



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116802450 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 22

(21) 申请号 202280011068.2

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(22) 申请日 2022.01.20

专利代理师 罗闻

(30) 优先权数据

63/140,451 2021.01.22 US

(51) Int.Cl.

F26B 5/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/013112 2022.01.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/159571 EN 2022.07.28

(71) 申请人 IMA生命北美股份有限公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 F·W·德马科 E·伦兹

I·H·拉纳维 D·波舍卢克

D·德博

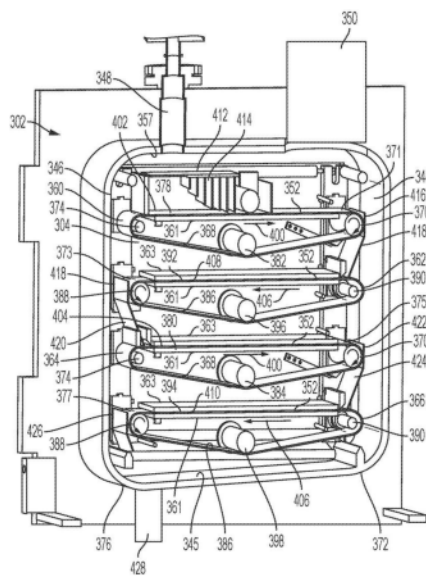
权利要求书4页 说明书12页 附图10页

(54) 发明名称

用于散装冷冻干燥系统的干燥腔室

(57) 摘要

一种冷冻干燥容器(302),其具有干燥腔室(304)以及均通过从动滚筒(370、388)移动的可移动转移带(360、362、364、366)。每个转移带(360、362、364、366)包括转移冷冻颗粒(282)的转移表面(402、404、408、410)。每个转移表面(402、404、408、410)竖直地布置在腔室(304)中,并且沿着与下方的转移表面相反的方向(400、406)移动。移除装置(416、418)位于每个从动滚筒(370、388)附近,其分别从每个转移表面(402、404、408、410)的端部(371、373、375、377)移除冷冻颗粒(282),以使被移除的冷冻颗粒(282)能够向下流动到下方的转移表面。加热元件(363、361)位于每个转移带(360、362、364、366)附近,以使冷冻颗粒(282)升华而形成冷冻干燥产品(284)。



1. 一种用于冷冻干燥系统(200)的冷冻干燥容器(302),所述冷冻干燥系统具有通过冷冻流体产品(212)的液滴(242)来产生冷冻产品颗粒(282)的冷冻容器(228),所述冷冻干燥容器包括:

冷冻干燥腔室(304),所述冷冻干燥腔室具有:干燥腔室入口(348),所述干燥腔室入口接收所述冷冻产品颗粒(282);真空端口(350),通过所述真空端口将所述干燥腔室(304)排空至第一真空压力;以及干燥腔室出口(428);

多个可移动的产品转移带(360、362、364、366),其中,每个带(360、362、364、366)通过与空转滚筒(374、390)水平地间隔开的旋转的从动滚筒(370、388)移动,以形成输送所述冷冻颗粒(282)的多个水平的产品转移表面(402、404、408、410),其中,每个产品转移表面(402、404、408、410)竖直地布置在所述干燥腔室(304)中并且沿着与下方的产品转移表面相反的水平方向(400、406)移动,并且其中,所述产品转移表面(402、404、408、410)包括顶部产品转移表面(402)和底部产品转移表面(410),其中,所述顶部产品转移表面(402)从所述干燥腔室入口(348)接收所述冷冻颗粒(282);

至少一个产品移除装置(416、418),其位于每个从动滚筒(370、388)附近,其中,所述至少一个产品移除装置(416、418)分别从每个产品转移表面(402、404、408、410)的端部(371、373、375、377)移除冷冻颗粒(282),以使得被移除的冷冻颗粒(282)能够向下流动到下方的产品转移表面;以及

至少一个加热元件(363、361),其位于每个产品转移表面(402、404、408、410)附近,其中,所述至少一个加热元件(363、361)加热所述冷冻颗粒(282)以促进所述冷冻颗粒(282)的升华,从而形成粉末形式的冷冻干燥产品(284),所述冷冻干燥产品从所述底部产品转移表面(410)向下流动并且通过所述干燥腔室出口(428)排出。

2. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),还包括与每个产品转移表面(402、404、408、410)竖直向下间隔开的带张紧器(382、396、384、398)。

3. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,至少一个产品转移表面(402、404、408、410)位于上部加热元件(363)和下部加热元件(361)之间。

4. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,每个从动滚筒(370、388)磁性地联接到位于所述干燥腔室(304)外部的腔室驱动系统,以使相关联的从动滚筒(370、388)旋转。

5. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,每个从动滚筒(370、388)经由相关联的驱动轴附接到外部驱动系统,所述驱动轴延伸穿过所述干燥腔室(304)的壁,并且还包括轴向密封系统以密封每个驱动轴,从而在所述干燥腔室(304)内保持无菌环境。

6. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,所述至少一个产品移除装置(416、418)包括刮刀刀片元件。

7. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,所述冷冻容器(228)包括至少一个管(466、468、470、472),并且所述至少一个管(466、468、470、472)限定用于形成所述冷冻颗粒(282)的冷冻腔室(244),其中,无菌液氮蒸气接触每个管(466、468、470、472)的外侧以冷却每个管(466、468、470、472),并且所述无菌液氮蒸气在离开每个管(466、468、470、472)时还接触液体产品的液滴(242)或半冷冻颗粒。

8. 根据权利要求1所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,中间腔室(300)位于所述冷

冻容器(228)和所述冷冻干燥容器(302)之间,其中,所述中间腔室(300)包括第一阀(310)和第二阀(312),其中,所述第一阀(310)打开以将来自所述冷冻容器(228)的所述冷冻颗粒(282)接收到所述中间腔室(300)中,并且其中,所述第一阀(310)随后关闭以将所述中间腔室(300)排空至所述第一真空压力,其中,所述第二阀(312)随后打开以使所述冷冻颗粒(282)能够通过重力从所述中间腔室(300)落下通过所述干燥腔室入口(348)并进入所述干燥腔室(304)。

9.一种用于冷冻干燥系统(200)的冷冻干燥容器(302),所述冷冻干燥系统具有通过冷冻流体产品(212)的液滴(242)来产生冷冻产品颗粒(282)的冷冻容器(228),所述冷冻干燥容器包括:

冷冻干燥腔室(304),所述冷冻干燥腔室具有:干燥腔室入口(348),所述干燥腔室入口接收所述冷冻产品颗粒(282);真空端口(350),通过所述真空端口将所述干燥腔室(304)排空至第一真空压力;以及干燥腔室出口(428);

多个可移动的产品转移带(360、362、364、366),其中,每个带(360、362、364、366)通过与空转滚筒(374、390)水平地间隔开的旋转的从动滚筒(370、388)移动,以形成输送所述冷冻颗粒(282)的多个水平的产品转移表面(402、404、408、410),其中,每个产品转移表面(402、404、408、410)竖直地布置在所述干燥腔室(304)中并且沿着与下方的产品转移表面相反的水平方向(400、406)移动,并且其中,所述产品转移表面(402、404、408、410)包括顶部产品转移表面(402)和底部产品转移表面(410);

入口产品分布装置(412),所述入口产品分布装置位于所述干燥腔室入口(348)与所述顶部产品转移表面(402)之间,其中,所述入口产品分布装置(412)从所述干燥腔室入口(348)接收所述冷冻颗粒(282)并且在所述顶部产品转移表面(402)上将所述冷冻颗粒(282)布置成基本均匀的层;

至少一个产品移除装置(416、418),其位于每个从动滚筒(370、388)附近,其中,所述至少一个产品移除装置(416、418)分别从每个产品转移表面(402、404、408、410)的端部(371、373、375、377)移除冷冻颗粒(282),以使被移除的冷冻颗粒(282)能够向下流动到下方的产品转移表面;

带产品分布装置(418、420、424),其与所述至少一个产品移除装置(416、418)相关联,其中每个带产品分布装置(418、420、424)在下方的产品转移表面上将所述冷冻颗粒(282)布置成基本均匀的层;以及

至少一个加热元件(363、361),其位于每个产品转移表面(402、404、408、410)附近,其中,所述至少一个加热元件(363、361)加热所述冷冻颗粒(282)以促进所述冷冻颗粒(282)的升华,从而形成粉末形式的冷冻干燥产品,所述冷冻干燥产品从所述底部产品转移表面(410)向下流动并且通过所述干燥腔室出口(428)排出。

10.根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302),还包括与每个产品转移表面(402、404、408、410)竖直向下间隔开的带张紧器(382、396、384、398)。

11.根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,至少一个产品转移表面(402、404、408、410)位于上部加热元件(363)和下部加热元件(361)之间。

12.根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302),其特征在于,每个从动滚筒(370、388)磁性地联接到位于所述干燥腔室(304)外部的腔室驱动系统,以使相关联的从动滚筒(370、

388) 旋转。

13. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 每个从动滚筒(370、388) 经由相关联的驱动轴附接到外部驱动系统, 所述驱动轴延伸穿过所述干燥腔室(304) 的壁, 并且还包括轴向密封系统以密封每个驱动轴, 从而在所述干燥腔室(304) 内保持无菌环境。

14. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 所述至少一个产品移除装置(416、418) 包括刮刀刀片元件。

15. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 所述冷冻容器(228) 包括至少一个管(466、468、470、472), 并且所述至少一个管(466、468、470、472) 限定用于形成所述冷冻颗粒(282) 的冷冻腔室(244), 其中, 无菌液氮蒸气接触每个管(466、468、470、472) 的外侧以冷却每个管(466、468、470、472), 并且所述无菌液氮蒸气在离开每个管(466、468、470、472) 时还接触液体产品的液滴(242) 或半冷冻颗粒。

16. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 中间腔室(300) 位于所述冷冻容器(228) 和所述冷冻干燥容器(302) 之间, 其中, 所述中间腔室(300) 包括第一阀(310) 和第二阀(312), 其中, 所述第一阀(310) 打开以将所述冷冻颗粒(282) 从所述冷冻容器(228) 接收到所述中间腔室(300) 中, 并且其中, 所述第一阀(310) 随后关闭以将所述中间腔室(300) 排空至所述第一真空压力, 其中, 所述第二阀(312) 随后打开以使所述冷冻颗粒(282) 能够通过重力从所述中间腔室(300) 落下通过所述干燥腔室入口(348) 并进入所述干燥腔室(304)。

17. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 所述入口产品分布装置(412) 包括竖直板元件(414) 的阵列, 所述竖直板元件布置成在所述顶部产品转移表面(402) 上形成冷冻颗粒(282) 的基本均匀的层。

18. 根据权利要求9所述的冷冻干燥容器(302), 其特征在于, 所述入口产品分布装置(412) 包括振动元件, 所述振动元件使所述冷冻颗粒(282) 振动以在所述顶部产品转移表面(402) 上提供冷冻颗粒(282) 的基本均匀的层。

19. 一种在用于冷冻干燥系统(200) 的冷冻干燥容器(302) 中移动和加热冷冻干燥产品的方法, 所述冷冻干燥系统具有通过冷冻流体产品(212) 的液滴(242) 来产生冷冻产品颗粒的冷冻容器(228), 所述方法包括:

提供冷冻干燥腔室(304), 所述冷冻干燥腔室具有: 干燥腔室入口(348), 所述干燥腔室入口接收冷冻颗粒(282); 真空端口(350), 通过所述真空端口将所述干燥腔室(304) 排空至第一真空压力; 以及干燥腔室出口(428);

移动多个可移动的产品转移带(360、362、364、366), 所述产品转移带具有输送所述冷冻颗粒(282) 的多个水平的产品转移表面(402、404、408、410), 其中, 每个产品转移表面(402、404、408、410) 竖直地布置在干燥腔室(304) 中并且沿着与下方的产品转移表面相反的水平方向(400、406) 移动, 并且其中, 所述产品转移表面(402、404、408、410) 包括顶部产品转移表面(402) 和底部产品转移表面(410), 其中, 所述顶部产品转移表面(402) 从所述干燥腔室入口(348) 接收所述冷冻颗粒(282);

分别从每个产品转移表面(402、404、408、410) 的端部(371、373、375、377) 移除冷冻颗粒(282), 以使被移除的冷冻颗粒(282) 能够向下流动到下方的产品转移表面; 以及

加热所述冷冻颗粒(282) 以促进所述冷冻颗粒(282) 的升华, 从而形成粉末形式的冷冻

干燥产品,所述冷冻干燥产品从所述底部产品转移表面(410)向下流动并且通过所述干燥腔室出口(428)排出。

20.根据权利要求19所述的方法,还包括提供位于所述干燥腔室入口(348)与所述顶部产品转移表面(402)之间的入口产品分布装置(412),其特征在于,所述入口产品分布装置(412)从所述干燥腔室入口(348)接收所述冷冻颗粒(282)并且在所述顶部产品转移表面(402)上将所述冷冻颗粒(282)布置成基本均匀的层。

用于散装冷冻干燥系统的干燥腔室

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据《美国法典》第35编第119(e)节(35U.S.C.§119(e))要求于2021年1月22日提交的名称为“散装冷冻干燥系统”(BULK FREEZE DRYING SYSTEM)、代理师案号为EDW.14A2.US的共同待审的美国临时专利申请No.63/140,451的权益,通过引用将该专利申请整体并入本文,并且本申请要求该美国临时专利申请的优先权。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及散装冷冻干燥系统和方法,更具体地涉及具有多个可移动的产品转移带的冷冻干燥腔室,其中,每个带通过旋转的从动滚筒移动,所述从动滚筒与空转滚筒水平地间隔开以形成多个水平的产品转移表面,所述多个水平的产品转移表面沿交替的方向输送冷冻颗粒,其中,至少一个产品移除装置从每个产品转移表面的端部移除冷冻颗粒以使被移除的冷冻颗粒能够向下流动到下方的产品转移表面,以最终通过干燥腔室出口排出。

背景技术

[0004] 冷冻干燥是从产品中去除溶剂或悬浮介质(通常是水)的处理。虽然本公开使用水作为示例性溶剂,但是诸如乙醇的其它溶剂也可以在冷冻干燥处理中去除,并且可以利用本公开的方法和设备去除。

[0005] 在用于去除水的冷冻干燥处理中,产品中的水被冷冻而形成冰,并且在真空下,冰升华且蒸气流至冷凝器。水蒸气在冷凝器上冷凝成冰,随后从冷凝器移除。冷冻干燥在制药工业中特别有用,因为在冷冻干燥处理中保持了产品的完整性,并且能够在相对较长的时间段内确保产品稳定性。冷冻干燥产品通常是但不一定是生物物质。

[0006] 药物冷冻干燥通常是无菌处理,其需要冷冻干燥腔室内的无菌条件。至关重要的是要确保冷冻干燥系统中与产品接触的所有部件均为无菌的。

[0007] 散装产品是无菌条件下的冷冻干燥可以在冷冻干燥器中进行,其中散装产品放置在托盘中。在图1所示的传统的冷冻干燥系统100的一个示例中,一批产品112放置于冷冻干燥腔室110内的冷冻干燥器托盘121中。冷冻干燥器搁架123用于支撑托盘121并根据处理需要将热量传递至托盘和产品以及从托盘和产品传递热量。流动通过搁架123内的管道的传热流体可以用于去除或添加热量。

[0008] 在真空下,冷冻产品112被略微加热以使产品内的冰升华。由冰的升华产生的水蒸气流动通过通道115进入冷凝腔室120中,该冷凝腔室容纳保持在水蒸气的冷凝温度以下的冷凝盘管或其他表面122。冷却剂穿过盘管122以去除热量,使得水蒸气在盘管上冷凝成冰。

[0009] 冷冻干燥腔室110和冷凝腔室120在处理期间均通过连接至冷凝腔室120的排气口的真空泵150保持处于真空下。腔室110、120中容纳的不可冷凝的气体由真空泵150移除并且在较高压出口152处排出。

[0010] 托盘干燥器通常被设计用于无菌小瓶的干燥,未被优化来处理散装产品。散装产

品必须被手动装载到托盘中,被冷冻干燥,然后从托盘上手动移除。处理托盘是困难的,会产生液体洒出的风险。产品与托盘之间以及托盘与搁架之间的传热阻力有时会导致不规则的传热。在处理后必须从托盘移除干燥产品,从而导致产品处理损失。

[0011] 由于对大量产品执行处理,所以常常聚结成“块”,需要进行研磨来获得合适的粉末和均匀的颗粒尺寸。由于大量产品对加热的阻力以及托盘、产品和搁架之间的弱传热特性,周期时间可能比必需的时间长。

[0012] 喷雾冷冻已经被用作用于产生颗粒状冷冻散装产品的技术。当前系统的问题包括控制冷冻散装产品中的颗粒尺寸以及从喷射的液滴中高效去除热量。

发明内容

[0013] 公开了一种用于冷冻干燥系统的冷冻干燥容器,所述冷冻干燥系统具有通过冷冻流体产品的液滴而产生冷冻产品颗粒的冷冻容器。所述容器包括:冷冻干燥腔室,所述冷冻干燥腔室具有接收冷冻颗粒的干燥腔室入口;真空端口,通过该真空端口将干燥腔室排空至第一真空压力;以及干燥腔室出口。所述容器还包括多个可移动的产品转移带,其中,每个带通过旋转的从动滚筒移动,所述从动滚筒与空转滚筒水平地间隔开,以形成输送冷冻颗粒的多个水平的产品转移表面。每个产品转移表面竖直地布置在干燥腔室中并且沿着与下方的产品转移表面相反的水平方向移动。产品转移表面包括顶部产品转移表面和底部产品转移表面,其中,顶部产品转移表面从干燥腔室入口接收冷冻颗粒。

[0014] 所述容器还包括位于每个从动滚筒附近的至少一个产品移除装置。所述至少一个产品移除装置从每个产品转移表面的端部移除冷冻颗粒,以使被移除的冷冻颗粒能够向下流动到下方的产品转移表面。

[0015] 此外,所述容器包括位于每个产品转移表面附近的至少一个加热元件。所述至少一个加热元件加热冷冻颗粒以促进冷冻颗粒的升华,以形成粉末形式的冷冻干燥产品,所述冷冻干燥产品从底部产品转移表面向下流动并且通过干燥腔室出口排出。

[0016] 本领域技术人员可以以任何组合或子组合联合或分别应用本发明的各个特征。

附图说明

[0017] 在下面的详细描述中结合附图进一步描述本发明的示例性实施例,其中:

[0018] 图1描绘了常规的冷冻干燥系统。

[0019] 图2是根据本发明的一方面的散装冷冻干燥系统的示意图。

[0020] 图3A和图3B分别是根据本发明的一方面的示例性冷冻容器的内部的侧视图和俯视图。

[0021] 图4是根据本发明的一方面的冷冻干燥容器和干燥腔室的内部的透视图。

[0022] 图5描绘了干燥腔室的替代实施例的正视图。

[0023] 图6A和图6B示出了根据本发明的一方面的形成冷冻干燥产品的方法。

[0024] 图7A是冷冻柱的替代实施例的透视图。

[0025] 图7B描绘了用于安装在图7A所示的冷冻柱中的每个管的顶端上的喷嘴组件。

[0026] 图8A是冷冻柱的另一替代实施例的剖视图。

[0027] 图8B是图8A示出的冷冻柱的透视图。

具体实施方式

[0028] 尽管本文已经详细示出和描述了结合本公开的教导的各种实施例,但是本领域技术人员可以容易地设计出仍然结合这些教导的许多其他变化的实施例。本公开的范围在其应用中不限于在说明书中阐述或在附图中示出的示例性实施例的构造细节和部件布置。本公开包含其他实施例,并且以各种方式被实践或执行。而且,应当理解,本文中所使用的措辞和术语是出于描述的目的,而不应被认为是限制性的。本文中“包括”、“包含”或“具有”及其变体的使用意在涵盖其后列出的项目及其等效物以及附加项目。除非另有说明或限制,否则术语“安装”、“连接”、“支撑”和“联接”及其变体从广义上进行使用,并且涵盖直接和间接的安装、连接、支撑和联接。此外,“连接”和“联接”不限于物理或机械连接或联接。

[0029] 在本公开的一方面中,描述了系统和方法,所述系统和方法用于以高效的方式对无菌散装流体产品进行冷冻干燥而不损害产品的无菌质量,同时还提高了产品产量。另外,本公开的系统和方法针对提供粉末形式的干燥产品的优化的散装冷冻干燥。

[0030] 所述处理和设备可有利地用于干燥需要无菌或灭菌处理的散装流体药物产品,例如注射剂。在这方面,重要的是冷冻干燥系统中与产品接触的所有部件都是灭菌的。但是,所述方法和设备也可以用于处理不需要无菌处理但需要在保持结构的同时去除水分并且需要所得干燥产品为粉末形式的材料。例如,可以使用所公开的技术来生产用作超导体或用于形成纳米颗粒或微电路散热器的陶瓷/金属产品。

[0031] 本文所描述的方法可以部分地由与以下描述的处理设备结合使用的至少一个工业控制器和/或计算机来执行。在实施例中,散装冷冻干燥系统200(图2)包括控制器205A和控制器205B,它们分别控制阀222、236、270、336、338和阀210、310、312、314、316的打开和关闭。该设备由具有用于阀、马达等的操作逻辑的可编程逻辑控制器(PLC)控制。通过个人计算机(PC)提供与PLC的接口。PC将用户定义的配方(recipe)或程序加载到PLC上以运行。PLC将运行的历史数据上传到PC进行存储。PC也可以用于手动地控制装置,操作特定步骤(例如冷冻、除霜、在线蒸气灭菌等)。

[0032] PLC和PC包括中央处理单元(CPU)和存储器,以及经由总线连接到CPU的输入/输出接口。PLC经由输入/输出接口连接到处理设备,以从监测设备的各种状况(例如温度、位置、速度、流量等)的传感器接收数据。PLC还连接到作为设备的一部分的操作装置。

[0033] 存储器可以包括随机存取存储器(RAM)和只读存储器(ROM)。存储器还可以包括可移除介质,例如磁盘驱动器、磁带驱动器等或其组合。RAM可以用作存储在CPU中的程序期间所使用的数据的数据存储器并且用作工作区。ROM可以用作用于存储包括在CPU中执行的步骤的程序的程序存储器。程序可以驻留在ROM上、且可以存储在可移除介质上或存储在PLC或PC中的任何其它非易失性计算机可读介质上,程序作为存储在这些介质上的计算机可读指令而供CPU或者其它处理器执行,以执行本文公开的方法。

