

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5680199号
(P5680199)

(45) 発行日 平成27年3月4日(2015.3.4)

(24) 登録日 平成27年1月16日(2015.1.16)

| | | | |
|----------------|--------------|------------------|---------------|
| (51) Int. Cl. | | F 1 | |
| F 2 6 B | 5/06 | (2006.01) | F 2 6 B 5/06 |
| F 2 6 B | 11/12 | (2006.01) | F 2 6 B 11/12 |

請求項の数 22 (全 15 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2013-523125 (P2013-523125) | (73) 特許権者 | 511152968 |
| (86) (22) 出願日 | 平成22年8月4日(2010.8.4) | | アイエムエー ライフ ノース アメリカ |
| (65) 公表番号 | 特表2013-538327 (P2013-538327A) | | インコーポレーテッド |
| (43) 公表日 | 平成25年10月10日(2013.10.10) | | アメリカ合衆国 1 4 1 5 0 ニューヨー |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2010/002167 | | ク, トナワンダ, ミリタリー ロード 2 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/018320 | | 1 7 5 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年2月9日(2012.2.9) | (74) 代理人 | 100094112 |
| 審査請求日 | 平成25年7月31日(2013.7.31) | | 弁理士 岡部 譲 |
| | | (74) 代理人 | 100096943 |
| | | | 弁理士 白井 伸一 |
| | | (74) 代理人 | 100102808 |
| | | | 弁理士 高梨 憲通 |
| | | (74) 代理人 | 100128646 |
| | | | 弁理士 小林 恒夫 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴霧凍結および攪拌乾燥を使用するバルク・フリーズドライ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体の除去によってバルク製品をフリーズドライするフリーズドライシステムであって、

フリーズドライプロセスの間、製品を収容するフリーズドライチャンバーと、

バルク製品の源に接続された少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルであって、バルク製品を前記フリーズドライチャンバー内へと噴霧するため、前記フリーズドライチャンバーの内部に向けられた少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルと、

フリーズ剤源に接続された少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルであって、前記フリーズ剤を前記フリーズドライチャンバーへと噴霧するため、前記フリーズドライチャンバーの内部に向けられ、前記少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルおよび前記少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルが、噴霧凍結製品を作り出すために前記フリーズドライチャンバーの内部で個々の噴霧を混合するようにさらに向けられる、少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルと、

前記フリーズドライチャンバーの下部にある、前記チャンバーの下部に蓄積した噴霧凍結製品を攪拌し、該製品の粒子を移動させて前記フリーズドライチャンバーの壁に接触させる機械式攪拌機構と、

前記フリーズドライチャンバーの少なくとも下部壁を加熱する加熱器と、

前記フリーズドライチャンバーと連通し、かつ前記フリーズドライチャンバーから受け取った排気ガスからの蒸気を凝縮する表面を備える凝縮チャンバーと、

10

20

前記凝縮チャンバーと連通している真空ポンプと、

プログラムを格納したメモリーを備えたコントローラーであって、該コントローラーによって前記プログラムが実行されると、前記フリーズドライチャンバー内で前記少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルからバルク製品が噴霧され、前記フリーズドライチャンバー内で前記少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルからフリーズ剤が噴霧されて前記フリーズドライチャンバー内で噴霧凍結粉末を生成する無菌噴霧凍結サイクルと、前記真空ポンプが前記凝縮チャンバーおよび前記フリーズドライチャンバーを真空排気し、前記加熱器が前記フリーズドライチャンバーの前記下部壁を加熱し、回転式の機械式攪拌機構が回転して前記噴霧凍結粉末を乾燥する無菌真空フリーズドライサイクルとを、前記フリーズドライシステムに行なわせるコントローラーとを備えるシステム。

10

【請求項2】

前記フリーズドライチャンバーに滅菌剤を導入する滅菌剤導入手段をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記滅菌剤が、スチームおよび気化過酸化水素から成る群から選択される、請求項2に記載のシステム。

【請求項4】

前記攪拌機構が、回転駆動式の攪拌機を備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項5】

前記回転駆動式の攪拌機が、前記チャンバー壁を貫通する駆動軸によって駆動される、請求項4に記載のシステム。

20

【請求項6】

前記回転駆動式の攪拌機が、前記チャンバー壁の外側から磁氣的に駆動される、請求項4に記載のシステム。

【請求項7】

前記攪拌機構が、前記チャンバー壁の外部に取り付けられた振動機構である、請求項1に記載のシステム。

【請求項8】

前記攪拌機構が、前記フリーズドライチャンバーの支持脚に取り付けられた振動機構である、請求項1に記載のシステム。

30

【請求項9】

前記フリーズ剤が無菌液体窒素である、請求項1に記載のシステム。

【請求項10】

前記フリーズドライチャンバーの下部が円錐形状である、請求項1に記載のシステム。

【請求項11】

前記加熱器が電気加熱器である、請求項1に記載のシステム。

【請求項12】

前記加熱器が加熱流体を循環させる外被である、請求項1に記載のシステム。

【請求項13】

前記フリーズドライチャンバーに取り付けた、噴霧の間前記チャンバーを冷却する冷却流体を循環させる外被と、

40

前記フリーズ剤の前記源から脱気されたガスを使用して前記冷却流体を冷却する熱交換器とをさらに備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項14】

液体の除去によってバルク製品をフリーズドライするフリーズドライシステムであって、

凍結プロセスの間、製品を含有するフリーズチャンバーと、

前記フリーズチャンバーの内部で前記バルク製品の噴霧およびフリーズ剤を混合して、バルク噴霧凍結製品粉末を生成するように構成された複数の噴霧ノズルと、複数のドライ

50

チャンバーであって、それぞれが

前記ドライチャンバーの下部にある、前記チャンバーの下部で噴霧凍結製品粉末を攪拌する攪拌機構、および

前記ドライチャンバーの少なくとも下部壁を加熱する加熱器を備える、複数のドライチャンバーと、

前記フリーズチャンバーと前記ドライチャンバーとを接続し、トレイやシェルフを使用しないで前記バルク噴霧凍結製品粉末を移動するように構成された複数の選択的に閉止可能な導管と、

