимающих много времени процессов очистки/стерилизации, для которых требуется разборка технологической линии, и/или которые требуется осуществлять вручную, по меньшей мере, частично. Согласно определенным вариантам осуществления очистка/стерилизация изоляторов не требуется или исключается полностью. Можно осуществлять очистку/стерилизацию только части технологической линии, в то время как другие части линии находятся в других режимах работы, в том числе работают на полной мощности. Традиционные высокointегрированные системы, как правило, обеспечивают только возможность одновременной очистки и/или стерилизации всей системы.

Соответственно предмет настоящего изобретения представляет собой способ изготовления вакциновой композиции, содержащей один или более антигенов, в форме лиофилизированных частиц, который включает следующие стадии:

лиофилизация жидкого нерасфасованного раствора, включающего один или более антигенов, способом согласно настоящему изобретению и

помещение полученных лиофилизированных частиц в приемный контейнер.

Согласно следующему аспекту настоящее изобретение предлагает способ изготовления содержащей вспомогательное вещество вакцинной композиции, включающей один или более антигенов, в форме лиофилизированных частиц, включающий следующие стадии:

лиофилизация жидкого нерасфасованного раствора, включающего вспомогательное вещество и один или более антигенов, способом согласно настоящему изобретению и  
помещение полученных лиофилизированных частиц в приемный контейнер.

В качестве альтернативы, когда один или более антигенов и вспомогательное вещество не присутствуют в одном и том же растворе, способ изготовления содержащей вспомогательное вещество вакцинной композиции включает следующие стадии:

отдельная лиофилизация жидкого нерасфасованного раствора вспомогательного вещества и жидкого нерасфасованного раствора, включающего один или более антигенов, способом согласно настоящему изобретению,

смешивание лиофилизированных частиц одного или нескольких вышеупомянутых антигенов с лиофилизированными частицами вышеупомянутого вспомогательного вещества и

помещение смешанных лиофилизированных частиц в приемный контейнер.

В жидких нерасфасованных растворах антигена (антигенов) могут содержаться, например, убитые вирусы, живые ослабленные вирусы или антигенные компоненты вирусов, таких как вирус гриппа, ротавирус, flavivирус (в том числе, например, серотипы 1, 2, 3 и 4 вирусов лихорадки денге (DEN), вирус японского энцефалита (JE), вирус желтой лихорадки (YF) и вирус лихорадки Западного Нила (WN), а также химерный flavivирус), вирус гепатита А и В, вирус бешенства. В жидких нерасфасованных растворах антигена (антигенов) могут содержаться также убитые бактерии, живые ослабленные бактерии или антигенные компоненты бактерий, такие как бактериальный белок, или полисахаридные антигены (сопряженные или несопряженные), например, из серотипа b палочки гемофилического гриппа (Haemophilus influenzae), менингококка (Neisseria meningitidis), столбнячной палочки (Clostridium tetani), дифтерийной палочки (Corynebacterium diphtheriae), коклюшной палочки (Bordetella pertussis), палочки ботулизма (Clostridium botulinum) и возбудителя больничной инфекции (Clostridium difficile).

Жидкий нерасфасованный раствор, содержащий один или более антигенов, означает композицию, получаемую в конце процесса производства антигенов. Жидкий нерасфасованный раствор антигена (антигенов) может представлять собой раствор очищенных или неочищенных антигенов в зависимости от того, включает ли процесс производства антигенов стадию очистки или нет. Когда жидкий нерасфасованный раствор содержит более антигенов, они могут происходить из одного вида или из различных видов микроорганизмов. Как правило, жидкий нерасфасованный раствор антигена (антигенов) содержит буферное и/или стабилизирующее вещество, которое может представлять собой, например, моносахарид, такой как манноза, олигосахарид, такой как сахароза, лактоза, трегалоза, мальтоза, сахароспирт, такой как сорбит, маннит или инозит, или смесь двух или нескольких различные вышеупомянутых стабилизирующих веществ, например, смесь сахарозы и трегалозы. Предпочтительно концентрация моносахарида, олигосахарида, сахароспирта или их смеси в жидким нерасфасованном растворе антигена (антигенов) составляет от 2 мас./об.% до предела растворимости в изготавливаемом жидким продукте; более конкретно, она составляет от 5 мас./об.% до 40 мас./об.%, от 5 мас./об.% до 20 мас./об.% или от 20 мас./об.% до 40 мас./об.%. Композиции жидких нерасфасованных растворов антигена (антигенов), содержащих такие стабилизирующие вещества, описаны, в частности, в международной патентной заявке WO 2009/109550, предмет которой включается в настоящее изобретение посредством ссылки.

