

(19)



(11)

EP 2 728 287 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
07.05.2014 Patentblatt 2014/19

(51) Int Cl.:
F26B 5/06 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **13004181.7**

(22) Anmeldetag: **24.08.2013**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME

(72) Erfinder:
• **Hof, Hans-Georg**
35075 Gladenbach (DE)
• **Schilder, Gerhard**
35578 Wetzlar (DE)

(30) Priorität: **03.11.2012 DE 102012021655**

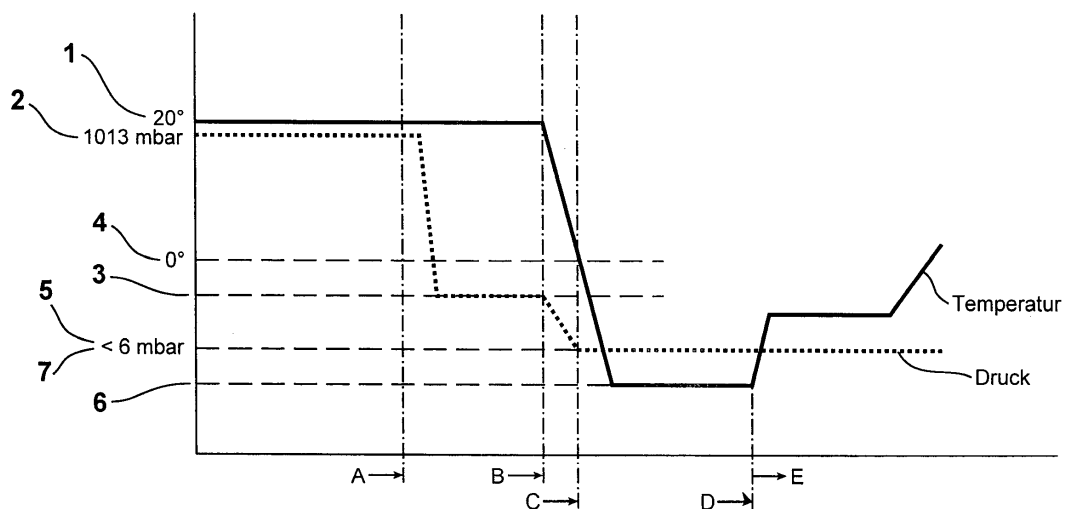
(74) Vertreter: **Walther, Walther & Hinz GbR**
Heimradstrasse 2
34130 Kassel (DE)

(71) Anmelder: **HOF Sonderanlagenbau GmbH**
35102 Lohra (DE)

(54) **Verfahren zur Gefriertrocknung eines mit einem Lösungsmittel versehenen, feuchten Produktes**

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Gefriertrocknung eines mit einem Lösungsmittel versehenen, feuchten Produktes, insbesondere wenn das Produkt in einer Anzahl von Vials, Injektionsflaschen oder Produktschalen gehalten ist, wobei das feuchte Produkt in einer Beladungsphase (A) im flüssigen Zustand, vorteilhafterweise bei Umgebungstemperatur (1) und/oder bei Umgebungsdruck (2), in eine Trocknungskammer einer Gefriertrocknungsanlage eingebracht wird, wobei das Produkt in einer Ausfrierphase (D) bei Ausfrier-

temperatur (6) und bei Ausfrierdruck (7) ausgefroren wird, und wobei das Produkt anschließend in einer Trocknungsphase (E) auf das gewünschte Maß getrocknet wird. Ein Verfahren zur Gefriertrocknung zu schaffen, bei dem das Austreten von Gasen während der Ausfrierphase verhindert, zumindest jedoch auf ein Minimum reduziert wird, wird dadurch erreicht, dass der Ausfrierphase (D) eine Ausgasungsphase (B) vorgeschaltet ist, in der dem feuchten Produkt Gase entzogen werden.