少なくとも1つの凝縮チャンバーであって、前記複数のドライチャンバーがそれぞれ前記凝縮チャンバーの少なくとも1つと連通し、前記凝縮チャンバーが、前記ドライチャンバーから受け取った排気ガスからの蒸気を凝縮する表面を備える凝縮チャンバーと、

前記ドライチャンバーおよび前記凝縮チャンバーと選択的に連通している真空ポンプとを備えるシステム。

【請求項15】

前記噴霧凍結製品粉末を前記複数のドライチャンバーのうち第1のチャンバー内へと向けるように前記選択的に閉止可能な導管を操作すると同時に、前記真空ポンプを用いて前記ドライチャンバーのうち第2のチャンバーを真空排気し、前記加熱器を用いて前記第2のチャンバーの前記下部壁を加熱することによって、前記第2のチャンバーを操作する制御手段をさらに備える、請求項14に記載のシステム。

【請求項16】

第1のドライチャンバーが、第1および第2の凝縮チャンバーと選択的に連通し、それによって、前記第1および第2の凝縮チャンバーの一方が、溶媒蒸気を凝縮するように操作され、それとともに、凝縮された溶媒が前記チャンバーのうちの別のチャンバーから除去される、請求項14に記載のシステム。

【請求項17】

少なくとも前記フリーズチャンバーおよび前記ドライチャンバーに滅菌剤を導入する滅菌剤導入手段をさらに備える、請求項14に記載のシステム。

【請求項18】

前記滅菌剤が、スチームおよび気化過酸化水素から成る群から選択される、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

前記フリーズ剤が無菌液体窒素である、請求項14に記載のシステム。

【請求項20】

前記ドライチャンバーの下部が円錐状である、請求項14に記載のシステム。

【請求項21】

前記少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルおよび前記少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルが、前記機械式攪拌機構のための隙間が空くように前記フリーズドライチャンバーの壁から窪んでいる、請求項1に記載のシステム。

【請求項22】

前記機械式攪拌機構が、前記少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルおよび前記少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルのための隙間が設けられるように構成されている、請求項1に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、真空および低温を使用して製品から湿気を除去する、フリーズドライプロセスならびに設備に関する。より詳細には、本発明は、無菌操作を要するものを含む、バルク粉末および特に医薬品、ならびに他のバルク粉末製品のフリーズドライに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

フリーズドライは、溶媒または懸濁媒体、一般的には水を、製品から除去するプロセスである。本開示では、例示的な溶媒として水を使用しているが、アルコールなどの他の溶媒もフリーズドライプロセスにおいて除去されてもよく、本開示の方法および装置を用いて除去されてもよい。

【 0 0 0 3 】

水を除去するフリーズドライプロセスでは、製品中の水は凍結されて氷を形成し、真空下でその氷が昇華され、蒸気が凝縮器に向かって流れる。水蒸気は凝縮器上で氷として凝縮され、その後、凝縮器から除去される。フリーズドライプロセスの間、製品の完全性は保存され、比較的長期間にわたって製品の安定性を保証することができるので、フリーズドライは製薬業界において特に有用である。フリーズドライ製品は、必ずしもそうとは限らないものの、通常は生物学的物質である。

10

【 0 0 0 4 】

製薬のフリーズドライは、フリーズドライチャンバー内の滅菌状態を必要とする無菌プロセスである場合が多い。製品と接触することになるフリーズドライシステムのすべての構成要素が無菌性であることを担保するのが重要である。

【 0 0 0 5 】

無菌状態でのバルク・フリーズドライは、ほとんどが、バイアルを保持するように設計されたトレイにバルク製品が入れられる、バイアル向けに設計されたフリーズドライ機内で行われる。図 1 に示される従来技術のフリーズドライシステム 100 の一例では、製品のバッチ 112 は、フリーズドライチャンバー 110 内のフリーズドライ機トレイ 121 に入れられる。フリーズドライ機シェルフ 123 は、トレイ 121 を支持し、プロセスによる必要に応じて、トレイおよび製品との熱の受渡しを行うのに使用される。シェルフ 123 内の導管を流れる伝熱流体を使用して、熱除去または加熱が行われる。

20

【 0 0 0 6 】

真空下で、凍結製品 112 中で氷の昇華を引き起こすために製品がわずかに加熱される。氷の昇華によって生じる水蒸気は、水蒸気の凝縮温度よりも低温に維持された凝縮コイルまたは他の表面 122 を含む凝縮チャンバー 120 内に至る通路 115 を流れる。熱を除去してコイル上の氷として水蒸気を凝縮させるため、冷却液がコイル 122 に流される。

30

【 0 0 0 7 】

フリーズドライチャンバー 110 および凝縮チャンバー 120 は両方とも、凝縮チャンバー 120 の排気側に接続された真空ポンプ 150 によって、プロセスの間は真空下で維持される。チャンバー 110、120 に含まれる非凝縮性ガスは、真空ポンプ 150 によって除去され、高圧出口 152 で排気される。

【 0 0 0 8 】

トレイ乾燥器は、無菌バイアル乾燥向けに設計されており、バルク製品を扱うためには最適化されていない。製品は、手作業でトレイに入れ、フリーズドライし、次に手作業でトレイから除去しなければならない。トレイの扱いは困難であり、液漏れのリスクを引き起こす。製品とトレイ、およびトレイとシェルフとの間の伝熱抵抗は、場合によっては不規則な伝熱をもたらす。乾燥製品は、処理後にトレイから除去しなければならず、その結果、製品の操作ロスが生じる。