Когда вакцинная композиция содержит вспомогательное вещество, это вещество может представлять собой, например:

1) Тонкодисперсное вспомогательное вещество, такое как липосомы и, в частности, катионные липосомы (например, липосомы DC-Chol, см. например, патент США US 2006/0165717, DOTAP, DDAB и EthylPC (1,2-диалканоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин), см. патент США US 7344720), липидные или поверхностно-активные мицеллы или другие липидные частицы (например, Iscomatrix от CSL или от Isconova, виросомы и протеокохлеаты), полимерные наночастицы или микрочастицы (например, нано- или микрочастицы PLGA и PLA, частицы PCPP, частицы альгината/хитозана) или растворимые полимеры (например, PCPP, хитозан), белковые частицы, такие как протеосомы менингококка (Neisseria meningitidis), неорганические гели (стандартные вспомогательные вещества на основе алюминия AlOOH, AlPO<sub>4</sub>), микрочастицы или наночастицы (например, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), наногибриды полимеров и соединений алюминия (например, наночастицы PMAA-PEG/AlOOH и PMAA-PEG/AlPO<sub>4</sub>), эмульсии масла в воде (например, MF59 от Novartis, AS03 от GlaxoSmithKline Biologicals) и эмульсии воды в масле (например, ISA51 и ISA720 от Seppic, или согласно описанию в международной патентной заявке WO 2008/009309). Например, подходящее вспомогательное вещество в форме эмульсии для способа согласно настоящему изобретению представляет собой вещество, описанное в международной патентной заявке WO 2007/006939.

2) Натуральные экстракты, такие как экстракт сапонина QS21 и его полусинтетические производные, такие как производные, разработанные компанией Avantogen, экстракты оболочек клеток бактерий (например, скелет оболочек клеток микобактерий, разработанный компанией Corixa/GSK, и фактор жгутообразования микобактерий его синтетическое производное, димихолят трегалозы).

3) Стимуляторы толл-подобных рецепторов (TLR). Это, в частности, натуральные или синтетические агонисты TLR, например, синтетические липопептиды, которые стимулируют гетеродимеры TLR2/1 или TLR2/6, двухспиральные РНК, которые стимулируют TLR3, LPS и его производное MPL, которое стимулирует TLR4, E6020 и RC-529, которые стимулируют TLR4, флагеллин, который стимулирует TLR5, односпиральные РНК и синтетические имдазохинолины от 3M, которые стимулируют TLR7 и/или TLR8, CpG ДНК, который стимулирует TLR9, натуральные или синтетические агонисты NOD (например, мурамилдипептиды), натуральные или синтетические агонисты RIG (например, вирусные нуклеиновые кислоты и, в частности, 3'-фосфат-РНК).

Когда отсутствует несовместимость между вспомогательным веществом и жидким нерасфасованым раствором антигена (антигенов), данное вещество можно добавлять непосредственно в раствор. Жидкий нерасфасованный раствор антигена (антигенов) и вспомогательное вещество могут представлять собой, например, жидкий нерасфасованный раствор анатоксина, адсорбированный на анатоксина, адсорбированный на соединении алюминия, таком как алунд, фосфат алюминия, гидроксид алюминия, и содержащий стабилизатор, такой как манноза, олигосахарид, такой как сахароза, лактоза, трегалоза, мальтоза, сахароспирт, такой как сорбит, маннит или инозит, или их смесь. Примеры таких композиций описаны, в частности, в международной патентной заявке WO 2009/109550, предмет которой включается в настоящее изобретение посредством ссылки.