**Fig. 1****EP 2 728 287 A2**

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

[0002] Zum Gefriertrocknen eines mit einem Lösungsmittel, in der Regel Wasser, versehenen Produktes wird das Produkt in Behältnisse wie Vials, Injektionsflaschen oder Produktschalen gefüllt und in eine Trocknungskammer einer Gefriertrocknungsanlage eingebracht (Beladungsphase). Dort wird das Produkt zunächst auf die produktspezifische Ausfrieretemperatur abgekühlt und solange auf dieser Ausfrieretemperatur gehalten (Ausfrierphase), bis das Produkt vollständig durchgefroren ist. Danach wird der Eiskondensator der Gefriertrocknungsanlage gekühlt und die Trocknungskammer evakuiert, um das Produkt zu trocknen (Trocknungsphase).

[0003] Häufig werden pharmazeutische Produkte gefriergetrocknet. Dabei wird angestrebt, dass die gesamte Charge des Produktes am Ende des Trocknungsprozesses gleichmäßig trocken sein soll, um ein stets einheitliches und damit zuverlässiges Arzneimittel zu erhalten.

[0004] Um dieses Ziel zu erreichen wurde in der WO 2007/095033 A2 vorgeschlagen, das in der Trocknungskammer befindliche Produkt zu kühlen, bevor der Druck abgesenkt wird um die Gefriertrocknung einzuleiten, und um anschließend die Temperatur auf die endgültige Ausfrieretemperatur zu senken und den Trocknungsvorgang durchzuführen. Auch wenn mit dem Gefriertrocknungsverfahren gemäß WO 2007/095033 A2 schon eine gewisse einheitliche Trocknung des Produktes erreicht wird, wird dennoch angestrebt, weiter verbesserte und vor allem gleichmäßig trockene Produkte zu schaffen, so dass ein hoher Grad an Produktzuverlässigkeit erreicht wird. Dies kann nur erreicht werden indem Feuchtigkeitsunterschiede innerhalb eines Behältnisses und zwischen den Behältnissen, sowie Feuchtigkeitsnester, vermieden werden.

[0005] Dabei liegt der vorliegenden Erfindung die Erkenntnis zugrunde, dass eine gleichförmige Trocknung begünstigt wird, wenn das ausgefrorene Produkt gleichförmige Kristallstrukturen aufweist.

[0006] Des Weiteren liegt der Erfindung die Erkenntnis zugrunde, dass es beim Ausfriervorgang aufgrund des niedrigen Druckniveaus zu Ausgasungen aus dem Produkt kommt, welche die sich bildenden Eisstrukturen beeinflussen, mit der Folge, dass sich im Produkt unterschiedliche Kristallstrukturen bilden, die sehr uneinheitlich sind.

[0007] Davon ausgehend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Gefriertrocknungsverfahren zu schaffen, bei dem das Austreten von Gasen während der Ausfrierphase verhindert, zumindest jedoch auf ein Minimum reduziert wird, bzw. bei dem das Austreten von Gasen auf ein gewünschtes Maß konditioniert wird.

[0008] Als technische Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 vorgeschlagen. Vorteilhafte Weiterbildungen dieses Verfahrens sind den Unteransprüchen zu ent-

nehmen.

[0009] Ein nach dieser technischen Lehre ausgeführtes Verfahren hat den Vorteil, dass durch die vorgeschaltete Ausgasungsphase die im Produkt und vor allem im Lösungsmittel befindlichen Gase bereits vor der Ausfrierphase dem Produkt entzogen werden, so dass ein gleichförmiges Ausfrieren möglich wird.

[0010] Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass das gleichförmige Ausfrieren zu einem synchronen Einfrieren des Produktes führt, auch wenn das Produkt in unterschiedlichen Behältnissen abgefüllt ist. Hierdurch wird eine annähernd gleiche Produktqualität in der gesamten Charge einer Trocknungskammer erreicht.