40

【 0 0 0 9 】

プロセスは多量の製品に対して行われるので、凝集によって「ケーキ」状になる場合が多く、適切な粉末および均一な粒径を実現するためにミリングが必要とされる。サイクル時間は、多量の製品の加熱に対する耐性、ならびにトレイ、製品、およびシェルフの間の低い伝熱特性により、必要以上に長くなることがある。

【 0 0 1 0 】

液体物質を低温低圧環境内へと噴霧し、結果として得られる凍結粒子中の水を、落下する粒子を輻射熱に暴露することによって昇華させる、噴霧フリーズドライが提案されてき

50

た（例えば、米国特許第3,300,868号参照）。そのプロセスは、水を迅速に除去することができる材料に限定されるが、粒子は風媒性であり、低温環境で輻射加熱器を必要とするので、効率が低減される。

【0011】

液体窒素（LN2）または冷ガスとともに製品を霧化することによる製品の噴霧凍結が、窒素などの乾燥ガスを使用する雰囲気中でのフリーズドライと併せて提案されてきた。一例が、米国特許第7,363,726号に示されている。凍結粒子は、多孔質の金属フィルター・プレートを備えた底部を有するドライ槽に回収される。乾燥ガスが製品に通されて、乾いた乾燥ガス中で製品からの水蒸気の分圧を作り出し、それによって、製品が含有する水の昇華および/または蒸発が引き起こされる。凍結用の冷ガスと乾燥ガスとは両方とも無菌性でなければならないので、かかるプロセスを無菌処理に適合させるのは簡単ではない。プロセスは、潜在的に多量の窒素を消費することがある。雰囲気中での乾燥は、一般的に、等価な粉末の真空乾燥よりも時間がかかる。

10

【0012】

攪拌フリーズドライ機は、攪拌条件下で凍結ステップおよび真空昇華ステップの両方を行う。昇華段階中に、槽の外被を通して熱が導入される。攪拌フリーズドライ機は、例えば、Hosokawa Micron Powder Systems of Summit, NJによって市販されてきた。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0013】

【特許文献1】米国特許第3,300,868号

【特許文献2】米国特許第7,363,726号

【特許文献3】PCT国際出願公開第WO2009/029749A1号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

バイアルに収容されていない大量の無菌材料を処理するための改善された技術が必要とされている。その技術は、プロセスのための無菌環境を維持するべきであり、漏れの可能性があるため、トレイ中での製品の扱いを最小限に抑えるべきである。プロセスは、均一な粒径を生み出すため、ミリングなどの二次操作を回避するべきである。プロセスは、トレイ上のバルク製品の乾燥と関連する伝熱の問題を回避するべきである。プロセスは、できるだけ連続性であって、可能な限り機器間での製品の移動を回避するべきである。

30

【課題を解決するための手段】

【0015】

本開示は、液体の除去によってバルク製品をフリーズドライするフリーズドライシステムを提供することによって、上述の必要性に対処する。システムは、フリーズドライプロセスの間、製品を収容するフリーズドライチャンバーと、バルク製品源に接続された少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルとを含む。少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルは、バルク製品をフリーズドライチャンバー内へと噴霧するため、フリーズドライチャンバーの内部に向けられる。

40

【0016】

システムはさらに、フリーズ剤源に接続された少なくとも1つの無菌フリーズ剤噴霧ノズルを含む。少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルは、フリーズドライチャンバー内へとフリーズ剤を噴霧するため、フリーズドライチャンバーの内部に向けられる。少なくとも1つのバルク製品噴霧ノズルおよび少なくとも1つのフリーズ剤噴霧ノズルは、さらに、フリーズドライチャンバーの内部で個々の噴霧を混合するように向けられて、噴霧凍結製品が作り出される。

【0017】

システムはまた、フリーズドライチャンバーの下部にある、チャンバーの下部に蓄積し

50

た噴霧凍結製品を攪拌する攪拌機構と、フリーズドライチャンバーの少なくとも下部壁を加熱する加熱器と、フリーズドライチャンバーと連通し、かつフリーズドライチャンバーから受け取った排気ガスからの蒸気を凝縮する表面を備える凝縮チャンバーと、凝縮チャンバーと連通している真空ポンプとを含む。

【0018】

システムはまた、フリーズドライチャンバーに滅菌剤を導入する滅菌剤導入手段を含んでもよい。滅菌剤は、スチームおよび気化過酸化水素から成る群から選択されてもよい。

【0019】

攪拌機構は、噴霧凍結製品粒子を加熱のためにチャンバー壁へと移動させる回転駆動式の攪拌機を含んでもよい。回転駆動式の攪拌機は、チャンバー壁を貫通する駆動軸によって駆動されてもよく、またはチャンバー壁の外側から磁気で駆動されてもよい。あるいは、攪拌機構は、チャンバー壁の外部に取り付けられた振動機構であってもよい。

10

【0020】

フリーズ剤は無菌液体窒素であってもよい。フリーズドライチャンバーの下部は円錐形状であってもよい。加熱器は、電気加熱器であってもよく、または加熱流体を循環させる外被であってもよい。加熱流体は、少なくとも部分的には、フリーズ剤から抽出された熱によって加熱されてもよい。

【0021】

液体の除去によってバルク製品をフリーズドライする別のフリーズドライシステムは、凍結プロセスの間、製品を収容するフリーズチャンバーと、フリーズチャンバーの内部でバルク製品の噴霧およびフリーズ剤を混合して、噴霧凍結製品粉末を生成するように構成された複数の噴霧ノズルとを備える。

20

【0022】

システムはまた、それぞれが個々の選択的に閉止可能な導管によってフリーズチャンバーに接続された、複数のドライチャンバーを含む。各ドライチャンバーは、ドライチャンバーの下部にある、チャンバーの下部で噴霧凍結製品粉末を攪拌する攪拌機構、および少なくともドライチャンバーの下部壁を加熱する加熱器を備える。