Лиофилизованные частицы безадьювантной или адьювантной вакцинной композиции обычно присутствуют в форме сферических частиц, у которых средний диаметр составляет от 200 до 1500 мкм. Кроме того, поскольку технологическая линия согласно настоящему изобретению предназначена для производства частиц в "закрытых условиях" и может быть подвергнута стерилизации, лиофилизованные частицы полученных вакцинных композиций предпочтительно являются стерильными.

Хотя настоящее изобретение описано в отношении своих предпочтительных вариантов осуществления следует понимать, что данное описание предназначается исключительно для иллюстративных целей.

Настоящая заявка испрашивает приоритет европейской патентной заявки ЕР 11008057.9-1266, причем пункты ее формулы изобретения представлены ниже для полноты описания:

1. Технологическая линия для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, содержащая, по меньшей мере, следующие отдельные технологические устройства:

распылительную камеру для генерации капель, замораживания жидкых капель для образования частиц; и

насыпной лиофилизатор для лиофилизации частиц и

переходную секцию для перемещения продукта из распылительной камеры в лиофилизатор, при этом

для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из указанных технологических устройств и указанная переходная секция отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях, и

распылительная камера приспособлена для отделения жидкых капель из любого охлаждающего контура и замораживания частиц посредством включения охлажденной внутренней стенки в качестве единственного охлаждающего компонента для замораживания капель во избежание сонаправленного или противоположно направленного охлаждающего потока.

2. Технологическая линия по п.1, в которой указанные технологические устройства и переходная секция образуют интегрированную технологическую линию, которая обеспечивает полную защиту стерильности продукта и/или полную герметичность продукта.

3. Технологическая линия по п.1 или 2, в которой указанная переходная секция постоянно соединена с указанными двумя устройствами, образуя интегрированную технологическую линию для производства частиц в полностью закрытых условиях.

4. Технологическая линия по п.3, в которой переходная секция содержит средство для оперативного отделения двух указанных технологических устройств друг от друга, таким образом, что по меньшей мере одно из двух устройств способно работать в закрытых условиях отдельно от другого технологического устройства без воздействия на целостность технологической линии.

5. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой по меньшей мере одно из указанных технологических устройств и указанной переходной секции содержит ограничительную стенку, которая приспособлена для обеспечения заданных технологических условий в пределах ограниченного технологического пространства, причем ограничительная стенка приспособлена для изоляции технологического пространства и окружающей среды друг от друга.

6. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой лиофилизатор приспособлен для отдельной работы в закрытых условиях, причем отдельная работа включает по меньшей мере одно из: лиофилизации частиц, очистки лиофилизатора и стерилизации лиофилизатора.

7. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой интегрированная технологическая линия включает в качестве дополнительного устройства перемещающее продукт устройство, приспособленное по меньшей мере для одного из выпуска продукта из технологической линии, отбора образцов продукта и обработки продукта в закрытых условиях.

8. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой распылительная камера содержит по меньшей мере одну терморегулируемую стенку для замораживания жидких капель.

9. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой лиофилизатор представляет собой вакуумный лиофилизатор.

10. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой, указанная переходная секция технологической линии содержит по меньшей мере одну терморегулируемую стенку.

11. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, полностью приспособленная для безразборной очистки (СiР) и/или безразборной стерилизации (SiР).

12. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой распылительная камера выполнена с возможностью замораживать жидкие капли во время падения для образования замороженных частиц.

13. Способ производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, осуществляемый посредством технологической линии по любому из предшествующих пунктов, в котором

генерируют жидкие капли и замораживают жидкие капли для образования частиц в распылительной камере;

перемещают продукт в закрытых условиях из распылительной камеры в лиофилизатор через переходную секцию и

лиофилизируют частицы в качестве сыпучего материала в лиофилизаторе;

причем для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из технологических устройств и указанная переходная секция отдельно приспособлены для работы закрытых условиях.

14. Способ по п.13, в котором стадию, на которой перемещают продукт в лиофилизатор осуществляют стадии, на которой генерируют и замораживают капли в распылительной камере.

15. Способ по п.13 и 14, включающий стадию, на которой оперативно разделяют распылительную камеру и лиофилизатор для осуществления СiР и/или SiР в одном из отдельных устройств.