[0011] Noch ein weiterer Vorteil besteht darin, dass das erfindungsgemäße Verfahren mit den vorhandenen Gefriertrocknungsanlagen ausgeführt werden kann und dass das erfindungsgemäße Verfahren in einfacher Weise in den vorhandenen Gefriertrocknungsprozess integriert werden kann, so dass eine kostengünstige Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich ist.

[0012] In einer bevorzugten Ausführungsform wird vorgeschlagen, in der Ausgasungsphase den Druck auf einen Ausgasungsdruck auf knapp oberhalb des zum Einfrierpunkt gehörenden Partialdruckes des Lösungsmittels zu senken und auf diesem Niveau zu halten, während die Temperatur unverändert bleibt. Hierdurch wird es dem Gas im Lösungsmittel ermöglicht auszutreten, so dass die Gasmenge im Produkt deutlich reduziert wird, insbesondere auf das gewünschte Maß reduziert wird.

[0013] In einer alternativen Ausführungsform wird vorgeschlagen, in der Ausgasungsphase den Druck auf einen Ausgasungsdruck auf knapp oberhalb des zum Einfrierpunkt gehörenden Partialdruckes des Lösungsmittels zu senken und auf diesem Niveau zu halten, während die Temperatur auf ein möglichst hohes Niveau angehoben wird. Dabei ist zu beachten, dass die hohe Temperatur die Qualität des Produktes nicht beeinträchtigt, denn mitunter werden temperaturempfindliche Arzneimittel gefriergetrocknet.

[0014] In einer vorteilhaften Weiterbildung wird in der Ausgasungsphase der Druck bei einem hohen Druckgradienten auf den Ausgasungsdruck reduziert. Dies hat den Vorteil, dass der Ausgasungsdruck schnell erreicht wird, so dass die Ausgasung des Produktes schnell beginnen kann und dementsprechend eher beendet werden kann. Hierdurch wird der gesamte Gefriertrocknungsprozess beschleunigt.

[0015] Je nach Beschaffung des Produktes und/oder nach der Menge des im Produkt gelösten Gases kann die Temperatur bereits während der Ausgasungsphase abgesenkt werden, muss aber während der Ausgasungsphase noch oberhalb der Einfrieretemperatur des Lösungsmittels verbleiben, zum Beispiel bei Wasser 0°C.

[0016] Vorteilhafterweise erfolgt die Temperaturabsenkung erst, nachdem der Ausgasungsdruck erreicht ist, damit eine zügige Ausgasung gewährleistet ist.

[0017] In einer besonders bevorzugten Ausführungs-

form wird nach Beendigung der Ausgasungsphase die Einfrierphase eingeleitet, wobei die Temperatur und der Druck derart gesenkt werden, dass die Einfrier-temperatur (bei Wasser 0°C) und der Einfrierdruck (vorzugsweise der zum Einfrierpunkt gehörende Partialdruck des Lösungsmittels, bei Wasser 6 mbar) zeitgleich erreicht werden. Dies hat den Vorteil, dass hierdurch ein synchrones Einfrieren des Produktes erreicht wird, was die Bildung gleichförmiger oder gar homogener Kristallstrukturen fördert.

[0018] In einer anderen, bevorzugten Ausführungsform wird der Eiskondensator der Gefriertrocknungsanlage noch vor der Druckerniedrigung in der Ausgasungsphase gekühlt. Dies hat den Vorteil, dass bereits in der Ausgasungsphase die aus dem Produkt austretenden Gase über den Eiskondensator abgeleitet werden können, unter anderem um kondensierbare Anteile im Eiskondensator zu binden und um eine Rückwanderung der Gase in das Produkt zu vermeiden.

