



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103917841 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 09

(21) 申请号 201280049533. 8

代理人 潘炜 黄霖

(22) 申请日 2012. 10. 04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

F26B 5/06 (2006. 01)

11008057. 9 2011. 10. 05 EP

A61K 9/16 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 04. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/004162 2012. 10. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/050156 EN 2013. 04. 11

(71) 申请人 赛诺菲巴斯德有限公司

地址 法国里昂

(72) 发明人 伯恩哈德·卢伊

马蒂亚斯·普利茨科

曼弗雷德·施特鲁施卡

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

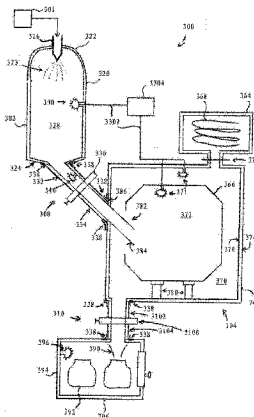
权利要求书2页 说明书25页 附图10页

(54) 发明名称

用于生产冷冻干燥颗粒的处理线

(57) 摘要

提供了一种用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线(300),该处理线至少包括:用于生成液滴并使所述液滴冷冻凝结以形成颗粒的喷射室(302),和用于使所述颗粒冷冻干燥的散装冷冻干燥器(304),该冷冻干燥器(304)包括用于接收所述颗粒的旋转鼓。另外,设置有用于将产品从喷射室(302)传送至冷冻干燥器(304)的传送区段(308)。为了在端对端的封闭条件下生产颗粒,所述装置(302、304)和传送区段(308)中的每一者独立地适于进行保持待冷冻干燥的产品无菌和/或密闭的操作。



1. 一种用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线,所述处理线包括至少以下独立的装置:

喷射室,所述喷射室用于液滴生成并且使液滴冷冻凝结以形成颗粒;以及

散装冷冻干燥器,所述散装冷冻干燥器用于冷冻干燥所述颗粒,所述冷冻干燥器包括用于接收所述颗粒的旋转筒体;其中

设置有传送区段,以便将产品从所述喷射室传送至所述冷冻干燥器,以及

为了在端对端封闭条件下生产所述颗粒,所述装置和所述传送区段中的每一者独立地适于进行保持待冷冻干燥的产品无菌和/或密闭的操作。

2. 根据权利要求1所述的处理线,其中,所述传送区段永久地互连两个所述装置以形成用于在端对端封闭条件下生产所述颗粒的一体的处理线。

3. 根据权利要求2所述的处理线,其中,所述传送区段包括下述器件:该器件用于操作性地将两个连接的所述装置彼此分离使得两个所述装置中的至少一者能够在不影响所述处理线的完整性的情况下、以独立于另一装置的方式、在封闭条件下而操作。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,处理装置和所述传送区段中的至少一者包括限制壁,所述限制壁适于提供受限制的处理容积内的预定的处理条件,所述限制壁适于将所述处理容积与所述处理装置的环境彼此隔离。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,处理装置和所述传送区段形成一体的处理线,该一体的处理线提供产品的无菌的端对端保护和/或产品的端对端密闭。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,所述冷冻干燥器适于在封闭条件下进行独立的操作,该独立的操作包括颗粒冷冻干燥、所述冷冻干燥器的清洁和所述冷冻干燥器的灭菌中的至少一者。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,一体的处理线包括作为另外装置的产品处置装置,所述产品处置装置适于在封闭条件下将产品从所述处理线卸除、进行产品取样和操纵产品中的至少一者。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,所述喷射室包括用于使所述液滴冷冻凝结的至少一个温度受控壁。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,所述冷冻干燥器为真空冷冻干燥器。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,所述处理线的一个或更多个传送区段中的至少一者包括至少一个温度受控壁。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的处理线,其中,整个所述处理线适于进行原地清洁“CiP”和/或原地灭菌“SiP”。

12. 一种用于通过根据前述权利要求中任一项所述的处理线来执行的在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的方法,所述方法包括至少以下方法步骤:

在喷射室中生成液滴并且使所述液滴冷冻凝结以形成颗粒;

经由传送区段在封闭条件下将产品从所述喷射室传送至冷冻干燥器;以及

在所述冷冻干燥器中对作为散货的所述颗粒进行冷冻干燥,所述冷冻干燥器包括用于接收所述颗粒的旋转筒体;

其中,为了在端对端封闭条件下生产所述颗粒,装置和所述传送区段中的每一者在保

持待冷冻干燥的产品无菌和 / 或保持密闭的操作下独立地操作。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中, 传送至所述冷冻干燥器的产品传送与所述喷射室中的液滴生成和冷冻凝结并行地执行。

14. 根据权利要求 12 或 13 中任一项所述的方法, 包括操作性地将喷射室与冷冻干燥器分离以在分离的装置中的一者中执行 CiP 和 / 或 SiP 的步骤。

15. 一种用于制备呈冷冻干燥颗粒形式的包括一种或更多种抗原的疫苗组合物的方法, 包括:

根据权利要求 1 至 14 中所描述的处理线对包括所述一种或更多种抗原的液体散装溶液进行冷冻干燥; 以及

将所获得的冷冻干燥颗粒填充至接收器中。

16. 一种用于制备呈冷冻干燥颗粒形式的包括一种或更多种抗原的含佐剂的疫苗组合物的方法, 包括:

a. 根据权利要求 1 至 14 中所描述的处理线对包括所述佐剂和所述一种或更多种抗原的液体散装溶液进行冷冻干燥, 以及

b. 将所获得的冷冻干燥颗粒填充至接收器中;

或替代性地, 当 a) 中的所述液体散装溶液不包括所述佐剂时,

c. 根据权利要求 1 至 14 中所描述的处理线, 独立地对所述佐剂的散装液体和包括所述一种或更多种抗原的液体散装溶液进行冷冻干燥;

d. 将所述一种或更多种抗原的冷冻干燥颗粒与所述佐剂的冷冻干燥颗粒混合, 以及

e. 将冷冻干燥颗粒的混合物填充至接收器中。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的方法, 其中, 所述处理线的所有步骤均在无菌条件下执行。

18. 根据权利要求 15 至 17 所述的方法, 其中, 所述冷冻干燥颗粒是无菌的。

19. 一种通过根据权利要求 12 至 18 中任一项所述的方法获得的呈冷冻干燥颗粒形式的疫苗组合物。

用于生产冷冻干燥颗粒的处理线

技术领域

[0001] 本发明涉及冷冻干燥,特别地涉及散装地生产经冷冻干燥的丸,其中,用于生产经冷冻干燥的丸的处理线包括至少用于产生液滴、并将所述液滴冷冻凝结以形成丸的喷射室以及用于将所述丸冷冻干燥的冷冻干燥器。

背景技术

[0002] 冷冻干燥也称为冻干法,是一种用于对诸如,例如药品、诸如例如蛋白质、酶、微生物之类的生物材料的高质量的产品以及总体上任何热敏感和/或水解敏感的材料进行干燥的处理。冷冻干燥经由冰晶升华成水蒸气,即经由水含量从固态直接转变成气态来提供对于目标产品的干燥。冷冻干燥通常在真空条件下执行,但通常也在不同的大气压下工作。

[0003] 在制药领域和生物制药学领域中可使用冷冻干燥处理,例如用于干燥药物配方、活性药物成分(“API”)、激素、以肽为基础的激素、单克隆抗体、血浆制品或其衍生物、包括疫苗、治疗剂、其它可注射品的免疫学组合物,以及其它无法在经历的期望的时间段内保持稳定的一般性物质。在经冷冻干燥的产品中,在将产品密封入小瓶中或其它容器之前水和/或其它肽物质被移除。在制药领域和生物制药学领域中,目标产品通常以保持无菌和/或密封的方式包装。经干燥的产品随后在使用或服用之前可通过将其溶解到适当的重组介质(例如,无菌水或其它药品级稀释剂)中来重组。

[0004] 用于冷冻干燥器装置的设计原理是已知的。例如,基于盘的冷冻干燥器包括位于干燥(真空)室内的一个或更多个盘或架。小瓶可被填充以该产品并布置在盘上。带有经填充的小瓶的盘被引入到冷冻干燥器中,并且开始干燥处理。

[0005] 组合喷射冷冻和冷冻干燥的处理系统也是已知的。例如,US3,601,901描述了一种高度一体化装置,该装置包括具有冷冻隔室和干燥隔室的真空室。冷冻隔室包括位于真空室的向上突出的部分的顶部上的喷嘴。经喷射的液体被雾化,并迅速地冻结成数个小的冻结的颗粒,所述颗粒下落至冷冻隔室内,以在运送器组件处停止。运送器逐步地使颗粒前进,以在干燥隔室中进行冷冻干燥。当颗粒抵达运送器的卸料端部处时,其处于经冷冻干燥的形式,并下落入卸料斗中。

[0006] 在另一示例中,W02005/105253描述了用于果汁、药品、保健食品、茶和咖啡的冷冻干燥设备。液体物质被雾化穿过高压喷嘴进入冷冻室中,其中,物质被冷冻至低于其低共熔的温度,由此减小了物质中的液体的相变。冷空气的并流冷冻了所述液滴。经冷冻的液滴然后由冷气流经由真空锁气动地运送入真空干燥室中,并进一步经受其内的能源,以在物质被运送穿过室时辅助液体的升华。

[0007] 许多产品为包括两个或更多的不同试剂的组合物,或为在冷冻干燥之前被混合的组合物。该组合物以预定的比率混合并且然后经冷冻干燥并填充入用于运输的小瓶中。在填充入小瓶之后,对混合物的混合比例进行改变实际上是不可行的。在通常的冷冻干燥规程中,混合、填充和干燥处理因此通常是不能分开的。

[0008] W02009/109550A1公开了用于稳定包含佐剂的疫苗组合物的处理。其被提出用于

在期望的情况下,将抗原的干燥与佐剂的干燥分开,随后在将各个成分组合填充或使用顺序填充之前将这两种成分混合。具体地,生产了包括或者抗原或者佐剂的分开微丸。然后抗原微丸和佐剂微丸在填充入小瓶之前被混合,或被直接地填充以具体地在混合或填充的时刻实现期望的混合比。该方法被描述为还提供了在组合物的整体稳定性方面的改进,由于配方可对于每个成分独立地优化。分开的固体状态被描述为避免了在存储过程中,甚至在较高温度下不同的成分之间的相互作用。

[0009] 制药领域和生物制药领域中的产品通常必须在封闭条件下制造,即,其必须在无菌条件下和/或在密封下制造。适于在无菌条件下生产的处理线必须设计成使得无污染物能够进入产品中。类似地,适用于在密封条件下生产的处理线必须适应成使得无论其产品、其元件还是辅助材料均不能离开处理线和进入到环境中。

[0010] 用于建造适用于在封闭条件下生产的处理线的两种途径是已知的。第一种途径包括将整个处理线或其部件/装置放置到至少一个隔离器中,后者为将其内部与环境彼此隔离并在其内部维持限定的条件的装置。该第二种途径包括开发提供灭菌和/或密封的一体的处理系统,这通常通过在一个壳体中对一种特定地适应并高度地集成以执行所有期望的处理功能的装置进行集成来实现。

[0011] 作为第一途径的示例,W02006/008006A1 描述了用于对丸状的产品进行灭菌冷冻、冷冻干燥、储存、和化验的处理。该处理包括将产品的液滴进行冷冻以形成丸、对丸进行冷冻干燥,然后对产品进行分析并将产品装入容器中。更特别地,经冷冻的丸在冷冻的漏斗中形成,并然后其被引导入干燥室中,其中,所述丸在多个丸承载表面上被冷冻干燥。在冷冻干燥之后,丸被卸载入存储容器中。造丸和冷冻干燥的处理在实施于隔离器内部的无菌区域中执行。经填充的储存容器传送入储存化验中。为了最终填充,储存容器被传递入包含填充线的另一无菌隔离器区域中,其中,容器的内含物被传送入小瓶、这些小瓶在填充之后被密封并最终从隔离的填充线中卸载。

[0012] 将处理线放入箱中,即放入一个或更多个隔离器中,似乎为用于确保无菌生产的直接的途径。但是,这些系统及其操作随着处理规模的增大以及相应的隔离器尺寸的增大而变得越来越复杂且昂贵。这些系统的清洁和灭菌不仅需要处理线在每次生产运行之后被清洁和灭菌,并且也需要隔离器在每次生产运行之后被清洁和灭菌。在需要两个或多于两个隔离器的情况下,产生经隔离的区域之间的界面,其要求用于保护产品无菌的额外的努力。在某一点上,处理装置和/或隔离器不能再由标准的装置来实现,并必须进行特定的开发,这进一步增大了复杂性和成本。

[0013] 提供用于在封闭条件下生产的处理线的第二途径的示例,即,提供特定的适应性和高度一体化系统通过以上提及到的 US3,601,901 给出。根据该“901”专利,冷冻隔室和干燥隔室形成在单个的真空室内。这种途径通常排除了使用标准的装置,即,处理设备自身很昂贵。另外,由于通常各种处理功能的高度一体化的实施,整个系统处于一个特定的模式下,例如,处于生产运行模式下,或处于诸如清洁或灭菌之类的维护模式下,这限制了处理线的灵活性。

发明内容

[0014] 鉴于以上所述,本发明潜在的一个目的为提供一种处理线,和对应的用于生产包

括在封闭条件下生产的颗粒的冷冻干燥颗粒的方法。本发明的另一目的为提供与目前可利用的处理线相比更具成本效益的处理线。本发明的另一目的为提供一种能够灵活地适应的处理线,使得,例如,生产时间更短,处理线的总体操作更有效率,和/或系统可更灵活地构造以顺序地和/或并行地进行生产、维护、清洁和灭菌等操作。

[0015] 根据本发明的一个实施方式,一个或更多个以上目的由用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线来实现,其中,该处理线包括至少以下分开的装置 1) 用于液滴生成和液滴冷冻凝结以形成颗粒的喷射室;以及 2) 用于冷冻干燥所述颗粒的散装冷冻干燥器。设置有传送区段以将产品从喷射室传送至冷冻干燥器。为了在端对端封闭条件下生产颗粒,装置和传送区段中的每一者均单独地适用于保持待被冷冻干燥的产品的无菌和/或密闭的操作。

[0016] 颗粒可包括例如,丸和/或细粒。术语“丸”如在本文中所使用的,可理解为优选地指具有倾向于大致球形/圆形的颗粒。然而,本发明同样适用于其它颗粒或微型颗粒(即,微米范围内的颗粒)诸如,例如,不规则形式的细粒或微型细粒(其中,后者的至少其主要尺寸在微米范围内)。具有微米范围内的尺寸的丸被称为微丸。根据一个示例,处理线可设置用于基本上或主要地圆形的经冷冻干燥的微丸的生产,所述微丸具有选自约 200 微米至约 800 微米(μm)的范围内的平均值的直径,可选地、优选地约所选值的约 $\pm 50 \mu\text{m}$ 的细长颗粒尺寸分布。

[0017] 术语“散货/散装”可广义地理解为指相互接触的系统或多个颗粒,即,该系统包括多个颗粒、微粒、丸和/或微丸。例如,术语“散货”可指组成产品流的至少一部分的宽松数量的丸,诸如,在处理装置或处理线中待处理的一批产品,其中,该散装为松散的意义在于其未被填充入处理装置或处理线内的小瓶、容器或其它用于承载或运送颗粒/丸的接收器中。与名词或形容词“散装”的用途相类似。

[0018] 如在本文中所引用的该散装一般指颗粒的数量(丸,等)超过(二级的、或最终的)包装的,或欲用于单个患者的数量。相反,散装的数量可涉及主要包装,例如,生产运行可包括生产足以填充一个或更多个中间散装容器(IBC)的散装的生产。

[0019] 适于使用本发明的设备和方法被喷射和/或形成颗粒的可流动材料包括液体和/或浆料,其例如,具有小于约 $300\text{mP}\cdot\text{s}$ 的粘度($\text{millipascal}\cdot\text{second}$)。如在本文中所使用的,术语“可流动材料”与术语“液体”在出于描述进入设想用于喷射/造丸和/或冷冻干燥的各个处理线的材料的目的是可互换的。

[0020] 在材料可流动并且可被雾化和/或形成颗粒的情况下,任何材料可适用于与根据本发明的技术一起使用。另外,该材料必须是可凝结的和/或可冻结的。

[0021] 术语“无菌”(“无菌条件”)和“密闭/密封”(“密闭/封闭条件”)被理解为根据对于具体的情况的可适用的管理要求所要求。例如,“无菌”和/或“密闭”可被理解为根据 GMP (“药品生产质量管理规范”)的要求。