[0034] 在图2中示出了根据本发明的一方面的散装冷冻干燥系统200。系统200包括诸如液体产品的散装流体产品的源202以及具有产品储存器206的产品容器204。产品源202和产品储存器206通过提供产品源202和产品储存器206之间的流体连通的流体通路或管道208连接。管道208包括阀210,该阀控制诸如液体产品的流体产品212流入产品储存器206。产品容器204还包括第一压力传感器214,该第一压力传感器测量当将产品212引入产品储存器206时形成的产品212的静压头。在一实施例中,第一压力传感器214可以是差压传感器

(DPT),其基于产品储存器206中的储存器压力的变化提供产品212在产品储存器206中的液位读数。用产品212部分或完全填充产品储存器206,直到由第一压力传感器214检测到适合操作喷嘴230的产品212的预定液位为止。可以理解,可以使用其他装置或传感器来确定产品储存器206中的产品212的量或水平。产品储存器206还通过连接在流体源216和产品储存器206之间的流体管道218与无菌调节流体源216(例如,氮气(N₂)源)流体连通,以使得能够将诸如无菌气体220的流体注入产品储存器206。流体管道218包括控制气体流入产品储存器206的阀222。在一实施例中,流体管道218的出口224定位成使得气体220被注入部分填充的产品储存器206的空的部分226中。

[0035] 系统200还包括具有至少一个基本竖直的喷嘴230(参见图3A)的冷冻容器228,该喷嘴延伸穿过冷冻容器228的顶壁232。冷冻容器228和喷嘴230位于产品储存器206的下方。包括阀236的流体管道234连接在产品储存器206和喷嘴230的入口端238之间。当阀236打开时,产品212通过重力从产品储存器206向下流动通过阀236并进入喷嘴入口端238。然后,产品212从喷嘴230的出口端240以均匀连续的液滴242的形式喷出,所述液滴如将要描述的那样向下流到冷冻容器228的冷冻腔室244(参见图3A)中。在一实施例中,喷嘴可以由蓝宝石制成并且包括构造成产生液滴的压电致动器235,例如可从瑞士苏黎世的Nisco Engineering AG获得的喷嘴。

[0036] 在喷出产品212时控制液滴242的尺寸(例如,液滴242的直径)是重要的。根据本发明的一方面,液滴尺寸取决于喷嘴230的至少三个操作参数。所述参数包括将产品212提供给喷嘴230的压力(即,喷嘴压力)以及用于激励喷嘴230的压电致动器的信号的频率和振幅。发明人在此已经确定,应当为喷嘴230保持预定的恒定喷嘴压力(即,设定点压力),以产生具有所需的基本均匀尺寸的多个连续的液滴242。在一实施例中,每个液滴的直径约为1mm。喷嘴压力由位于产品储存器206和喷嘴230之间的第二压力传感器246检测。

[0037] 在喷射产品212期间,产品储存器206中的产品212被消耗并且产品储存器206中的产品212的液位降低,从而将喷嘴压力降低到设定点压力以下。根据本发明的一方面,随后将来自流体源216的无菌气体220以合适的气体流量注入到产品储存器206中。气体220推压产品212,从而增加产品储存器206内的压力并提供背压。压力的增加补偿了产品212的液位的降低,从而保持了喷嘴230的设定点压力。通过阀222控制或调节注入产品储存器206中的气体220的气体流量,以在产品储存器206内提供适当的压力增加,达到设定点压力。可以根据需要增加气体流量,以补偿产品212的液位的进一步降低并保持喷嘴230的设定点压力。或者,为了补偿在向产品储存器206添加产品212时可能发生的产品212的液位的增加,可以根据需要减小气体流量以保持设定点压力。因此,压力传感器246提供用于增加或减小注入到产品储存器206中的气体220的气体流量的反馈信息。另外,减振材料237可用于使喷嘴230与周围的振动隔离,从而保持理想的液滴均匀性。在一实施例中,减振材料237可以是已知的减振材料,或者可以使用诸如柔性卫生法兰的柔性装置。

[0038] 参考图3A和图3B,分别示出了冷冻容器228的内部的侧视图和俯视图。冷冻容器228包括管,该管具有限定冷冻腔室244的内周壁250。喷嘴出口端240位于冷冻腔室244的顶部,并以均匀连续的液滴242的形式喷射产品212,所述液滴向下流入冷冻腔室244中。冷冻容器228还包括与内壁250间隔开的外周壁252,以在内壁250和外壁252之间形成具有基本环形形状的空腔254。可以理解,内壁250和外壁252以及腔254可以具有其他形状,例如椭圆

形、弓形等。冷冻容器228还包括分别从冷冻容器228的外壁252的底部264和上部266延伸的腔入口260和腔出口262的管道。腔入口260将冷却流体(例如,液氮(LN₂))源268连接到腔254,以在LN₂源268和腔254之间提供流体连通。腔入口260包括控制LN₂ 272流入腔254中的阀270(图2)。腔出口262也与腔254流体连通。如将要描述的那样, LN₂ 272用于从冷冻腔室244中的冷冻区280去除热量以降低温度。在该实施例中,当LN₂ 272流动通过腔254以去除热量时, LN₂ 272与内壁250直接接触。热量被LN₂ 272吸收,导致流动通过腔254的一部分LN₂蒸发,从而导致经由腔出口262从腔254排出包括N₂和LN₂的两相流285(即N₂/LN₂组合流285)。在一实施例中,腔入口260被定位成使得LN₂在比通过腔出口262从腔254排出N₂/LN₂组合流285的位置低的位置处进入腔254。

[0039] 在使用中, LN₂ 272从LN₂供给源268流出,穿过腔入口260、阀270,进入腔254的下部,向上上升穿过腔254, N₂/LN₂组合流285通过腔出口262从腔254的上部排出。因此, LN₂ 272上升到腔254中的高度H,该高度对应于腔入口260的入口底部274和腔出口262的出口底部276之间的垂直距离。这形成了具有围绕冷冻腔室244的一部分的LN₂套278的冷冻柱。腔254内的LN₂ 272降低冷冻腔室244的对应部分的温度,以形成冷冻区280,该冷冻区具有冷冻区温度和等于高度H的冷冻区高度(即,冷冻区280的高度H)。如前所述,产品212以均匀连续的液滴242的形式从喷嘴出口端240喷出,所述液滴向下流入冷冻腔室244。根据本发明的一方面,液滴242向下移动通过冷冻区280的距离(即,高度H)为液滴242在暴露于冷冻区温度时冷冻而形成冷冻产品282的颗粒(即,冷冻颗粒282)提供了足够的时间。在一实施例中,冷冻区280的温度约为-150℃至-185℃。在该实施例中,形成具有足以形成冷冻颗粒282的冷冻区温度的冷冻区280。

[0040] 温度传感器283(例如,电阻温度检测器(RTD))位于腔出口262处并监测从腔出口262排出的N₂/LN₂组合流285的温度(即, N₂/LN₂流排出温度)。N₂/LN₂流排出温度指示冷冻区280的冷冻区温度。根据本发明的一方面,指示冷冻区温度的N₂/LN₂流排出温度的设定温度被确定。可以通过增加或减小通过腔254的LN₂ 272的流来调节或管控冷冻区温度。具体地,增加LN₂流会从冷冻区280去除额外的热量,从而降低冷冻区温度。相反,减少通过腔254的LN₂流会从冷冻区280去除较少的热量,从而增加冷冻区温度。可以通过控制阀270来调节通过腔254的LN₂流量。喷嘴出口端240位于距冷冻区280足够的距离处,以确保喷嘴230的操作不受冷冻区280的低温的影响。在一实施例中,喷嘴230还可以包括喷嘴加热元件286(例如,电加热器),以加热喷嘴230而将喷嘴230保持在合适的工作温度。

[0041] 基于被喷射产品的冷冻温度和液滴的体积来选择冷冻区280的高度H。为了适应具有不同冷冻温度和液滴体积的产品212,可以通过相对于外壁252移动腔入口260或腔出口262或者移动腔入口260和腔出口262两者来增加或减小冷冻区280的高度H。在一实施例中,腔入口260可以相对于外壁252竖直向上移动以减小冷冻区280的高度H。具体地,与通过使腔出口262向下移动来减小高度H而发生液滴的冷冻相比,腔入口260向上移动以减小高度H使得液滴242的冷冻能够更靠近喷嘴出口端240发生。外壁252可以包括多于一个的附接点,用于将腔入口260或腔出口262或这两者附接在外壁252上的不同的竖直位置,以移动腔入口260或腔出口262或这两者来改变高度H。或者,可竖直移动的附接点可用于连接到腔入口260或腔出口262或这两者,以改变高度H。

[0042] 在冷冻颗粒282穿过冷冻区280之后,冷冻颗粒282向下流动通过由内壁250限定的

冷冻腔室出口288。漏斗元件290附接到冷冻容器228。漏斗元件290包括内部通道292,该内部通道的尺寸从漏斗入口294向漏斗出口296减小而形成锥形通道292。来自冷冻腔室出口288的冷冻颗粒282进入漏斗入口294,冷冻颗粒由锥形通道292向下引导并从漏斗出口296排出。

[0043] 系统200进一步包括具有上部中间腔室300的上部中间容器298、具有冷冻干燥腔室304(参见图4)的冷冻干燥容器302以及具有下部中间腔室308的下部中间容器306。冷冻干燥容器302位于上部中间容器298下方,下部中间容器306位于冷冻干燥容器302下方。阀310和阀312分别连接在漏斗元件290和上部中间容器298之间以及上部中间容器298和冷冻干燥容器302之间。阀314和阀316分别连接在冷冻干燥容器302和下部中间腔室308之间以及下部中间腔室308和干燥产品收集罐318之间。在一实施例中,阀310、312、314和阀316可以是分体式蝶阀。

[0044] 另外,系统200包括第一真空泵320,该第一真空泵通过分别连接在第一真空泵320与第一冷凝单元322和第二冷凝单元324之间的第一真空管线326和第二真空管线328与已知的第一冷凝单元322和第二冷凝单元324流体连通。从干燥腔室304延伸的干燥腔室真空管线330连接在分别从第一冷凝单元322和第二冷凝单元324延伸的第一冷凝真空管线332和第二冷凝真空管线334之间。第一冷凝真空管线332和第二冷凝真空管线334分别包括阀336和阀338。当阀336打开时,干燥腔室304与第一真空泵320和第一冷凝单元322流体连通。或者,当阀338打开时,干燥腔室304与第一真空泵320和第二冷凝单元324流体连通。当阀336打开并且阀338、312、314关闭时,干燥腔室304被第一真空泵320排空至第一真空压力。或者,当阀338打开并且阀336、312、314关闭时,干燥腔室304被排空至第一真空压力。上部中间腔室300通过连接在上部中间腔室300和第二真空泵340之间的第二真空管线342与第二真空泵340流体连通。