[0019] Weitere Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich aus der beigefügten Zeichnung und den nachstehend beschriebenen Ausführungsformen. Ebenso können die vorstehend genannten und die noch weiter ausgeführten Merkmale erfindungsgemäß jeweils einzeln oder in beliebigen Kombinationen miteinander verwendet werden. Die erwähnten Ausführungsformen sind nicht als abschließende Aufzählung zu verstehen, sondern haben vielmehr beispielhaften Charakter. Es zeigen:

Fig. 1 ein Ablaufschema einer ersten Ausführungsform eines erfindungs-gemäßen Verfahrens;

Fig. 2 ein Ablaufschema einer zweiten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

Fig. 3 ein Ablaufschema einer dritten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0020] In Fig. 1 ist in schematischer Darstellung eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Verfahrens zur Gefriertrocknung eines Produktes dargestellt. Dabei ist das Produkt in eine Vielzahl von Vials gefüllt, welche während der Beladungsphase A bei Umgebungstemperatur 1 und Umgebungsdruck 2 auf Stellflächen in einer Trocknungskammer einer Gefriertrocknungsanlage abgestellt werden. Nachdem die Tür der Gefriertrocknungsanlage hermetisch geschlossen ist, beginnt die Ausgasungsphase B, indem der Druck innerhalb der Trocknungskammer auf den Ausgasungsdruck 3 gesenkt wird, während die Temperatur unverändert bei Umgebungstemperatur bleibt. Der Ausgasungsdruck 3 ist abhängig vom Produkt, insbesondere vom Lösungsmittel im Produkt und ist so gewählt, dass der Ausgasungsdruck 3 etwas oberhalb des zum Einfrierpunkt gehörenden Partialdruckes des Lösungsmittels liegt.

[0021] Bereits zu Beginn der Ausgasungsphase B wird der Eiskondensator der Gefriertrocknungsanlage gekühlt, vorzugsweise noch bevor die Druckerniedrigung

einsetzt, um aus dem Produkt austretende, kondensierbare Gase zu binden. Dabei wird auch das Hauptventil geöffnet, um eine Verbindung zur Trockenkammer zu schaffen. Nicht kondensierbare Gase werden über den Vakuumpumpensatz abgepumpt.

[0022] Bei diesem verhältnismäßig niedrigem Druck bei verhältnismäßig hoher Temperatur kann Gas aus dem Produkt in die Trocknungskammer austreten. Sobald die gewünschte Menge Gas ausgetreten ist, beziehungsweise sobald der gewünschte Ausgasungsgrad erreicht ist, beginnt die Einfrierphase C, indem der Druck und die Temperatur abgesenkt werden. Dieses Absenken geschieht derart, dass die Einfrier-temperatur 4 0° C für das Lösungsmittel Wasser, und der Einfrierdruck 5, hier der Partialdruck des Lösungsmittels im Einfrierpunkt, gleichzeitig erreicht werden, um ein synchrones Einfrieren zu erreichen.

[0023] Nachdem die Einfrier-temperatur 4 erreicht ist, beginnt die Ausfrierphase D, wobei die Temperatur des Produktes weiter auf die gewünschte Ausfrier-temperatur 6 gesenkt wird, so dass eine Unterkühlung des Produktes eintritt.

[0024] Je nach Beschaffenheit des Produktes, kann der Druck weiter auf einen gewünschten Ausfrierdruck 7 gesenkt oder bei dem Partialdruck des Lösungsmittels am Gefrierpunkt gehalten werden. In der hier dargestellten Ausführungsform entspricht der Ausfrierdruck 7 den Partialdruck des Lösungsmittels am Einfrierpunkt.

[0025] Die Ausfrier-temperatur 6 und der Ausfrierdruck 7 werden solange gehalten, bis das Produkt vollständig ausgefroren ist, bevor die Trocknungsphase E beginnt. Dabei erfolgt eine gleichförmige Kristallbildung im Produkt, weil das Gas im Produkt auf ein Minimum reduziert oder auf ein gewünschtes Maß eingestellt wurde. Dieses gleichförmig kristallisierte Produkt wird anschließend gleichförmig getrocknet, so dass ein sehr einheitliches, getrocknetes Produkt verbleibt.