[0022] “装置”在本文中被理解为装备的一个单元或执行特定的处理步骤的部件,例如喷射室或喷射冷冻器执行液滴生成并将液滴冷冻凝结以形成颗粒,冷冻干燥器执行冷冻干燥冻结的颗粒等的处理步骤。

[0023] 本文中需进一步理解的是,用于在端对端封闭条件下生产颗粒的处理线必须地必须包括将液体在无菌的和/或密封的条件下进给至处理线的器件,以及另外必须包括一个

或更多个用于在无菌条件和 / 或密封条件下卸除冷冻干燥颗粒的器件。

[0024] 在一个实施方式中,一个或更多个传送区段与两个或更多个装置永久地互连,以形成用于在端对端封闭条件下生产颗粒的一体的处理线。通常,可将用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线的多种装置设置为通过一个或更多个传送区段彼此(例如,永久地连接)连接的独立的装置。单独的传送区段可提供两个或更多个装置之间的例如通过机械地、刚性地和 / 或固定地连接或将各个装置彼此接合的永久地连接。传送区段可为单壁的或双壁的,其中,在为后者的情况下,外壁可提供处理装置的永久地互连并且可例如在由外壁限制的处理容积中描绘限定的处理条件,而内壁可与处理装置永久地互连或不连接。例如,内壁可形成位于处理容积内部的管,该管仅在产品传送的情况下连接在所述装置之间。

[0025] 在优选的实施方式中,诸如喷射室和冷冻干燥器之类的处理装置中的每个分别适用于封闭操作。例如,喷射室可单独地适用于灭菌操作,独立于其,冷冻干燥器可单独地适用于灭菌操作。类似地,在该处理线中包括的任何另外的装置也能够单独地适用于或被优化以进行封闭条件下的操作。就装置而言,一个或更多个传送区段中的每个也能够单独地适用于封闭条件下的操作,这暗示着每个传送区段能够适用于沿着产品传送穿过传送区段以及在从装置进入传送区段以及从传送区段至另一装置的过渡处保持无菌或保护无菌,和 / 或封闭。

[0026] 传送区段可包括用于操作性地将两个连接的装置彼此分离,使得所述两个装置中的至少一个装置在封闭条件下可独立于另一装置操作而不影响处理线的一体性的器件。

[0027] 用于操作性地分离所述两个连接的装置的器件可包括阀、例如,真空密封阀、真空锁,和 / 或能够使部件彼此密封地分离的部件。例如,操作性的分离可暗示在所述分离的装置之间建立有例如无菌和 / 或密封的封闭条件。处理线的一体性应当独立于操作性的分离来维持,即,所述装置之间的经由传送区段的永久性连接不受影响。

[0028] 根据本发明的各种实施方式,至少处理装置中的一个和传送区段中的一个可包括适用于在受限制的处理容积内提供预定的处理条件(即,物理的或热动力学的条件,诸如空气、压力、湿度等)的限制壁 / 界限壁 / 包封壁,其中,限制壁适用于将处理容积与处理装置的环境彼此隔离。不论是否限制壁包括诸如管或限制在处理容积内的类似“内壁”的另外的结构,限制壁必须同时满足两种功能,即,除了维持处理容积内的期望的处理条件之外,该壁必须同时采用常规隔离器的功能。根据本发明的这些实施方式的处理线因而无需另外的隔离器。常规的隔离器通常不适用于在根据本发明的处理装置中使用。在某些实施方式中,至少隔离器的壁是适用的,使得其能够同时确保内部的期望的处理条件,由此将隔离器的内部限定为“处理容积”。类似地,常规的标准装置将不适合用作根据本发明的处理装置:其限定在处理容积内部中的壁至少必须被适应为使得其能够同时地确保处理容积的隔离以及处理容积与处理装置的环境的彼此分离。

[0029] 在一个实施方式中,根据本发明的传送区段可包括限制壁,该限制壁将处理装置永久地或非永久地互连以能够进行封闭操作(即,该连接可至少在包括连接的装置之间的产品传送的处理阶段期间位于适当的位置处)。限制壁可将诸如处理容积(该处理容积可例如为无菌的)之类的内部容积与诸如处理线的环境之类的外部容积相互隔离,传送区段为处理线的一部分(该传送区段可不是以及无需是无菌的)。在这方面,限制壁同时能够在处

理容积内维持期望的处理条件。术语“处理条件”意指处理容积中的温度、压力、湿度等,其中,处理控制可包括控制或驱动根据期望的处理制度的处理容积内部的这种处理条件,例如,根据期望的温度分布和 / 或压力分布的时间顺序。尽管“封闭条件”(无菌条件和 / 或密封条件)也受到处理控制,这些条件在本文中在许多情况下清楚地与上文指示的其它处理条件分开地讨论。

[0030] 在另一些实施方式中,传送区段可包括在处理容积内延伸的诸如用于实现产品传送的管之类的运送机构。在一个这种实施方式中,传送区段具有“双壁”构型,其中,外壁实施限制壁并且内壁实施管。这种双壁传送区段与包括在常规隔离器中的管的不同之处在于限制壁适用于使得在处理容积中能够实现期望的处理条件。在永久地连接的情况下,限制壁能够与处理装置永久地互连,而内壁(管等)可永久地或非永久地处于适当位置。例如,管可延伸入连接的冷冻干燥器中,例如其筒体;一旦冷冻干燥器 / 管的加载完成管即可从冷冻干燥器 / 管抽回。不考虑这种构型,封闭的操作条件可通过外(限制)壁来维持。

[0031] 处理装置或传送区段的限制壁可适于用作常规的隔离器,并且为了另外同时提供根据本发明的处理容积,限制壁必须遵循多个处理条件,包括但不限于提供并维持期望的温度制度,和 / 或压力制度等。例如,根据诸如 GMP 要求之类的规定,可使用传感器系统以确定无菌条件和 / 或密封条件就位 / 被维持。作为另一示例,为了有效地清洁和 / 或灭菌(例如,原地“CIP”和 / 或原地“SiP”),会存在设计处理装置 / 传送区段的限制壁的需要以尽可能地避免易于沾染 / 污染并很难清洁 / 灭菌的邻接区域。在另一示例中,可存在对处理装置 / 传送区段具体地适于诸如在以上讨论的具体的示例的传送区段中提到的“内壁”或管之类的内部的元件的高效的清洁和 / 或灭菌的要求。所有这些特征在常规隔离器中均未遇见过。

[0032] 处理装置,包括喷射室,冷冻干燥器和可选地另一些装置,以及一个或更多个连接所述装置的传送区段可形成提供产品的无菌的端对端保护的一体的处理线。另外,或替代性地,处理装置和传送区段可形成提供产品的端对端密封的一体的处理线。

[0033] 喷射室的实施方式和包括适用于从液体生成液滴,并使所述液滴冷冻凝结以形成颗粒的任何装置,其中,所述颗粒优选地具有窄的尺寸分布。示例性液滴生成器包括,但不限于超声喷嘴、高频喷嘴、旋转喷嘴、双部件(双)喷嘴、液压喷嘴、多喷嘴系统等。可通过重力使液滴在室、塔或隧道中下落来实现冷冻。示例性喷射室包括,但不限于,诸如造粒室或造粒塔之类的造粒装置、诸如雾化室之类的雾化装置、喷雾 / 雾化和冷冻装备等。

[0034] 根据本发明的一个实施方式,喷射室适用于将产品与任何冷却回路分开。产品可保持为与任何主要的循环冷却 / 冷冻介质或包括气态介质或液态介质的流体分离。根据本实施方式的一个变型,喷射室的内容积包括非循环可选的灭菌介质,诸如氮或氮 / 空气混合物以及作为用于冷冻液滴的唯一冷却部件的温度受控制的,即冷却的内壁,使得能够避免反向冷却流或并流冷却流。

[0035] 根据本发明的一个实施方式,冷冻干燥器可适用于在封闭条件下独立地操作(即,独立于或不同于其它处理装置的操作或非操作的操作),其中,该分开的操作包括颗粒冷冻干燥、冷冻干燥器的清洁、和冷冻干燥器的灭菌中的至少一种。

[0036] 在处理线的一个实施方式中,冷冻干燥器可适用于在封闭条件下直接将产品卸除至最终的接收器中。接收器可包括,例如,诸如中间散装容器(“IBC”)之类的容器,该中间

散装容器(“IBC”)用于暂时地囤积或储存产品以便随后以最终配方混合、填充入最终的接收器中,以进一步处理或该接收器可包括诸如用于最终填充的小瓶之类的最终接收器,和/或接收器可包括用于采样的样品容器。产品的其它随后的配置也是可能的,和/或接收器也可包括另一存储部件。根据该实施方式的一个变形,冷冻干燥器可适用于在产品的无菌保护的条件下将产品直接卸除至最终的接收器中。冷冻干燥器可包括在产品的无菌保护条件和/或密封条件下允许接收器对接/入坞以及不对接的对接结构。

[0037] 一体的处理线可包括除了喷射室和冷冻干燥器之外的另外的装置,诸如,适用于在封闭条件下将产品从处理线卸除、对产品取样、和/或操纵产品中的至少一种功能的产品处理装置。除了用于永久地连接喷射室和冷冻干燥器的传送区段(通常,一个或更多个传送区段)之外,可设置用于将产品从冷冻干燥器传送至产品处理装置的另一传送区段(通常,一个或更多个传送区段),其中,为了在端对端封闭条件下生产颗粒,该另一传送区段和产品处理装置分别适用于封闭操作。该另一传送区段可将冷冻干燥器永久地连接至产品处理装置,使得产品处理装置能够形成用于在端对端封闭条件下生产颗粒的一体的处理线的一部分。

[0038] 在一些实施方式中,喷射室适用于将产品流与用于使产品冷冻凝结的任何冷却回路分开。附加地或替代性地,喷射室可包括至少一个用于使液滴冷冻凝结的温度受控的壁。喷射室可选地可为双壁喷射室。

[0039] 冷冻干燥器可为真空冷冻干燥器,即,其可适于在真空下操作。附加地,或替代性地,冷冻干燥器可包括用于接收颗粒的旋转筒体。

[0040] 一体的处理线的一个或更多个传送区段中的至少一个可永久地机械地安装至与其连接的装置。至少处理线的一个或更多个传送区段中的至少一个可适用于包括重力传送产品的产品流。然而,本发明不限于仅通过重力作用将产品传送穿过处理线。实际上,在某些实施方式中,处理装置和特别是传送区段被构造成利用一个或更多个运送器部件、螺旋输送机部件等提供产品穿过处理线的机械传送。

[0041] 处理线的一个或更多个传送区段可包括至少一个温度受控的壁。一体的处理线的一个或更多个传送区段中的至少一个传送区段可包括双壁。附加地或替代性地,处理线的一个或更多个传送区段中的至少一个传送区段可包括至少一个冷却的管。在冷冻干燥器包括旋转筒体的情况下,连接喷射室和冷冻干燥器的传送区段可突入旋转筒体中。例如,传送区段的传送管可突入筒体中,其中,包括在传送区段中的(传送)管通常被理解为适用于运送产品或实现产品流的元件,即在处理装置之间例如从一个处理装置至另一处理装置传送产品。

[0042] 处理线可包括处理控制部件,该处理控制部件适用于控制处理线的操作性的分离并随后独立操作的至少两个处理装置中的一个。在这些实施方式中的某些中,处理控制部件包括以下中的一个或更多个:控制诸如阀或类似密封元件之类的设置在传送区段处的用于分离装置的分离元件的模块,用于确定是否封闭条件(例如,无菌的或密封的条件)建立在由装置中的至少一个提供的至少一个处理容积中,以及用于选择性地控制与一个分开的处理装置相关的处理控制装备的模块。

[0043] 在特定的实施方式中,整个的一体的处理线(或者其部分)可适用于 CiP 和/或 SiP。用于引入清洁介质和/或灭菌介质的入口点包括但不限于使用喷嘴、蒸汽入口点等,

所述入口点可设置成穿过装置和 / 或处理线的一个或更多个传送区段。例如,可设置蒸汽入口点以用于基于蒸汽的 SiP。在这些实施方式的一些中,所有的或一些入口点连接至一个清洁和 / 或灭菌介质贮存器 / 生成器。例如,在一个变形中,所有的蒸汽入口点以任何组合连接至一个或更多个蒸汽生成器,例如,可为处理线设置确切的一个蒸汽生成器。在例如应需要机械擦洗的情况下,这可例如通过提供诸如机器人手臂之类的对应的适用的机器人而包括在 CiP 概念内。

[0044] 根据本发明的另一方面,提出了一种用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线,该处理线通过以上描绘的处理线执行。该方法包括至少以下步骤:在喷射室中生成液滴并使液滴冷冻凝结以形成颗粒,经由传送区段在封闭条件下将颗粒从喷射室传送至冷冻干燥器,并在冷冻干燥器中将颗粒以散装冷冻干燥。为了在端对端封闭条件下生产颗粒,每个装置和传送区段适于进行保持待冷冻干燥的产品的无菌和 / 或密闭的操作。产品传送至冷冻干燥器能够可选地与喷射室中的液滴生成和冷冻凝结并行地执行。

[0045] 处理可包括在喷射室中完成一批次的生产并将产品运送至冷冻干燥器之后将喷射室与冷冻干燥器操作地分离的另外的步骤。附加地或替代性地,方法可包括操作性地分离喷射室与冷冻干燥器的步骤以在分开的装置的一个中执行 CiP 和 / 或 SiP。操作性地分离喷射室与冷冻干燥器的步骤可包括在连接两个装置的传送区段中(通常,一个或更多个传送区段)控制真空密封的阀。

[0046] 本发明的优点

[0047] 本发明的各种实施方式提供了本文中所讨论的一个或更多个优点。例如,本发明提供了用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线。使得能够进行无菌和 / 或封闭的产品处理,同时避免将整个处理线放入分离器或隔离器中的必要性。换言之,适于例如用于在无菌的条件下的操作的根据本发明的处理线可在非无菌的环境下操作。因此可避免与使用隔离器相关的成本和复杂性,而仍能够符合无菌和 / 或密封要求,例如 GMP 要求。例如,存在以规则的时间间隔(例如,每小时或每几小时)进行检测是否隔离器内部仍维持无菌条件的分析的需要。通过规避这种昂贵的要求,生产成本能够相当地降低。

[0048] 根据本发明的一个实施方式,处理线的处理装置中的每个——诸如喷射室、冷冻干燥器以及将装置连接以在封闭条件下实现装置之间的产品流的任何传送区段分别适用于封闭操作。每个装置 / 传送区段能够单独地适用及优化,以实现封闭操作条件中的保护和 / 或维护。

[0049] 根据本发明的多个实施方式,在一体的处理线中,产品流无接口的端对端行进,例如从液体进入至被造粒入处理线中以将颗粒排出处处理线。“无接口”在该方面,应当被理解为描述产品的无中断的连续的流,诸如例如,将产品卸载入一个或更多个中间接收器中,将其传送、以及将产品从接收器重新加载,根据容纳在两个或更多个隔离器内的产品线所要求的。

[0050] 本发明的实施方式避免了在高度一体化概念中,所有处理功能在一个装置内实施的若干缺点。本发明允许灵活的处理线操作。传送区段适用于将一个或更多个装置操作上分离,由此使得能够进行每个相应的装置的操作模式的独立控制。例如,在一个装置操作用于颗粒生产的同时,另一装置操作用于维持,例如,清洗、清洁或灭菌。操作上分离的可能性提供了相关处理和 / 或产品参数的处理过程中控制。

[0051] 附加地或替代性地,根据本发明的处理线的实施方式能够完整地操作或分段地(低至装置水平)、连续地、半连续地或以批次模式操作。例如,(准)连续的喷完处理可使产品连续地流入冷冻干燥器中,这又被设定为对接收到的产品执行以批次模式操作的干燥。由于不同的装置的操作是可分离的,因而处理线的控制也优选地对应地灵活。按照以上示例,冷冻干燥器可与造粒处理的操作并行地执行,或仅在造粒处理完成之后开始操作。通常,根据本发明“端对端封闭条件”被设置为独立于为处理线或其部件构造的各个模式。换言之,“端对端”的无菌保护和/或处理密封被设置为独立于是否产品贯穿处理线以连续、半连续或批次模式的任何组合来操作。

[0052] 根据本发明的处理线的某些优选的实施方式允许不同操作装置的进一步脱离。例如,连接喷射室和冷冻干燥器的传送区段可包括至少一个暂时存储部件。从喷射室流动的连续的产品于是可在暂时存储器中终止。暂时存储器朝向冷冻干燥器开放,以允许暂时地收集和储存在存储器中的产品仅在一批前一批次已从冷冻干燥器卸载或另外,冷冻干燥器已准备好处理收集和储存在暂时存储器中的产品时朝向冷冻干燥器传送。这种暂时储存因而也允许控制(限制/包封、限制等)一批次的大小。