【0023】

システムはさらに、少なくとも1つの凝縮チャンバーを含み、複数のドライチャンバーがそれぞれ凝縮チャンバーの少なくとも1つと連通し、各凝縮チャンバーが、ドライチャンバーから受け取った排気ガスからの蒸気を凝縮する表面を備える。真空ポンプは、ドライチャンバーおよび凝縮チャンバーと選択的に連通している。

30

【0024】

システムはさらに、噴霧凍結製品粉末を複数のドライチャンバーのうち第1のチャンバー内へと向けるように選択的に閉止可能な導管を操作すると同時に、真空ポンプを用いてドライチャンバーのうち第2のチャンバーを真空排気し、加熱器を用いて第2のチャンバーの下部壁を加熱することによって、第2のチャンバーを操作する制御手段を含んでもよい。

【0025】

第1のドライチャンバーは、第1および第2の凝縮チャンバーと選択的に連通し、それによって、第1および第2の凝縮チャンバーの一方が、溶媒蒸気を凝縮するように操作され、それとともに、凝縮された溶媒がチャンバーのうちの別のチャンバーから除去されてもよい。

40

【0026】

システムは、少なくともフリーズチャンバーおよびドライチャンバーに滅菌剤を導入する滅菌剤導入手段を含んでもよい。滅菌剤は、スチームおよび気化過酸化水素から成る群から選択されてもよい。フリーズ剤は滅菌液体窒素であってもよい。ドライチャンバーの下部は円錐形であってもよい。

【0027】

本発明の別の実施形態は、液体を含有するバルク製品のフリーズドライ方法である。パ

50

ル製品はフリーズ槽内へと噴霧され、フリーズ剤はフリーズ槽内へと噴霧され、フリーズ剤が噴霧されたバルク製品と混ざり合ってバルク製品が含有する液体を凍結させて、製品がフリーズ槽の下部に落下する前に凍結粉末を形成する。

【0028】

凍結粉末は真空中に晒され、攪拌され、加熱されて、バルク製品中の凍結液体の昇華が起こって凍結乾燥製品が形成される。次に、凍結乾燥製品は大気圧に戻される。

【0029】

凍結粉末を真空中に晒し、凍結粉末を攪拌し、凍結粉末を加熱することは、フリーズ槽内で行われてもよく、またはフリーズ槽とは別個のドライ槽内で行われてもよい。

【0030】

方法はさらに、凍結粉末の第1の部分をフリーズ槽から第1のドライ槽に移動させることと、凍結粉末を真空中に晒すステップ、凍結粉末を攪拌するステップ、および凍結粉末を加熱するステップを第1のドライ槽内で行うことと、凍結粉末の第2の部分をフリーズ槽から第2のドライ槽に移動させることと、凍結粉末を真空中に晒すステップ、凍結粉末を攪拌するステップ、および凍結粉末を加熱するステップを第2のドライ槽内で行うこととを含んでもよい。

【0031】

フリーズ剤は無菌液体窒素であってもよい。バルク製品およびフリーズ剤は、別個のノズルからフリーズ槽内へと噴霧されてもよい。バルク製品の噴霧およびフリーズ剤の噴霧は同時に行われてもよい。凍結粉末を加熱することは、槽壁から熱を移動させることを含んでもよい。

【0032】

方法はさらに、凝縮槽内の凍結液体の昇華によって蒸気を凝縮することを含んでもよい。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】従来技術のフリーズドライシステムを示す概略図である。

【図2】本開示の一実施形態によるフリーズドライシステムを示す概略図である。

【図3】本開示の一実施形態によるフリーズドライ機を示す切欠図である。

【図4】本開示の一実施形態によるフリーズドライシステムを示す概略図である。

【図5】本開示の一態様による方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本開示は、効率的な手法でバルク材料をフリーズドライするシステムおよび方法について記載する。無菌バルク材料が処理される場合、それらの材料は、製品の無菌性を損なうことなく処理することができる。より具体的には、本開示のシステムおよび方法は、粉末形態の製品を凍結および乾燥するように最適化されたバルク粉末フリーズドライ機を対象とする。

【0035】

プロセスおよび装置は、有利には、注射剤など、無菌または滅菌処理を必要とする医薬品を乾燥するのに使用されてもよい。しかし、方法および装置はまた、無菌処理を必要としないが、構造を保存しながら湿分除去を必要とし、かつ結果として得られる乾燥製品が粉末形態であることを必要とする材料の処理に使用されてもよい。例えば、超伝導体として使用される、またはナノ粒子もしくは超小型回路ヒートシンクを形成するのに使用されるセラミック/金属製品が、本開示の技術を使用して作製されてもよい。

【0036】

本明細書に記載するシステムおよび方法は、部分的には、後述する処理機器と併せて使用される工業用のコントローラーおよび/またはコンピューターによって実施されてもよい。機器は、バルブ、モーターなどのための操作ロジックを有する、プラント・ロジック・コントローラー(PLC)によって制御される。PLCとのインターフェースはPCを

10

20

30

40

50

介して提供される。P Cは、ユーザー定義のレシピまたはプログラムをP L Cにロードして実行する。P L Cは、その実行からP Cに履歴データをアップロードして格納することになる。P Cはまた、デバイスの制御や、凍結、霜取、蒸気発生などの特定のステップの所定位置での実行を手動で行うのに使用されてもよい。

【 0 0 3 7 】

P L CおよびP Cは、中央処理装置（C P U）およびメモリー、ならびにバスを介してC P Uに接続された入出力インターフェースを含む。P L Cは、入出力インターフェースを介して処理機器に接続されて、温度、位置、速度、流量などの機器の様々な条件をモニターするセンサーからデータを受け取る。P L Cはまた、機器の一部であるデバイスを動作させるように接続される。