[0026] In Fig. 2 ist eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Gefriertrocknungsverfahrens schematisch dargestellt, die sich von der in Fig 1. dargestellten ersten Ausführungsform lediglich dadurch unterscheidet, dass bereits während der Ausgasungsphase B eine Absenkung der Temperatur von Umgebungstemperatur erfolgt. Je nach Produktbeschaffenheit kann es sein, dass auch bei abgesenkter Temperatur eine ausreichende Ausgasung erfolgt. In diesem Falle wird durch die vorzeitige Temperaturabsenkung eine Verkürzung des Produktzyklus erreicht. Je nach Menge der gelösten Gase im Ausgangspunkt wird der Zeitpunkt und der Gradient der Temperaturabsenkung entsprechend eingestellt.

[0027] In Fig. 3 ist eine dritte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Gefriertrocknungsverfahrens schematisch dargestellt, die sich von der in Fig 1 dargestellten ersten Ausführungsform lediglich dadurch unterscheidet, dass zu Beginn der Ausgasungsphase B eine Temperaturerhöhung erfolgt. Dabei sollte die Temperatur unter Berücksichtigung des zu gefrierenden Produktes nur

so weit erhöht werden, dass eine Beeinträchtigung des Produktes vermieden wird. Durch diese Temperaturerhöhung bei gleichzeitiger Druckabsenkung in der Ausgasungsphase B wird der Gasdruck in der Trocknungskammer weiter reduziert und erleichtert so den Ausgasungsprozess.

[0028] In den hier dargestellten Ausführungsformen verbleibt die Temperatur in der Ausgasungsphase B stets oberhalb der Einfriertemperatur 4, um eine schnelle Ausgasung zu erreichen. Auch wird die Temperaturabsenkung erst eingeleitet, nachdem der Ausgasungsdruck erreicht ist. Dies hat den Vorteil, das eine zügige Ausgasung erfolgt ohne den Verfahrensprozess in die Länge zu ziehen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Gefriertrocknung eines mit einem Lösungsmittel versehenen, feuchten Produktes, insbesondere wenn das Produkt in einer Anzahl von Vials, Injektionsflachen oder Produktschalen gehalten ist, wobei das feuchte Produkt in einer Beladungsphase (A) im flüssigen Zustand, vorteilhafterweise bei Umgebungstemperatur (1) und/oder bei Umgebungsdruck (2), in eine Trocknungskammer einer Gefriertrocknungsanlage eingebracht wird, wobei das Produkt in einer Ausfrierphase (D) bei Ausfrier-temperatur (6) und bei Ausfrierdruck (7) ausgefroren wird, und wobei das Produkt anschließend in einer Trocknungsphase (E) auf das gewünschte Maß getrocknet wird,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Ausfrierphase (D) eine Ausgasungsphase (B) vorgeschaltet ist, in der dem feuchten Produkt Gase entzogen werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass in der Ausgasungsphase (B) der Ausgasungsdruck (3) auf ein Niveau knapp oberhalb des zum Einfrierpunkt gehörenden Partialdruckes des Lösungsmittels gebracht wird, während die Temperatur auf Umgebungstemperatur gehalten wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass in der Ausgasungsphase (B) der Ausgasungsdruck (3) auf ein Niveau knapp oberhalb des zum Einfrierpunkt gehörenden Partialdruckes des Lösungsmittels gebracht wird, während die Temperatur in Abhängigkeit vom Produkt auf ein möglichst hohes Temperaturniveau gebracht wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Druck bei einem hohen Druckgradienten auf den Ausgasungsdruck (3) gebracht wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass nach Erreichen des Ausgasungsdruckes (3) die Temperatur langsam von Umgebungstemperatur (1) oder dem in Abhängigkeit vom Produkt möglichst hohen Temperatur-Niveau auf die Einfriertemperatur (4) des Lösungsmittels gesenkt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5,
dadurch gekennzeichnet ist,
dass in der Ausgasungsphase (B) der Ausgasungsdruck (3) und die Temperatur solange oberhalb der Einfriertemperatur (4) des Lösungsmittels gehalten werden, bis der gewünschte Ausgasungsgrad erreicht ist.
7. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass nach Erreichen des gewünschten Ausgasungsgrades die Ausgasungsphase (B) beendet wird und durch Absenken des Druckes und/oder der Temperatur eine Einfrierphase (C) eingeleitet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass in der Einfrierphase (C) die Temperatur derart auf die Einfriertemperatur (4) abgesenkt wird und der Druck derart auf den Einfrierdruck (5) abgesenkt wird, dass die Einfriertemperatur (4) und der Einfrierdruck (5) zeitgleich erreicht werden.
9. Verfahren nach wenigstens einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,**
dass ein Eiskondensator der Gefriertrocknungsanlage bereits während der Ausgasungsphase (B), vorzugsweise zu Beginn der Ausgasungsphase (B), gekühlt wird, um die aus dem Produkt austretenden, insbesondere kondensierbaren Gase über den Eiskondensator zu binden.