[0053] 尽管能够在封闭条件下(可选地端对端)操作,分开的处理装置能够例如对于效率、坚固性、可靠性、物理处理或产品参数等独立地优化。单独的处理步骤可独立地优化。例如,冷冻干燥处理可通过利用旋转筒体冷冻干燥器而被优化,以实现与包括基于盘的冷冻干燥的变型的高度一体化单个装置处理“线”相比非常快的干燥处理。散装冷冻干燥器的使用避免了使用特定小瓶、器皿或其它类型的容器的必要性。在许多常规的冷冻干燥器中,需要特定的适应的容器(小瓶等)用于特别的冷冻干燥器,例如,可需要用于使水蒸汽通过的特定的塞子。本发明的实施方式无需这种特定的配合。

[0054] 本发明允许处理线被容易地适用于不同的应用。独立的处理装置(可适用于在封闭条件下的生产)以及可根据本发明来使用。在某些实施方式中,所述装置可与传送区段永久地互连。这允许用于无菌和/或封闭的散装(例如,微丸)产品的处理线的更具成本效益的设计。能够提供处理装置的“构造套件”,包括,例如,喷射室和冷冻干燥器装置,其之前通常适用于在封闭条件下操作,以及将那些装置根据需要组合以用于任何特定的应用。

[0055] 与例如教导了通过门,产品必须在料箱中或容器中从一个隔离器运输至下一隔离器的 W02006/008006A1 相比,本发明优选地提供了用于产品流的具有端对端气密地封闭条件的具体的处理线,使得装置之间的接口无需料箱或容器中的产品的中间运输,但传送区段可操作成或者不干涉端对端的产品流,或者在不影响处理线的整体性的情况下将所述装置分开。

[0056] 在特定的实施方式中,一旦期望的装置被组装并与一个或更多个传送区段永久地互连,则不存在妨碍处理线的机械的和/或构建上的整体性。例如,封闭的处理线的装置和传送区段可容易地适于原地自动清洗、清洁和/或灭菌(WiP、CiP和/或SiP),由此避免了会包括拆卸处理线的两个或更多个零件的手动清洁的必要性。

[0057] 根据本发明的处理线使得能够以散装进行冷冻干燥颗粒的有效生产。在一个实施方式中,在处理线的开始处引入液体,在处理线的终止处收集无菌的经干燥的颗粒。这使得能够以散装生产无菌的、冻干的一致标准的(微)颗粒,其中,所产生的产品可以是自由流动的、无尘的以及同质的。所产生的产品因此具有良好的操作属性,并能够与其它的可能

在液体形式下不相容的或仅稳定短的时间段并因此不适合于常规的冷冻干燥技术的成分相组合。

[0058] 由于散装的费时的制造可先于 API 的填充和 / 或特定给药执行, 本发明因此允许剂形的最终填充与之前干燥过程的分离并因此允许按需填充和 / 或按需配量性能。能够降低成本以及更容易地满足特定的需要。例如, 在特定的实施方式中, 由于不同的最终规格无需附加的液体填充和随后的干燥步骤, 因而易于实现不同的填充水平。

[0059] 根据各种实施方式, 适用于无菌处理的处理线无需产品与冷却媒体的直接接触(例如, 液体或气体氮)。例如, 喷射室可适用于将产品流与主要冷却回路分开。因此, 无需无菌的冷却媒体。能够在不使用硅油的情况下操作某些处理线。

[0060] 本发明适用于用于生产许多适于冷冻干燥的配方 / 成分的产品的处理线。这可包括, 例如, 通常地任何水解敏感性材料。适当的液体配方包括但不限于免疫学成分, 包括疫苗、治疗学的、抗体的(例如, 单克隆的)、抗体部分和片段、其它基于蛋白质的 API (例如, 基于 DNA 的 API, 以及细胞 / 组织物质)、用于口服固体剂形的 API (例如, 具有低的溶解度 / 生物利用度), 快速分散或快速溶解口服固体剂形(例如, ODT, 口服可分散片剂), 以及棒填充的外观等。

附图说明

[0061] 从附图中示出的特定实施方式的以下描述本发明的另外的方面和优点将变得明显, 在附图中:

[0062] 图 1 为根据本发明的处理线中产品流的一个实施方式的示意性图示;

[0063] 图 2a 为根据本发明的处理线的构型 / 配置模式的第一实施方式的示意性图示;

[0064] 图 2b 为根据本发明的处理线的构型模式的第二实施方式的示意性图示;

[0065] 图 2c 为根据本发明的处理线的构型模式的第三实施方式的示意性图示;

[0066] 图 3 为根据本发明的处理线的实施方式的示意性图示;

[0067] 图 4 为图 3 的造粒塔的放大的截切部分;

[0068] 图 5 根据本发明的传送区段的实施方式;

[0069] 图 6 为根据本发明的卸料站的实施方式;

[0070] 图 7a 为示出根据本发明的处理线的操作的第一实施方式的流程简图; 以及

[0071] 图 7b 为示出根据本发明的处理线的操作的第二实施方式的流程简图。

具体实施方式

[0072] 图 1 示意性地示出用于在封闭条件 104 下穿过处理线 102 以生产经冷冻干燥的丸的产品流 100。液体进给区段(LF)将液体进给至造粒室 / 塔(PT), 在造粒室 / 塔处液体经历液滴生成并冷冻凝结。所形成的冷冻丸然后经由第一传送区段(1TS)传送至冷冻干燥器(FD), 在该冷冻干燥器(FD)中, 冷冻的液滴被冻干。在冻干之后, 产生的丸经由第二传送区段(2TS)传送至卸料站(DS), 该卸料站(DS)提供了在封闭条件下填充入最终的接收器 106 中, 所述接收器 106 然后从处理线被移除。

[0073] 封盖 104 意在指示从进入处理线 102 至离开处理线 102 的产品流 100 是在封闭条件下进行的, 即产品被保持处于无菌和 / 或密封(密闭)下。在优选的实施方式中, 处理线

在不使用隔离器 / 隔绝器的情况下提供了封闭条件(隔离器的作用如由虚线 108 所指示, 其将线 100 与环境 110 分开 / 分隔)。取而代之, 封盖 104 将产品流 100 与环境 110 分开, 其中, 封盖 104 (封闭条件) 对于处理线 102 的每个装置和每个传送区段单独地执行 / 各自地提供。另外, 无菌和 / 或密封的端对端 / 首尾相接保护的在不将整个处理放置在一个单一的装置内的情况下实现。相反, 根据本发明的处理线 100 包括分开的处理装置(例如, 一个或更多个 PT、FD、DS 等), 这些分开的处理装置由一个或更多个传送区段(例如 1TS、2TS 等)如图 1 中所示地连接, 以形成使得能够产生无接口 / 无界面的端对端(或起始对端部)的产品流 100 的一体的处理线 102。

[0074] 图 2a 示意性地示出了用于在封闭条件下生产经冷冻干燥的丸(微丸)的处理线 200 的构型。简短地, 产品如由箭头 202 所指示地流动, 并且优选地通过相应地在无菌条件 / 密封下操作包括 LF、PT、FD 和传送区段 1TS 在内的每个分开的装置而保持无菌和 / 或被容纳(密闭), 这些分开的装置由围绕物 / 封闭体 / 包封体 204、206、208 和 210 指示。卸料站 DS, 尽管当前未处于操作状态下, 也适用于 / 适于保护无菌 / 提供封闭(密闭)214。在处理线 200 的示例性构型中, 如图 2a 中所示, 第一传送区段(1TS)构造在敞开的位置中, 以便不限制或干预产品流 202, 而同时第二传送区段(2TS)构造成密封地分离冷冻干燥器(FD)和卸料站(DS), 即, 2TS 操作成密封 FD, 并在该方面提供封闭条件 212。每个装置, 例如, PT、FD 等和传送区段, 例如, 1TS 和 2TS 被分别地适应和优化以在封闭条件下操作, 其中, “操作”指的是包括但不限于生产经冷冻干燥的丸或维护模式(例如, 处理装置或传送区段的灭菌自然也需要装置 / 区段适用于维护无菌 / 密封)的至少一种模式的操作。

[0075] 诸如(多个)PT 或(多个)FD 之类的处理装置如何能够对于在其内处理的产品保护无菌 / 提供密封的细节取决于具体的应用。例如, 在一个实施方式中, 通过对相关的处理装置和传送区段进行灭菌, 保护了 / 维持了产品的无菌。需注意的是, 限制在气密地封闭的壁内的处理容积在灭菌处理之后在给定的时间段内在诸如, 但不限于与环境 215 相比在略微超过(正)压力下处理产品之类的特定的操作条件下被认为是无菌的。密封可被认为可通过在与环境 215 相比的略低的压力下处理产品来实现。这些和其它适当的处理条件对技术人员而言是已知的。

[0076] 作为一般说明, 诸如 1TS 和 2TS 之类的在图 2a 中描绘的传送区段被设计成确保穿过其的产品流在封闭条件下完成; 这包括下述方面, 即对于产品进入传送区段和从传送区段出来的过渡同样也需要确保 / 维持封闭条件; 换句话说, 将传送区段附接或安装至用于实现产品传送的装置必须保持期望的封闭条件。

[0077] 图 2b 以不同的操作构型 240 示出了图 2a 的处理线 200, 该操作构型 240 能够可控制地在图 2a 中描绘的构型之后以时间顺序达成 / 实现。两个传送区段 1TS 和 2TS 均被切换以操作性地将对应的互连的处理装置彼此分离。液体进给区段(LF) 204 和造粒塔(PT) 206 因此形成封闭的子系统, 该封闭的子系统在无菌和 / 或密封的条件下与(1)环境 215 分开 / 分离; 并且与(2)处理线 200 的那些通过 1TS208 分开的部分分开。

[0078] 类似地, FD210 形成另一封闭的子系统, 该另一封闭的子系统与(1)环境 215 分开, 并与(2)通过 1TS208 和 2TS212 分开的其它相邻的处理装置分开。假定处理线 200 的处理装置被优化为符合清洁和 / 或灭菌 CiP/SiP 规程。对应地, 设置有 CiP/SiP 系统 216, 该 CiP/SiP 系统 216 包括用于将清洁 / 灭菌介质提供至每个处理装置的成系统的管道。该管

路系统在图 2a 中通过虚线来指示。图 2b 中系统 216 的实线意在指示在图 2b 中的处理线 200 的操作构型中,PT206 经受 CiP/SiP 处理。同时,如由封闭的箭头 218 所示,冷冻干燥器 FD 处理一批次的材料(散装产品)。经冷冻干燥的丸从 FD 至 DS 的卸除可断续地发生,这即为传送区段 2TS 在图 2a 中冷冻干燥器 FD 的干燥操作期间也被封闭的原因。

[0079] 如在图中示意性地示出的,封闭体 204 至 214 提供了完全封闭的包围处理线 200 的“外封套”222。传送区段 208 和 212 互连处理装置,同时维持用于将产品传送穿过处理线 200 的封闭条件。封套 222 从图 2a 至图 2b 未改变,即,封套 222 被维持为独立于任何具体的处理线构型,诸如构型 220 或 240,并且以此方式实施图 1 中的由封闭体 104 所表示的目标。处理线 200 设计成使得由传送区段 208 和 212 所实施的互连从下述意义上来讲是永久的,即,将一个或多个传送区段从连接至其的一个或多个毗连的处理装置断开连接(例如,拆卸或移除)对于任何处理线构型和操作而言都是不需要的。因此,在一些实施方式中,一个或多个传送区段的至处理装置的一个或多个连接对于处理线的预期寿命而言可意在为永久性的。例如,永久的连接可包括永久的机械固定/安装,例如通过焊接连接,铆接连接以及还有螺栓连接、工业粘合剂等。例如,如由图 2a 和图 2b 中的 CiP/SiP 系统 216 所表示的,处理装置或传送区段的清洁和/或灭菌可无需任何机械的或手动的干预,因为其贯穿处理线或部分地(例如,装置)在原地自动地执行。与传送区段相关联设置的阀(或类似的分离器件)的自动控制(优选地通过远程对其访问)在无机械和/或手动干预的情况下也有助于用于不同操作构型的处理线 200 的可构造性。

[0080] 另外需要注意的是,在图 2a、2b 和 2c 中描绘的处理线 200 的封闭的封套 222 源自处理线 200 的各自适用于封闭的操作的每个处理装置(例如,LF204、PT206、FD210 和 DS214)和传送区段(例如,1TS208 和 2TS212),其中,一个或多个设备/区段可出于灭菌和/或封闭条件/操作的目的被单独地优化。因此,无需使用一个或多个的隔离器,如通常在用于结合诸如 PT206、FD210 和 DS214 之类的操作装置提供无菌和/或密封的常规途径/方式中所需的。本文中所描述的单独优化提供了与常规的基于隔离器的系统相比的用于保护无菌和/或提供密封的更具成本效益的解决方式。同时,根据本发明,诸如 PT、ED、和 DS 之类的处理装置被设置为机械地分离的处理装置,并能够因此彼此独立地操作。与诸如特定地设计并且高度一体化的单个装置之类的常规途径相比,因所述单个装置对于新的处理要求必须重新设计,因而本发明的这些和其它实施方式允许更大的成本效益。

[0081] 图 2c 示出了处理线 200 的另一操作构型 260。液体进给区段(LF) 204 和造粒塔(PT) 206 操作以生产例如微丸之类的冷冻的产品,所述冷冻的产品经由重力传送入传送区段(1TS) 208 中。然而,与图 2a 中的构型 220 相反,传送区段 1TS 接收产品,但不将产品运送至冷冻干燥器 FD。代替之,1TS208 切换成操作性地将 PT206 与 FD210 彼此分离。传送区段(1TS)208 可配备有用于接收来自 PT206 的冷冻的丸的中间存储部件(图 5 中示出了中间存储部件的详细示例)。这样,造粒塔(PT) 206 的产品可间歇地存储在传送区段 1TS208 中。

[0082] 图 2c 中示出的构型示出了完成一批产品(例如,微丸)的冷冻干燥的冷冻干燥器(FD) 210。第二传送区段(2TS) 212 已经打开并因此使来自冷冻干燥器(FD) 210 的经冷冻干燥的产品传送 264 入卸料站(DS)214 中以卸除。应当理解的是,在优选的实施方式中,在造粒塔(PT) 206 (示出为产品流 262)中和在冷冻干燥器(FD) 210 中的独立/分开生产

循环分别对于每个在其内处置的不同的产品而言,各自在相应的封闭条件下进行。由于传送区段 1TS 适用于操作性地将造粒塔(PT) 206 与冷冻干燥器(FD) 210 彼此分离,因而在这两个处理装置中可处理不同的产品。在将冷冻的丸从传送区段(1TS) 208 的中间存储传送之前,冷冻干燥器(FD) 210 可优选地被清洁和 / 或灭菌(例如,经由 CiP/SiP)。

[0083] 通常,如在图 2a 至图 2c 中多样地描绘的处理线 200 示出了用于在端对端封闭条件下生产经冷冻干燥的产品(例如,微丸)的一体化的处理线的实施方式,其中,所述各种处理装置彼此永久地连接,并且其中,可在处理线的一个终点处向系统中进给入液体,并且可在处理线的另一终点处收集经冷冻干燥的产品。如果该可流动的材料(例如,液体和 / 或浆料)已灭菌并且处理线 200 已在无菌条件下操作,则该干燥的产品也将会是无菌的。

[0084] 在各种优选的实施方式中,处理线 200 永久地机械地集成,因此在例如用于执行处理线的清洁 / 灭菌的生产运行之后,无需常规所需的对各种操作装置的拆卸。

[0085] 由于所述装置能够操作性地彼此分开(例如,经由一个或更多个传送区段的操作),因而处理线 200 的设计原理也允许对于相关的处理 / 产品参数的过程中 / 在线控制,并能够以不同的操作模式运行,和 / 或处理 / 产品控制模式对于分开的处理装置可单独地 / 各自地执行和优化。处理线 200 的控制设施优选地适用于分开地驱动用于处理线的每个处理装置和传送区段的操作模式。

[0086] 图 3 示出根据本发明的原理而设计的用于在封闭条件下生产经冷冻干燥的微丸的处理线 300 的一个具体的实施方式。处理线 300 大体上包括液体进给区段 301,造粒塔 302,作为喷射 / 喷洒室或喷射 / 喷洒冷冻装备的特定实施方式,冷冻干燥器 304 和卸料站 306。在优选的实施方式中,造粒塔 302 和冷冻干燥器 304 经由第一传送区段 308 永久地连接至彼此,而冷冻干燥器 304 和卸料站 306 经由第二传送区段 310 永久地连接至彼此。传送区段 308 和传送区段 310 各自提供连接的处理装置之间的产品传递。