16. Способ по любому из пп.13-15, в котором жидкие капли замораживают во время их падения в распылительную камеру для образования замороженных частиц.

17. Способ изготовления вакцинной композиции, содержащей один или более антигенов в форме лиофилизованных частиц, содержащий следующие стадии, на которых

лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, содержащий один или более вышеупомянутых антигенов согласно способу по любому из пп.13-16; и

помещают полученные лиофилизованные частицы в приемник.

18. Способ по п.17, в котором:

а) лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, включающий вспомогательное вещество и один или более вышеупомянутых антигенов, и

б) помещают полученные лиофилизованные частицы в приемник;

или, в качестве альтернативы,

с) отдельно лиофилизируют жидкое нерасфасованное вспомогательное вещество и отдельно лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, содержащий один или более вышеупомянутых антигенов,

д) смешивают лиофилизованные частицы одного или более антигенов с лиофилизованными частицами вспомогательного вещества, и

е) помещают смесь лиофилизованных частиц в приемник.

19. Способ по п.17 или 18, в котором все стадии способа осуществляют в стерильных условиях.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Технологическая линия для производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, содержащая, по меньшей мере, следующие отдельные технологические устройства:

распылительную камеру для генерации капель, замораживания жидких капель для образования частиц,

насыпной лиофилизатор для лиофилизации частиц и

переходную секцию для перемещения продукта из распылительной камеры в лиофилизатор; при этом

для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из указанных технологических устройств и указанная переходная секция отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях и

распылительная камера приспособлена для отделения жидких капель из любого охлаждающего контура и замораживания частиц посредством включения охлажденной внутренней стенки в качестве единственного охлаждающего компонента для замораживания капель во избежание сонаправленного или

противоположно направленного охлаждающего потока.

2. Технологическая линия по п.1, в которой указанные технологические устройства и переходная секция образуют интегрированную технологическую линию, которая обеспечивает полную защиту стерильности продукта и/или полную герметичность продукта.

3. Технологическая линия по п.1 или 2, в которой указанная переходная секция постоянно соединена с указанными двумя технологическими устройствами, образуя интегрированную технологическую линию для производства частиц в полностью закрытых условиях.

4. Технологическая линия по п.3, в которой указанная переходная секция содержит средство для оперативного отделения двух указанных технологических устройств друг от друга таким образом, что по меньшей мере одно из двух технологических устройств способно работать в закрытых условиях отдельно от другого технологического устройства без воздействия на целостность технологической линии.

5. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой по меньшей мере одно из указанных технологических устройств и указанной переходной секции содержит ограничительную стенку, которая приспособлена для обеспечения заданных технологических условий в пределах ограниченного технологического пространства, причем ограничительная стенка приспособлена для изоляции технологического пространства и окружающей среды друг от друга.

6. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой лиофилизатор приспособлен для отдельной работы в закрытых условиях, причем отдельная работа включает по меньшей мере одно из следующего: лиофилизация частиц, очистка лиофилизатора и стерилизация лиофилизатора.

7. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой интегрированная технологическая линия содержит в качестве дополнительного технологического устройства перемещающее продукт устройство, приспособленное по меньшей мере для одного из следующего: выпуск продукта из технологической линии, отбор образцов продукта и обработка продукта в закрытых условиях.

8. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой распылительная камера содержит по меньшей мере одну терморегулируемую стенку для замораживания жидких капель.

9. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой лиофилизатор представляет собой вакуумный лиофилизатор.

10. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная переходная секция технологической линии содержит по меньшей мере одну терморегулируемую стенку.

11. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, полностью приспособленная для безразборной очистки (СiР) и/или безразборной стерилизации (SiР).

12. Технологическая линия по любому из предшествующих пунктов, в которой распылительная камера выполнена с возможностью замораживать жидкие капли во время падения для образования замороженных частиц.

13. Способ производства лиофилизованных частиц в закрытых условиях, осуществляемый посредством технологической линии по любому из предшествующих пунктов, в котором

генерируют жидкие капли и замораживают жидкие капли для образования частиц в распылительной камере;

перемещают продукт в закрытых условиях из распылительной камеры в лиофилизатор через переходную секцию и

лиофилизируют частицы в качестве сыпучего материала в лиофилизаторе, причем для производства частиц в полностью закрытых условиях каждое из технологических устройств и указанная переходная секция отдельно приспособлены для работы в закрытых условиях.