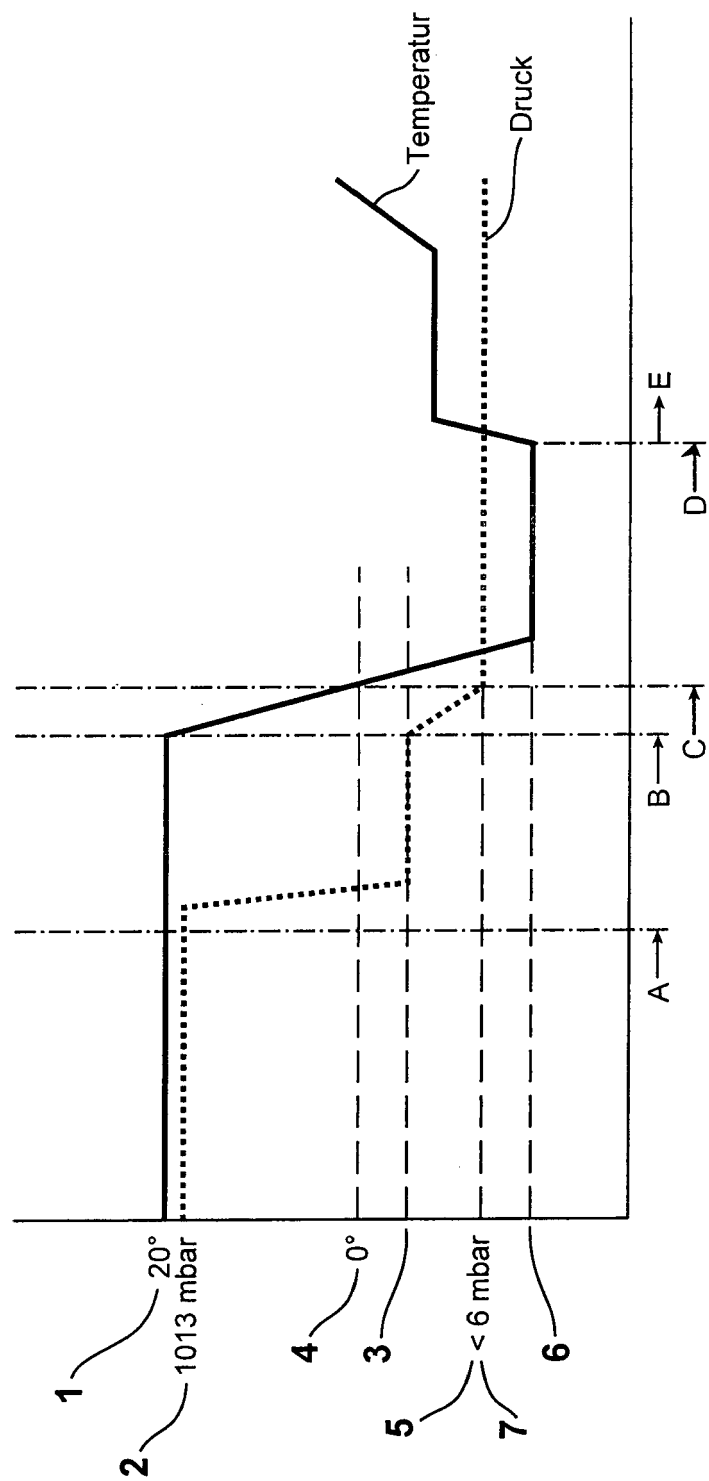


Fig. 1

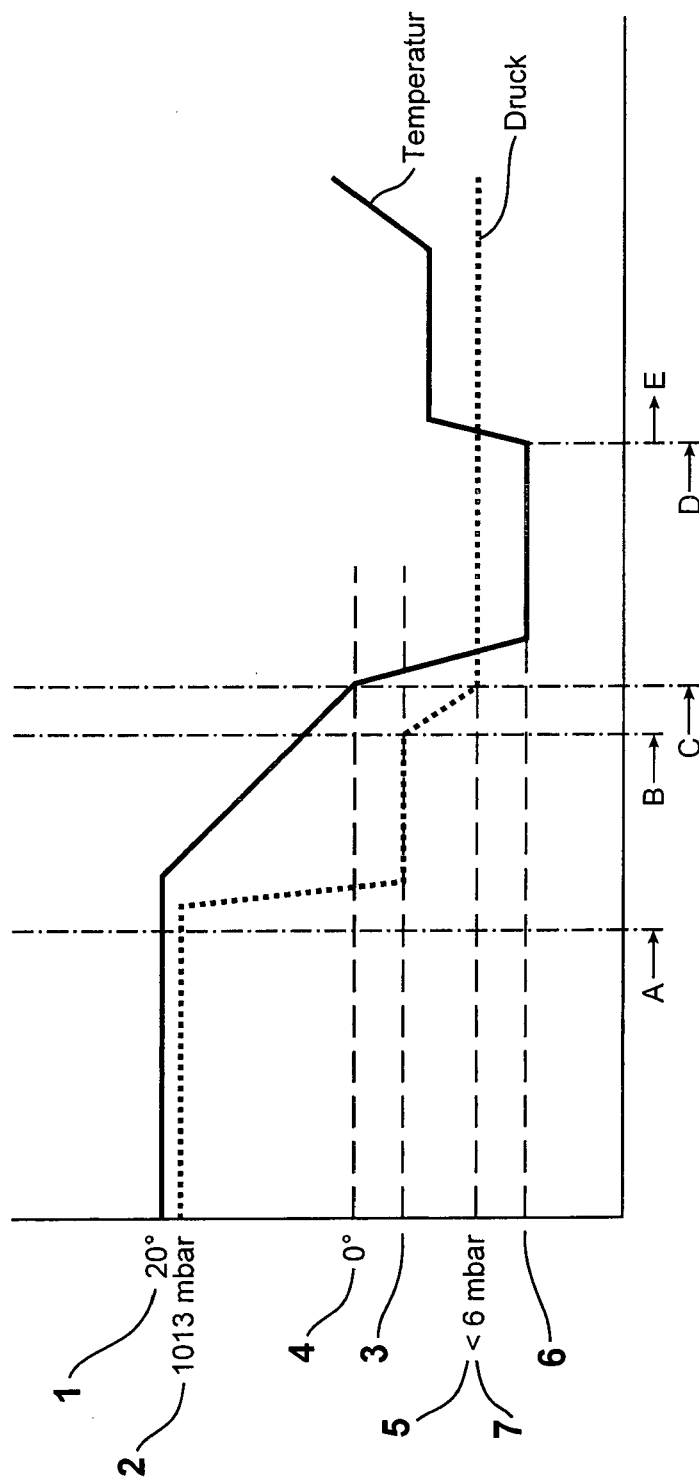


