



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 972 504 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
19.01.2000 Patentblatt 2000/03

(51) Int. Cl.⁷: **A61J 1/00**

(21) Anmeldenummer: **99112491.8**

(22) Anmeldetag: **01.07.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **11.07.1998 DE 19831112**

(71) Anmelder:
• **Schott Glas**
55122 Mainz (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
DE FR IT
• **CARL-ZEISS-STIFTUNG**
trading as SCHOTT GLAS
55122 Mainz (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
GB

(72) Erfinder:
• **Hessok, Lothar**
79379 Müllheim-Dattingen (DE)
• **Dethier, Jan Marie**
B-4300 Waremme (BE)
• **Petersen, Frank**
79379 Müllheim (DE)
• **Spallek, Michael**
55218 Ingelheim (DE)

(74) Vertreter:
Fuchs Mehler Weiss & Fritzsche
Patentanwälte
Postfach 46 60
65036 Wiesbaden (DE)

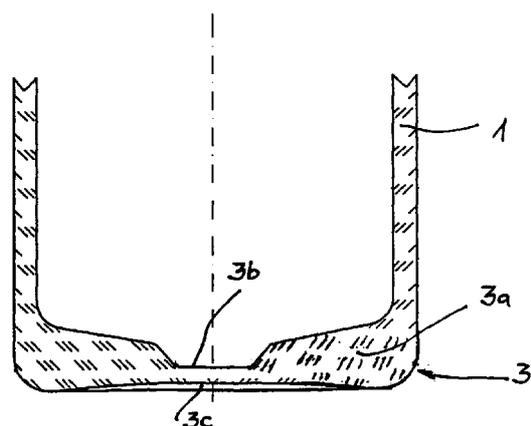
(54) **Universeller Behälter für medizinische Zwecke**

(57) Medizinische Substanzen kommen als flüssige und feste Präparate, im speziellen als gefriergetrocknete Produkte, in Behältern auf den Markt, wobei die Gefrierdrying in situ in dem Behälter erfolgt. Die Erfindung sieht einen universellen Behälter vor, mit

- einem dünnwandigen Behältermantel (1),
- einem daran angeformten Ausflußteil, das mit einem üblichen Verschluß verschließbar ist, und
- einem geometrisch inhomogen ausgeformten Bodenteil (3), das jeweils mindestens eine rotationssymmetrische Vertiefung (3 b) sowie Materialanhäufung (3 a) aufweist, und dessen äußere Fläche eben oder nur mit einer der geringen zentrischen Einziehung ausgebildet ist.

Ein derartiger Behälter ist leichtgewichtig und dennoch standsicher, gewährleistet eine homogene Lyophilisatstruktur, hat im Fall eines Glasbehälters eine sehr geringe Bruchrate und ist nahezu vollständig entleerbar.

FIG. 1A



EP 0 972 504 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen universellen Behälter für medizinische Zwecke für flüssige und feste medizinische Präparate.

[0002] Sie wendet sich dabei insbesondere an die in situ-Herstellung und Aufbewahrung von gefriergetrockneten medizinischen Produkten. Anhand der bei dieser Anwendung bestehenden Probleme soll im folgenden der Hintergrund der Erfindung dargestellt werden, ohne daß die Erfindung darauf beschränkt wäre.

[0003] Spezielle medizinische Produkte, Pharmazeutika wie Diagnostika, kommen, insbesondere aus Gründen der pharmazeutischen Langzeitstabilität als gefriergetrocknete Produkte in Behältern auf den Markt. Die Gefriertrocknung, die Lyophilisation, erfolgt typischerweise in der Weise, daß die zu lyophilisierende Flüssigkeit im Behälter selbst dem Gefriertrocknungsprozeß unterworfen wird, wobei der Behälter vor der Befüllung gewaschen und sterilisiert wird. Nach der Gefriertrocknung erfolgt das Verschließen mit Elastomerstopfen, und nach weiteren Verfahrensschritten erfolgt die Versendung. Unmittelbar vor der Applikation wird die lyophilisierte medizinische Substanz durch Einfüllen einer Flüssigkeit aufgelöst und typischerweise mit einer Nadel in eine Einmalspritze aufgenommen.

[0004] An vorgenannte Behälter werden eine Reihe von Anforderungen gestellt. Da ist zunächst der Werkstoff für den Behälter.

[0005] Als Material für Behälter zur Gefriertrocknung bzw. zur Lagerung von gefriergetrockneten medizinischen Produkten wird Glas gegenüber Kunststoff der Vorrang gegeben, denn Glas besitzt im Gegensatz zu den Kunststoffen außerordentlich hohe Barrierewerte gegen Wasserdampf, CO₂ und Sauerstoff, und ist somit für viele medizinische Produkte universell einsetzbar, während Kunststoffe vereinzelt zwar gute Barriereigenschaften gegenüber entweder Wasserdampf **oder** Sauerstoff **und** Kohlendioxid aufweisen, dies jedoch nicht gleichzeitig gegen Wasserdampf und Sauerstoff/Kohlendioxid in ausreichendem Maße für zahlreiche Inhaltsstoffe.

[0006] Für spezielle medizinische Substanzen mit geringen Anforderungen an die Schutzwirkung des Behälters und/oder geringen Lagerzeiten sind jedoch Behälter aus Kunststoff prinzipiell einsetzbar. Bislang sind sie allerdings nicht verbreitet für parenterale Präparate.

[0007] Glasbehälter für medizinische Zwecke sind sowohl als Röhrglas als auch als Hüttenglasbehälter auf dem Markt. Die Herstellungsmethoden für Röhrglas- und Hüttenglasbehälter sind umfassend bekannt. Röhrglasbehälter werden danach aus vorgefertigten Glasröhren durch Umformen und Abtrennen geformt. Zu den Röhrglasbehältern gehören insbesondere: Ampullen, Fläschchen, Spritzenzylinder und Spritzenkörper, deren Formen und typische Maße genormt sind. Hüttenglasbehälter werden danach durch Formen einer

Glasschmelze direkt durch Blas- oder Preßblasverfahren gefertigt. Zu den Hüttenglasbehältern gehören z.B. Injektions- und Infusionsflaschen, wie sie beispielsweise durch die DE 196 22 550 A 1 bekannt geworden sind. Glasbehälter für vorgenannte Zwecke haben gegenüber Kunststoffbehältern auch den Vorteil, daß sie sich mit anerkannten pharmazeutischen Verfahren sterilisieren lassen, z.B. mit Heißluft bei Temperaturen von ca. 300° C. Dies ist insbesondere dann gegeben, wenn die Behälter aus Borosilikatglas bestehen, weil Borosilikatglas eine hohe Thermoschockbeständigkeit besitzt, was auch für den Lyophilisationsprozeß mit Temperaturen zwischen minus 45° C und plus 30° C bedeutsam ist.