[0045] 在系统200的操作期间,冷冻腔室244和锥形通道292保持在近似大气压下。在冷冻容器228中产生一批冷冻颗粒282期间,阀310是关闭的。一旦完成这一批,阀310就打开,从而使冷冻颗粒282通过重力从漏斗出口296向下流动通过阀310并进入上部中间腔室300。一旦来自漏斗元件290的冷冻颗粒282被转移到上部中间腔室300中,阀310就关闭。在阀312也关闭的情况下,然后通过第二真空泵340将上部中间腔室300排空到基本上类似于干燥腔室304中的真空压力(即,第一真空压力)的真空压力。一旦达到第一真空压力,就打开阀312以使冷冻颗粒282能够通过重力从上部中间腔室300向下流动通过阀312并进入干燥腔室304。一旦来自上部中间腔室300的冷冻颗粒282被转移到干燥腔室304中,阀312就关闭。然后,使上部中间腔室300返回到近似大气压,以为下一批冷冻颗粒282做准备。漏斗元件290、阀310、上部中间容器298和阀312可以包括至少一个冷却元件(例如,硅油冷却套),所述至少一个冷却元件将漏斗元件290、阀310、上部中间容器298和阀312冷却至一温度,该温度抑制与漏斗元件290、阀310、上部中间容器298和阀312的壁和其他表面接触的冷冻颗粒282的解冻。

[0046] 参考图4,示出了根据本发明的一方面的冷冻干燥容器302和干燥腔室304的内部的透视图。干燥腔室304包括第一侧壁344和第二侧壁346、底壁345和顶壁357,所述顶壁包括干燥腔室入口348,该干燥腔室入口如前所述从阀312接收冷冻颗粒282。干燥腔室304还包括在顶壁357中的真空端口350,该真空端口与干燥腔室真空管线330流体连通。在系统

200的操作期间,干燥腔室304经由真空端口350被第一真空泵320排空至第一真空压力。

[0047] 干燥腔室304还包括多个可移动的产品转移元件352,所述产品转移元件均沿基本上水平的方向移动冷冻颗粒282。产品转移元件352均水平定向并且在干燥腔室304中竖直地间隔开。每个产品转移元件352可以构造成可移动连续产品转移带。在一实施例中,干燥腔室304可以包括在干燥腔室304中竖直地间隔开的第一连续产品转移带360、第二连续产品转移带362、第三连续产品转移带364和第四连续产品转移带366。带360、362、364、366可以由适合与冷冻颗粒282接触的材料(例如不锈钢或聚合物)制成。可以理解,可以使用额外的带或更少的带。

[0048] 第一带360和第三带364的内表面368与位于干燥腔室304的第一侧372的相应第一从动轮或滚筒370、位于干燥腔室304的与第一侧372相对的第二侧376的第一空转滚筒374接触,使得第一带360和第三带364分别在第一从动滚筒370和第二空转滚筒374之间形成第一水平带区段378和第三水平带区段380。第一带360和第三带364的内表面368还与第一可移动带张紧器装置382和第三可移动带张紧器装置384接触,所述第一可移动带张紧器装置和第三可移动带张紧器装置分别与第一水平带区段378和第三水平带区段380竖直向下间隔开。

[0049] 第二带362和第四带366的内表面386与位于干燥腔室304的第二侧376的相应的第二从动滚筒388、位于干燥腔室304的第一侧372的第一空转滚筒390接触,使得第二带362和第四带366在第二从动滚筒388与第二空转滚筒390之间分别形成第二水平带区段392和第四水平带区段394。第二带362和第四带366的内表面386还与第二可移动带张紧器装置396和第四可移动带张紧器装置398接触,所述第二可移动带张紧器装置和第四可移动带张紧器装置分别与第二水平带区段392和第四水平带区段394竖直向下间隔开。第一张紧器装置382和第三张紧器装置384以及第二张紧器装置396和第四张紧器装置398的位置在竖直方向上可调节,以在第一带360和第三带364以及第二带362和第四带366中保持期望的张力,从而分别确保第一水平带区段378和第三水平带区段380以及第二水平带区段392和第四水平带区段394的期望的水平移动。带张紧器382、396、384、398均可以是轮,其位置在竖直方向上可调节,以在相应的带360、362、364、366中保持期望的张力。

[0050] 驱动第一带360和第三带364的第一从动滚筒370以及驱动第二带362和第四带366的第二从动滚筒388可以磁性地联接到位于干燥腔室304外部的腔室驱动系统,以使第一从动滚筒370和第二从动滚筒388旋转,以便提供无菌环境。或者,第一从动滚筒370和第二从动滚筒388可以经由延伸穿过干燥腔室304的壁的相关驱动轴附接到外部驱动系统。轴向密封系统可用于密封每个驱动轴以保持干燥腔室304内的无菌环境。

[0051] 在操作中,分别与第一带360和第三带364相关联的第一从动滚筒370均被驱动成沿顺时针方向旋转,以使第一带360和第三带364分别在第一从动滚筒370和第二空转滚筒374之间连续移动,以形成沿着从干燥腔室304的第二侧376到第一侧372的第一方向400(参见箭头)水平移动的连续的第一水平带区段378和第三水平带区段380。第一水平带区段378和第三水平带区段380的外表面分别形成沿第一方向400接收和输送冷冻颗粒282的第一(或顶部)产品转移表面402和第三产品转移表面404。

[0052] 分别与第二带362和第四带366相关联的第二从动滚筒388均被驱动成沿逆时针方向旋转,以使第二带362和第四带366分别在第二从动滚筒388与第一空转滚筒390之间连续

移动,以形成沿着从第一侧372到第二侧376并且与第一方向400相反的第二方向406(参见箭头)水平移动的连续的第二水平带区段392和第四水平带区段394。第二水平带区段392和第四水平带区段394的外表面分别形成沿第二方向406接收和输送冷冻颗粒282的第二产品转移表面408和第四产品转移表面410。因此,第一产品转移表面402、第二产品转移表面408、第三产品转移表面404和第四产品转移表面410沿交替的水平方向移动。

[0053] 在操作中,来自干燥腔室入口348的冷冻颗粒282向下流动,或通过重力落到位于干燥腔室入口348和第一带360的第一产品转移表面402之间的入口产品分布装置412上。入口产品分布装置412用于在第一产品转移表面402上将冷冻颗粒282布置成基本均匀的层或分布。在一实施例中,入口产品分布装置412可以包括竖直板元件414的阵列,所述竖直板元件具有渐增的长度并且布置成将冷冻颗粒282的基本均匀的层形成到第一产品转移表面402上。或者,入口产品分布装置412可以包括振动元件,该振动元件使冷冻颗粒282振动以将冷冻颗粒282的基本均匀的层提供到第一产品转移表面402上。

[0054] 然后,通过第一带360使第一产品转移表面402上的冷冻颗粒282沿着第一方向400朝向第一产品移除装置416移动,该第一产品移除装置位于与第一带360相关联的第一从动滚筒370附近。在一实施例中,第一产品移除装置416,连同将要描述的第二产品移除装置418、第三产品移除装置422和第四产品移除装置426,可以包括被构造用于移除冷冻颗粒282的刮刀刀片元件。产品移除装置416也可以位于空转滚筒附近。第一产品移除装置416用于从第一产品转移表面402移除冷冻颗粒282。被移除的冷冻颗粒282然后从第一带360的第一端371向下流动或倾泻到向下邻近第一产品移除装置416的第一带产品分布装置418上,以将冷冻颗粒282的基本均匀的层提供到位于第一带360下方的第二带362的第二产品转移表面408上。

[0055] 然后,通过第二带362使第二产品转移表面408上的冷冻颗粒282沿着第二方向406朝向第二产品移除装置418移动,该第二产品移除装置位于与第二带362相关联的第二从动滚筒388附近。然后,第二产品移除装置418从第二产品转移表面408移除冷冻颗粒282。然后,被移除的冷冻颗粒282从第二带362的第二端373向下流动或倾泻到向下邻近第二产品移除装置418的第二带产品分布装置420上,以将冷冻颗粒282的基本均匀的层提供到位于第二带362下方的第三带364的第三产品转移表面404上。

[0056] 冷冻颗粒282相对于其余的第三带364和第四带366的移动分别对应于关于第一带360和第二带362所描述的移动。具体地,然后,通过第三带364使第三产品转移表面404上的冷冻颗粒282沿着第一方向400朝向第三产品移除装置422移动,该第三产品移除装置位于与第三带364相关联的第一从动滚筒370附近。然后,第三产品移除装置422从第三产品转移表面404移除冷冻颗粒282。然后,被移除的冷冻颗粒282从第三带364的第三端375向下流动或倾泻到向下邻近第三产品移除装置422的第三带产品分布装置424上,以将冷冻颗粒282的基本均匀的层提供到位于第三带364下方的第四带366的第四产品转移表面410上。

[0057] 然后,通过第四带366使第四产品转移表面410上的冷冻颗粒282沿着第二方向406朝向第四产品移除装置426移动,该第四产品移除装置位于与第四带366相关联的第二从动滚筒388附近。然后,第四产品移除装置426从第四产品移除表面410移除冷冻颗粒282或将要描述的冷冻干燥产品284。

[0058] 当干燥腔室304如前所述处于真空下时,位于第一产品转移表面402、第二产品转

移表面408、第三产品转移表面404和第四产品转移表面410上的冷冻颗粒282被同时加热,以便加热冷冻颗粒282而促进冷冻颗粒282的升华。在本发明的一个方面中,干燥腔室304还包括加热元件,当颗粒在第一带、第二带、第三带和第四带上移动时所述加热元件提供辐射热以加热冷冻颗粒282而促进冷冻颗粒282的升华。在一实施例中,下部加热元件361可以位于第一带360的第一水平带区段378的下方。此外,第二带362、第三带364和第四带366的第二水平带区段392、第三水平带区段380和第四水平带区段394分别可以位于相关联的上部加热元件363和下部加热元件361之间。上部加热元件363和下部加热元件361与相应的第一水平带区段378、第二水平带区段392、第三水平带区段380和第四水平带区段394间隔开,以提供足够的热量来促进冷冻颗粒282的升华。每个加热元件363、361的温度可独立调节以提供期望的热量。上部加热元件363和下部加热元件361可以包括电磁能量源、电加热器、传热流体源或其它源。在进一步的实施例中,利用微波能量将升华能传递至冷冻颗粒282。在该实施例中,上部加热元件363和下部加热元件361被用于微波加热的设备替代,所述用于微波加热的设备可以包括微波天线或发生器、微波笼(法拉第笼类型的笼)以及提供微波在冷冻颗粒282上的均匀分布的微波搅拌器。当使用微波能时,可以使用干燥腔室304的部件的替代的构造材料。

[0059] 在冷冻颗粒282通过第一带360、第二带362、第三带364和第四带366移动时使用上部加热元件363和下部加热元件361加热冷冻颗粒282促进冷冻颗粒282的升华,最终形成粉末形式的冷冻干燥产品284。然后,通过第四产品移除装置426将冷冻产品284从第四产品(或底部)转移表面410移除。然后,冷冻产品284通过重力从第四带366的第四端377落下,并通过延伸穿过干燥腔室304的底壁345的干燥腔室出口428,并落到阀314上(参见图2)。

[0060] 当产品212中的冷冻液体升华时,蒸气被第一真空泵320经由干燥腔室真空管线330从干燥腔室304抽出并且在阀336打开时被收集在第一冷凝单元322中(参见图2)。第一冷凝单元322和第二冷凝单元324中的冷却的冷凝表面收集蒸气。在水蒸气的情况下,蒸气在冷凝表面上凝结成冰。例如,冷凝表面可以包括保持在水蒸气的冷凝温度以下的冷凝盘管。冷却剂穿过盘管122以去除热量,从而导致水蒸气在盘管上冷凝成冰。