14. Способ по п.13, в котором стадию, на которой перемещают продукт в лиофилизатор, осуществляют параллельно стадии, на которой генерируют и замораживают капли в распылительной камере.

15. Способ по п.13 или 14, включающий стадию, на которой оперативно разделяют распылительную камеру и лиофилизатор для осуществления СiР и/или SiР в одном из отдельных устройств.

16. Способ по любому из пп.13-15, в котором жидкие капли замораживают во время их падения в распылительную камеру для образования замороженных частиц.

17. Способ изготовления вакцинной композиции, содержащей один или более антигенов в форме лиофилизованных частиц, содержащий следующие стадии, на которых:

лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, содержащий один или более вышеупомянутых антигенов согласно способу по любому из пп.13-16; и

помещают полученные лиофилизованные частицы в приемник.

18. Способ по п.17, в котором:

а) лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, включающий вспомогательное вещество и один или более вышеупомянутых антигенов, и

б) помещают полученные лиофилизованные частицы в приемник;

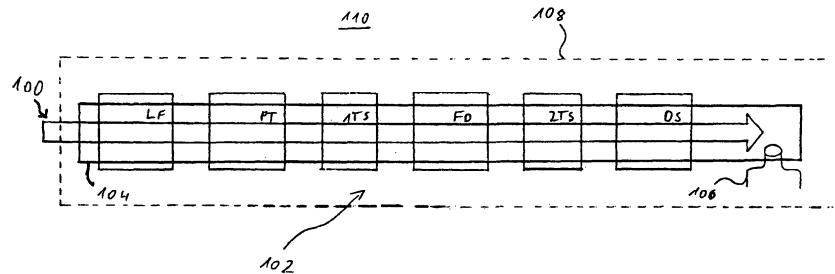
или, в качестве альтернативы,

с) отдельно лиофилизируют жидкое нерасфасованное вспомогательное вещество и отдельно лиофилизируют жидкий нерасфасованный раствор, содержащий один или более вышеупомянутых антигенов,

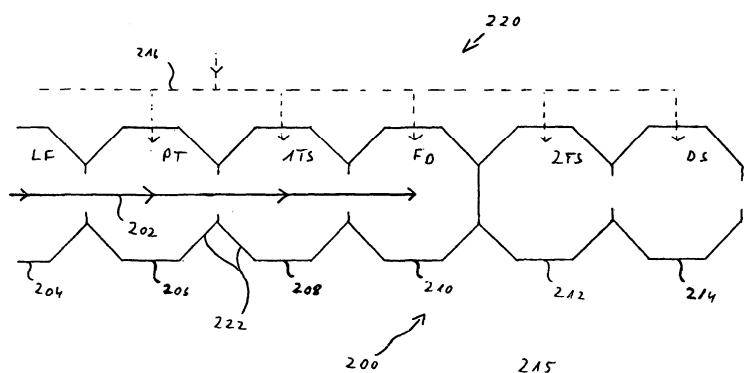
d) смешивают лиофилизированные частицы одного или более антигенов с лиофилизированными частицами вспомогательного вещества и

е) помещают смесь лиофилизированных частиц в приемник.

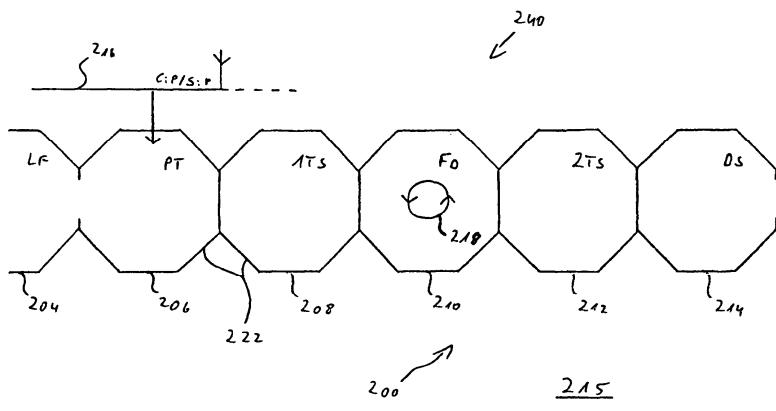
19. Способ по п.17 или 18, в котором все стадии способа осуществляют в стерильных условиях.