[0008] Der Behälter sollte ferner mit Standardverschlüssen verschließbar sein und eine hohe Standsicherheit aufweisen. Auf der anderen Seite ist es für die Gefriertrocknung im Behälter unerlässlich, daß es sich um einen Leichtgewichtbehälter handelt, da für den Gefriertrocknungsprozeß möglichst geringe Behältermassen (Wärmekapazitäten) erwünscht sind, um diese aufwendigen thermischen Prozesse möglichst zeit- und damit kostengünstig ausführen zu können.

[0009] Wichtig für den Gefriertrocknungsprozeß (Synonym = Lyophilisationsprozeß) ist es ferner, eine möglichst homogene Kristallstruktur des Lyophilisates (= synonym Trockenprodukt) zu erreichen, um ein gleichmäßiges und schnelles Auflösen durch den Anwender zu gewährleisten, und Randeffekte möglichst gering zu halten: Ferner ist es für die Gefriertrocknung sehr wichtig, das Brechen von Behältern während der Gefriertrocknung zu vermeiden. Beiden Bedingungen muß u.a. durch eine geeignete Behälterdimensionierung Rechnung getragen werden.

[0010] Es ist auch schon vorgeschlagen worden, Additive, wie Kaliumchlorid und Lactose vorzusehen, um den Bruch von Fläschchen zumindest zu verringern. Eine solche Vorgehensweise ist jedoch nur äußerst selten akzeptabel, da damit die pharmazeutische Formulierung des Produktes verändert werden muß, um eine Anpassung an einen an sich ungeeigneten Behälter zu erreichen.

[0011] Ein weiteres Problem bei der Gefriertrocknung ist die Kollabierung; das ist die Bildung eines amorph gefrorenen Produktes, das während der Gefriertrocknung nicht in die kristalline Phase übergeführt wird. Auch dieser Effekt muß daher bei der Ausgestaltung des Glasbehälters bedacht werden.

[0012] Ein weiterer zu berücksichtigender Umstand kommt hinzu.

[0013] Gefriergetrocknete medizinische Produkte sind aufgrund der sehr aufwendigen Herstellungstechnologie sehr teure Produkte. Deshalb ist es wichtig, den flüssigen Inhalt eines Behälters mit einem aufgelösten Lyophilisat möglichst vollständig aus dem Behälter entnehmen zu können. Dies ist bei den typischerweise verwendeten Röhren oder Hüttenglasbehältnissen nicht möglich oder bedarf umständlicher Handhabung z.B.

das Zusammenschütteln einzelner Tropfen und Aufnehmen mit einem Saugrohr, einer Spritzenkanüle etc. Dieser Vorgang ist wegen der von Zufallsgesetzen bestimmten Tropfenverteilung praktisch nicht automatisierbar, so daß im Falle einer automatischen Entnahme z.B. durch automatische Analysengeräte, wie sie in der Blutanalytik etc. verwendet werden, eine vollständige Entnahme, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt möglich ist. Diese vollständige Entnahme spielt dabei nicht nur bei gefriergetrockneten Produkten, sondern natürlich generell eine wichtige Rolle.

[0014] Auch verbietet sich die Verwendung von Silikonöl zur Oberflächenmodifikation von Gefrier-trocknungsbehältnissen, da dies zu unerwünschten Verunreinigungen der Lyophilisate nach der Gefrier-trocknung führen kann. Überdies sollte die Verwendung von Silikon für parenterale Produkte nur in absoluten Ausnahmefällen verwendet werden, da nur so ausgeschlossen werden kann, daß Silikontröpfchen durch Injektion in den Körper gelangen können. Auch dieses gilt nicht nur für gefriergetrocknete Produkte, sondern für alle Injektions-/Infusionspräparate in flüssiger oder fester Form.

[0015] Ferner kommt hinzu, daß aus Gründen der rationellen Verarbeitung/Verwendung der Behälter generell auch für flüssige und nicht nur für gefriergetrocknete medizinische Präparate sollte eingesetzt werden können, um die Lagerhaltung verschiedener Behälter möglichst auf ein Minimum zu begrenzen.

[0016] Die bekannten Fläschchen, seien sie aus Glas oder Kunststoff, erfüllen jedoch die vorgenannten Forderungen nicht im vollen Umfang.

[0017] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ausgehend von dem eingangs bezeichneten Behälter für medizinische Zwecke diesen auszugestalten, daß er sehr leichtgewichtig und dennoch standsicher ist, eine Lyophilisierung erlaubt, die zu einem homogenen Trockenprodukt führt, geringe Bruchgefahr während des Gefrier-trocknens birgt und eine nahezu vollständige Entleerung des verflüssigten Lyophilisats ermöglicht, und der universell für flüssige und feste medizinische Präparate einsetzbar ist.

[0018] Die Lösung dieser Aufgabe gelingt gemäß der Erfindung bei dem eingangs bezeichneten Behälter mit

- einem relativ zum Boden dünnwandigen Behälter-mantel,
- einem daran angeformten Ausflußteil, das mit einem üblichen Verschuß verschließbar ist, und
- einem geometrisch inhomogen ausgeformten Bodenteil, das jeweils mindestens eine rotations-symmetrische Vertiefung sowie Materialanhäufung aufweist, und dessen äußere Fläche eben oder nur mit einer sehr geringen zentrischen Einziehung ausgebildet ist.

[0019] Die Konfiguration dieses Behälters ermöglicht einen leichtgewichtigen Behälter mit großer Standfe-

stigkeit und sichert eine Lyophilisation, die zu einem homogenen Trockenprodukt führt. Der Behälter besitzt dabei nur eine sehr kleine Bruchrate und ist nahezu vollständig entleerbar. Er ist ferner universell für flüssiges und festes Füllgut verwendbar.