[0061] 当达到第一冷凝单元322的冰容量时,阀336关闭并且阀338打开以允许蒸气被收集在第二冷凝单元324中。然后,同时从第一冷凝单元322移除冷凝的冰,使得当第二冷凝单元324达到其冰容量时,第一冷凝单元322可以再次被用于收集蒸气。当第一冷凝单元322再次达到其容量时,重复前述的过程:切换到第二冷凝单元324以收集蒸气,与此同时从第一冷凝单元322移除冰。根据本发明的一个方面,可以使用第一冷凝单元322或第二冷凝单元324来收集蒸气,同时从没有正在被使用的冷凝单元中移除冰(即,例如,在从第二冷凝单元324移除冰的同时将蒸气收集在第一冷凝单元322中,或者在从第一冷凝单元322移除冰的同时使用第二冷凝单元324收集蒸气),以实现系统200的连续操作。在一实施例中,可以使用多于两个的冷凝单元来收集蒸气。

[0062] 图5描绘了干燥腔室304的替代实施例的正视图。在该实施例中,干燥腔室304包括以交错构造布置的第一带360、第二带362、第三带364、第四带366和第五带430。例如,第一带360、第三带364和第五带430的第一端部432定位成比第二带362和第四带366的第一端部431更靠近干燥腔室304的第一侧372。因此,第三带364和第五带430的第一端部432分别水平地延伸超过第二带362和第四带366的第一端部431。另外,第二带362和第四带366的第二

端部433分别定位成比第一带360、第三带364和第五带430的第二端部435更靠近干燥腔室304的第二侧376。因此,第二带362和第四带366的第二端部433水平地延伸超过第一带360和第三带364的第二端部435。根据本发明的一方面,第三带364和第五带430的第一端部432以及第二带362和第四带366的第二端部433提供了用于从前一搁架接收冷冻颗粒282的额外的表面积。在一实施例中,可以用单个连续的带来代替分开的带360、362、364、366。另外,在图5所示的实施例中没有使用带张紧器。此外,产品转移表面402、408、404、410可以根据需要成角度以帮助移动冷冻颗粒282。

[0063] 在操作中,第一带360、第二带362、第三带364、第四带366和第五带430以足够慢的速度移动,从而将冷冻颗粒282以倾泻方式从一个带表面转移到位于第一带下方的相邻的带。可以暂停各个带360、362、364、366、430的缓慢移动,以增加在干燥腔室304内的停留时间。带360、362、364、366、430可以被认为是产品接触部件,所述产品接触部件可能需要能够以不需要过度拆卸干燥腔室304的方式更换一个或多个带。为了便于更换带360、362、364、366、430,可以将上部加热元件363和下部加热元件361附接到冷冻干燥容器302的壁,以形成悬臂布置,从而允许顺利地接近以释放带的张力并更换带360、362、364、366、430。

[0064] 返回参考图2,下部中间腔室308通过连接在下部中间腔室308和第二真空泵340之间的第三真空管线434与第二真空泵340流体连通。当阀314和阀316关闭时,通过第二真空泵340将下部中间腔室308排空至第一真空压力。一旦如前所述从第八搁架372接收到一批冷冻干燥产品284,阀314就打开,从而导致冷冻干燥产品284通过重力向下流动到下部中间腔室308中。一旦将该批冷冻干燥产品284转移到下部中间腔室308,阀314就关闭并且下部中间腔室308返回到近似大气压。然后阀316打开,以使得冷冻干燥产品284能够通过重力排出到干燥产品收集罐318(例如无菌不锈钢容器)中。然后,冷冻干燥产品284可以用于填充诸如小瓶、注射器等容器以进行运输。或者,可以将冷冻干燥产品284放置到料斗进料器中而不使用收集罐318,所述料斗进料器作用于将冷冻干燥产品284直接填充到小瓶、注射器等中的进料器。此外,下部中间腔室308被排空至第一真空压力,以为接收下一批冷冻干燥产品284做准备。

[0065] 参考图6A和图6B,示出了根据本发明的一方面的形成冷冻干燥产品284的方法436。在步骤438,将流体产品212喷射到处于近似大气压下的冷冻腔室244中以形成冷冻颗粒282。然后,在步骤440,将冷冻颗粒282转移到处于近似大气压下的上部中间腔室300。在步骤442,将上部中间腔室300排空至第一真空压力。在步骤444,将冷冻颗粒282从上部中间腔室300转移到干燥腔室304,该干燥腔室也被排空至第一真空压力。在步骤446,一旦冷冻颗粒282被转移到干燥腔室304,上部中间腔室300就返回到近似大气压,以为接收下一批冷冻颗粒282做准备。方法436还包括提供多个水平的产品转移带360、362、364、366,所述产品转移带竖直地布置在干燥腔室304中,其中,在步骤448,产品转移带360、362、364、366沿着交替的水平方向移动冷冻颗粒282。在步骤450,冷冻颗粒282分别从每个产品转移带360、362、364、366的端部371、373、375、377向下流动到下方的产品转移带。在步骤452,同时加热冷冻颗粒282以引起冷冻液体的升华以产生蒸气并形成粉末形式的冷冻干燥产品284。在步骤454,提供至少两个冷凝单元322、324,其中,使用一个冷凝单元收集蒸气,同时从已经达到冰容量的另一个冷凝单元移除冰,以使得系统200能够连续操作。然后,在步骤456,将冷冻干燥产品284从干燥腔室304转移到被排空至第一真空压力的下部中间腔室308。在步骤

458,使下部中间腔室308返回到近似大气压。然后,在步骤460,将冷冻干燥产品284从下部中间腔室308转移到干燥产品收集罐或料斗进料器318中。在步骤462,将下部中间腔室308排空至第一真空压力,以为接收下一批冷冻干燥产品284做准备。

[0066] 参考图7A,示出了冷冻柱464的替代实施例的透视图。在该实施例中,冷冻柱464可以包括多于一个的竖直管,其中每个管限定了相关联的冷冻腔室244(参见图3A)。在图7A中,示出了示例性冷冻柱464,其包括第一中空管466、第二中空管468、第三中空管470和第四中空管472,每个中空管都位于具有大致矩形形状的低温冷却的冷冻容器474内。每个管466、468、470、472的顶部476可以在冷冻容器474上方延伸。参考图7B,示出了用于安装在每个管466、468、470、472的顶端480上的喷嘴组件478。喷嘴组件478包括安装壁480,该安装壁具有至少一个基本竖直的喷嘴230(参见图3A),该喷嘴延伸穿过安装壁480以形成喷嘴组件478。喷嘴230连接到流体管道234,如前文关于图3A所描述的那样。在一实施例中,每个喷嘴组件478可以包括多达四个喷嘴230。

[0067] 根据本发明的一方面,对于冷冻容器474可以使用其它形状,例如正方形、圆形等。冷冻容器474可以由 LN_2 或 LN_2 流冷却, LN_2 或 LN_2 流保持在设定点温度,该设定点温度指示每个管466、468、470、472内的冷冻区温度。如前文关于图3A和图3B所描述的,产品212从喷嘴出口端240以均匀连续的液滴242的形式喷出,所述液滴向下流动到冷冻腔室244中。液滴242向下移动通过每个相应管中的冷冻区280的距离为液滴242在暴露于冷冻区温度时冷冻而形成冷冻颗粒282提供了足够的时间量。来自管的冷冻颗粒282然后向下流动到单个漏斗元件290中并且经由阀310流动到上部中间腔室300中。

[0068] 参考图8A,示出了冷冻柱474的另一替代实施例的剖视图。在该实施例中,冷冻柱474包括形成壁腔室486的间隔开的内壁482和外壁484。内壁482还与管466、468、470、472间隔开,以在每个管466、468、470、472与内壁482之间形成柱空间485。管466、468、470、472延伸穿过在冷冻柱474内水平定向的多个竖直间隔开的挡板487。参考图8B,示出了冷冻柱474的透视图。冷冻柱474包括延伸穿过外壁484和内壁482的入口装置488。入口装置488用于在大气压下以喷雾的形式输送无菌 LN_2 ,该喷雾被喷射到管466、468、470、472的外侧。壁482、484之间的壁腔室486填充有 LN_2 以形成 LN_2 套。 LN_2 套构造成在高于大气压的压力下进行操作,以便产生高于常压喷雾 LN_2 的液化点的壁温。喷雾 LN_2 在与管466、468、470、472的外侧接触时蒸发,以形成冷却管466、468、470、472的无菌 LN_2 蒸气490。

[0069] 根据本发明的一方面,第一间隙492形成在第一组交替挡板494与每个管466、468、470、472之间。第二组交替挡板495(即,其余的挡板)构造成使得在每个其余的交替挡板495与内壁482之间形成第二间隙496。第一间隙492和第二间隙496形成蒸气通道,该蒸气通道沿着管466、468、470、472的竖直长度在基本上蛇形向下的路径498中引导无菌 LN_2 蒸气,以保持对管466、468、470、472进行冷却气体冷却。可以理解,可以使用其它路径形状。然后,无菌 LN_2 蒸气在离开管466、468、470、472之后撞击位于漏斗290中的冷冻颗粒282(也参见图3A),以将冷冻颗粒282保持在冷冻状态,或者冷冻液体产品的液滴242或冷冻半冷冻的冷冻颗粒282。在替代实施例中,外壁484和内壁482可以延伸超过管466、468、470、472的端部500,以使得无菌 LN_2 能够在进入漏斗290之前撞击冷冻颗粒。

[0070] 因此,根据本发明的方面的冷冻干燥系统200能够进行连续的冷冻干燥处理。另外,根据本发明的各方面制造的冷冻干燥产品284在不使用托盘干燥器的情况下制造,在托

盘干燥器中将散装产品手动装载到托盘中,对其进行冷冻干燥,然后将其从托盘中手动取出。根据本发明的各方面制造的冷冻干燥产品284不需要研磨即可获得合适的粉末尺寸和均匀性。此外,本发明的各方面提供了一种用于在受控的无菌环境中处理大量无菌材料的改进的技术。

[0071] 尽管已经示出和描述了本公开的特定实施例,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可以做出各种其他改变和修改。因此,意在在所附权利要求中涵盖在本公开的范围内的所有这样的改变和修改。