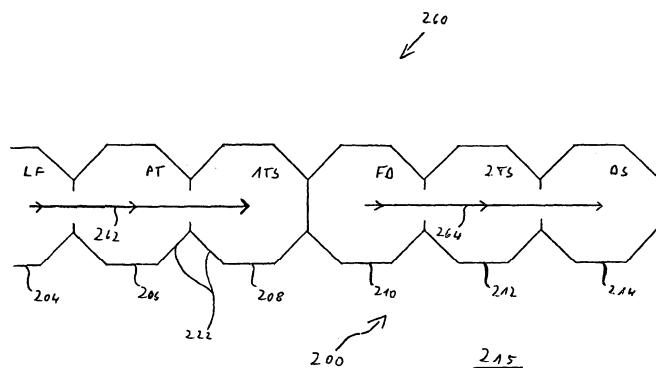
Фиг. 1



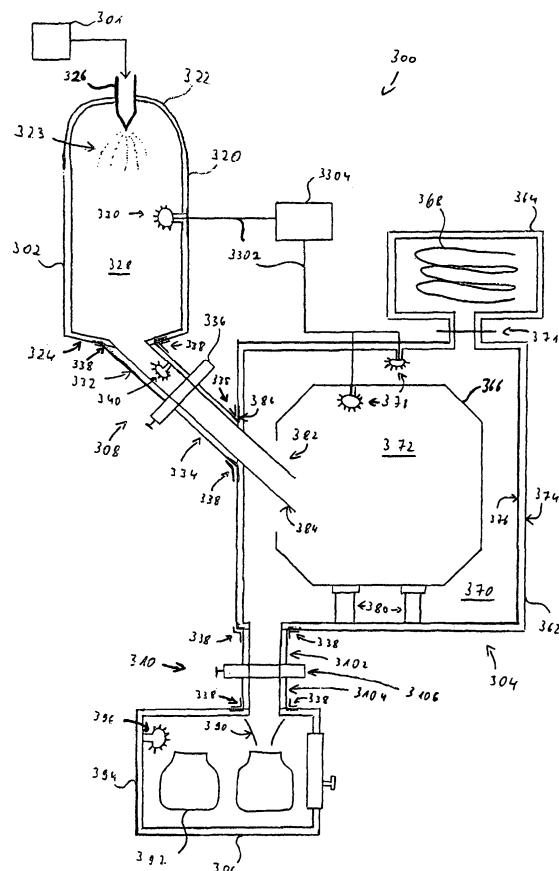
Фиг. 2а



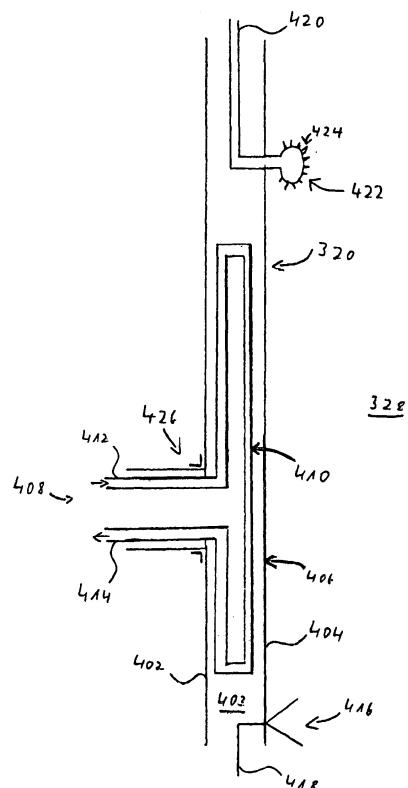
Фиг. 2б



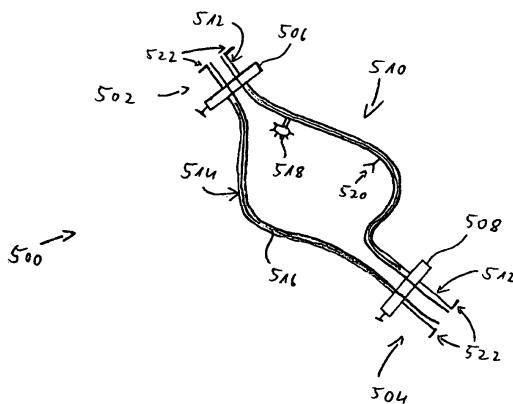
Фиг. 2с