[0020] In weiteren Ausgestaltungen der Erfindung sind verschiedene Ausbildungen des Bodenteiles möglich, die Gegenstand von Unteransprüchen sind.

[0021] Durch das japanische Abstract JP 08322908 A ist eine Ampulle aus Kunststoff mit einem speziell konfigurierten Bodenteil bekannt geworden.

[0022] Der Inhalt von Ampullen wird typischerweise zum Applizieren in Spritzen überführt. Dazu ist der Ausflußteil der bekannten Ampulle so gestaltet, daß eine nadellose Spritze auf die Ampulle aufgesetzt werden kann. Um den Inhalt der Ampulle zu überführen, muß diese "Über-Kopf" entleert werden, damit die Inhaltsflüssigkeit in den Spritzenkorpus gelangt. Um dieses Umfüllen in die Spritze zu erleichtern, ist der Boden der Ampulle konisch zulaufend mit einer mittigen Vertiefung so gestaltet, daß er zusammenquetschbar ist. Die bekannte mittige Vertiefung hat daher nicht den Zweck, die vollständige Entnahme der in der Ampulle enthaltenen Flüssigkeit durch ein Ansammeln der Flüssigkeit an der tiefsten Stelle des Behälters zu gewährleisten. Das würde nur einen Sinn machen, wenn eine Injektionsnadel vorgesehen wäre, die bis auf den Boden der Ampulle reichte. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die bekannte Gestaltung des Bodens soll diesen nicht zu massiv werden lassen, damit die Ampulle bei ihrer "Über-Kopf"-Entleerung leichter knautschbar ist.

[0023] Diese Funktion wäre bei einer Ausbildung der Ampulle aus Glas nicht möglich.

[0024] Ferner besitzt die bekannte Ampulle einen ausgeprägten Bodeneinzug. Sie ist damit für eine in-situ-Lyophilisierung wenig geeignet, da der Boden nicht den notwendigen flächigen Kontakt mit der Kühlplatte des Lyophilisators gewährleistet.

[0025] Weitere ausgestaltende Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich anhand der Beschreibung von in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen.

[0026] Es zeigen:

- 45 Fig. 1 eine Vorderansicht eines erfindungsgemäßen Fläschchens, teilweise im Schnitt,
- Fig. 2 in einer Schnittdarstellung einen vergrößerten Ausschnitt des Bodenteils des Fläschchens nach Fig. 1,
- 50 Fig. 2 A bis 2 E verschiedene Ausgestaltungen des Fläschenbodens, und
- Fig. 3 verschiedene Varianten A - D der Querschnittsflächen des Mantels der Behälter, und zwar in der Variante A mit dreieckiger Ausführungsform,
- 55

in der Variante B mit viereckiger, speziell rechteckiger Ausführungsform, in der Variante C mit bevorzugter sechseckiger Ausführungsform, wobei das Sechseck jeweils zwei einander gegenüberliegende gleichlange und parallel zueinander ausgerichtete Seiten aufweist, und in der Variante D mit der am meisten bevorzugten Ausführungsform mit regelmäßigen Sechsecken.

[0027] In der Fig. 1 ist in einer Vorderansicht ein erfindungsgemäß ausgebildeter Behälter, im Beispiel in Form eines Glasfläschchens, mit einem beispielhaften Füllvolumen von 4 ml dargestellt, die im rechten Teil geschnitten ist. Die Fig. 1 A zeigt dabei in einem vergrößerten Ausschnitt den Boden dieses Fläschchens mit den entscheidenden erfindungsgemäßen Merkmalen in einer Schnittdarstellung.

[0028] Das Glasfläschchen ist vorzugsweise aus Röhrenglas mit Borosilikatglas nach bekannten Techniken hergestellt.

[0029] Die Herstellung aus Röhrenglas hat gegenüber der Herstellung aus Hüttenglas gerade im vorliegenden Fall den Vorteil, daß sich auf relativ einfache Weise vielfältige Bodenkonfigurationen ausformen lassen.

[0030] Das Fläschchen besteht aus einem zylindrischen Abschnitt 1, dessen Wandung im Hinblick auf die Erfüllung des Erfordernisses nach einem Leichtgewichtsbehälter gleichförmig relativ dünn ausgeführt ist. Sie beträgt im vorliegenden Beispiel der 4 ml Flasche nur 1 mm. An den zylindrischen Abschnitt 1 schließt sich nach oben ein verjüngter Halsabschnitt 2 an, in dem ein Standard-Gewinde angeformt ist, so daß ein handelsüblicher Verschluß in Form eines Standard-Schraubdeckels Anwendung finden kann. Die Höhe des Halsteiles 2 beträgt in diesem Beispiel ca. 9 mm, die Länge des zylindrischen Teils 1 ca. 23 mm bei einer Gesamtlänge des Fläschchens von ca. 35 mm. Für den Übergang von dem zylindrischen Teil 1 in den Halsteil 2 verbleiben daher ca. 2 mm. Der Innendurchmesser des Halsteiles 2 beträgt ca. 9 mm, der Außendurchmesser des zylindrischen Teiles 1 ca. 18 mm.

[0031] Charakteristisch für das erfindungsgemäße Fläschchen ist der massive Boden 3, der deutlich stärker als die Wandung des zylindrischen Abschnittes 1 ausgebildet ist, sowie die geometrisch inhomogene Ausformung des Behälterbodens selbst. Bei der Ausführung nach Fig. 1 A ist am Behälterranda eine Glasanhäufung 3 a ausgebildet, deren mittlere Wandstärke etwa das Dreifache der Wandstärke im zylindrischen Teil 1 ist.

[0032] Der Behälterboden 3 besitzt ferner eine zentrale Vertiefung 3 b sowie eine möglichst geringe Einziehung 3 c im Mittelbereich, d.h. einen möglichst geringen Abstand des Mittelpunktes des Behälterbodens 3 von

der Aufstellfläche. Im Beispiel beträgt die Einziehung max. 0,7 mm.