[0087] 在图 3 中仅示意性地指示的液体进给区段 301 用于将液体产品提供至造粒塔 302。在造粒塔 302 中的液滴产生受液体的流率、给定温度下的粘度以及物理属性的影响,以及受雾化处理的诸如喷射装备的包括频率、压力等的物理条件之类的处理条件的影响。因此,液体进给区段 301 适用于可控制地输送液体,并通常以匀称 / 规则的稳定的流率输送液体。为此,液体进给区段可包括一个或更多个泵。可使用能够精确地配量或计量的任何泵。适当的泵的示例包括但不限于蠕动泵、隔膜泵、活塞式泵、偏心泵、空腔泵、渐进式空腔泵、偏心螺杆泵等。可独立地设置这些泵和 / 或将它们设置为诸如压力阻尼装置之类的控制装置的一部分,其被设置用于实现在进入造粒塔 302 (或更通常地喷射装置)的液滴生成部件的进入点处的均匀的流率和压力。替代性地,或附加地,液体进给区段可包括例如,热交换器之类的用于冷却液体以便减小在造粒塔内所需的冷冻能力的温度控制装置。该温度控制装置可用于控制液体的粘度,以及进而与进给率相结合控制液滴尺寸 / 形成率。液体进给区段可包括一个或更多个流量计,例如,多喷嘴液滴产生系统的每个喷嘴一个流量计,以感测进给率。可设置一个或更多个过滤部件。这种过滤部件的示例包括但不限于网状过滤器、纤维织网过滤器、膜过滤器和吸收过滤器。液体进给区段也可构造成提供液体的灭菌;附加地或替代性地,该液体可在被灭菌之前提供至液体进给区段。

[0088] 在诸如造粒塔 302 之类的喷射装置中的液滴的冷冻例如可实现为使得稀释的成分,即,按配方制造的液体产品被喷射和 / 或被变成粒状。“造粒”可被限定为(例如,以频率

引起的方式)将恒定的液体流破碎成离散的液滴。造粒不排除使用诸如液压喷嘴、双部件喷嘴等之类的其它的液滴生成技术。通常喷射和 / 或造粒的目标为产生具有例如从 200 μm 至 1500 μm 范围内的直径——具有 $\pm 25\%$ 或更优选的 $\pm 10\%$ 的狭窄尺寸分布——的标准 / 校准的液滴。液滴落入造粒塔中,在该造粒塔中,温度分布被保持为在塔的顶部区域中,例如,介于 -40°C 与 -60°C 之间的值,优选地介于 -50°C 与 -60°C 之间的值,以及在塔的底部中介于 -150°C 与 -192°C 之间的值,例如介于 -150°C 与 -160°C 之间的值。在塔中,通过替代性的冷却系统,例如,利用氦的冷却系统可获得较低的温度范围。液滴在其下落期间冷冻,以优选地形成圆形的标准的冷冻的颗粒(例如,微丸)。

[0089] 具体地,造粒塔 302 优选地包括侧壁 320、穹顶 322 和底部 324。穹顶 322 配备有根据一个或更多个以上讨论的方面的液滴生成系统 326,并且可例如包括一个或更多个用于从自液体进给区段 301 提供至系统 326 的液体来生成液滴(例如,经由“雾化”)的喷嘴。所述液滴在其向下至底部 324 的途中冻结。

[0090] 图 4 中描绘了造粒塔壁 320 的特定实施方式的截切的图示。优选地,壁 320 包括外壁 402 和内壁 404,外壁 402 与内壁 404 中限定有内部容积 403。内壁 404 具有包围造粒塔 302 的内容积 328 (参见图 3)的内表面 406。为了冷却容积 328,内壁 404 (更准确地内壁表面 406)通过冷却回路 408 被冷却,如图 4 中所示,该冷却回路 408 优选地包括延伸穿过内部容积 403 的至少一部分并在冷却介质流入处 412 与冷却介质流出处 414 之间连接的管系统 410。流入处 412 和流出处 414 可连接至外部冷却介质储蓄器,该外部冷却介质储蓄器又进一步包括诸如泵、阀和控制回路 415 和 / 或针对特定处理所要求的仪器(该仪器可,例如为电脑控制的)之类的另外的装备。控制回路 415 包括设置在内壁 404 处用于感测内容积 328 内的条件的传感器装备 416,该装备 416 经由传感器线路(线) 418 (例如,一个或更多个导电线,光纤电缆等)连接至控制回路的远程控制部件。

[0091] 如总体上在图 4 中示出的,双壁 320 内侧的内部容积 403 容纳冷却回路 408、传感器(线路) 418 以及可选地为灭菌介质入口点 422 提供灭菌介质源的灭菌管路管道 420。蒸汽可用作灭菌介质,所述灭菌介质经由管路 420 供给并进入造粒塔的内容积 328 以用于例如经由一个或更多个在入口点 422 处适当设置的(灭菌)头部 424 对内壁表面 406 进行灭菌。灭菌头部 424 能够例如包括多个多喷嘴(或喷射器) 426,使得能够将一种或更多种适当的灭菌介质以及潜在地其它流体或气体引入到造粒塔 302 中。双壁 320 内侧的延伸线路 418、管系 408 和 / 或管路 420 被设计为最小化进入外壁 402 中的开口 426 的数目,并因此有助于有效地维持封闭条件,即造粒塔 302 内侧的进而内部容积 328 的无菌和 / 或密封。

[0092] 对造粒塔 302 的内容积 328 进行足以冷冻下落的液滴 323 (参见图 3)的冷却可借助于经由冷却介质导管 408 冷却内壁表面 406 以及为造粒塔 302 提供适当的高度来实现。因此,避免了在内容积 328 中冷却气体的反向流动或并流或者对下落的液滴 323 的直接冷却的其它措施。通过避免诸如反向流动或并流的气体之类的循环的主要冷却介质与下落的产品 323 在造粒塔 302 的内容积 328 中接触,避免了在需要灭菌生产运行时提供昂贵的灭菌冷却介质的需要。在内容积 328 外部,例如在管系 408 中循环的冷却介质无需是无菌的。本发明设想在本文中的一些优选的实施方式中描述的双壁造粒塔和冷却设备将允许操作者实现比现有的造粒塔设计更大的成本节约。以此方式,造粒塔 302 可适用于将产品流,即穿过内容积 328 的液滴 323 与实施为管系 408 的(主要)冷却回路和在其内循环的冷却介质

分离,以冷冻凝结液滴 323。然而,在另一些其它实施方式中,也设想了液滴 323 的利用通常的造粒方案经由(无菌)冷却介质的直接冷却和冷冻凝结。例如,可以闭环地再循环直接冷却介质以限制提供大量的灭菌冷却介质的需要。

[0093] 在盘管 408 内部循环的冷却介质通常可为液体和 / 或气体。在管系 408 内部循环的冷却介质可包括氮、例如,可包括经由流入处 410 输入到盘管系统 408 中的氮 / 空气混合物和 / 或盐水 / 硅油。然而,本发明不限于以上所提到的示例性冷却介质。

[0094] 与穹顶 322 一起设置的液滴生成系统 326 可例如包括一个或更多个用于将待粒化的可流动材料(例如,液体和 / 或浆料)转变为液滴的高频喷嘴。关于示例性数值,所述高频喷嘴可具有介于 1 至 4kHz 之间的操作范围,5 至 30g/min 的每喷嘴通过量,使用 5 至 50% (w/w) 的范围的固体含量的液体。

[0095] 因由造粒塔 302 的温度受控的壁 320 所介导的冷却和提供在内容积 328 内的适当的非循环气体环境,例如,(可选地灭菌的)氮和 / 或空气环境,液滴 323 在造粒塔内 302 内在其因重力引起的下落时冻结。在一个示例性实施方式中,在无另外的冷却机构的情况下,将冻结液滴形成为具有介于 100 μm 至 800 μm 范围内的尺寸 / 直径的圆形微丸,则造粒塔的适当高度为介于 1m 至 2m (米)之间,而将冻结液滴形成为达到 1500 μm (微米)的尺寸范围的丸,则造粒塔为介于约 2m 至 3m (米)之间,其中,造粒塔的直径对于 200cm 至 300cm 的高度而言,可介于约 50cm 至 150cm。造粒塔中的温度能够可选地维持在约 -50°C 至 -190°C 之间,或在 -50°C 至 -190°C 之间变化 / 循环。

[0096] 冻结的液滴 / 微丸 323 抵达造粒塔 302 的底部 324。在这里所讨论的实施方式中,产品然后通过重力朝向传送区段 308 自动地传送,并进入传送区段 308 中。

[0097] 如图 3 中所示,传送区段 308 包括流入处 332、和流出处 334 以及中间分离 / 分隔部件 336。每个流入处 332 和流出处 334 各自可包括至少一个双壁管,其中,该双壁可如对于图 4 中的造粒塔 302 的双壁 320 所描述的那样类似地构造。具体地,流入处 332 的双壁和 / 或流出处 334 可选地可包括用于对内壁、传感器回路和 / 或用于清洁 / 灭菌的入口点进行冷却的冷却回路。例如,在优选的实施方式中,贯穿传送区段 308 可维持关于传送区段的内部容积和其内的冷冻 / 凝结的产品的恒定的 / 增大的 / 减小的温度。

[0098] 如图 3 中所示,流入处 332 和流出处 334 部件设置成完成产品通过重力从造粒塔 302 至冷冻干燥器 304 的传送(在其它实施方式中,附加地或替代性地,设置有主动机械运送工具,该主动机械运送工具包括,例如,运送器部件、振动部件等)。为了对产品在处理装置之间的传送维持诸如无菌和 / 或密封之类的封闭条件,传送区段 308 可选地经由示意性示出的固定部 338 分别永久地连接至造粒塔 302 和冷冻干燥器 304。机械固定部 338 允许在从相应的处理装置至传送区段的过渡处和从传送区段至下一处理装置的过渡处的无菌和 / 或密封的保护。技术人员能够意识到在该方面可利用的设计选项。

[0099] 通过焊接可实现永久的连接。在其它实施方式中,可通过螺纹和 / 或螺栓实现永久的连接,所述永久的连接意在在生产运行、清洁、灭菌等期间为永久的,但在出于检验、修改、校验等的目的而能够拆卸。与前述的技术相结合以提供用于“封闭条件”(无菌和 / 或密封条件)的前提的密封技术包括但不限于平坦密封或垫圈或法兰连接等。任何密封材料应当是耐 / 抗吸收的,并且应当经受住低温,以避免脆化和 / 或磨损,从而避免由此引起的产品污染的风险。而且,可使用粘合剂结合 / 粘结,只要是零排放的任何粘合剂。

[0100] 需注意的是，“密封”属性被理解为对于例如一侧上大气条件和另一侧上真空条件的压差而言气体、液体和固体“无泄漏”被维持，其中，真空可意味着低至 10 毫巴、或 1 毫巴、或 500 微巴或 1 微巴的压力。

[0101] 分离部件 336 适用于可控制地提供造粒塔 302 与冷冻干燥器 304 之间的操作性的分离。例如，分离部件 336 可包括封闭装置，以封闭诸如管之类的传送装置。封闭装置的实施方式包括，但不限于可密封的分离器件，诸如翻板闸门、盖或阀。适当的阀类型的非限制性的示例包括蝶形阀、挤压阀、刀型闸阀等。

[0102] 封闭条件能够不仅相对于处理线 300 的环境被保持，“操作性的分离”的要求也可包括对装置 302 与 304 之间灭菌的 / 被包含(密闭)的封闭体的要求。例如，在这方面，可在分离部件 336 中设置真空密封或锁。这可使得在冷冻干燥器 304 中在真空下运行例如冷冻干燥的批次模式生产，而更高的压力，例如，大气压力或高压压力在处理线的分离的部件(例如，造粒塔 302)中维持，同时其接合在诸如造粒、清洁或灭菌之类的另一操作模式下。通常，分离器件 336 可适用于将各种操作模式彼此分离，使得操作性的分离包括诸如压力(在一侧上具有真空或过压条件)、温度、湿度等的操作条件的可密封分离。

[0103] 图 5 示出了传送区段 500 的另一示例性实施方式，其能够代替传送区段 308 (和 / 或传送区段 310)在图 3 中示出的处理线 300 中使用。类似于传送区段 308 和 310，传送区段 500 包括流入处 502 和流出处 504。然而并非仅一个诸如阀之类的分离器件，传送区段 500 提供了两个这种分离器件 506 和 508。另外，传送区段 500 包括内互连在分开 / 分离的器件 506 和 508 之间的暂时的存储部件 510。设想了图 5 的传送区段 500 代替图 3 中的传送区段 308 的实施方式。因此，存储部件 510 能够可选地适用于存储从造粒塔 302 接收的冷冻的丸，其中，存储部件 510 能够接收并收集从造粒塔 302 的(半)连续的生产运行的产品，或从其运行的一小部分产品，如通过分离器件 506 的打开和关闭而被控制和 / 或计量的。类似地，分离器件 508 的打开和关闭控制了储存在存储部件 510 内的产品进一步向冷冻干燥器 304 流动。

[0104] 提供带中间存储部件 510 的两个分离器件 506 和 508 因此在如通过图 3 中的传送区段 308 而将产品从造粒塔 302 强制地直接传送入冷冻干燥器 304 中提供了另一构型选项。此外，该途径和对应的实施方式的灵活性提供了造粒塔 302 与冷冻干燥器 304 的操作的各自地进一步分离，并因此提供了各个处理装置的有利的独立操作的机会。

[0105] 通常，传送区段 500 设计成在产品的传送(储存)期间在分别在流入处 502 和流出处 504 连接的处理装置之间保持封闭条件(即，无菌条件和 / 或密封)。这样，区段 500 有助于保持产品线的端对端的封闭条件。传送区段 500 的该特定的特征在图 5 中通过机械固定件 522 示出，该机械固定件 522 提供了用于在相应的处理装置处永久地机械地附接传送区段 500 的器件。

[0106] 如在图 5 中所示，传送区段 500 包括双壁的流入处 502、流出处 504 和存储部 510。尽管流入处 502 和流出处 504 的双壁 512 能够例如，通过隔离 / 隔绝被动地冷却，但暂时存储器 510 的双壁 514 能够适用于提供温度受控的内壁，即，主动冷却内壁。在这方面，附图标记 516 指示设置在存储部件 510 的双壁 514 内的冷却回路。具体地，存储部件 510 的双壁 514 可类似地构造成如以上讨论的用于造粒塔 302 的双壁 320(参见图 4)。特别地，除了用于循环冷却介质的冷却回路 516 之外，双壁 514 (和 / 或双壁 512) 也能够在其内封闭用

于运输诸如清洁介质和 / 或灭菌介质之类的流体和 / 或气体的一个或更多个附加的管系。在一些优选的实施方式中,这些附加的管系连接至传送区段 500 中的入口点 518。在另一些实施方式中,用于传感器元件 520 的传感器回路也能够位于双壁 512 和 / 或 514 内部 / 横穿双壁 512 和 / 或 514。传感器元件 520 可包括一个或更多个温度传感器、压力传感器和 / 或湿度传感器等。

[0107] 尽管图 3 和图 5 中示出的示例性传送区段设想了通过重力辅助的产品流,但可选地可使用其它传送机构,诸如重力和一个或更多个其它传送机构的组合。例如,用于产品运送的其它机构包括但不限于基于螺旋输送机的机构,传送带、压力驱动的机构、气体支持的机构、气动驱动的机构、基于活塞的机构、静电机机构等。

[0108] 参照回图 3,可通过冷冻干燥,即,冰的升华以及由此产生的水蒸气的移除,执行产品干燥步骤。冷冻干燥处理可在真空旋转筒体处理装置中执行。在这方面,一旦冷冻干燥器被加载以产品,则在冷冻干燥室中产生真空以开始丸的冷冻干燥。本文中被提及为“真空”的低压条件可包括 10 毫巴及以下的压力,优选地在 1 毫巴或低于 1 毫巴,特别优选地在 500 微巴或低于 500 微巴。在一个示例中,干燥单元中的温度范围被保持在介于 -20°C 至 -55°C 之间,或者大体在如根据预定的规格的足够的干燥所需的温度范围处或其内。

[0109] 因此,冷冻干燥器 304 配备有旋转筒体 366,与基于小瓶的和 / 或基于盘的干燥相比,该旋转筒体 366 因其旋转提供了产品的大的有效的干燥表面,以及因此快速的干燥。旋转筒体干燥装置的实施方式——其取决于各单个情况而可能会是合适的——包括,但不限于真空筒干燥器、接触真空筒干燥器、对流筒干燥器等。例如在 DE19654134C2 中描述了具体的旋转筒体干燥器。