10

【 0 0 3 8 】

メモリーは、ランダム・アクセス・メモリー（R A M）および読み出し専用メモリー（R O M）を含んでもよい。メモリーはまた、ディスク・ドライブ、テープ・ドライブなどの取外し可能媒体、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。R A Mは、C P Uでプログラムを実行している間使用されるデータを格納し、作業域として使用されるデータ・メモリーとして機能してもよい。R O Mは、C P Uで実行されるステップを含むプログラムを格納するプログラム・メモリーとして機能してもよい。プログラムは、C P Uまたは他のプロセッサが実行して本明細書に開示される方法を行うために格納されるコンピューター可読命令として、R O Mに常駐していてもよく、P L CまたはP Cの取外し可能媒体もしくは他の任意の不揮発性コンピューター使用可能媒体に格納されてもよい。

20

【 0 0 3 9 】

本開示の方法および装置は、霧化液体製品（噴霧ノズルによる）を霧化液体窒素（L N 2）と組み合わせることによって、噴霧凍結を利用する。滅菌または無菌処理を必要とする製品の処理に本開示のシステムおよび方法が使用される場合、無菌L N 2が使用される。無菌液体窒素を製造する1つの技術が、L i n d e , I n c . o f M u r r a y H i l l , N e w J e r s e y , U S Aに譲渡されたP C T国際出願公開第W O 2 0 0 9 / 0 2 9 7 4 9 A 1号公報に記載されている。

【 0 0 4 0 】

開示される一実施形態による例示的なシステム2 0 0が図2に示される。噴霧ノズル2 1 2は液体製品源2 1 1に接続される。ノズルは、フリーズドライ槽2 1 0内の製品を霧化するように配列される。液体製品は、生物学的固形物の水もしくは別の液体の溶液または懸濁液であってもよい。製品の霧化によって、フリーズドライ槽2 1 0内に微細な粒子が分散される。

30

【 0 0 4 1 】

粒径および粒径分布は両方とも、噴霧技術に応じて決まる。例えば、ノズルの幾何学形状、製品流量、およびチャンパー内でのノズルの配置が、それらのプロセス出力に影響し得る。粒径および粒径分布は製品の用途にとって重要である。例えば、粉末の扱いに関しては、1 0 0ミクロン超の粒径を有するのが好ましく、肺に適用する場合は、粒径は約6ミクロンであるべきである。

【 0 0 4 2 】

別の一連の噴霧ノズル2 1 4は、無菌L N 2などの無菌フリーズ剤の噴霧を霧化液体製品と混合するように配列される。霧化液体製品は、無菌L N 2が蒸発し、フリーズドライ槽2 1 0内の液体製品から熱を吸収するにつれて凍結する。噴霧ノズル2 1 4は無菌フリーズ剤源2 1 3に接続される。図示される例では、無菌L N 2が使用される。無菌L N 2を冷熱源として使用することによって、汚染なしに無菌霧化製品を冷熱源またはフリーズ剤と直接接触させることが可能になる。別の実施形態では、L N 2の代わりに低温無菌窒素ガスが使用される。

40

【 0 0 4 3 】

フリーズチャンパーの寸法は、製品がチャンパーの底部に達する前に製品を凍結できるように、製品をフリーズ剤と接触させる十分な時間が見込まれるような寸法である。噴霧

50

凍結液体製品は、凍結粉末としてフリーズドライ槽 210 の底部に集まり、ガス状のフリーズ剤は槽から脱気される。脱気ガスに混入することなく粒子が底部に沈殿することができるよう、バッフルがフリーズドライ槽内に使用されてもよい。より小さな粒子ははるかに大きな表面積対質量比を有し、したがって熱入力に対する抵抗が最小限になるので、噴霧凍結プロセスは、急速に凍結する製品の小さな粒子を作製する。その性質によっても乾燥プロセスが加速する。

【0044】

フリーズドライ槽 210 は、槽壁または付属部品と接触した際に凍結微粒子が解凍されるのを防ぐため、予冷されてもよい。フリーズドライ槽 210 はまた、追加の製品が槽内に噴霧されて凍結するとき粉末の凍結を維持するため、噴霧ステップおよび後続ステップの間冷却されてもよい。槽は、少なくとも部分的には、ドライ槽 210 を加熱または冷却するように位置付けられた熱交換器 230 に、油などの冷却された熱交換流体 219 を通すことによって冷却されてもよい。熱交換流体は、凝縮器 216 からの低温 N2 排気によって熱交換器 218 内で冷却される。槽はさらに、製品の扱いを容易にするため、円錐状の下部区画を有してもよい。十分な量の液体製品が噴霧凍結され、槽 210 の下部で回収されると、凍結ステップが完了する。次に、真空がフリーズドライ槽 210 に導入される。真空ポンプ 260 は凝縮器 250 と連通していてもよく、その凝縮器 250 は、バルブ 256 を開くことによってフリーズドライ槽 210 に接続されてもよい。その場合、フリーズドライ槽 210 は、真空ポンプ 260 を操作し、凝縮器 250 とフリーズドライ槽 210 との間のバルブ 256 を開くことによって真空圧に晒される。

10

20

【0045】

チャンバーを真空排気した後、熱が槽壁に導入される。同じ熱交換器 230 または異なる熱交換器が、槽壁を通して凍結粉末に熱を加えるため、槽の下部に位置付けられてもよい。図示される実施形態では、熱交換器 230 を通過する伝熱流体 219 は油加熱器 271 によって加熱される。あるいは、槽は、電気抵抗または他の技術を使用して直接加熱されてもよい。

【0046】

凍結製品の粒子を加熱のために筒状壁へと移動させる一方で、製品の凝集が起こるのを防ぐため、凍結粒子は攪拌される。一実施形態では、低速攪拌機構は槽の下部にある攪拌機 235 を含む。低速攪拌機構はさらに、モーター 236 および駆動軸 237 を含む。駆動軸は槽 210 のシールされたアパーチャーを貫通し、それによってモーターを槽の外側に取り付けられて、中の無菌環境を維持することができる。別の実施形態では、攪拌機構は外部駆動モーターに磁氣的に連結されて、シールの使用が回避される。