[0033] Die Masse des Behälters ist dabei nur geringfügig größer als die eines vergleichbaren bekannten Behälters mit demselben Füllvolumen, da lediglich die Bodenmasse erhöht wurde.

[0034] Durch diese Schwerpunktabenkung und die möglichst große Standfläche wird die geforderte Standsicherheit erzielt.

[0035] Die Vertiefung 3 b im Behälterboden führt zu der Möglichkeit, den Behälter fast vollständig zu entleeren, da sich die im Behälter befindliche Flüssigkeit in dieser Vertiefung ansammelt, d.h. der erfindungsgemäße Glasbehälter weist hinsichtlich des Behälterinhaltes nur ein Restvolumen von weniger als 1 % des Füllvolumens auf, und ist überdies automatisch entleerbar.

[0036] Gefrietrocknungsversuche haben einen weiteren überraschenden Effekt der beschriebenen inhomogenen Bodenausformung gezeigt: stets kam es zu einer sehr gleichmäßigen Ausbildung des kristallinen Gefrietrocknungsproduktes (Lyophilisat), ohne kollabierte amorphe Bereiche, wobei eine rotationssymmetrische Lyophilisatstruktur erhalten werden konnte. Der Gefrietrocknungsprozeß wurde dabei trotz der durchschnittlich gegenüber Standardbehältern erhöhten Bodenmasse nicht messbar verlangsamt. Ferner ergab sich der ebenfalls auf die besondere Bodengestaltung zurückzuführende Effekt, daß die Zahl der bei der Lyophilisation gebrochenen Fläschchen beachtlich zurückgeht. Bei der Gefrietrocknung von 3 %igen Manitollösungen mit einer Füllhöhe von 24 mm (Füllvolumen ca. 10 ml) betrug die Zahl gebrochener Fläschchen nur 10 % der Anzahl gebrochener Standardfläschchen bei gleichen Versuchsbedingungen. Die Versuchsbedingungen entsprachen den einschlägigen bekannten Parametern.

[0037] Grundsätzlich sind verschiedene Ausführungsformen des Fläschchenbodens alternativ zu der in Fig. 1 A gezeigten möglich, wobei der begrenzende Faktor stets das Verhältnis des Glasdurchmessers des Ausgangs-Röhrenglases zur Wandstärke ist. In der Fig. 2 sind in fünf Darstellungen A - E fünf verschiedene Ausführungsformen gezeigt.

[0038] In der Ausführung A sind die Glasanhäufungen 3 a gegenüber der Ausführung nach Fig. 1 A stärker zum Zentrum hin als Ringwulst ausgebildet, in Verbindung mit einer muldenförmigen zentrischen Vertiefung 3 b im Vergleich zu der mehr kantigeren entsprechenden Vertiefung in Fig. 1 A. Ferner ist der Boden 3 unten durchgehend flach, ebenso bei der Ausführung B.

[0039] Die Ausführung B unterscheidet sich von derjenigen nach A durch einen weniger ausgeprägten Ringwulst 3 a bzw. eine flachere Vertiefung 3 b.

[0040] Bei der Ausführung nach Fig. 2 C sind eine zentrische Glasanhäufung 3 a und ein dazu konzentrischer Ringwulst 3 a sowie eine am Rand konzentrisch umlaufende Vertiefung 3 b in Verbindung mit einer leicht-

ten Einziehung der Bodenmitte entsprechend Fig. 1 A vorgesehen.

[0041] Die Ausführungsform D mit einem flachen Unterboden besitzt eine einzige zentrale podestartig ausgedehnte Glasanhäufung 3 a und eine rillenartig umlaufende Vertiefung 3 b am Rande.

[0042] Die Ausführungsform nach der Teilfigur E ist prinzipiell ähnlich derjenigen nach Fig. 2 D, jedoch ist die zentrische Glasanhäufung 3 a weniger ausgeprägt in Verbindung mit einer Glasanhäufung am unteren Bodenaußenrand durch den einen umlaufenden Wulst 3 a₁.

[0043] In den bisher beschriebenen Ausführungsformen ist der erfindungsgemäße Behälter mit runder Querschnittsform aus Glas hergestellt. Er kann jedoch auch aus Kunststoff hergestellt werden.

[0044] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kunststoffbehälter kann in einfacher Weise nach bekannten Verfahren der Kunststofftechnik, wie z.B. Spritzblasen, Spritzgießen, Tauchblasen, etc. erfolgen. Die Herstellung der gewünschten geometrisch inhomogenen inneren Bodenkontur erfolgt durch Einführen eines Preßstempels, der eine entsprechende Gegenkontur aufweist.

[0045] Die Behälter bestehen vorzugsweise aus einem Kunststoffmaterial, welches transluzent oder transparent ist, damit z.B. die gefriergetrocknete Substanz beim Auflösen unmittelbar vor seiner bestimmungsgemäßen Verwendung einer Begutachtung, z.B. durch medizinisches Personal, zugänglich ist. Vorzugsweise sollte das verwendete transluzente Kunststoffmaterial bei einer Wandstärke von 2 mm einen Lichttransmissionsgrad nach ASTM 1003 von > 90 % aufweisen. Wenn die eingesetzten Kunststoffe nicht von Natur aus genügend transluzent sind, kann der Fachmann durch Zusatz von im Stand der Technik bekannten Additiven die Transparenz erhöhen.

[0046] Das Kunststoffmaterial für Behälter zur Lyophilisation und Aufbewahrung wenig sauerstoffempfindlicher Substanzen wird ausgewählt aus der Gruppe mit einer Dichte < 1,1 g/cm³, einer Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 bei einer Schichtdicke von 1 mm von < 0,1 g/m²·d und einer Wasserabsorption nach ASTM D 570 von < 0,05 %. Kunststoffmaterial mit einer derartigen Spezifikation ist insbesondere unter den Cycloolefinpolymeren oder Cycloolefincopolymeren zu finden, wie sie z.B. unter den Handelsnamen TOPAS[®] (alle Typen) der Firma Ticona, ZEONEX[®] der Firma Nippon Zeon (alle Typen, vorzugsweise ZEONEX[®] 250 und ZEONEX[®] 280) oder APEL[®] der Firma Misui im Handel erhältlich sind. Besonders bevorzugt sind Cycloolefinpolymere bzw. Cycloolefincopolymere mit einer Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 von < 0,03 g/m²·d und einer Wärmeformbeständigkeitstemperatur (HDTB/B (0,45 N/nm²)) nach ISO 75 Teil 1 und 2 im Bereich zwischen 50° C und 90° C, wie beispielsweise TOPAS[®] 8007 mit einer Glasübergangstemperatur im Bereich von 60° C bis 100° C.

