

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 456 113 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91107100.9**

(51) Int. Cl.⁵: **B65D 23/02**

(22) Anmeldetag: **02.05.91**

(30) Priorität: **08.05.90 DE 4014665**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.11.91 Patentblatt 91/46

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **SCHWARZ PHARMA AG**
Alfred-Nobel-Strasse 10
W-4019 Monheim(DE)

(72) Erfinder: **Klokkers-Bethke, Karin, Dr.**
Görlitzer Strasse 16
W-6074 Rödermark(DE)
Erfinder: **Fischer, Wilfried, Dr.**
Anemonenweg 16
W-5093 Burscheid(DE)

(54) **Oberflächenvergütete Gläser in Primärpackmitteln von Lyophilisaten.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft durch Silikonisierung oberflächenvergütete Gläser in Primärpackmitteln von Lyophilisaten und deren Verwendung bei der Herstellung von Lyophilisaten.

Infolge der extremen Verbesserung der Kohärenz, Kompaktheit und Geometrie des getrockneten Produktes wird seine unerwünschte Verteilung innerhalb des Behältnisses beispielsweise in Schulter, Spieß oder an die Stopfenkontaktfläche des Gefäßes vermieden und dadurch Produktausschuß bei Lyophilisaten vermieden.

EP 0 456 113 A2

Die Erfindung betrifft oberflächenvergütete Gläser in Primärpackmitteln von Lyophilisaten und deren Verwendung bei der Herstellung von Lyophilisaten.

Feuchtigkeitsempfindliche Arzneistoffe, die parenteral durch Infusion oder Injektion angewandt werden sollen, müssen zur Lagerung stabilisiert werden. Ein übliches Verfahren ist die Trocknung der Arzneistofflösungen mittels Lyophilisation. Dazu werden wäßrige Lösungen der Arzneistoffe in Glasampullen, -vials oder -stechkappenflaschen gefüllt, eingefroren und bei vermindertem Druck gefriergetrocknet. Glasampullen werden nach beendeter Trocknung außerhalb des Gefriertrockners zugeschmolzen, Vials und Stechkappenflaschen können im Gefriertrockner mit den bereits vorher aufgesetzten Gefriertrockenstopfen verschlossen werden.

Für die pharmazeutische Qualität des Produktes sind in erster Linie die Zusammensetzung und Konzentration der Hilfsstoffe enthaltenden Wirkstofflösung, die Art und Weise des Einfrierens mit dem jeweiligen Temperaturgradienten sowie die Endtemperatur von Bedeutung. Weiterhin beeinflussen der Temperatur- und Druckverlauf sowie die Zeit der Gefriertrocknung, die Schichtdicke der zu gefrier-trocknenden Lösung, die Behältergeometrie hinsichtlich der Kontaktfläche zur kühl- und beheizbaren Stellplatte sowie die Feuchte beim Produktverschluß die pharmazeutische Qualität.

Für die produktionsmäßige Fertigung sind ebenso entscheidend die zuverlässige exakte Volumendosierung der zu trocknenden Lösung in das Behältnis hinein, ohne daß Lösung an den Ampullenhals oder an den Vialrand gelangt, sowie die Vermeidung aller Umstände, die zu Produktresten in Spieß oder Schulter der Ampullen bzw. zwischen der Kontakt- und Dichtfläche zwischen Vial und Stopfen führen können. Letzteres trägt im Rahmen der Gewährleistung der Gehaltshomogenität in den einzelnen Ampullen oder Vials einer Charge und der Gehaltskonformität von Charge zu Charge entscheidend mit dazu bei, die Entnehmbarkeit der deklarierten Dosis sicherzustellen sowie Risiken für die Produktstabilität, die bei Produktanhaftungen an der Dichtfläche des Vialrandes mit dem Stopfen durch unzureichende Dichtung entstehen, zu vermeiden.

Die Produktreste im Hals von Ampullen sind in der Sichtkontrolle der Bulkware (dies sind die bereits verschlossenen Produktbehälter) erkennbar und müssen aussortiert werden. Die mangelnde Konsistenz und Form des Produktkuchens führt im Fall von Ampullen zu einem Herstell- oder Ausbeuteverlust, der je nach Rohstoff- und Fertigungskosten die Herstellung unterschiedlich stark verteuert. Die Produktanhaftung zwischen der Dichtfläche von Vials mit ihren Stopfen ist in der Sichtkontrolle der Bulkware nicht ohne weiteres erkennbar, nach dem Aufbringen der Schutzkappen ist sie vollständig verborgen. Diese Undichtigkeit führt zum unkontrollierten Eindringen von Luftfeuchtigkeit in die Vials bei Lagerung und birgt damit die Gefahr einer hydrolytischen Zersetzung der Wirkstoffe in sich.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die oben beschriebenen Nachteile zu vermeiden.