[0110] 术语“有效的产品表面”在本文中被理解为指实际上暴露的、并因此在干燥处理期间对于热传递和质量传递可利用的产品表面,其中,质量传递可特别地包括升华蒸汽的蒸发。尽管本发明不限于任何特定的作用或方法的机理,但其设想了在干燥期间旋转产品比常规的基于小瓶和 / 或基于盘的干燥方法(包括,例如振动的盘干燥)暴露了更多的产品表面区域(即,增大了有效的产品表面)。因此,利用一个或更多个基于旋转筒体的干燥装置与常规的基于小瓶和 / 或基于盘的干燥方法相比能够使干燥循环时间更短。

[0111] 在优选的实施方式中,除了诸如造粒塔 302 之类的处理装置和诸如传送区段 308 之类的传送区段之外,冷冻干燥器 304 也分开地构造以在封闭条件下操作。冷冻干燥器 304 适用于执行至少丸的冷冻干燥处理,可选地冷冻干燥器在原地自动地清洁,以及冷冻干燥器在原地自动地灭菌。

[0112] 具体地,在某些实施方式中,冷冻干燥器 304 包括第一室 362 和第二室 364,其中第一室 362 包括用于接收来自造粒塔 302 的产品的旋转筒体 366,第二室 364 包括冷凝器 368 和用于在室 362 的内部容积 370 中和在筒体 366 的内部容积 372 中提供真空的真空泵。阀 371 被设置用于根据冷冻干燥器 304 的不同的操作模式将室 362 与室 364 分离。室 362 和 / 或 364 因其操作而可被称为如在本文中所使用的“真空室”。

[0113] 在优选的实施方式中,真空室 362 包括双壁结构,该双壁结构具有被建造成类似于如在图 4 中示出的造粒塔 302 的双壁结构 320 的外壁 374 和内壁 376。具体地,双壁 374 和 376 可选地包括用于冷却真空室 362 的内部 370,尤其是旋转筒体 366 的内容积 372 的冷却回路,且另外还可包括一个或更多个诸如在冷冻干燥处理、清洁处理和 / 或灭菌处理

期间可操作的加热管道之类的加热器件。另外,或替代性地,与筒体 366 和 / 或室 362 相关联在别处可设置用于在冷冻干燥期间将热传送给颗粒的装备,诸如,例如,导热器件,例如,用于将加热介质穿过其运送的管道,用于电阻加热的器件,例如加热线圈,和 / 或用于微波加热的器件,例如,一个或更多个磁控管。真空室 362 和其外壁 374 和内壁 376 可另外包括一个或更多个传感器线和 / 或用于输送 / 导引清洁介质和 / 或灭菌介质的管道。可在内壁 376 处设置与感测温度、压力等相关的传感器元件和用于原地自动清洁 / 自动灭菌的设施 378。

[0114] 筒体 366 通过支撑元件 380 在其旋转运送中被支撑。筒体 366 具有自由的开口 382,使得压力条件(诸如真空条件)、温度条件等在内部容积 370 与内部容积 372 之间被提升。在冷冻干燥操作中,例如,由于升华而产生的水蒸气从容纳待冷冻干燥的丸的筒体 366 的容积 370 中被抽出进入真空室 362 的容积 370 并进一步进入室 364 中。

[0115] 传送区段 308 的流出处 334 包括突入冷冻干燥器 304 的筒体 366 中的突出部 384,以将产品引导入筒体 366 中。由于筒体 366 完全容纳在真空室 362 中,因而无必要进一步隔离或分离筒体 366;换言之,通过真空室 362 实现提供用于装置 304 内部的处理的封闭条件的功能。因此,在某些实施方式中,传送区段 308 的流出处 334 可以此方式永久地连接至真空室 362。在固定传送区段 308 与旋转筒体 366 之间无需复杂的安装结构或对接 / 释放对接结构。根据本发明的各种实施方式,灭菌的和 / 或被密闭的将产品从造粒塔 302 至冷冻干燥器 304 的旋转筒体 366 中的传送被可靠地、具备成本效益地实施。

[0116] 另外的实施方式提供了冷冻干燥器 304,该冷冻干燥器 304 具体地适用于封闭操作(即,用于保持待冷冻干燥的产品的无菌和 / 或密封),其中,室 362 和 364 被设计成用于实施适当地封闭的壳体。可在冷冻干燥器 304 处设置固定器件 386,以与传送区段 308 永久地连接,特别是传送区段 308 的固定器件 338,其中,固定器件 338 和 386,当附接至彼此时,适用于确保对从传送区段 308 至冷冻干燥器 304 中转移的产品的无菌和 / 或密封。固定器件 338 和器件 386 一起可包括焊接、铆接、螺栓连接等。

[0117] 传送区段 310 连接冷冻干燥器 304 和卸料站 306。可通过例如提供以下中的一种或多种来实现筒体 366 的卸载;即,1)卸料口(或者开口 382 和 / 或筒体 366 的圆筒状区段中的开口);2)提供卸除导引器件;和 3)将筒体 366 倾斜。卸载的丸然后能够在有 / 无重力和 / 或一个或更多个机械运送工具的辅助作用下从室 362 经由传送区段 310 流入卸除区段 306 中。

[0118] 卸料站 306 包括设置用于将从冷冻干燥器 304 接收的产品分配入接收器 392 中的一个或更多个填充器件 390。接收器 392 可包括诸如小瓶之类的最终接收器和诸如中间散装容器(“IBC”)等之类的中间接收器。类似于其它处理装置(例如,装置 302 和 304),卸料站 306 适用于在封闭条件下操作,使得例如,无菌的产品可在无菌的条件下填充入接收器 392 中。在图 3 中示出的实施方式中的卸料站 306 具有双壁 394。取决于欲利用线 300 处理的产品,双壁 394 可内部地隐藏地安装有诸如图 4 中所描述的参照造粒塔 302 的双壁 320 的安装件。例如,双壁 394 可不配备冷却回路和 / 或加热回路,但可配备连接至在卸料站 306 的内壁处设置的用于感测温度、湿度等的传感器的传感器线。双壁 394 还可配备有用于向入口点 396 提供清洁 / 无菌介质的管道。除了向接收器 392 加载之外,卸料站 306 另外可适用于在封闭条件下提取产品样品和 / 或操纵产品。

[0119] 冷冻干燥器 304 和卸料站 306 经由传送区段 310 永久地连接。传送区段 310 包括流入处 3102、流出处 3104 和分离器件 3106。传送区段 310 可与传送区段 308 在设计上相类似。然而,尽管传送区段 310 可设置有双壁、但可在或者流出处 3104 中或者不仅流入处 3102 处而且流出处 3104 处省去冷却回路,由于在许多情况下,准备好卸除的经干燥的产品不再需要冷却。于是同样,双壁可用于安装 / 封闭传感器线和用于清洁和 / 或灭菌的管道(例如输送清洁介质和 / 或灭菌介质),和 / 或可用于可靠地实施用于对从冷冻干燥器 304 流至卸料站 306 的产品保护无菌和 / 或提供密封的封闭条件。

[0120] 图 6 示出了根据本发明的冷冻干燥器 600 的替代性实施方式的相关的部分。冷冻干燥器 600 包括容纳内部旋转筒体 604 的真空室 602,该冷冻干燥器 600 的结构类似于对于图 3 中的冷冻干燥器 304 所描述的。冷冻干燥器 600 适用于将真空室 602 内部的产品在封闭条件下,即,例如,在产品的无菌的保护下直接卸除至接收器 606 中。

[0121] 无菌室 608 可经由可密封的门 610 加载以一个或多个 IBC606。室 608 具有另一可密封的门 612,该可密封的门 612 在打开时,允许 IBC 在真空室 602 与灭菌室 608 之间传递。在将 IBC606 从环境中经由门 610 加载入室 608 中之后,IBC606 可借助于灭菌设备 616 被灭菌,该灭菌设备 616 可例如连接至同样将灭菌介质供给至冷冻干燥器 600 的 SiP 设备。在对 IBC606 灭菌后,门 612 打开,并且 IBC606 通过利用机械运送工具(例如,牵引系统)618 移动入冷冻干燥器 600 的真空室 602 中

[0122] 旋转筒体 604 能够可选地配备有周边开口 620,如在图 6 中示意性地指示地,该周边开口 620 可自动地控制为在一产品批次的冷冻干燥完成之后打开,以将产品从筒体 604 卸除至一个或多个 IBC606 中。牵引系统 618 可将经填充的 IBC606 移会至室 608 中,以在将其从室 608 中卸载之前,对 IBC606 进行适当的灭菌密封。经填充的 IBC606 的适当的密封也可替代性地在真空室 602 中执行。

[0123] 在处理线 300(图 3)中描述的诸如区段 308 和 310 之类的传送区段被设置用于在保持封闭条件下处理装置之间的散装的产品流。由于在真空室 602 与灭菌室 608 之间无散装的流,因而在该实施方式中不需要另外的传送区段。无论如何,灭菌室 608 与真空室 602 相集成,使得在需将空的接收器引入到真空室 602 中的情况下,可保持端对端的封闭条件。优选地,门 612 当关闭时,保持了在冷冻干燥器 600 中处理的产品的无菌和 / 或密封。

[0124] 需注意的是,图 3 和图 6 中示出的冷冻干燥器不限于真空冷冻干燥技术。通常,包括升华的冷冻干燥可以各种压力制度来执行,并且可例如在大气压力下执行。因此,在根据本发明的处理线中使用的冷冻干燥器可以为真空冷冻干燥器、适用于在另一压力制度处冷冻干燥的冷冻干燥器(该冷冻干燥器将必须适用于封闭操作,即,保护无菌和 / 或保持密封),或者冷冻干燥器可在变化的压力制度下操作,例如真空下或大气压力下。

[0125] 再次参照图 3,作为提供保持端对端密封的处理条件的可靠的具备成本效益的永久的集成处理线的一方面,整个处理线 300 适用于 CiP 和 / 或 SiP,诸如由造粒塔 302 中的示例性清洁 / 灭菌介质入口点 330、传送区段 308 中的入口点 340、冷冻干燥器 304 中的入口点 378 和卸料站 306 中的入口点 396 所指示的。每个这些入口点可经由优选地与单个的(在其它实施方式中,若干个)灭菌介质贮存器 3304 流动连通的管系 3302 被提供以诸如蒸气之类的灭菌介质,该介质贮存器 3304 可选地包括例如蒸汽产生器。因此可控制贮存器 3304 和管系 3302 的系统,使得为整个线 300 或为处理线的一个或多个单独部分或子区

段执行清洁和 / 或灭菌。这种情形在图 2b 中示例性地示出,其中,仅造粒塔 PT 被清洁并灭菌,而诸如 FD 和 DS 之类的其它装置处于不同的操作模式(即,未投入 / 接合到 CiP 和 / 或 SiP 维护或其它模式中)。关于适用于将第一操作装置与第二操作装置操作性的分离的传送区段,需注意的是可选地,仅该传送区段的一部分可经受清洁 / 灭菌,即在第一(或第二)处理装置经受清洁 / 灭菌的情况下,然后(仅)连接至该第一(或第二)处理装置的传送区段的流入处或流出处也能够经受清洁 / 灭菌。

[0126] 图 7a 示出了图 3 的处理线 300 的示例性操作性的处理的实施方式 700,如此,将在必要时将参考处理线和其处理装置。通常,处理涉及在密封条件 702 下生产经冷冻干燥的丸。在步骤 704 中,造粒塔 302 进给以可流动的待变成粒状的材料(例如,液体和 / 或浆料)并操作成从材料生成液滴以冷冻 / 凝结该液体 / 液化的液滴以形成冻结的本体(例如,产品、颗粒、微粒 / 微颗粒、丸、微丸)。在步骤 706 中——该步骤 706 可如图 7a 中所示在步骤 704 之后执行,但是也可至少与步骤 704 平行地执行,产品在封闭条件下从造粒塔 302 经由传送区段 308 传送入冷冻干燥器 304 中(最终进入其旋转筒体 366)。例如,在生产运行 700 包括无菌微丸的生产的情况下,步骤 706 中的传送在保护产品的无菌的状态下发生。

[0127] 当造粒塔 302 中的造粒处理完成时,并且在其内产生的冷冻丸已经完全地传送入冷冻干燥器 304 中的情况下,如操作上 / 操作性地在图 7a 的步骤 708 中示出的,造粒塔 302 与冷冻干燥器 304 优选地操作上分离并且由传送区段 308 的阀 336 独立地控制以便密封地(例如,在真空密封条件下)将装置 302 与装置 304 彼此分离。在某些实施方式中,随后的步骤 710 和步骤 712 可至少部分地并行执行。在步骤 712 中,冷冻干燥器 304 操作性地控制成对以散装(散货) / 按批量从之前的步骤 706 中传送来的丸进行冷冻干燥。在步骤 710 中,CiP 和 / 或 SiP 在造粒塔 302 中执行。例如,以为造粒塔准备随后的产品运行。

[0128] 在步骤 714 中,冷冻干燥的产品从冷冻干燥器 304 卸除至卸料站 306 中。步骤 714 可在步骤 712 完成之后执行。但也能够平行于步骤 710 进行。卸除步骤 714 可包括打开传送区段 310。为了保持封闭条件,例如,无菌的条件,可先于打开传送区段 310 对卸料站 306 进行清洁和 / 或灭菌。

[0129] 在卸除于步骤 714 中完成之后,并且整批产品(或其部分)填充入一个或更多个接收器 392 中之后,传送区段 310 可构造成将冷冻干燥器 304 与卸料站 306 操作上分开。在步骤 716 中,CiP 和 / 或 SiP 然后可在冷冻干燥器 304 中执行。在将经填充的接收器 392 从卸料站 306 卸载之后,CiP/SiP 也可在卸料站 306 中执行,或者平行于 / 并行于在冷冻干燥器 304 中的步骤 716 和 / 或步骤 710,或者随后执行。步骤 710 和 716 一完成,生产线 300 的操作 700 即已完成并且,处理线 300 可用于下一生产运行。清洁和 / 或灭菌步骤 710 和 716 可在任何时间执行,但优选地先于生产运送的开始执行。

[0130] 然而,在其它实施方式中,随后的生产运送可在未结束冷冻干燥器 304 的清洁和 / 或灭菌的情况下开始(如在图 7 中的步骤 716),由于在操作上可分离的处理线中,随后的生产运行可在造粒塔的清洁和 / 或灭菌一完成时即开始。

[0131] 在图 7b 中同样地示出有示例性操作方案 730。步骤 732 包括液体的进给、液滴从所述液体生成以及冷冻凝结液滴以在造粒塔 302 中形成冷冻的丸。步骤 734 包括对冷冻干燥器 304 进行清洁和 / 或灭菌,即步骤与步骤 716 相同。在某些实施方式中,步骤 732 和步骤 734 可并行地执行。因此,步骤 732 也可被插入到图 7a 的方案 700 中以在步骤 710 之后

执行以及与步骤 716 并行地执行。

[0132] 在步骤 734 完成之后, 传送区段 308 可在步骤 736 中打开, 以允许在步骤 732 中生产的冷冻丸的产品流动, 并将其加载入旋转筒体 366 中。尽管步骤 736 必须跟随步骤 734 以保护产品的无菌, 但步骤 732 可在与步骤 736 具有任何时间关系的时间点执行, 例如造丸可在步骤 736 中的打开传送区段之前或之后开始。取决于处理线构型和参数, 可能会是有利的是将冷冻丸填充入缓慢旋转的筒体中, 由于这被设想为有助于避免颗粒(例如, 丸或者微丸)凝结。因此, 在某些实施方式中, 在步骤 706 中和步骤 736 中, 旋转筒体 366 持续地旋转。另外, 在步骤 706 和 / 或步骤 736 中执行的产品传送可在(即, 平行于)步骤 704 和 / 或步骤 732 中喷射冷冻期间持续地执行。

[0133] 在处理线 300 的改型的实施方式中, 图 5 的传送区段 500 应用在造粒塔 302 与冷冻干燥器 304 之间使得在造粒塔 302 中生产的冷冻的丸能够暂时地存储在传送区段 500 的存储器 512 中, 直到传送阀 508 在步骤 736 中打开以将冷冻的丸加载入旋转筒体 366 中。该顺序被设想为在维持封闭条件, 即灭菌和 / 或密封的同时进一步将装置 302 与装置 304 的操作彼此分离 / 脱离。在将丸加载入冷冻干燥器 304 中之后, 丸在步骤 738 中被冷冻干燥。图 7b 中的处理 730 能够, 例如, 继续步骤(710 和) 714 和 716 进行。

[0134] 在另一改型的实施方式中, 造粒塔继续造粒并且将冷冻的丸进给至传送区段 500 的暂时存储器 512, 同时根据冷冻干燥器 304 的容量, 经冷冻的丸成批次地从存储器 512 卸载入冷冻干燥器 304 中。因此, 造粒塔 302 和冷冻干燥器 304 的生产率可各自在一定程度上脱离, 包括在因此适用的和 / 或可控制的传送区段的情况下, 在处理线内可联接处理装置的(准)连续的和成批次的操作模式。传送区段可配备或可不配备如图 5 中所示的暂时的存储器。诸如图 3 中的区段 308 之类的传送区段可简单地被控制成通过保持分离器件 336 的封闭来“缓冲”造粒塔 302 的底部区域 324 中的冷冻丸。