[0047] Das Kunststoffmaterial für Behälter zur Lyophilisation und Aufbewahrung von stärker sauerstoffempfindlichen Substanzen wird ausgewählt aus der Gruppe mit einer Dichte ≤ 1,4 g/cm³ und einer Sauerstoffdurchlässigkeit nach DIN 53380 bei einer Schichtdicke von 100 µm von < 50 cm³/m²·d·bar. Kunststoffmaterial mit einer derartigen Spezifikation ist beispielsweise aus Polymeren auf Basis von Polyethylenterephthalat (PET) glykolmodifiziertem PET (PETG), orientiertem PET (O-PET) oder Polyethylennaphthalat (PEN) aufgebaut.

[0048] Die Verwendung von Kunststoff für die Herstellung der erfindungsgemäßen Behälter ermöglicht auch auf relativ einfache Weise die Herstellung von Behältern mit einer von der kreisrunden Form abweichenden Querschnittsform. Zur Verbesserung der thermischen Verhältnisse bei dem Lyophilisationsprozeß ist es dabei vorteilhaft, wenn der erfindungsgemäße Behälter ebene Seitenflächen aufweist, die in der Lage sind, in planen Kontakt mit den Seitenflächen jeweils benachbarter Behälterkörper zu treten. Die Querschnittsform eines derartigen Behälterkörpers kann vorzugsweise ein Dreieck, ein Viereck oder ein Sechseck sein. Typische Beispiele sind in der Fig. 3 in den Varianten A, B, C und D dargestellt. Ist die Querschnittsform ein Dreieck, dann sind vorzugsweise mindestens zwei der drei Seiten von gleicher Größe. Die bevorzugte dreieckige Querschnittsform ist ein gleichschenkliges Dreieck (Variante A). Bei einem Viereck als Querschnittsform sind vorteilhafterweise mindestens zwei einander gegenüberliegende Seiten parallel zueinander ausgebildet. Eine solche Querschnittsform kann ein Trapez, ein Parallelogramm, ein Rhombus, ein Rechteck (Variante B) und insbesondere ein Quadrat sein.

[0049] Die bevorzugte Querschnittsform ist jedoch ein Sechseck, bei welchem jeweils zwei einander gegenüberliegende Seiten gleichlang und zueinander parallel sind (Variante C). Am meisten bevorzugt ist ein regelmäßiges Sechseck nach Variante D.

[0050] Die ebene Form der Seitenflächen des Behälterkörpers sowie dessen Querschnittsgeometrie ermöglichen es, eine nach dem Batch-Verfahren zu lyophilisierende Charge von Behältern so in der Lyophilisationskammer anzuordnen, daß der zur Verfügung stehende Stellraum optimal ausgenutzt werden kann. Die ebene Ausbildung der Seitenflächen des Behältermantels zusammen mit der dreieckigen, viereckigen oder sechseckigen Querschnittsform ermöglichen es, daß jeder Behälter einer Charge, sofern er nicht gerade eine Position an den Außenbereichen der Stellfläche einnimmt, so angeordnet werden kann, daß er mit jeder seiner Seiten in planaren Kontakt mit den Seitenflächen jeweils zu ihm benachbarter Behälter zu stehen kommt. Neben der optimalen Ausnutzung der Stellfläche hat dies zur Folge, daß trotz der in der Regel geringeren Wärmeleitfähigkeit von Kunststoffen im Vergleich mit Glas, zwischen den Seitenflächen der Behälter während des Lyophilisationsvorgangs ein Wärmeübergang bzw. -ausgleich stattfinden kann, so daß sich in allen

Behältern einer Charge eine mehr oder weniger homogene Temperaturverteilung einstellt. Die bei runden Glasfläschchen unvermeidlich auftretenden Totvolumina zwischen den Behältern, welche als Wärmeisolatoren zwischen den Wänden der einzelnen Behälter wirken, treten bei den eckigen Behältern nicht auf. Zusätzlich zu dem homogenen Wärmeaustausch unter den einzelnen Behältern kann noch ein im Vergleich mit Glasfläschchen erhöhter Wärmeaustausch zwischen der Bodenplatte des Lyophilisators (Kühlplatte) und dem zu lyophilisierenden Gut in den Behältern auftreten, da die flache Bodenform mit einer Bodeneinziehung von weniger als 0,5 mm einen Wärmeaustausch im Vergleich mit den doch mehr oder weniger eingezogenen Böden von aus Glas hergestellten bekannten Behältern begünstigt.

[0051] Bei einer vorgegebenen Menge zu lyophilisierenden Gutes und vorgegebener Stellfläche in einem Lyophilisator benötigt man daher bei Verwendung der eckigen Behälter weniger Zeit für die Lyophilisation als bei Verwendung herkömmlicher runder Fläschchen. Da sich dann das zu lyophilisierende Gut bei vorgegebenem Volumen über einen größeren Flächenbereich verteilen kann (zuzüglich der Fläche für die Totvolumina bei runden Fläschchen), kann daher eine kleinere Füllhöhe eingestellt werden als bei runden Behälterkörpern für das gleiche Volumen, wodurch dann das Verhältnis von "aktiver Oberfläche" zu Füllhöhe in einem Behälter und daher die Effizienz der Sublimation des Eises aus der aktiven Oberfläche vergrößert wird. Umgekehrt benötigte man dann bei gleicher Füllhöhe in dem eckigen Behälter eine kleinere Stellfläche und damit kleinere Gefriertrocknungsanlagen als bei Verwendung runder Glasfläschchen.

[0052] Auch die Behälter mit dem eckigen Mantelquerschnitt gemäß den Darstellungen in Fig. 3 besitzen ein geometrisch inhomogen ausgeformten Bodenteil analog den Darstellungen in der Fig. 2, allerdings vorzugsweise mit der Abwandlung, daß die Materialanhäufungen sowie Vertiefungen nicht rotationssymmetrisch, sondern umlaufend entsprechend der geometrischen Form des Querschnittumfangs ausgebildet sind.