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß durch Silikonisierung oberflächenvergütete Gläser bei der Herstellung von Lyophilisaten und in Primärpackmitteln für Lyophilisate eingesetzt werden.

Zwar ist bekannt, daß silikonisierte Glasoberflächen unter der Bezeichnung "Glasgüte II" eingesetzt werden (Hartke, Mutschler, Herausgeber, DAB 9 Kommentar, Band I, Seite 353, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi Verlag GmbH, Frankfurt 1987). Entsprechend dem Stand der Technik wird die Silikonisierung bei Injektionsflaschen und -ampullen angewandt, um beim Entleeren "das Abfließen von Flüssigkeitsresten zu erleichtern, was insbesondere bei teuren Füllgütern wie Antibiotika Bedeutung hat" (H.Sucker, P.Fuchs, P.Speiser, Hrsg. Pharmazeutische Technologie Seite 762, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978); US-P 2,504,482; GB-Patent 702,292. Eine andere Anwendung dient zur Erhöhung der hydrolytischen Resistenz, eine Anwendung, die jedoch in Fachkreisen umstritten ist (Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4. Ausgabe, Band 7, Teil A, Seite 373, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971). Im weiteren kann die Silikonisierung bei Spritzen zur Reduzierung der Reibung des Kolbens oder des Stopfens (im Falle der Zweikammerspritze) mit dem Spritzenzylinder eingesetzt werden. Im Falle von an Gläsern adsorbierenden Wirkstoffen z.B. aus den Substanzklassen Peptide und Proteine dient die Silikonisierung zur Verringerung der Glasadsorption; Franz et al. US-P 3,717,498.

Aufgrund der bisherigen Verwendungszwecke silikonisierter Gläser war es nicht vorhersehbar, durch ihren Einsatz die Kompaktheit und Kohärenz des Lyophilisates in der Weise verbessern zu können, daß eine fehlerfreie Lyophilisation des Produktes ermöglicht wird. Infolge der extremen Verbesserung der Kohärenz, Kompaktheit und Geometrie des getrockneten Produktes wird seine unerwünschte Verteilung innerhalb des Behältnisses in Schulter, Spieß oder an die Stopfenkontaktfläche des Gefäßes vermieden.

Demgemäß betrifft eine weitere Ausgestaltung der Erfindung ein Verfahren zur Verhinderung des Produktausschusses von Lyophilisaten, indem das zu lyophilisierende Produkt in an der jeweiligen Innenseite mit einer Silikonschicht vergütete gläserne Primärpackmittel verbracht wird und unter Bildung einer kompakten Produktvorlage lyophilisiert wird.

Beim Einfrieren entsteht dabei ein maximal dichter und optimal geformter Eiskörper, der wesentlich

gleichmäßiger zu lyophilisieren ist als ein unterschiedliche Schichtdicken enthaltender Eiskörper.

Im Falle der Lyophilisation eines Prostaglandin E₁ Produktes, das neben PGE₁ auch α -Cyclodextrin und Lactose enthält, wird bei Verwendung des dem Stand der Technik entsprechenden Primärpackmittels der Glasgüte I (d.h. besonders natriumarmen und damit im Kontakt mit wäßrigen Lösungen deren pH nicht verändernden Glases, Klassifizierung nach gültigen Pharmakopoen, z.B. Ph. Eur. oder USP XII) circa 10 % Produktausschuß bei der Gefriertrocknung des Produktes in Ampullen erhalten. Dieser Produktausschuß wird verursacht durch einen Produktkuchen mangelnder Kohärenz und zu geringer mechanischer Stabilität, der zur Verteilung von Lyophilisat im gesamten Behälter in ca. 10 % der Ampullen jeder Charge führt. Dieser Produktverlust erhöht im Falle der Verwendung von Ampullen die Produktionskosten, im Falle von Vials oder Stechkappenflaschen kann die Lagerstabilität unvorhersehbar verringert werden. Die Versuche, über die Modifikation der Gefriertrocknungsbedingungen den Produktausschuß zu verringern, verliefen erfolglos.

Überraschenderweise zeigte sich jedoch, daß die Verwendung von durch Silikonisierung oberflächenvergütetem Glas die o.g. Produktmängel beseitigt.

Das Ausführungsbeispiel, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutert die Erfindung.