[0135] 本文中所描述的示例性实施方式意在说明根据本发明的处理线概念的灵活性。例如, 通过将处理装置每个具体地适应为用于在封闭条件下操作, 并且永久地将这些装置与同样适应为用于保护无菌和 / 或保持密封的传送区段互连, 提供端对端的密封条件, 避免了使用一个或更多个用于实现封闭条件的隔离器的必要性。根据本发明的处理线可在非无菌的环境中操作以生产无菌产品。这使得在分析需求与相关联的成本方面具有的优点。另外, 优选的实施方式避免了在通常的使用多个隔离器的处理线中感受到的在桥接各个隔离器之间的接口的同时处理产品期间引起的困难。根据本发明的处理线因此并不受可利用的隔离器尺寸的限制, 并且原理上在适用于在封闭条件下操作的处理线上不存在尺寸限制。本发明设想通过避免使用多个昂贵的隔离器的必要性, 能够在典型的完全符合 GMP、GLP (优良实验室条规范、和 / 或 GCP (优良临床试验规范) 和国际等效物、制造处理和操作方面的情况下相当程度地减小成本。

[0136] 在这些或其它实施方式中, 尽管发明性处理线概念提供了一体的系统, 例如, 在端对端封闭条件的意义上, 诸如造粒塔(或其它喷射室装置) 和冷冻干燥器之类的处理装置清楚地保持为彼此分离并且通过互连的传送区段的功能也能够操作上分离。如此, 避免了其中整个操作在单独的具体地适用的装置内的高度一体化系统的缺点。将多个处理装置保持为分开的单元允许对每个处理装置在其具体的功能方面进行单独地优化。例如, 根据本发明的一个实施方式, 可设想的是包括具有旋转筒体的冷冻干燥器的处理线提供了与常规

方法相比更短的干燥时间。在另外实施方式中,诸如造粒塔和 / 或冷冻干燥器之类的处理装置的单独优化允许单独优化应用的冷却机构。如在示例中所示,能够提供无需诸如液体 / 气体氮(混合物)之类的无菌的冷却介质的处理线,这对应地减少了生产成本。由于本发明概念可适用于散装生产,因而处理线无需适应为诸如 IBC 或小瓶之类的任何具体的接收器,在另一示例中,无需用于在小瓶中干燥的特定的塞子。如果需要,处理线可适用于具体的接收器,但这可能仅涉及与卸除有关的装置,例如,处理线的卸料站。

[0137] 源自根据本发明适应的处理线的产品可实际上包括液体或可流动浆料状态的同样适于常规(例如,搁架式)冷冻干燥处理,的任何配方,例如,单克隆抗体、基于蛋白质的 API、基于 DNA 的 API、细胞 / 组织物质、疫苗、用于口服固体药剂形式的诸如具有低的溶解度 / 生物利用率的 API、可快速分散的口服固体剂形式的如 ODT,口服地可分散的片剂、棒填充适应体等,以及精细化学和食品工业中的各种产品。总体上,用于造粒的适当的可流动材料包括服从冷冻干燥过程(例如,一经冷冻干燥即增大的稳定性)的利益的成分。

[0138] 本发明允许散装地 / 按批地生成,例如,经无菌冷冻干燥的、一致的标准化的颗粒,例如微丸。所产生的产品可以是自由流动的、无尘的且同质的。这种产品具有良好的处理特性,并且能够与其它成分容易地组合,其中,所述成分在液体状态下是不相容的或者仅稳定较短的时间段,并因而不适合于常规的冷冻干燥。某些处理线可因而提供用于将填充处理和前期干燥处理分开的基础,即,按需求填充变得实际上可行。散装的相对地费时的制造可易于执行,即使 API 的剂量仍需要被限定。不同的填充成分 / 水平可在无需另一的液体成分、喷洒、干燥和随后的填充的情况下容易地实现。进入市场的时间可对应地减小。

[0139] 具体地,可优化各种产品的稳定性(例如,包括但不限于含有或不含有佐剂的单一的或多变的疫苗)。常规地,已知的是冷冻干燥被执行为在药品工业中的最后的步骤,其通常紧接着的是将产品填充入小瓶中、注射器中或较大的容器中。干燥的产品在其使用之前必须被再水化。颗粒形式的冷冻干燥,特别地微丸形式的冷冻干燥允许例如,经干燥的疫苗产品的类似的稳定作用,如仅单独用于冷冻干燥已知的,或其可提高对于存储的稳定性。散装的冷冻干燥(例如,疫苗或精细化学微丸)提供了与常规冷冻干燥相比较的多个优点;例如,但不限于下述:其允许在填充以前经干燥的产品的混合,其允许在填充以前滴定度的调整,其允许在任何产品之间的相互作用的最小化,使得仅在再水化之后发生产品的相互作用,并且其在许多方面允许稳定性方面的改进。

[0140] 实际上,需被散装冷冻干燥的产品可源于含有液体,例如,与佐剂一起的抗原,抗原与佐剂的分开的干燥(在分开的生产运行中,这然而能够在根据本发明的相同的处理线上执行),随后在填充以前将两种成分混合或按顺序填充。换言之,通过例如产生抗原和佐剂的分开的微丸可提高稳定性。可对于每个抗原和佐剂独立地优化稳定配方。抗原和佐剂的微丸可随后填充入最终的接收器中,或可在填充入接收器中之前被混合。分开的固体状态允许避免通过储存(甚至在较高的温度下)抗原和佐剂之间的相互作用。因此,可实现构型,其中,小瓶的内含物比任何其它构型都更稳定。成分之间的相互作用可被标准化,由于其仅在干燥物与诸如适当的稀释剂(例如,水或缓冲盐水)之类的一种或更多种补水剂相组合的再水化之后发生。

[0141] 为了支持提供端对端灭菌和 / 或密封的永久地机械地一体化系统,附加地,设想了用于整个处理线的具体的清洁概念。在优选的实施方式中,设置有经由适当的管路用作

包括线路的传送区段的各种处理装置的用于清洁 / 灭菌介质的单个蒸汽产生器、或类似的产生器 / 贮存器。该清洁 / 灭菌系统可构造成为处理线的部分或为整个线执行自动的 CiP/SiP, 这避免了需拆卸处理线和 / 或必须至少部分地手动地执行的复杂的费时的清洁 / 灭菌处理的必要性。在某些实施方式中, 不需要或完全避免了隔离器的清洁 / 灭菌。可执行仅一部分的处理线路的清洁 / 灭菌, 而同时线路的其它部分处于不同的操作模式下, 所述不同的操作模式包括 : 以满处理容量运行。常规地, 高度一体化系统通常仅提供一次性清洁和 / 或灭菌整个系统的可能性。

[0142] 因此, 本发明的主题涉及用于制备一种以冷冻干燥颗粒的形式包括一个或多个抗原的疫苗组合物的方法 :

[0143] 根据本发明的方法 / 过程对包括一种或更多种抗原的溶液散装溶液进行冷冻干燥, 以及

[0144] 将获得的冷冻干燥颗粒填充入接收器中。

[0145] 本发明的另一方面涉及用于制备冷冻干燥的颗粒形式的含有包括一种或更多种抗原的疫苗组合物的佐剂的方法 :

[0146] 根据本发明的方法 / 过程, 对包括佐剂和一种或更多种抗原的溶液散装溶液进行冷冻干燥 ; 以及

[0147] 将所获得的冷冻干燥颗粒填充到接收器中。

[0148] 替代性地, 当一种或更多种抗原和佐剂不在相同的溶液中时, 用于制备含有疫苗组合物的佐剂的方法包括 :

[0149] 根据本发明的方法, 单独地冷冻干燥佐剂的散装液体和包括一种或更多种抗原的溶液散装溶液,

[0150] 将所述一种或更多种的抗原的冷冻干燥颗粒与所述佐剂的冷冻干燥颗粒混合, 以及

[0151] 将混合的冷冻干燥颗粒填充入接收器中。

[0152] 抗原的液体散装溶液可包含例如, 被杀死的减毒活病毒或病毒的抗原成分, 所述病毒例如流感病毒、轮状病毒、黄病毒(包括例如登革热(DEN)病毒血清型 1、2、3 和 4, 日本脑炎(JE)病毒, 黄热病(YE)病毒和西尼罗河(WN)病毒以及嵌合黄病毒)、甲型和乙型肝炎病毒、狂犬病病毒。抗原的液体散装溶液也可包含被杀死的减毒活细菌或细菌的抗原成分, 例如细菌蛋白质或多糖抗原(缀合的或非缀合的), 例如来自 b 血清型流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、破伤风梭菌、白喉杆菌、百日咳杆菌、肉毒杆菌、艰难梭菌的细菌蛋白质或多糖抗原。

[0153] 包含一种或更多种抗原的液体散装溶液是指抗原产生过程结束时获得的组合物。根据抗原产生过程是否包括纯化步骤, 抗原的液体散装溶液可以是纯化的或未纯化的抗原溶液。当所述液体散装溶液包含几种抗原时, 所述抗原可来源于微生物的相同或不同物种。通常, 抗原的液体散装溶液包含缓冲剂和 / 或稳定剂, 其可以是 : 例如单糖, 如甘露糖 ; 寡糖, 如蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖 ; 糖醇, 如山梨糖醇、甘露糖醇或肌醇 ; 或者两种或更多种不同的这些上述稳定剂的混合物, 例如蔗糖和海藻糖的混合物。有利地, 抗原的液体散装溶液中单糖、寡糖、糖醇或其混合物的浓度范围为 2% (w/v) 至所配制液体产品中的溶解度极限, 更特别地, 其范围为 5% (w/v) 至 40% (w/v)、5% (w/v) 至 20% (w/v) 或 20% (w/

v) 至 40% (w/v)。特别地,包含这些稳定剂的抗原的液体散装溶液的组合物 / 组成特别在 W02009/109550 中示出,其主题通过参引并入本文中。

[0154] 当疫苗组合物包含佐剂时,其可以是例如:

[0155] 1) 颗粒佐剂,例如:脂质体特别是阳离子脂质体(例如,DC-Chol,参见例如 US2006/0165717;DOTAP、DDAB 和 1,2-二烷酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(EthylPC)脂质体,参见 US7,344,720)、脂质或去污剂胶团或其它脂质颗粒(例如来自 CSL 或来自 Isconova 的 Iscomatrix、病毒颗粒和蛋白螺旋体(protocochleates))、聚合物颗粒或微粒(例如,PLGA 和 PLA 纳米颗粒或微粒、PCPP 颗粒、藻酸盐 / 壳聚糖颗粒)或可溶聚合物(例如 PCPP、壳聚糖)、蛋白质颗粒如脑膜炎奈瑟菌蛋白体、矿物凝胶(标准铝佐剂:AlOOH、AlPO₄)、微粒或纳米颗粒(例如 Ca₃(PO₄)₂)、聚合物 / 铝纳米杂化体(例如 PMAA-PEG/AlOOH 和 PMAA-PEG/AlPO₄ 纳米颗粒)O/W 乳液(例如来自 Novartis 的 MF59、来自 GlaxoSmithKline Biologicals 的 AS03)和 W/O 乳液(例如来自 Seppic 的 ISA51 和 ISA720,或如 W02008/009309 中所公开的)。例如,对于根据本发明的方法合适的佐剂乳液为 W02007/006939 中所公开的佐剂乳液。

[0156] 2) 天然提取物,例如:皂角苷提取物 QS21 及其半合成衍生物如 Avantogen 开发的那些、细菌细胞壁提取物(例如 Corixa/GSK 开发的 micobacterium (小细菌)细胞壁骨架,和 micobaterium (小细菌)索状因子及其合成衍生物,海藻糖二酶菌酸)。

[0157] 3) Toll 样受体(TLR)的刺激物。特别是天然或合成 TLR 激动剂(例如刺激 TLR2/1 或 TLR2/6 异二聚体的合成脂肽、刺激 TLR3 的双链 RNA、刺激 TLR4 的 LPS 及其衍生物 MPL、刺激 TLR4 的 E6020 和 RC-529、刺激 TLR5 的鞭毛蛋白、刺激 TLR7 和 / 或 TLR8 的单链 RNA 和 3M 合成咪唑喹啉、刺激 TLR9 的 CpG DNA)、天然或合成 NOD 激动剂(例如胞壁酰二肽)、天然或合成 RIG 激动剂(例如病毒核酸,并且特别是 3' 磷酸 RNA)。

[0158] 当佐剂与抗原的液体散装溶液之间没有相容性时,可将佐剂直接添加到溶液中。抗原和佐剂的液体散装溶液可以是例如包含稳定剂的吸附在铝盐(alun、磷酸铝、氢氧化铝)上的类毒素的液体散装溶液,所述稳定剂例如为甘露糖,寡糖如蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖,糖醇如山梨糖醇、甘露糖醇或肌醇,或者其混合物。这样的组合物的示例特别在 W02009/109550 中示出,其主题通过参引并入本文中。

[0159] 无佐剂的或加佐剂的疫苗组合物的冷冻干燥颗粒通常为具有平均直径介于 200 μm 与 1500 μm 之间的直径的球形颗粒的形式。此外,由于根据本发明的处理线已被设计用于在“封闭条件”下的颗粒的生产,因而能够是无菌的,有利地,获得的疫苗组合物的冷冻干燥颗粒是无菌的。

[0160] 尽管已经对本发明联系其优选的实施方式进行了描述,但需理解的是该描述仅出于说明性的目的。

[0161] 本发明要求欧洲专利申请 EP11008057.9-1266 的优先权,出于完整的目的,该申请的权利要求的主题内容在以下列出:

[0162] 1. 一种用于在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的处理线,所述处理线包括至少以下独立的装置:

[0163] 喷射室,所述喷射室用于液滴生成并且使液滴冷冻凝结以形成颗粒;以及

[0164] 散装冷冻干燥器(304),所述散装冷冻干燥器(304)用于冷冻干燥所述颗粒;其中

- [0165] 设置有传送区段,以便将产品从所述喷射室传送至所述冷冻干燥器;以及
- [0166] 为了在端对端封闭条件下生产所述颗粒,所述装置和所述传送区段中的每一者独立地适于封闭操作。
- [0167] 2. 根据事项 1 所述的处理线,其中,所述传送区段永久地互连两个所述装置以形成用于在端对端封闭条件下生产所述颗粒的一体的处理线。
- [0168] 3. 根据事项 2 所述的处理线,其中,所述传送区段包括下述器件:该器件用于操作性地将两个连接的所述装置彼此分离使得两个所述装置中的至少一者能够在不影响所述处理线的完整性的情况下、以独立于另一装置的方式、在封闭条件下而操作。
- [0169] 4. 根据前述事项中任一项所述的处理线,处理装置和所述传送区段中的至少一者包括限制壁,所述限制壁适于提供受限制的处理容积内的预定的处理条件,所述限制壁适于将所述处理容积与所述处理装置的环境彼此隔离。
- [0170] 5. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,处理装置和所述传送区段形成一体的处理线,该一体的处理线提供产品的无菌的端对端保护和/或产品的端对端密闭。
- [0171] 6. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,所述冷冻干燥器适于在封闭条件下进行独立的操作,该独立的操作包括颗粒冷冻干燥、所述冷冻干燥器的清洁和所述冷冻干燥器的灭菌中的至少一者。
- [0172] 7. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,一体的处理线包括作为另外装置的产品处置装置,所述产品处置装置适于在封闭条件下将产品从所述处理线卸除、进行产品取样和操纵产品中的至少一者。
- [0173] 8. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,所述喷射室包括用于使所述液滴冷冻凝结的至少一个温度受控壁。
- [0174] 9. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,所述冷冻干燥器为真空冷冻干燥器。
- [0175] 10. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,所述冷冻干燥器包括用于接收所述颗粒的旋转筒体。
- [0176] 11. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,所述处理线的一个或多个传送区段中的至少一者包括至少一个温度受控壁。
- [0177] 12. 根据前述事项中任一项所述的处理线,其中,整个所述处理线适于进行原地清洁“CIP”和/或原地灭菌“SIP”。
- [0178] 13. 一种用于通过根据前述权利要求中任一项所述的处理线来执行的在封闭条件下生产冷冻干燥颗粒的方法,所述方法包括至少以下方法步骤:
- [0179] 在喷射室中生成液滴并且使所述液滴冷冻凝结以形成颗粒;
- [0180] 经由传送区段在封闭条件下将产品从所述喷射室传送至冷冻干燥器;以及
- [0181] 在所述冷冻干燥器中对作为散货的所述颗粒进行冷冻干燥,
- [0182] 其中,为了在端对端封闭条件下生产所述颗粒,装置和所述传送区段中的每一者在封闭条件下独立地操作。
- [0183] 14. 根据事项 13 所述的方法,其中,传送至所述冷冻干燥器的产品传送与所述喷射室中的液滴生成和冷冻凝结并行地执行。
- [0184] 15. 根据事项 13 和 14 中任一项所述的方法,包括操作性地将喷射室与冷冻干燥器