Patentansprüche

1. Universeller Glasbehälter für medizinische Zwecke für flüssige und feste medizinische Präparate, mit
 - einem relativ zum Boden dünnwandigen Behältermantel (1),
 - einem daran angeformten Ausflußteil (2), das mit einem üblichen Verschuß verschließbar ist, und
 - einem geometrisch inhomogen ausgeformten Bodenteil (3), das jeweils mindestens eine umlaufende, vorzugsweise rotationssymmetrische Vertiefung (3 b) sowie Materialanhäufung (3 a) aufweist, und dessen äußere Fläche eben

oder nur mit einer sehr geringen zentrischen Einziehung ausgebildet ist.

2. Behälter nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus Röhrenglas hergestellt ist.
3. Behälter nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus Borosilikatglas besteht.
4. Behälter nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus einem amorphen oder teilkristallinen Kunststoff besteht.
5. Behälter nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Kunststoff verwendet wird, der eine Wasserdampfbarriere besser als $0,08 \text{ g/m}^2 \times \text{d}$, bezogen auf eine Wandstärke d von $500 \mu\text{m}$, besitzt.
6. Behälter nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Kunststoff PEN, PET/PEN-Copolymer, Cycloolefinpolymer oder ein Cycloolefincopolymer ist.
7. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Bodenteil (3) randseitig eine umlaufende Materialanhäufung a) (3 a) und eine zentrische Vertiefung (3 b) aufweist (Fig. 1 A).
8. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Bodenteil (3) eine innere, umlaufende, wallförmig ausgebildete Materialanhäufung (3 a) mit einer zentrischen muldenartigen Vertiefung (3 b) sowie einer randseitig umlaufenden Vertiefung aufweist (Figuren 2 A, B).
9. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Bodenteil (3) eine zentrische Materialanhäufung (3 a) und konzentrisch dazu unter Ausbildung einer umlaufenden Vertiefung (3 b) eine weitere umlaufende, wallförmig ausgebildete Materialanhäufung mit einer umlaufenden Vertiefung zum Rande hin aufweist (Fig. 2 C).
10. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Bodenteil (3) eine podestartige zentrische Materialanhäufung (3 a) und eine randseitig umlaufende Vertiefung (3b) aufweist (Fig. 2 D).
11. Behälter nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß an der Bodenaußenseite ein randseitiger, umlaufender Wulst (3a1) angeformt ist (Fig. 2 E).

12. Behälter nach Anspruch 4 oder einem der folgenden, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel ebene, zum planen Kontakt mit den Seitenflächen eines jeweils benachbarten Behältermantels befähigten Seitenflächen aufweist. 5
13. Behälter nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel die Querschnittsfläche eines Sechsecks mit jeweils zwei einander gegenüberliegenden gleichlangen, zueinander parallel ausgerichteten Seiten aufweist. 10
14. Behälter nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel die Querschnittsfläche eines regelmäßigen Sechsecks aufweist. 15
15. Behälter nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel die Querschnittsfläche eines Vierecks mit mindestens zwei einander gegenüberliegenden parallelen Seiten aufweist. 20
16. Behälter nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel die Querschnittsfläche eines Dreiecks mit mindestens zwei gleichlangen Seiten aufweist. 25
17. Behälter nach einem der Ansprüche 4 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Aufbewahrung wenig sauerstoffempfindlicher medizinischer Produkte das Kunststoffmaterial 30
- eine Dichte $< 1,1 \text{ g/cm}^3$
 - eine Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 bei einer Schichtdicke von 1 mm von $< 0,1 \text{ g/m}^2 \cdot \text{d}$ und 35
 - eine Wasseradsorption nach ASTM D 570 von $< 0,05 \%$ aufweist. 40
18. Behälter nach einem der Ansprüche 4 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Aufbewahrung sauerstoffempfindlicher medizinischer Produkte das Kunststoffmaterial 45
- eine Dichte $\leq 1,4 \text{ g/ccm}^3$ und
 - eine Sauerstoffdurchlässigkeit nach DIN 53380 bei einer Schichtdicke von 100 μm von $< 50 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{bar}$ aufweist. 50
19. Behälter nach Anspruch 6 oder einen der folgenden, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Cycloolefinpolymer oder Cycloolefincopolymer eine Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 von weniger als $0,03 \text{ g/m}^2 \cdot \text{d}$ und eine Wärmeformbeständigkeitstemperatur (HDTB/B ($0,45 \text{ N/mm}^2$) nach ISO 75 Teil 1 und 2 im Bereich zwischen 50°C und 90°C aufweist. 55
20. Behälter nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Cycloolefinpolymer oder Cycloolefincopolymer eine Glasübergangstemperatur im Bereich von 60°C bis 100°C aufweist.
21. Verwendung des Behälters nach einem der Ansprüche 1 bis 20 für die in-situ Gefrierdrying eines flüssigen medizinischen Präparates in dem Behälter.