30

【0047】

あるいは、槽 300 の壁に外部から取り付けられた振動機構 339 (図 3) は、槽壁の振動を誘発して、凍結粉末を槽壁に向かって、またそこから離れるように循環させる。振動機構は、例えば、空気圧式のピストン衝撃加振機であってもよく、または電気モーターによって駆動されるオフセット質量であってもよい。あるいは、振動は、フリーズドライ槽の支持脚 (図示なし) に取り付けられてもよい。別の実施形態では、槽は混転されて、粉末の循環が誘発される。

40

【0048】

図 2 を再び参照すると、製品中の凍結液体が昇華するにつれて、蒸気がバルブ 256 を通して凝縮槽 250 内へと運ばれる。凝縮槽内の冷却凝縮面 257 が凝縮された蒸気を回収する。水蒸気の場合、蒸気は氷として凝縮する。凝縮氷は、凝縮槽から周期的に除去されなければならない。

【0049】

乾燥ステップの完了後、フリーズドライ槽 210 は大気圧に戻され、ドライチャンバーの底部にあるバルブ 245 が開いて、乾燥製品を回収バルブまたはプレートを通して取外し可能な回収容器 240 へと移動させることができる。従来のトレイ式フリーズドライ機システムとは異なり、凍結乾燥製品の扱いは最小限に抑えられ、槽から回収容器への移動

50

は、制御された無菌環境中で行われてもよい。

【 0 0 5 0 】

フリーズドライシステム 2 0 0 は、トレイ式ドライ機などの従来のフリーズドライ方式よりもスループットが大きく、かつ製品の回収がより簡単なバルクフリーズドライ機を提供する。この技術によって、滅菌フリーズドライ操作での製品の噴霧凍結が可能になる。既知の従来の滅菌フリーズドライ方法の中には、噴霧凍結を利用するものはない。

【 0 0 5 1 】

図 3 に示されるフリーズドライ槽 3 0 0 は、上述したいくつかの例示的な特徴を含む。槽は、円筒形状を有する上部槽壁 3 0 2 と、図示される実施形態では円錐形状を有する下部槽壁 3 0 1 とを含む。頂部プレート 3 0 3 は、上部槽壁にシールされ、通常の処理または保守管理の間ではなく、組立ておよび修理手順のためにのみ取り外される。

10

【 0 0 5 2 】

製品が攪拌によって攪拌される実施形態では、頂部プレート 3 0 3 は、螺旋状ブレード 3 3 5 を備える攪拌機を駆動するモーター 3 3 6 および駆動列 3 3 7 を支持してもよい。ブレード 3 3 5 は、上部槽壁 3 0 2 および下部槽壁 3 0 1 の両方に隣接する製品を移動させるように形作られる。ブレードは、壁に近接して回転して、ブレードと壁との間のデッドスペースを最小限に抑える。攪拌機は上部から支持されるので、サイクルの終わりに凍結乾燥製品が放出される槽の底部に支承アセンブリーが不要になる。

【 0 0 5 3 】

回転洗浄ノズル 3 4 0 は、ノズルが回転しながら液体殺菌剤を内部槽壁および頂部プレートに向ける。アセンブリー全体は、蒸気、気化過酸化水素 (V H P)、または別の滅菌剤によって滅菌されてもよい。製品に接触するすべての構成要素はフリーズドライ槽に封入され、各サイクル後に槽を開く必要がないので、各サイクル後の滅菌は不要となり得る。

20

【 0 0 5 4 】

頂部プレート 3 0 3 には、液体製品を噴霧するノズル 2 1 2 (図 2)、および滅菌フリーズ剤を噴霧するノズル 2 1 4 も取り付けられる。ノズル 2 1 2、2 1 4 は、螺旋状ブレード 3 3 5 が回転するときその上部が空くように、頂部プレート 3 0 3 の内表面と共面で、またはそこからわずかに窪んで取り付けられてもよい。あるいは、ノズル 2 1 2、2 1 4 は槽 3 0 0 の内部へと延在してもよく、螺旋状ブレード 3 3 5 はノズルのための隙間を設けるように構成されてもよい。さらに別の実施形態では、噴霧凍結プロセスは別個の槽で行われ、凍結粉末が槽 3 0 0 に移動される。

30

【 0 0 5 5 】

槽の下端にある放出プレートまたはバルブ 3 4 5 は、凍結乾燥製品を放出するために各サイクル後に開かれる。閉じられると、放出プレートまたはバルブは螺旋状ブレード 3 3 5 の回転経路と近接して、別の方法では生じるであろうデッドスペースが排除される。同様に、上部槽壁 3 0 2 の開口部に検査用ドア (図示なし) が設けられてもよく、上部槽壁の内表面と共面の内表面を設けるように構成されてもよく、それによってもデッドスペースが低減される。

【 0 0 5 6 】

40

図 4 に示される本開示のフリーズドライ機の別の実施形態 4 0 0 は、並列に配列された複数のドライ槽 4 8 0 a、4 8 0 b、4 8 0 c に供給する別個のフリーズ槽 4 1 0 を含む。フリーズ槽 4 1 0 は、図 2 を参照して上述したものと類似した形で作動する。噴霧ノズル 4 1 2 は液体製品源 4 1 1 に接続される。ノズル 4 1 2 は、製品をフリーズ槽 4 1 0 内で霧化するように配列される。別の一連の噴霧ノズル 4 1 4 は、無菌 L N 2 などの無菌フリーズ剤の噴霧を霧化液体製品と混合するように配列される。霧化製品中の液体は、無菌 L N 2 が蒸発するのにつれて凍結し、製品がフリーズドライ槽 4 1 0 の床に達する前に製品から熱を吸収する。噴霧ノズル 4 1 2 は無菌フリーズ剤源 4 1 3 に接続される。