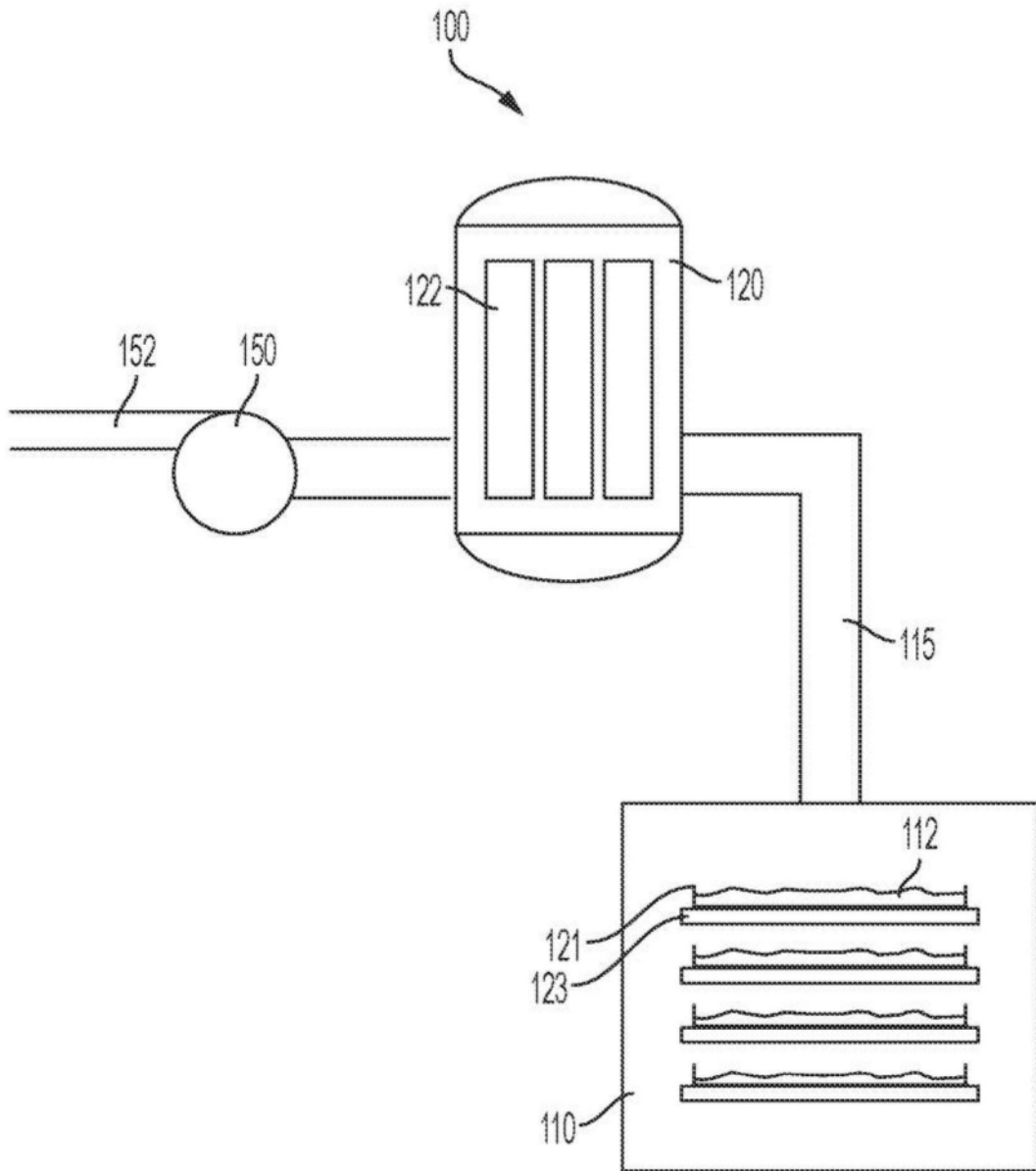


图1现有技术

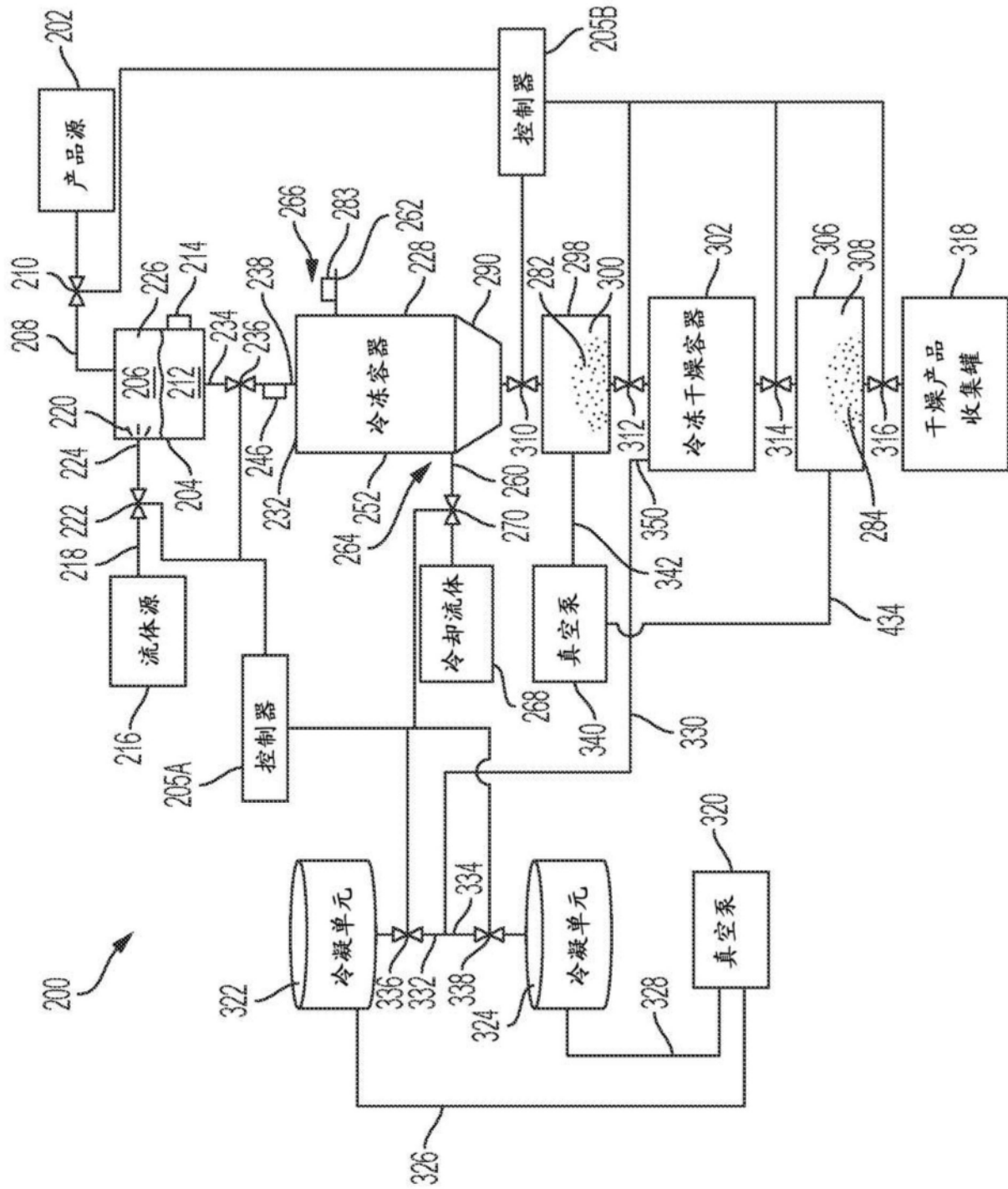


图2

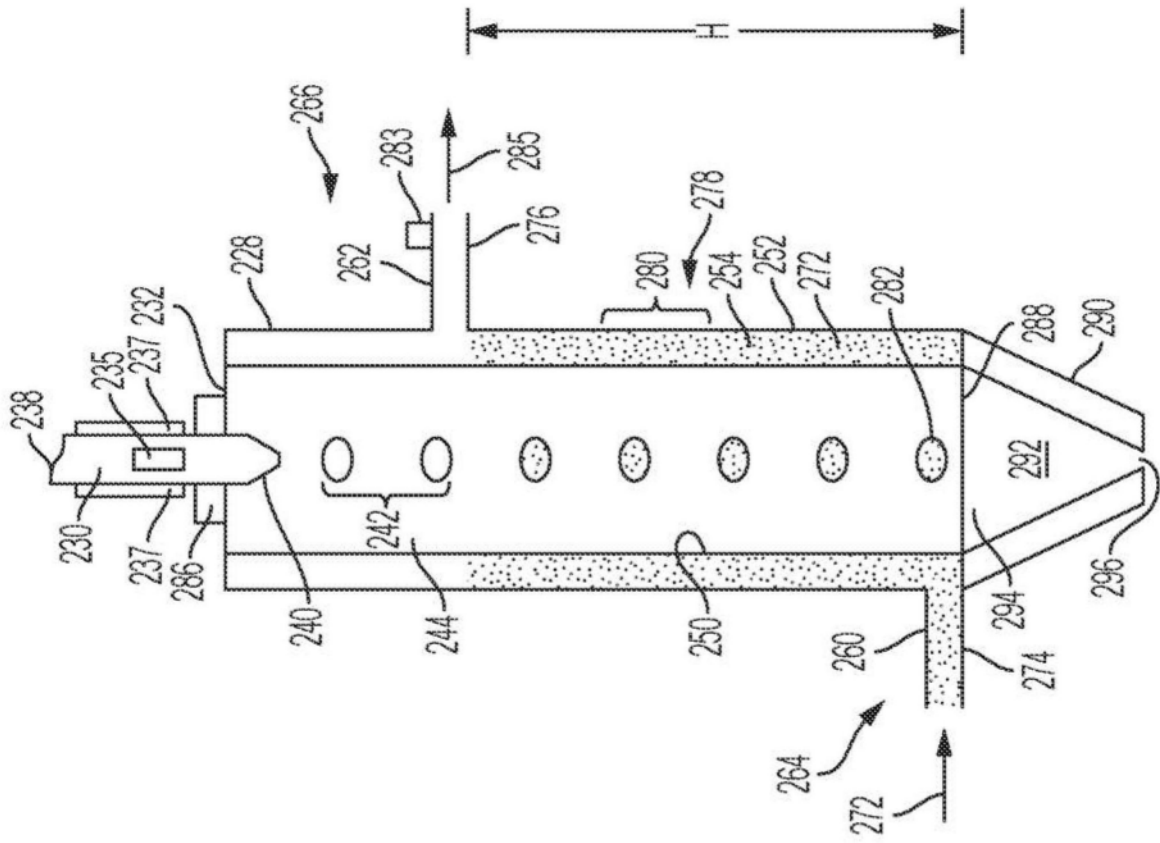


图3A

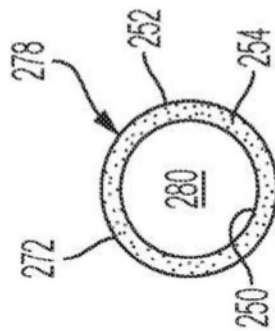