分离以在分离的装置中的一者中执行 CiP 和 / 或 SiP 的步骤。

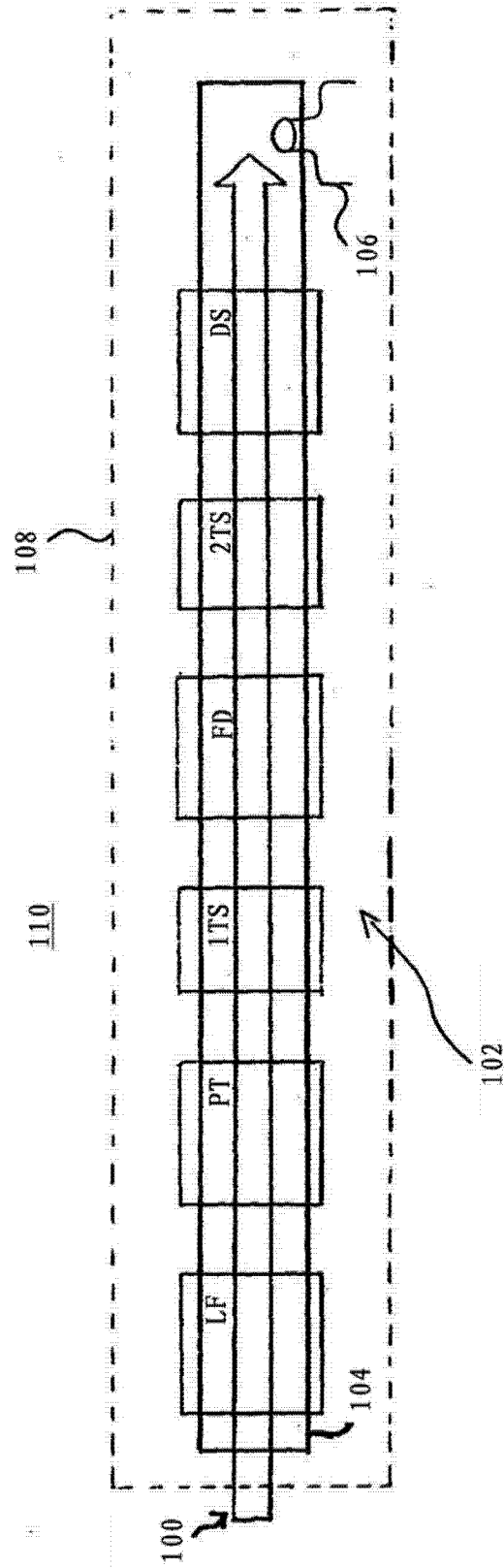


图 1

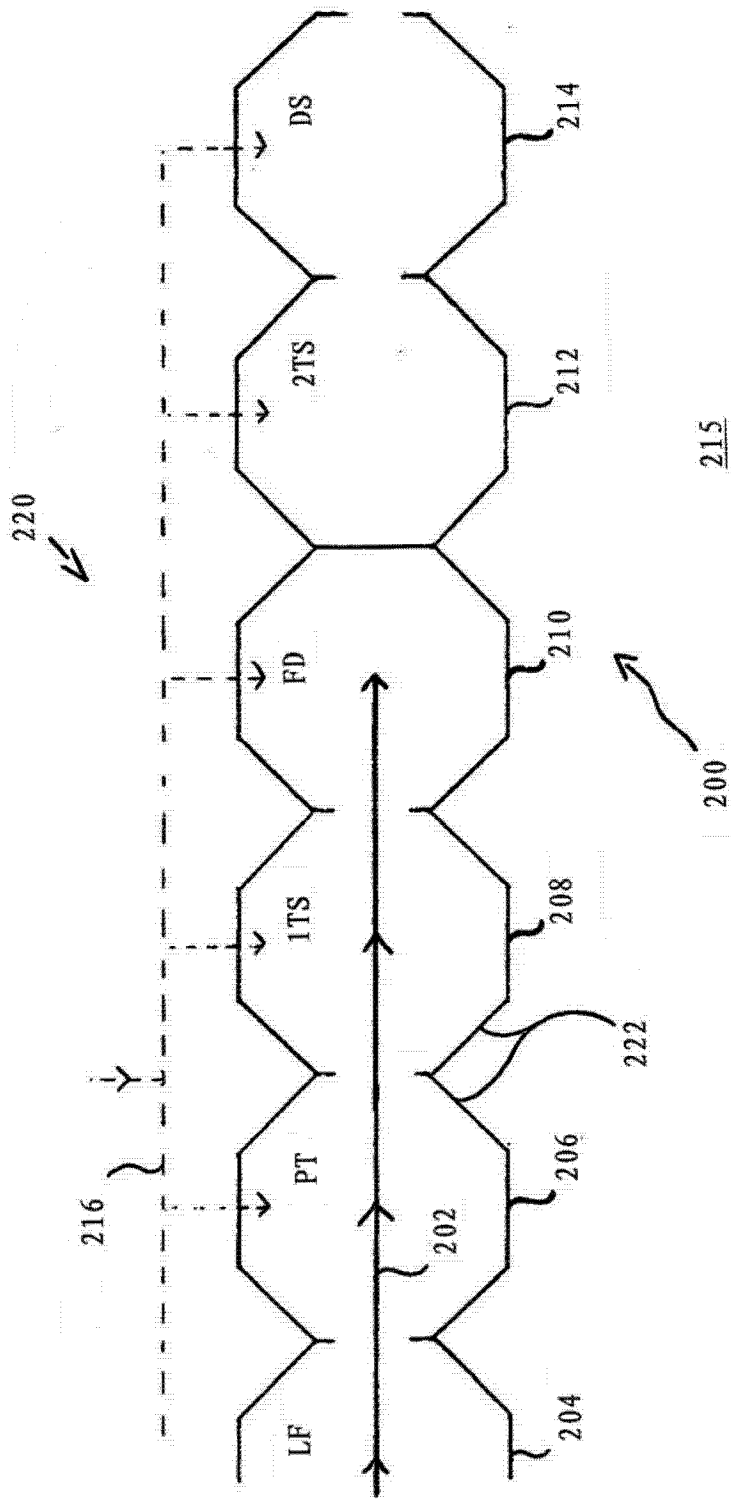


图 2a

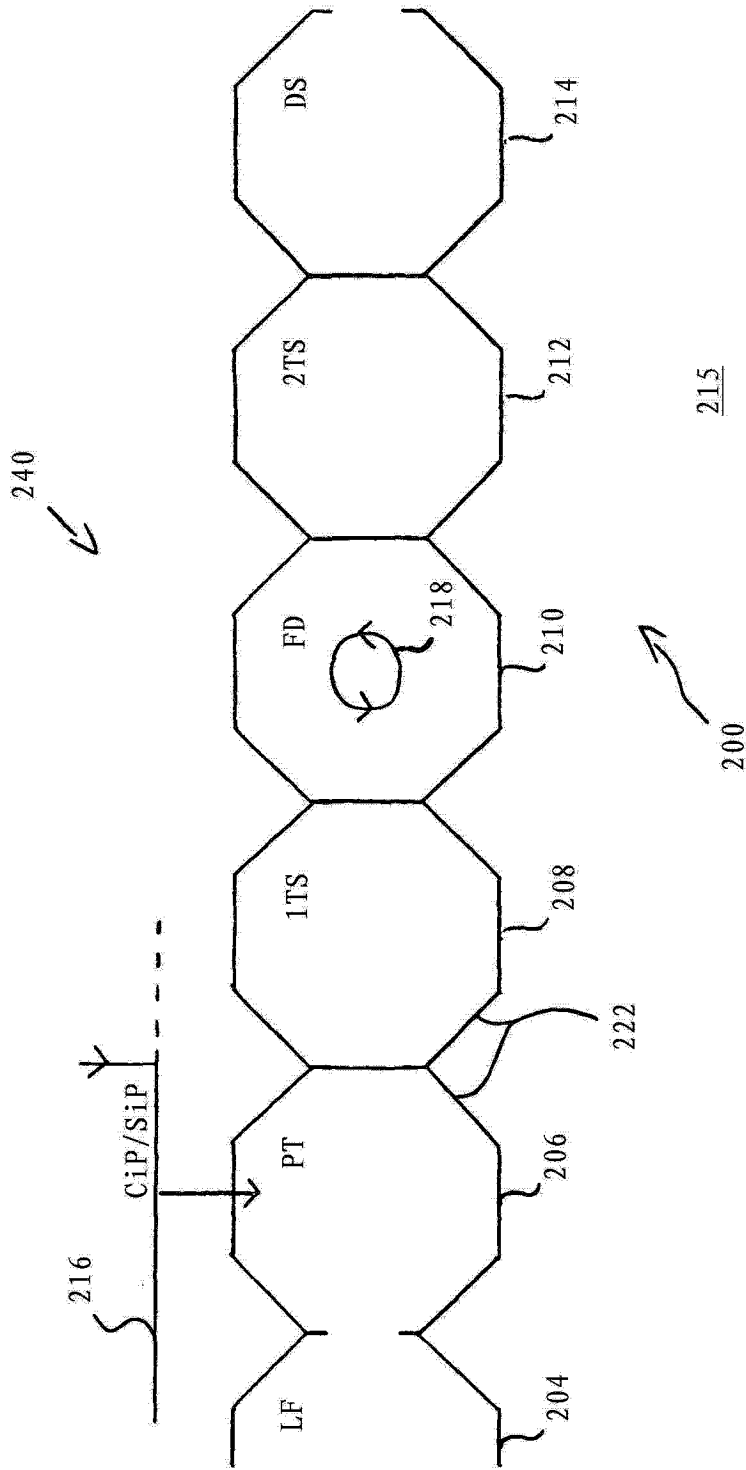


图 2b

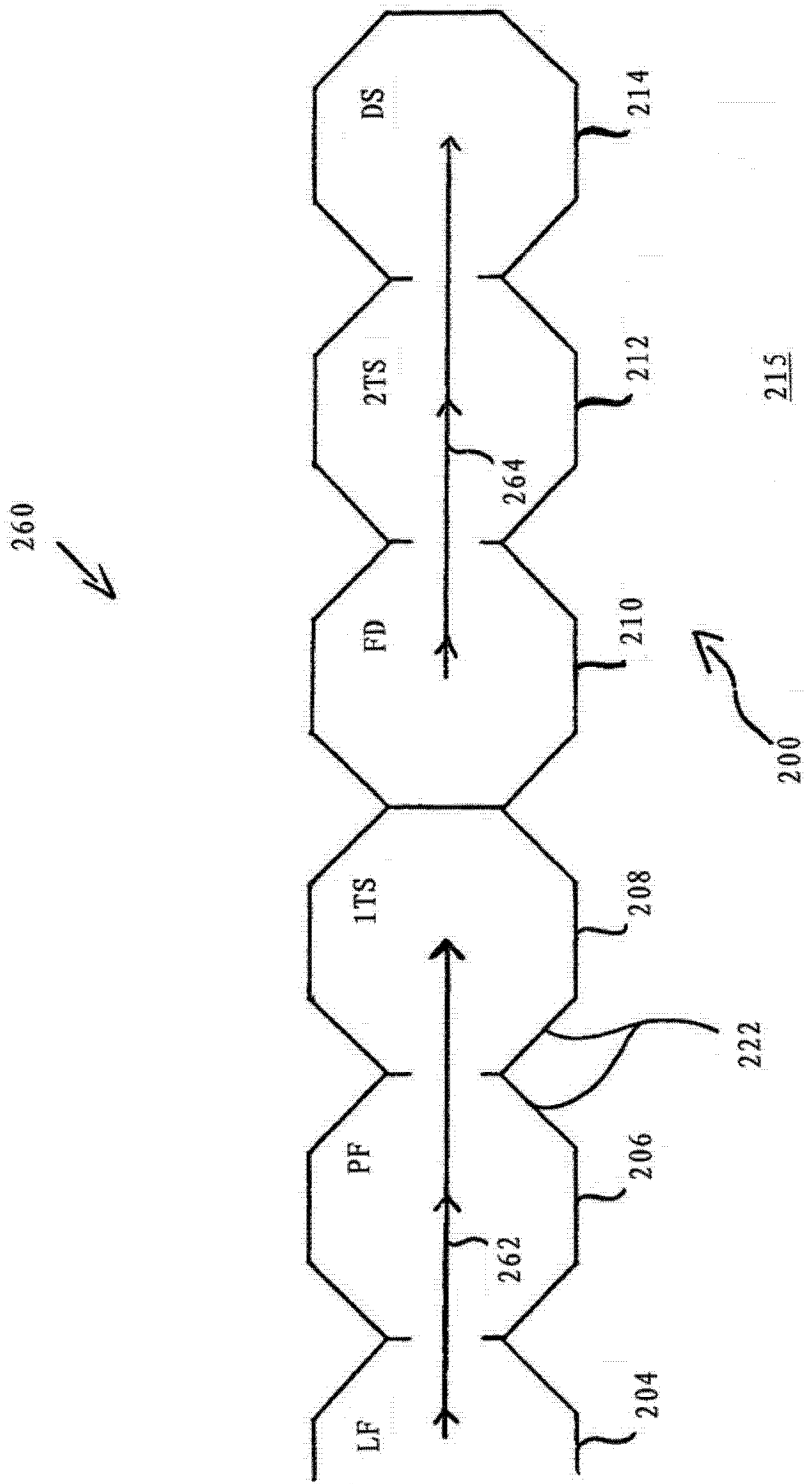


图 2c

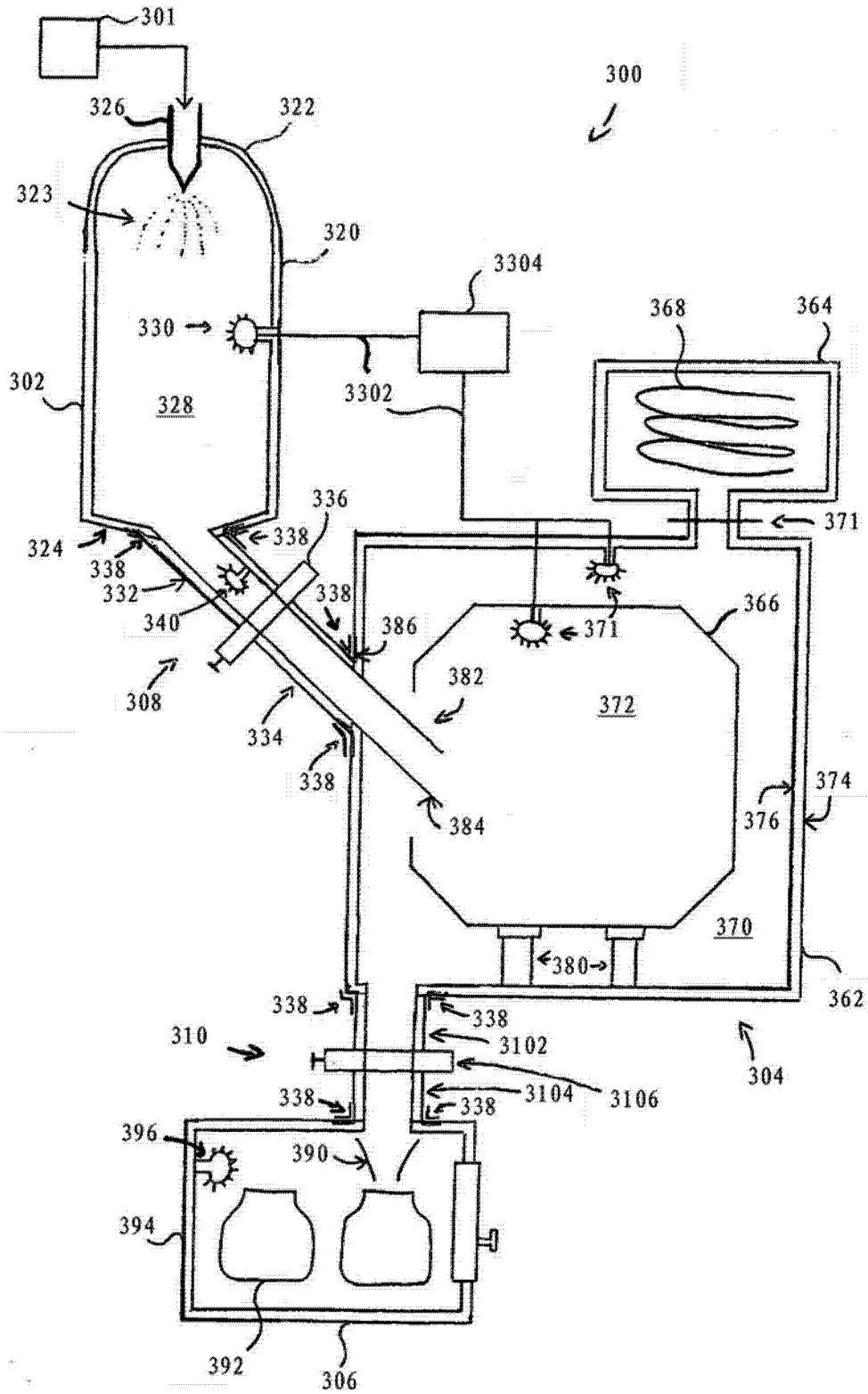