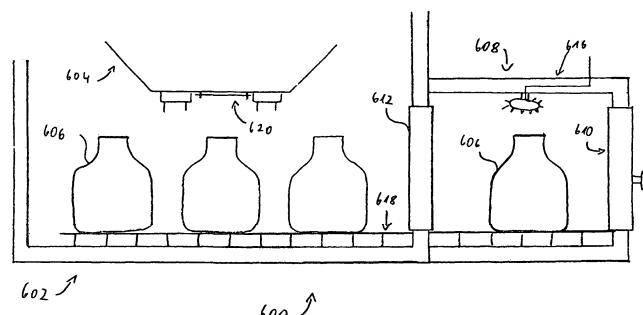
ФИГ. 3



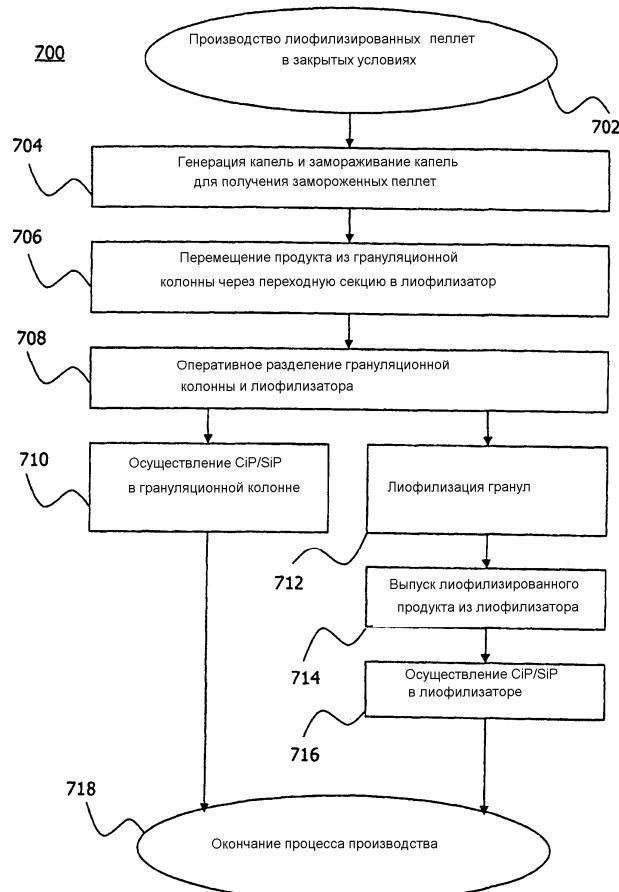
ФИГ. 4



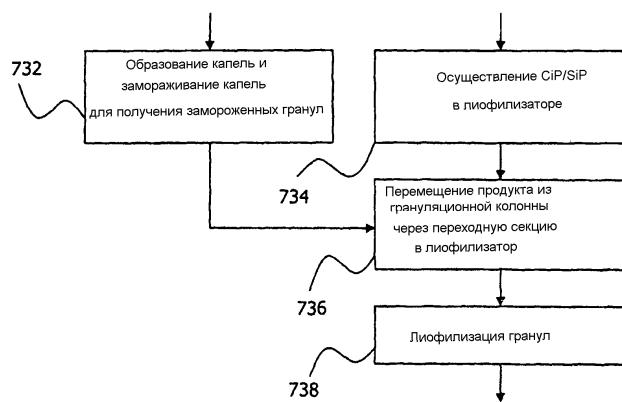
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7а



Фиг. 7б