图3B

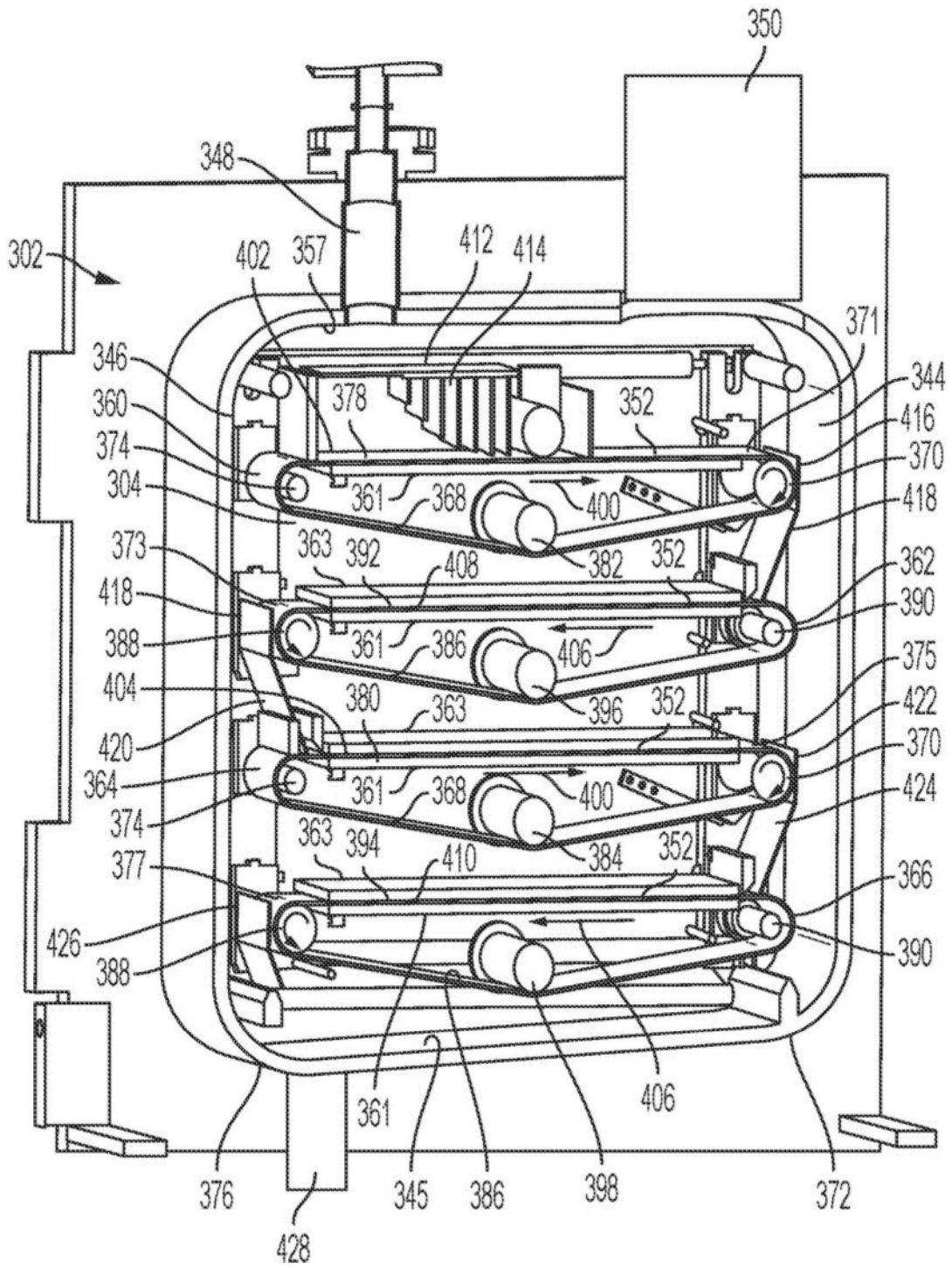


图4

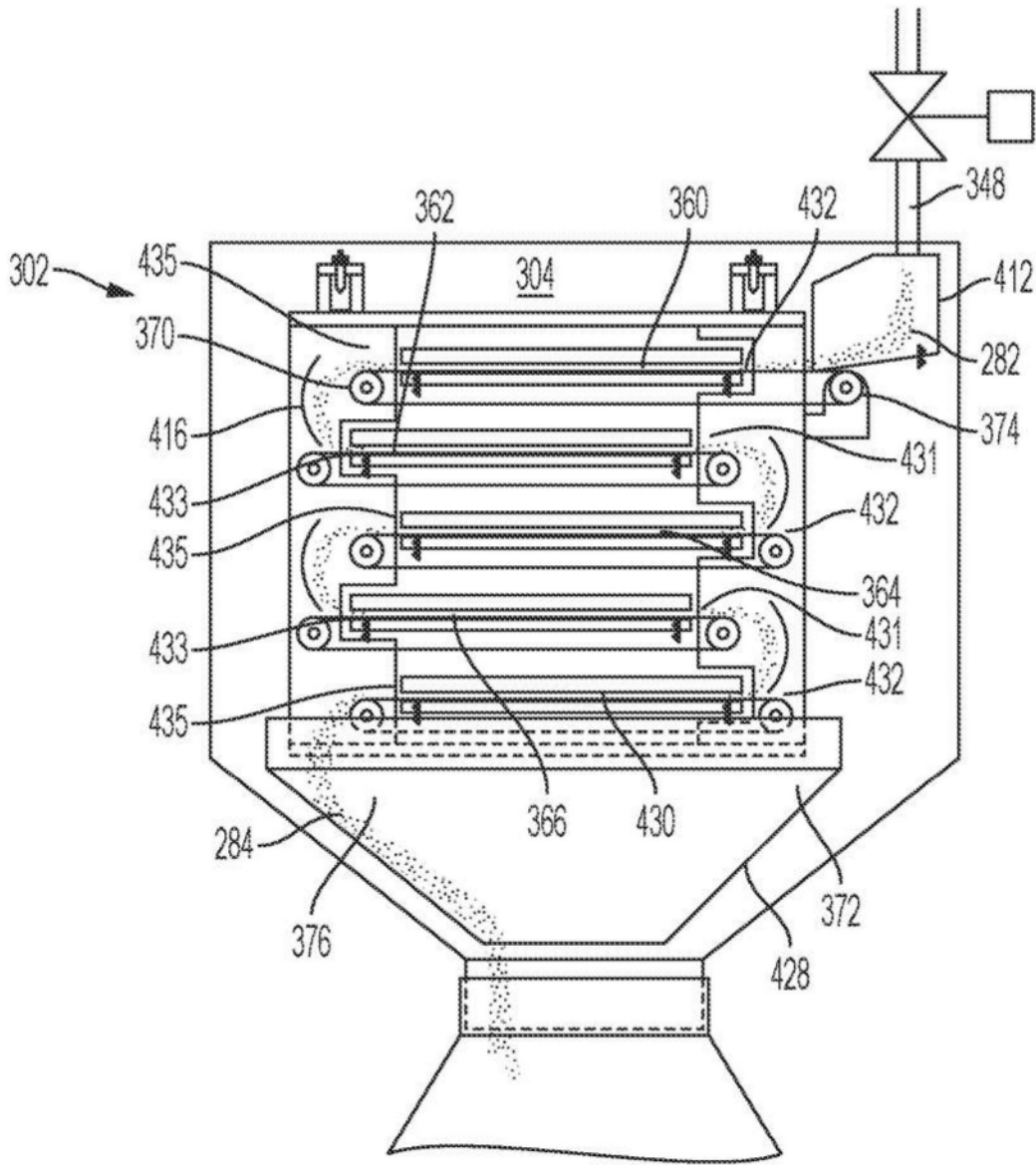


图5

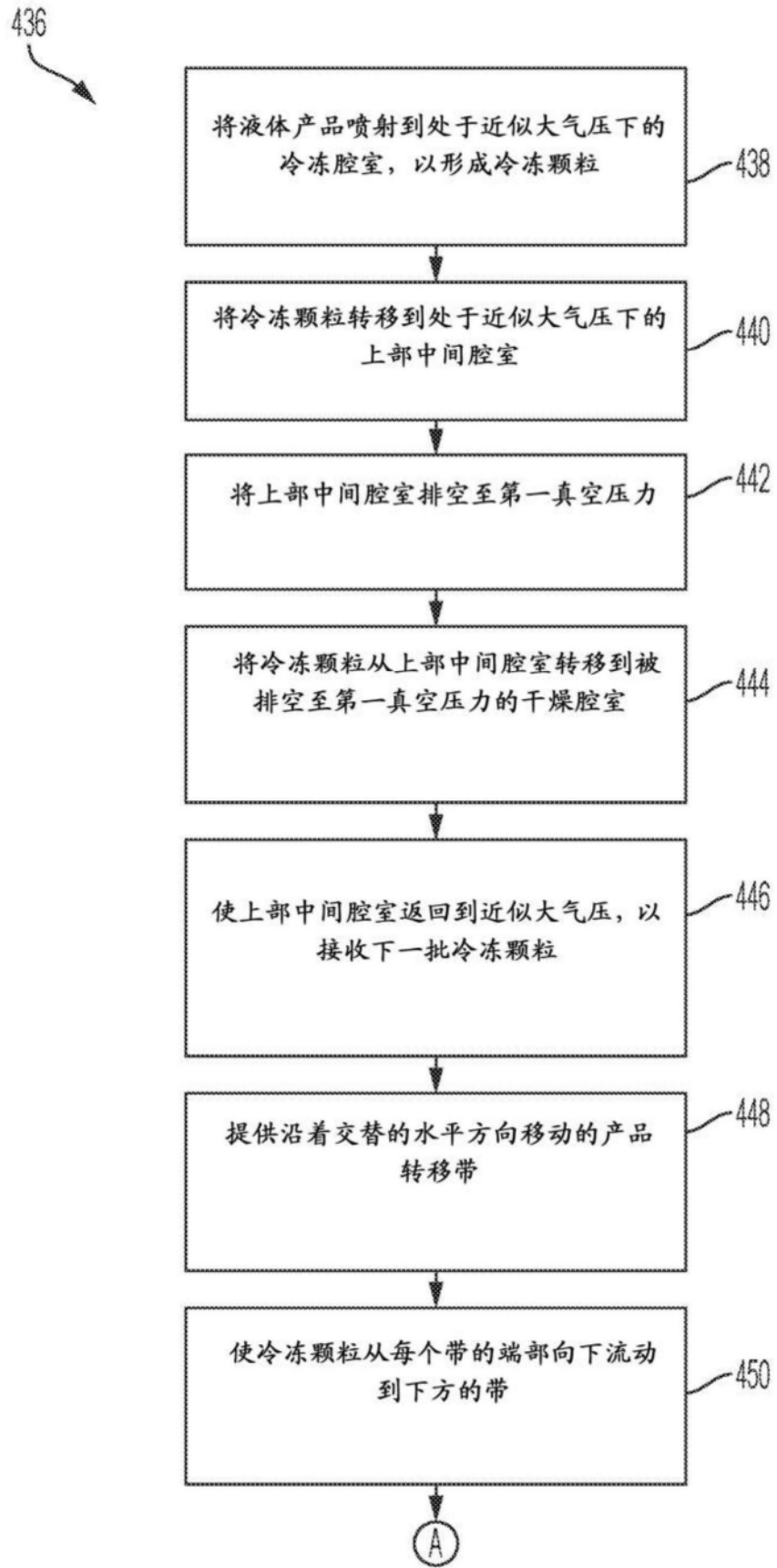


图6A

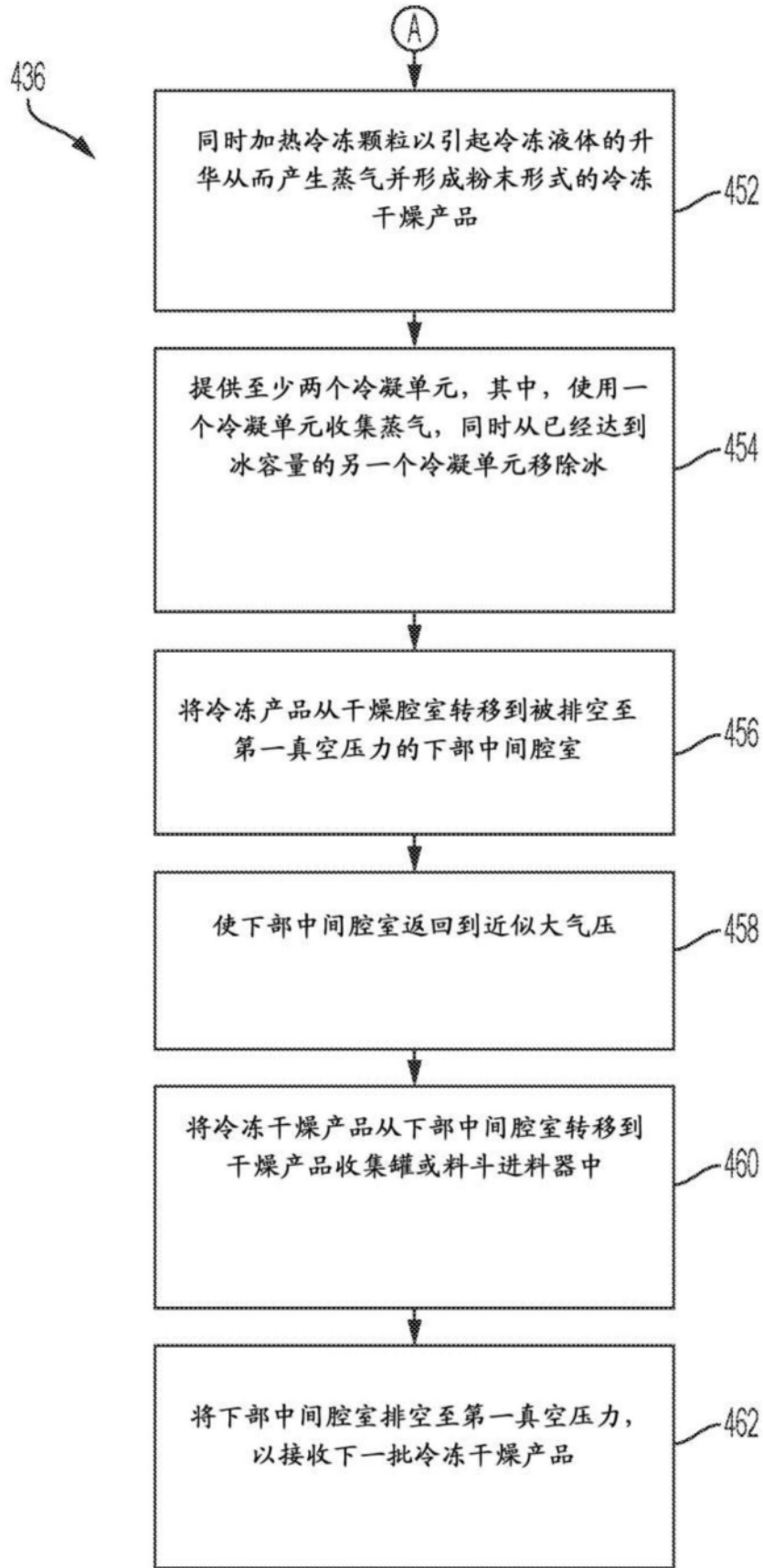


图6B