【 0 0 5 7 】

各ドライ槽 4 8 0 a、4 8 0 b、4 8 0 c は、それぞれの通路 4 8 1 a、4 8 1 b、4

50

81cによってフリーズ槽410と選択的に相互接続される。ドライ槽は、対応する通路の各端部にあるバルブを開くことによって、凍結製品をフリーズ槽410から受け入れるように選択されてもよい。例えば、ドライ槽480aは、通路481aの各端部にあるバルブ482、483を開くことによって選択される。ドライ槽480aがフリーズ槽410から製品を受け入れるとき、残りの通路481b、481cのバルブは閉じたままである。他のドライ槽480b、480cは、ドライ槽480aに関して記載したのと同様の形で製品を受け入れるように選択される。

【0058】

ドライ槽480a、480b、480cは、図2を参照して上述したように機能する。例えば、ドライ槽480aに関しては、槽壁を通して凍結粉末に熱を加えるため、1つまたは複数の加熱外被430が槽の下部に位置付けられる。伝熱流体419は加熱外被430を通して給送されて、熱エネルギーを供給する。槽の下部にある攪拌機435を含む低速攪拌機構は、凍結製品の粒子を加熱のために筒状壁へと移動させる一方で、製品の凝集が起こるのを防ぐ。低速攪拌機構はさらに、モーター436および駆動軸437を含む。

10

【0059】

乾燥サイクルが完了すると、製品は、通路484a、484b、484cを通して共通の回収槽440へと放出されてもよい。各通路は、回収槽440を特定のドライ槽と選択的に接続するため、端部にバルブ485、486を有する。あるいは、各ドライ槽480a、480b、480cは専用の回収槽（図示なし）を有してもよい。

【0060】

20

乾燥は凍結よりも時間がかかるステップであるため、フリーズドライシステム400によって処理される個々のバッチが異なる乾燥段階にあることになる。例えば、凍結製品のあるバッチがフリーズ槽410からドライ槽480aと移動されているとき、それよりも前にドライ槽480bへと移動された製品の別のバッチは、ドライ槽内で加熱/昇華中であってもよく、そのさらに前にドライ槽480cへと移動されたさらに別のバッチは、乾燥および再加圧が完了して、回収槽440への移動プロセス中であってもよい。そのようにして、フリーズ槽の出力は時間差のバッチで処理されるので、フリーズ槽およびドライ槽の両方を十分に利用できる。

【0061】

1つまたは複数の凝縮槽490は、導管491a、491b、491cを通してドライ槽と連通している。真空ポンプ（図示なし）が凝縮槽に接続され、処理の間、フリーズドライシステムを真空圧で維持する。開示されるシステムの好ましい実施形態では、少なくとも2つの並列の凝縮槽490がシステムで使用され、各ドライ槽480a、480b、480cを2つ以上の凝縮槽に交互に接続可能である。その配置によって、霜取のために凝縮槽をオフラインにする一方で、ドライ槽から他方の凝縮槽へと直接流出させ続けることが可能になる。

30

【0062】

フリーズドライシステム400によって、フリーズドライプロセスを半連続的に稼働させることができ、噴霧凍結プロセスが連続的に動作し、乾燥プロセスが、連続した時間差付きのバッチを処理する並列の槽に分割され、結果として回収槽が連続的に充填されることになる。凝縮槽は、連続的なプロセスを中断することなく、オフラインにされ霜取されてもよい。

40

【0063】

やはり本明細書に開示され、図5に概略的に示されるのは、無菌状態で液体溶媒を含有するバルク製品を乾燥するのに使用される独自のフリーズドライ方法500である。液体溶媒は、水、アルコール、または別の溶媒であってもよい。ステップ510で、バルク製品が無菌フリーズ槽内へと噴霧される。同時に、ステップ520で、無菌LN2などの無菌フリーズ剤が無菌フリーズ槽内へと噴霧され、噴霧バルク製品と混ぜ合わされる。液体フリーズ剤は急速に蒸発して、噴霧バルク製品から熱を吸収し、バルク製品中の溶媒を凍結させる。バルク製品がフリーズドライ槽の下部に達する前に凍結粉末が形成される。

50

【0064】

凍結粉末は、後続のステップを行うために別個のドライ槽へと移動されてもよく、またはフリーズ槽に留まってもよい。いずれの場合も、ステップ530で、凍結粉末は真空に晒され、ステップ540で、無菌低速攪拌機構、振動機、または別の攪拌機構を用いて攪拌される。同時に、ステップ550で、凍結粉末はわずかに加熱されて、バルク製品中の凍結溶媒を昇華させて凍結乾燥製品を形成する。熱は槽壁から凍結粉末へと移動されてもよい。

【0065】

製品から溶媒を昇華させることによる蒸気は、凝縮槽内の冷却面で蒸気を凝縮することによって回収されてもよい。凝縮溶媒は、冷却面から周期的に除去されなければならない。水が溶媒として使用される場合、固体の氷が凝縮槽内で回収され、それを周期的に取り除かなければならない。

10

【0066】

次に、ステップ560で、凍結乾燥製品は大気圧に戻され、容器へと移動される。

【0067】

凍結粉末が別個のドライ槽へと移動される場合、単一のフリーズ槽を使用可能にするのに複数のドライ槽が使用されてもよく、それによって半連続的なプロセスが作られる。凍結粉末のバッチ部分が作製され、無菌フリーズ槽から第1の無菌ドライ槽へと移動され、第1の無菌ドライ槽内で、凍結粉末が真空に晒され、攪拌られ、加熱される。凍結粉末の第2のバッチが作製され、無菌フリーズ槽から第2の無菌ドライ槽へと移動され、第2の無菌ドライ槽内で、真空に晒され、攪拌され、加熱される。フリーズ槽から連続的に引き出すため、第1および第2のドライ槽での処理には時間差が付けられる。フリーズ槽を連続的に作動させ続けるため、十分な数の追加のドライ槽が使用されてもよい。