图 3

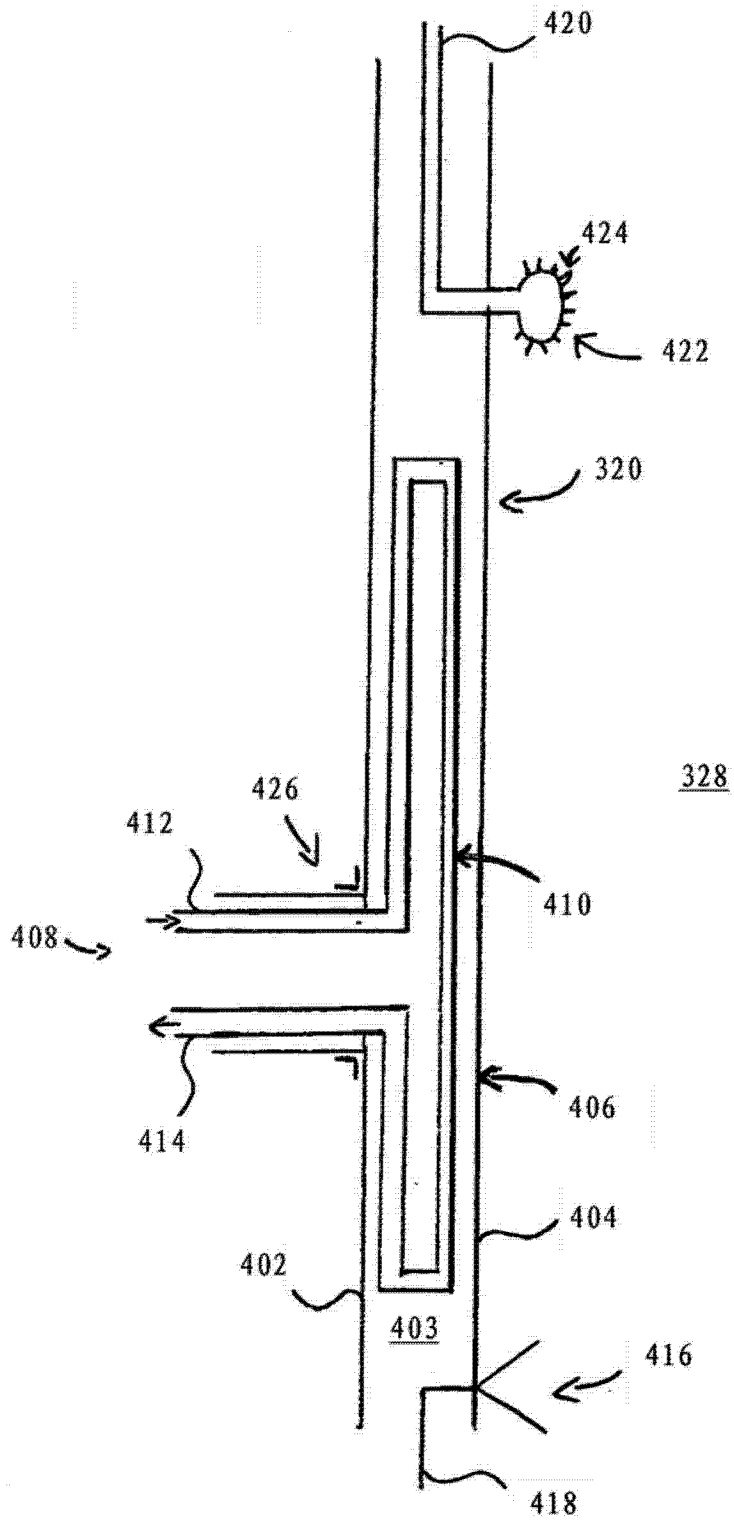


图 4

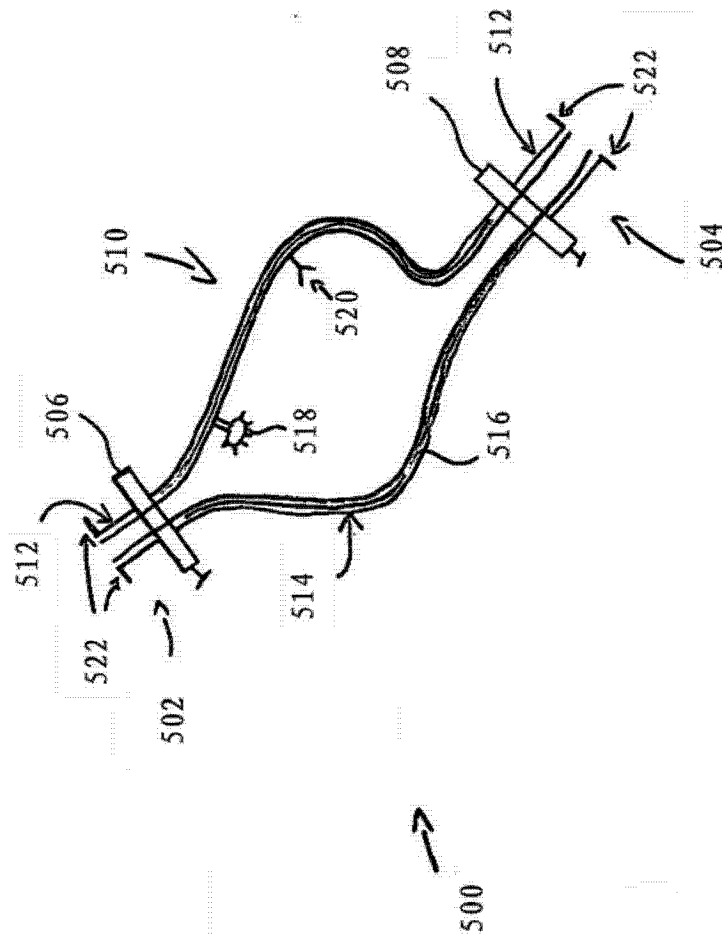


图 5

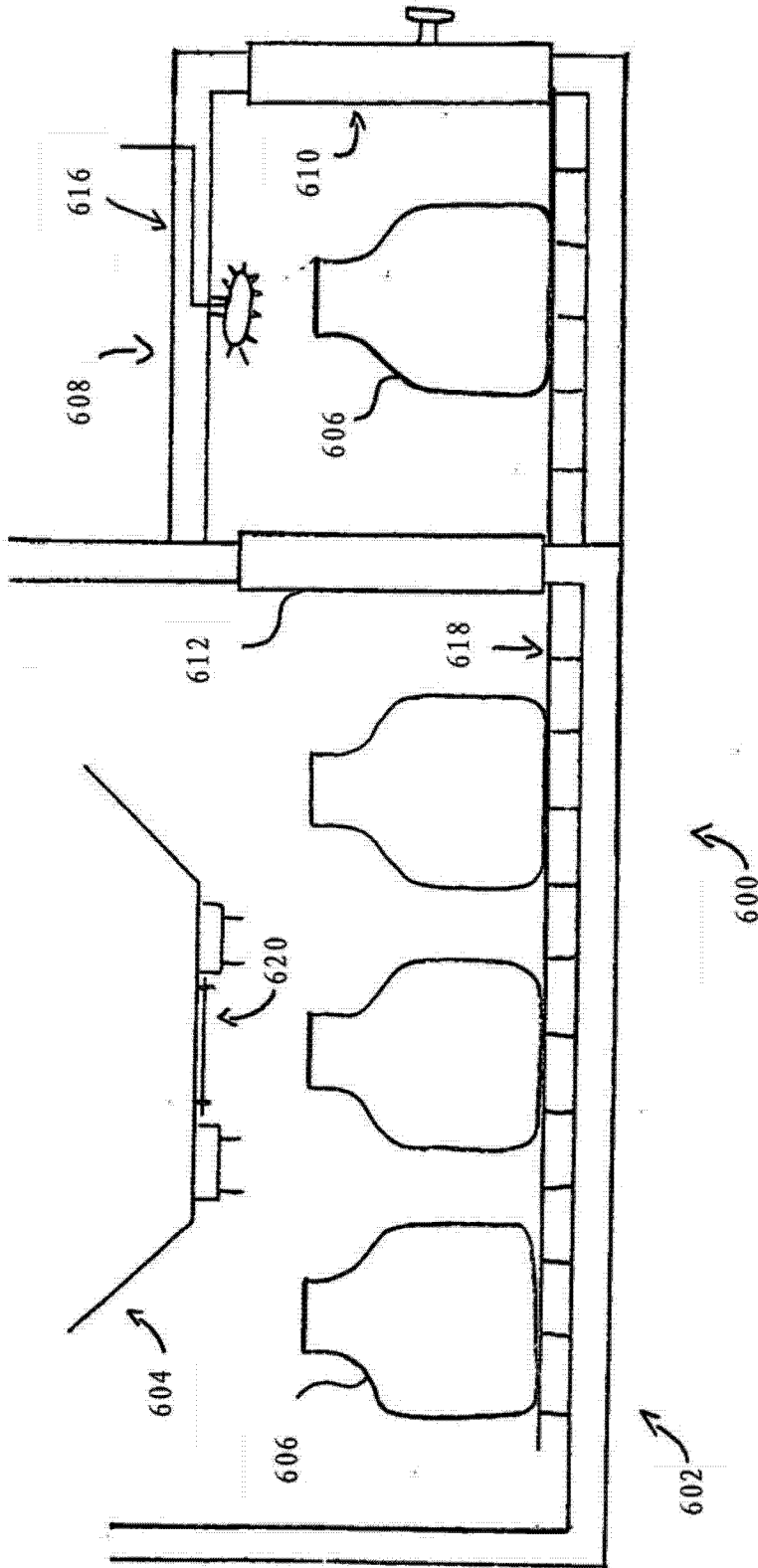


图 6

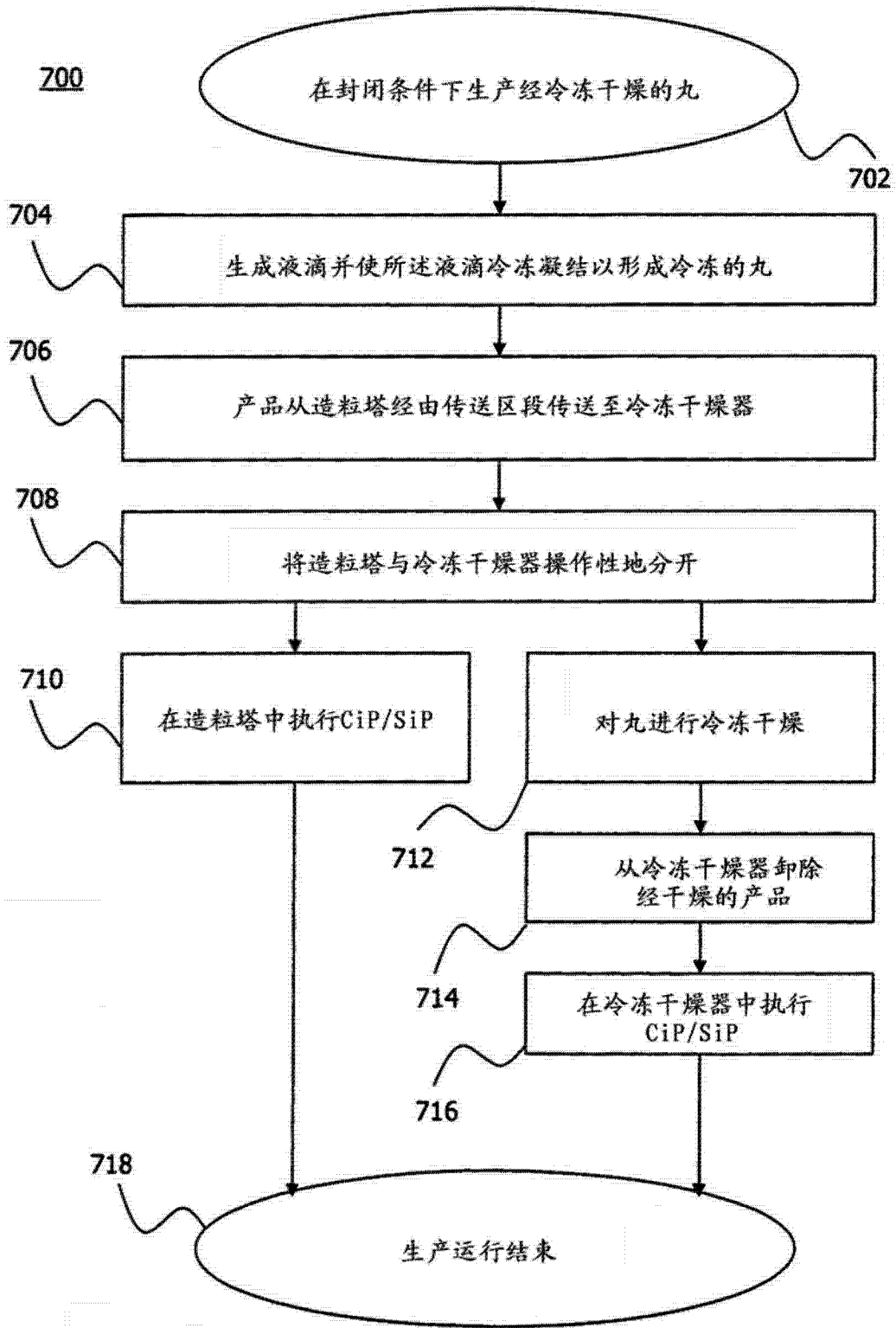


图 7a

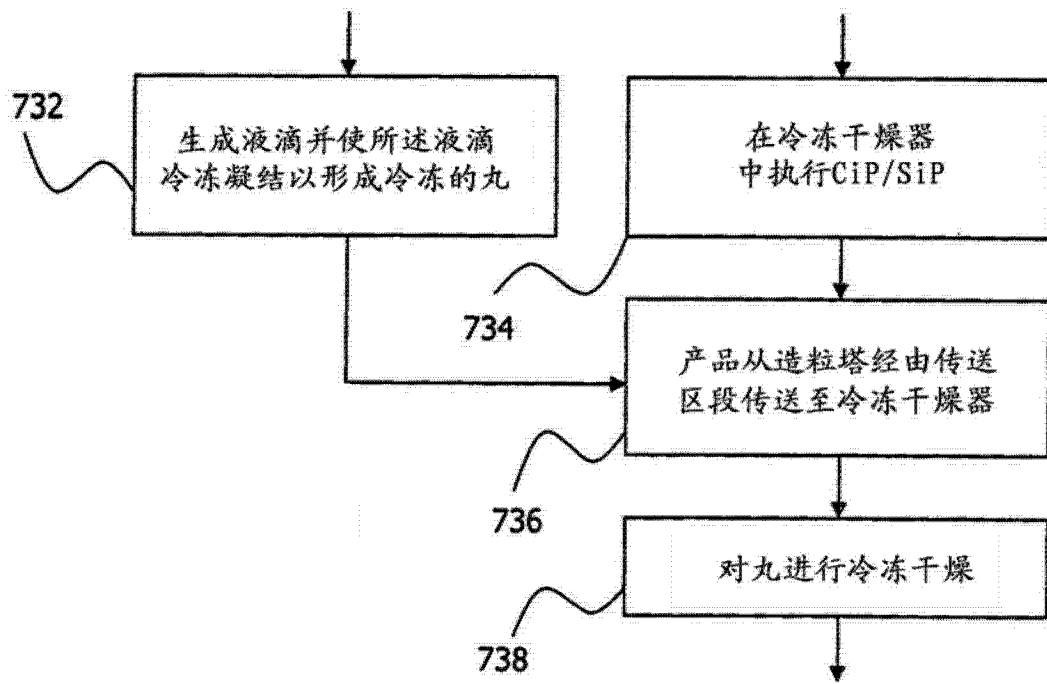


图 7b