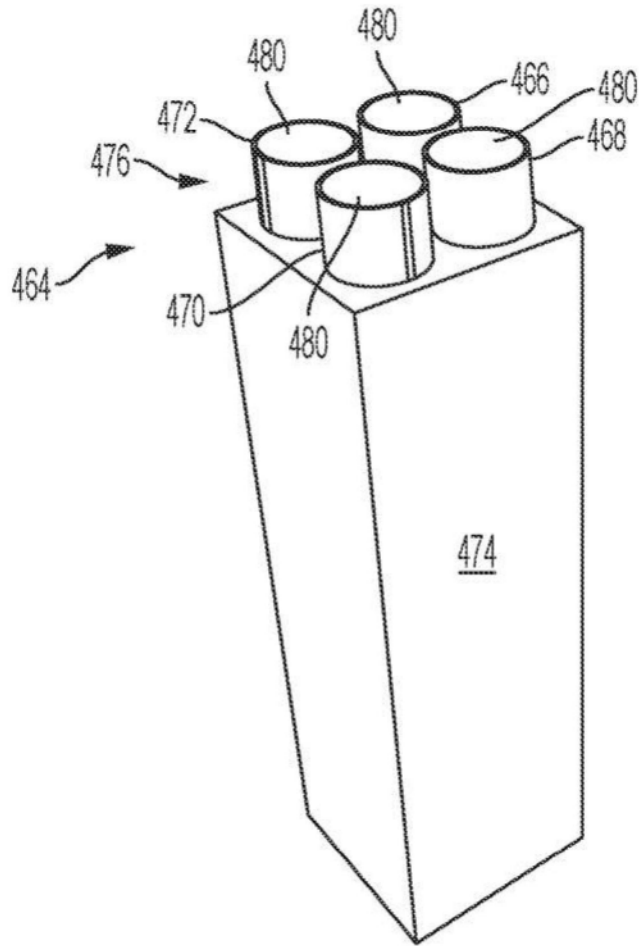


图7A

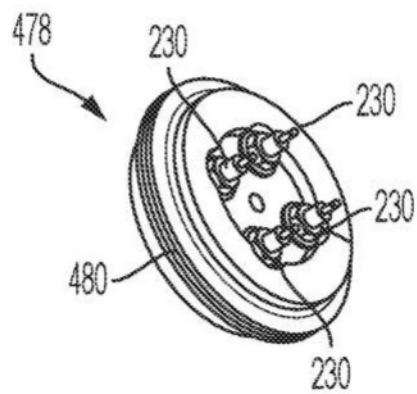


图7B

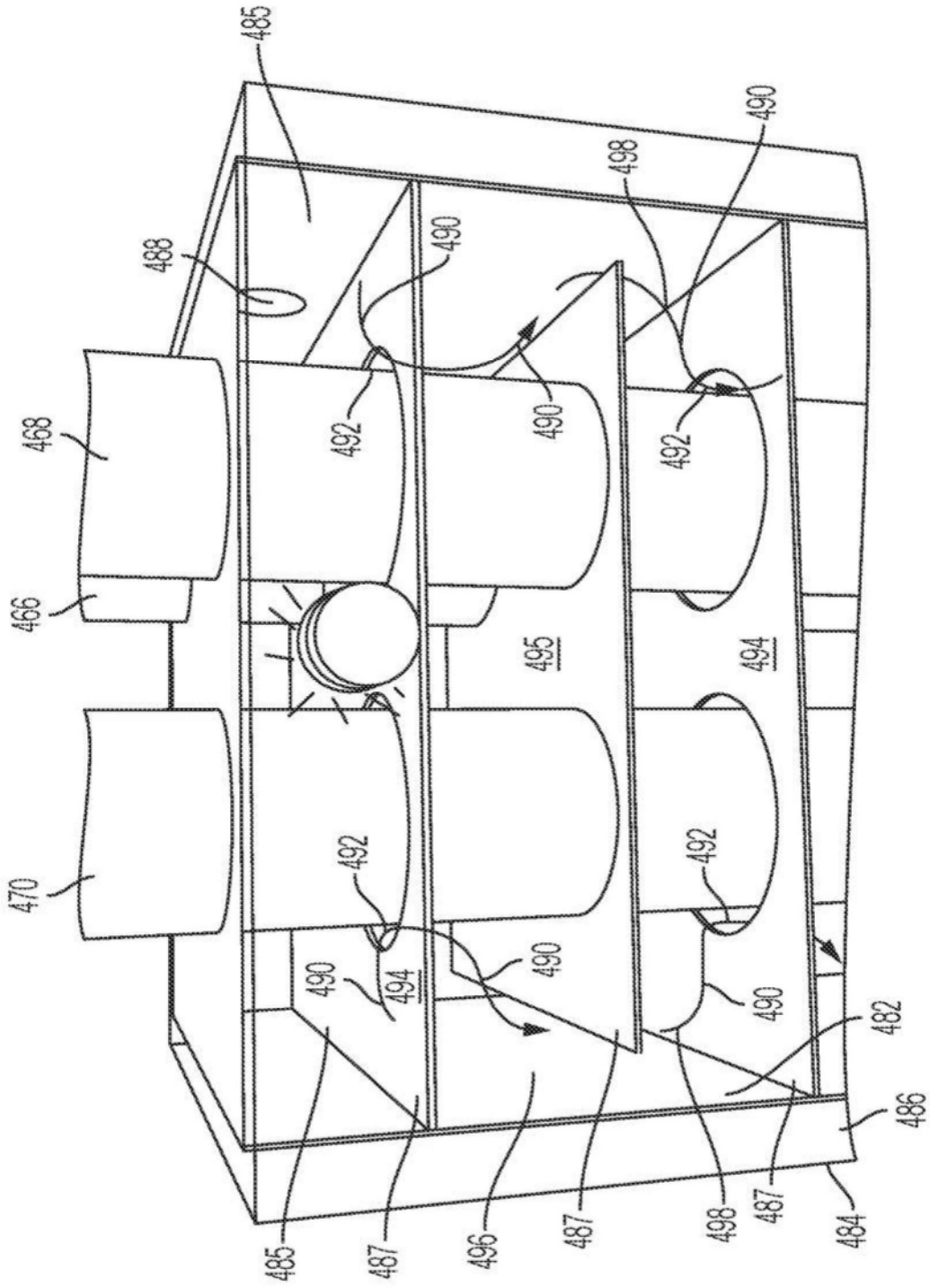


图8A

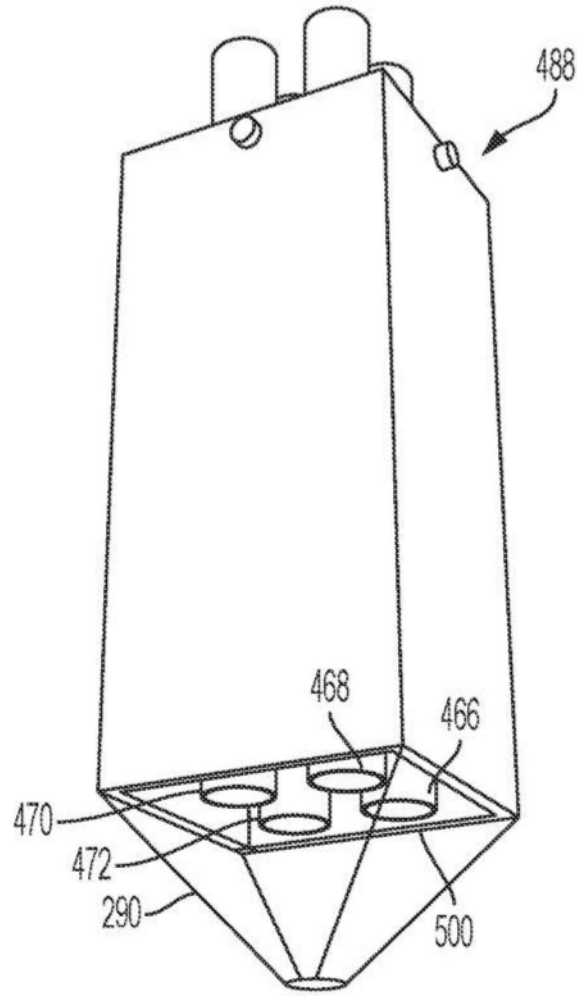


图8B