Ausführungsbeispiel

Glasampullen der Glasgüte I wurden im Sprühverfahren auf einer Bausch & Ströbel Waschsilikonisiermaschine unter Verwendung einer 1 %-igen Silikonemulsion durch Zugabe von 550 ml Baysilon H®, das in 55 Liter denaturiertem Wasser gelöst war, silikonisiert. Baysilon H® ist eine wässrige Emulsion aus Polydimethylsiloxan der Fa. Bayer AG, Leverkusen, Deutschland.

Die Trocknung bzw. das Einbrennen des Silikons erfolgt in einem Durchlaufofen, wobei die Durchlaufzeit 40 Minuten bei einer Temperatur von 300 °C beträgt. Die silikonisierten Ampullen sind einem dreimaligen Waschprozeß mit bi-distilliertem Wasser bei 50 °C und einer anschließenden Sterilisationsphase von 3 Minuten mit 300 °C auszusetzen, ohne daß der Silikonfilm beschädigt wird.

Eine Lösung mit einer Zusammensetzung pro Ampulle von 20 µg PGE₁ als circa 3 %iger Einschlußkomplex des α -Cyclodextrins und 50 mg Lactose • H₂O in 400 µl Wasser wurde für Injektionszwecke hergestellt. Diese Lösung wurde volumendosiert in alternativ 5 ml Glasampullen, Glas Güteklasse I, bzw. 5 ml Glasampullen, Glasgüte I mit zusätzlicher Einbrennsilikonisierung, die mit einer handelsüblichen wäßrigen Silikonölemulsion aufgebracht worden war, wie oben beschrieben, gefüllt.

Die PGE₁-Lösung enthaltenden Glas-Ampullen wurden anschließend einem Standardlyophilisationsverfahren unterworfen und einem gleichen Verfahren, jedoch mit Variationen bezüglich Gefriertrocknungszeit, Temperatur und Trocknungszeit.

Das Standard-Lyophilisationsverfahren wird, wie folgt, beschrieben:

1. Die Gefrierkammer wird mit den PGE₁-enthaltenden Ampullen unter Stickstoffbelüftung beladen.
2. Einfrieren

Die Anfangstemperatur beträgt + 25 °C bis + 30 °C. Innerhalb 8 Std. wird dann unter Stickstoffatmosphäre auf -40 °C eingefroren. Weitere 30 Std. wird die Einfriertemperatur bei -40 °C gehalten.

3. Haupttrocknung

8 Std. erfolgt bei -40 °C die Haupttrocknung unter Stickstoffatmosphäre. Danach wird in 5 Std. auf +25 °C erwärmt. Anschließend wird die Temperatur mindestens 6 weitere Stunden bei +25 °C konstant gehalten.

Das Vakuum beträgt 5×10^{-2} mbar. Die Heizleistung beträgt 12 KW.

4. Nachtrocknung

Mindestens weitere 7 Std. wird bei +25 °C unter Stickstoffatmosphäre getrocknet. Das Vakuum beträgt hierbei 10^{-3} mbar.

Die Ampullen werden schließlich der Kammer entnommen und durch Abschmelzen der Ampullenenden versiegelt.

Die Ergebnisse des Lyophilisationsprozesses und deren Variationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Einfluß von Primärpackmitteln und Lyophilisationsbedingungen
auf die Produktqualität

- + steht für kompakter, kohärenter Lyophilisatkuchen
- steht für mangelnde Kompaktheit, Lyophilisatanteile in
Spieß und Schultern vorhanden

Lyophilisationsparameter	gläserne Primärpackmittel	
	Glasgüte I	Glasgüte I silikonisiert
Änderungen gegenüber herkömmlicher Herstellung		
keine Änderung	-	+
Einfrierzeitverkürzung	-	+
Einfrierzeitverlängerung	-	+
Endtemperatur Einfrieren gesenkt	-	+
langsamere Trocknung	-	+
schnellere Trocknung	-	+

Patentansprüche

1. Gläserne Primärpackmittel für Lyophilisate, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweils innere Glasoberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist.
2. Verfahren zur Verhinderung des Produktausschusses von Lyophilisaten, dadurch gekennzeichnet, daß das zu lyophilisierende Produkt in an der jeweiligen Innenseite mit einer Silikonschicht vergütete gläserne Primärpackmittel verbracht wird und unter Bildung einer kompakten Produktvorlage lyophilisiert wird.
3. Verwendung von gläsernen Primärpackmitteln mit einer Silikonbeschichtung der jeweils inneren Glasoberfläche zur Herstellung von Lyophilisaten.