Fig. 2

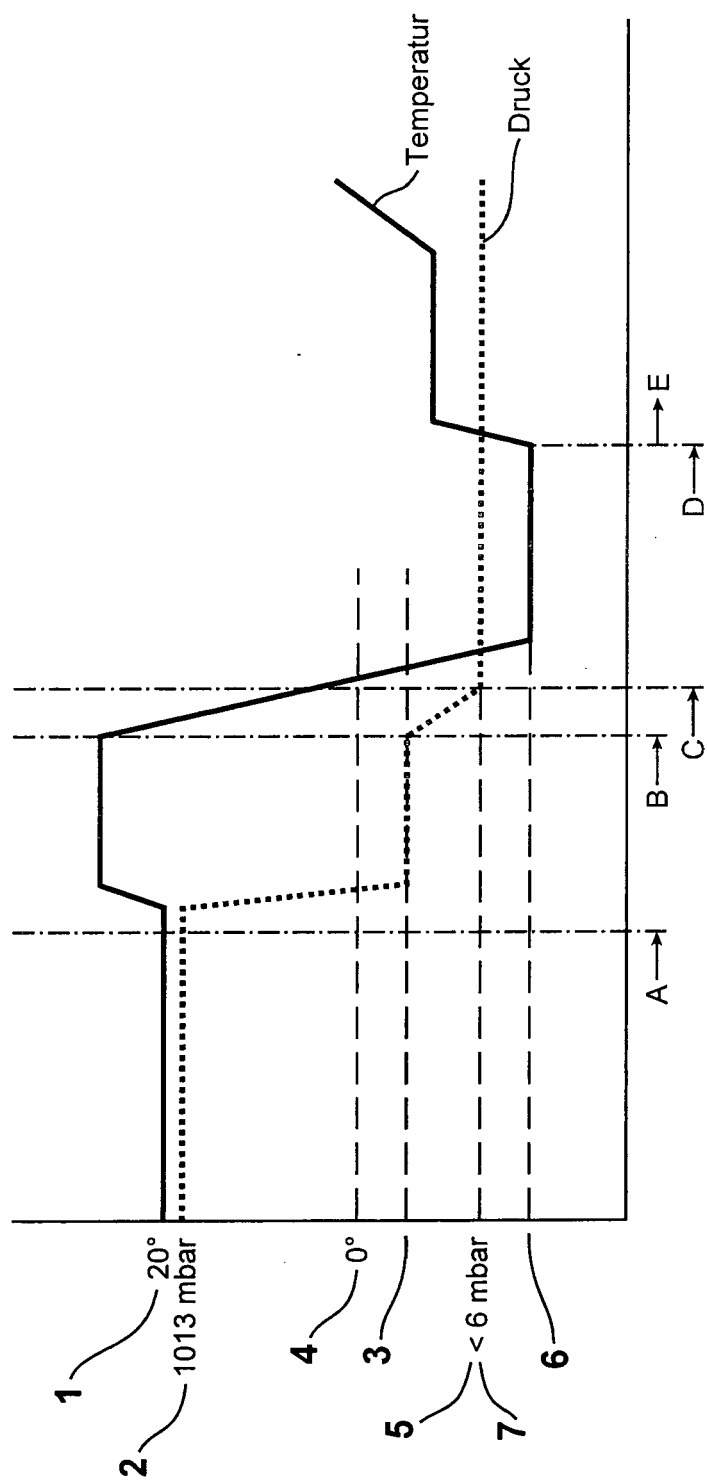


Fig. 3

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 2007095033 A2 [0004]