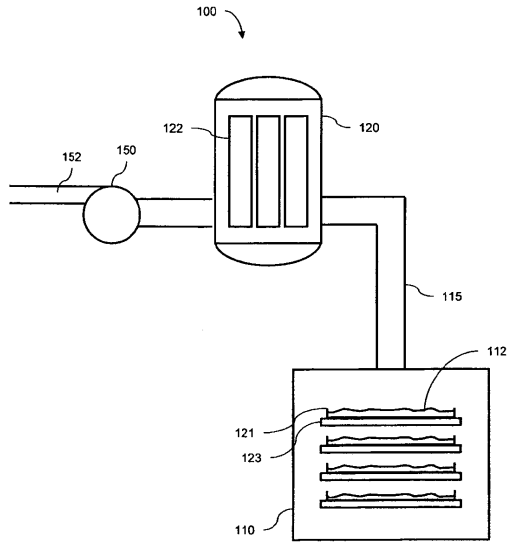
20

【0068】

上記の詳細な説明は、限定的ではなく、あらゆる点で例証的および例示的であるものとして理解されるべきであり、本明細書に開示される本発明の範囲は、発明の説明ではなく、特許関連法によって許容される全範囲にしたがって解釈されるような請求項によって決定されるべきものである。本明細書に図示され記載される実施形態は、単に本発明の原理を例証するものであり、本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく、様々な修正が当業者によって実現されてもよいことを理解されたい。

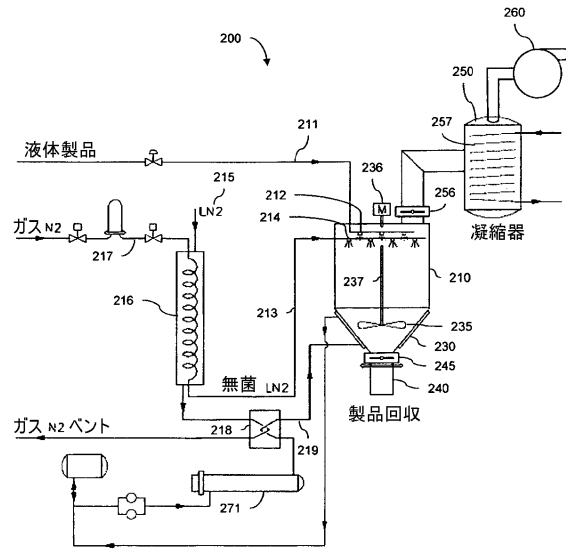
30

【図1】

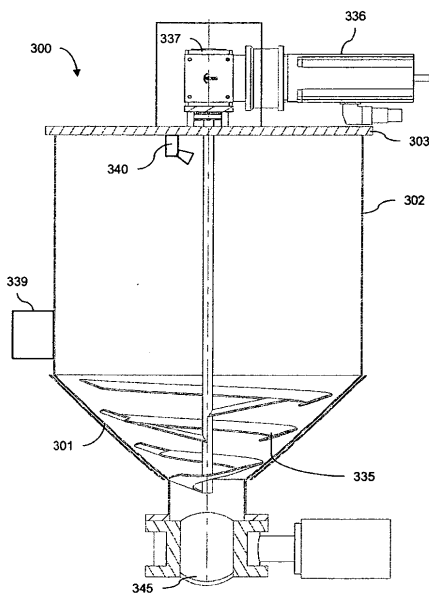


従来技術

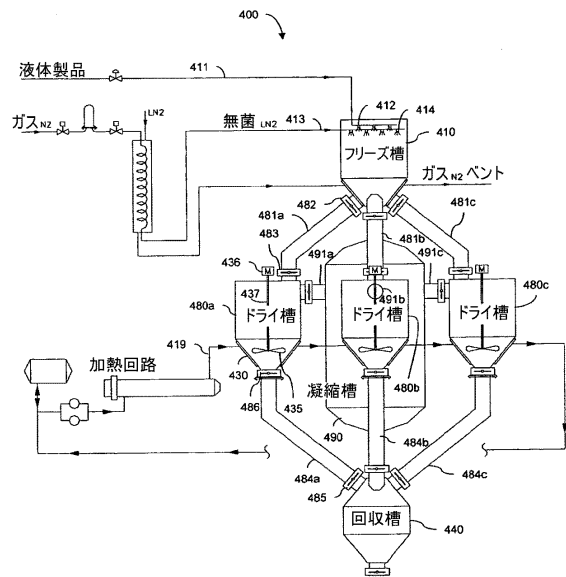
【図2】



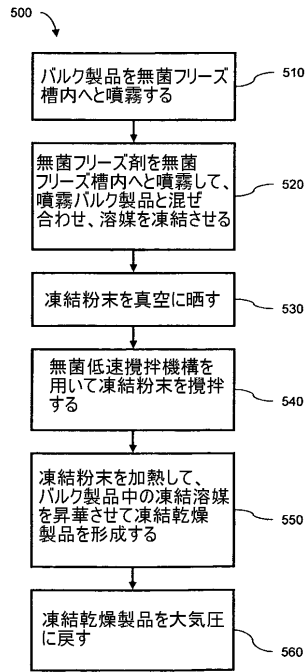
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(74)代理人 100134393

弁理士 木村 克彦

(72)発明者 デマーコ, フランシス, ダブリュー.

アメリカ合衆国 1 4 3 0 4 ニューヨーク, ナイアガラ フォールズ, カユーガ ドライヴ 1
2 2 4

(72)発明者 レンジ, アーネスト

アメリカ合衆国 1 4 1 7 4 ニューヨーク, ヤングスタウン, リヴァービュー ドライヴ 4 1
7

審査官 宮崎 賢司

(56)参考文献 特表2007-521136(JP, A)

国際公開第2010/005018(WO, A1)

特開2005-168904(JP, A)

特開2004-232883(JP, A)

特表2008-507307(JP, A)

特開2002-325565(JP, A)

米国特許第03300868(US, A)

米国特許第03313032(US, A)

米国特許第02411152(US, A)

特開平10-160338(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

F 2 6 B 5 / 0 6

F 2 6 B 1 1 / 1 2