FIG. 1

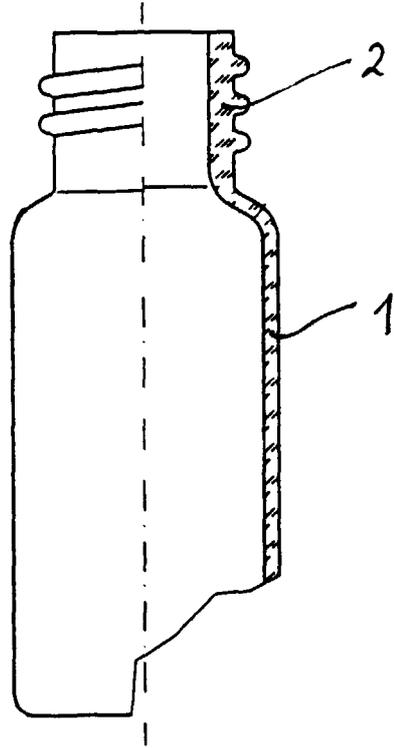


FIG. 1A

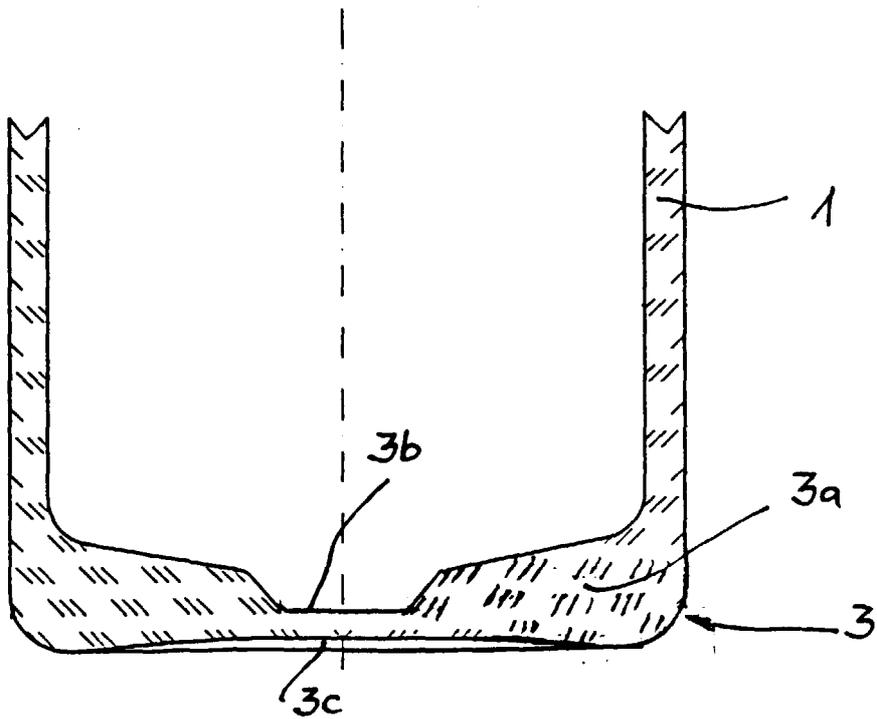


FIG. 2

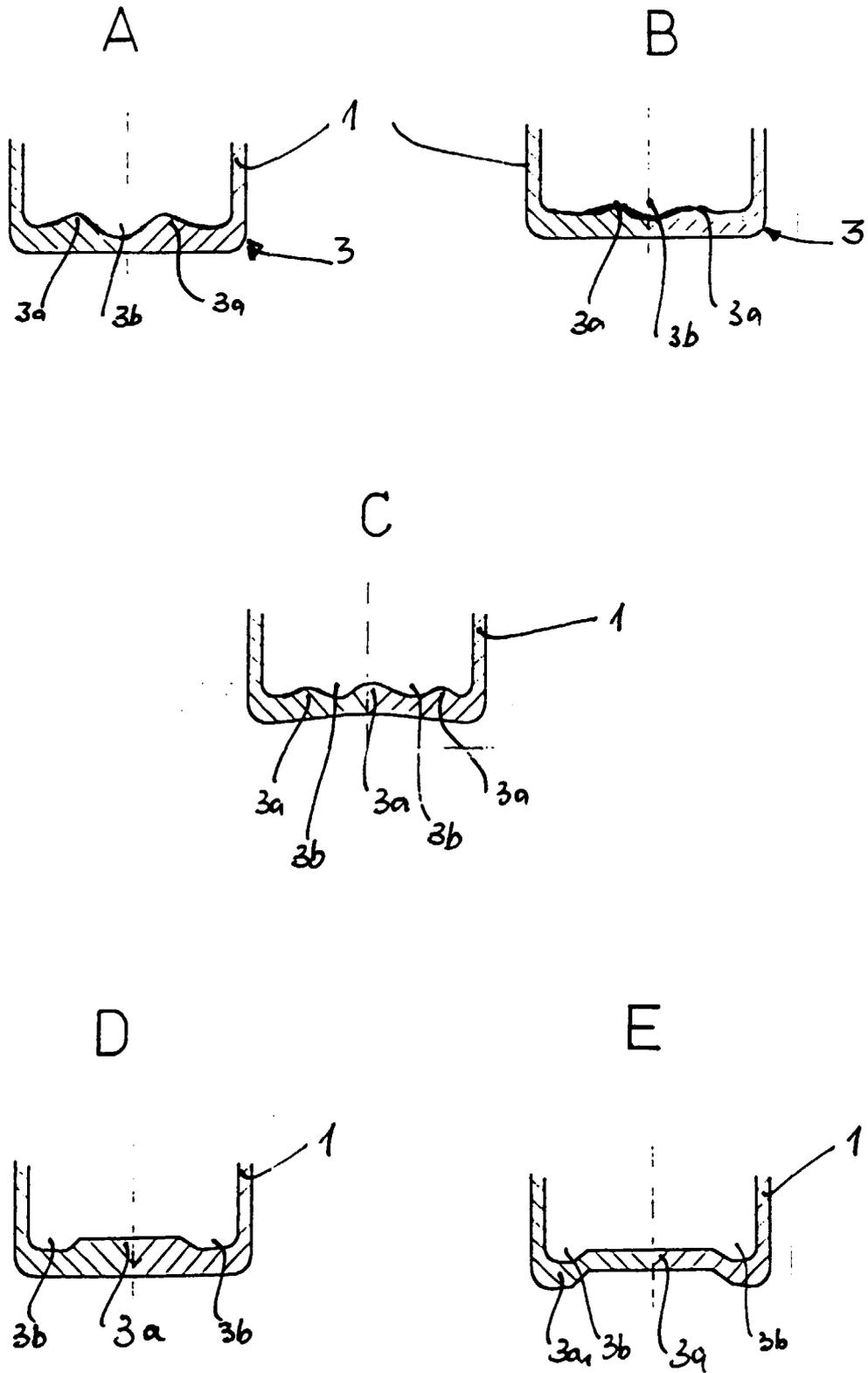
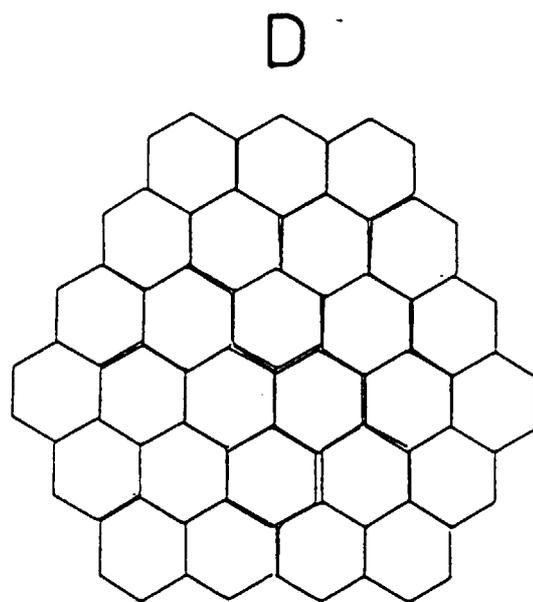
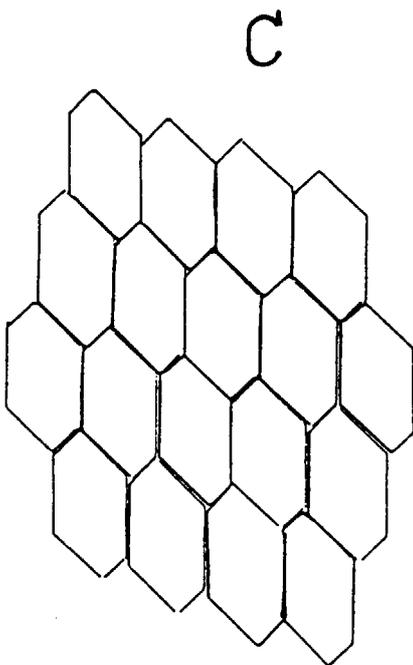
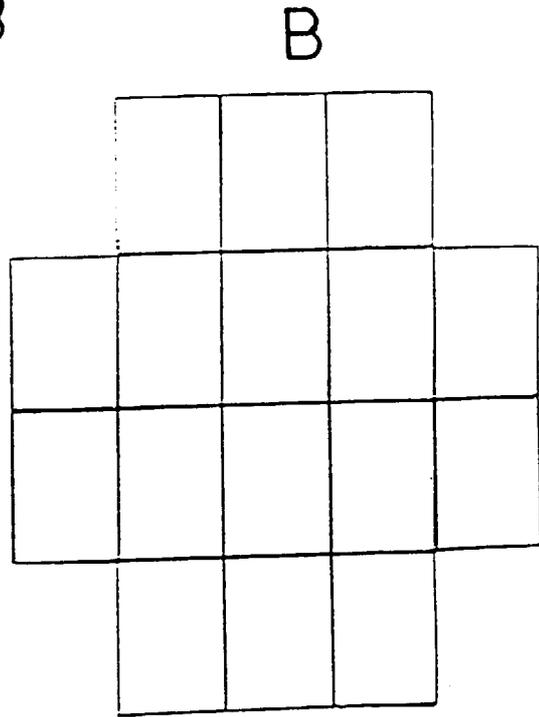
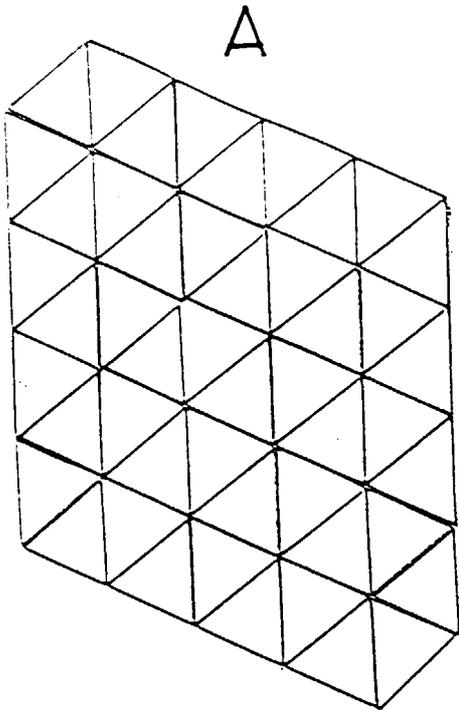


FIG. 3





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 11 2491

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	US 5 648 133 A (SUZUKI SABURO ET AL) 15. Juli 1997 (1997-07-15) * Spalte 3, Zeile 66 - Spalte 6, Zeile 38; Abbildungen *	1,4,6, 10,11	A61J1/00
X	FR 929 189 A (LETALLEC) 29. Dezember 1947 (1947-12-29) * Seite 2, Zeile 5 - Zeile 11; Abbildung 2 *	1,2	
X	FR 2 578 426 A (SANDOZ SARL) 12. September 1986 (1986-09-12) * Seite 5, Zeile 10 - Zeile 36; Abbildungen 4,6 *	1	
A	DE 297 02 774 U (GLASTECHNIK GRAEFENRODA GMBH) 26. August 1998 (1998-08-26) * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1	
A	US 5 344 036 A (STANESCU LIANA V ET AL) 6. September 1994 (1994-09-06) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-8 *	1,21	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
A	WO 98 29314 A (HOLDT EIGIL ;CARLSBERG AS (DK); RASMUSSEN JAN NOERAGER (DK)) 9. Juli 1998 (1998-07-09) * Zusammenfassung *	6	A61J B65D
A	GB 1 141 172 A (DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT) 29. Januar 1969 (1969-01-29) * Seite 3, Zeile 66 - Zeile 78; Abbildung 1 *	12-16	
A,D	DE 196 22 550 A (SCHOTT GLASWERKE) 11. Dezember 1997 (1997-12-11) * das ganze Dokument *	1	
-/--			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 20. Oktober 1999	Prüfer Baert, F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 99 11 2491

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A, D	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 04, 30. April 1997 (1997-04-30) & JP 08 322908 A (ONE FUOOT:KK), 10. Dezember 1996 (1996-12-10) * Zusammenfassung * -----	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 20. Oktober 1999	
		Prüfer Baert, F	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 11 2491

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

20-10-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5648133 A	15-07-1997	JP 2013672 C JP 4144731 A JP 7035085 B	02-02-1996 19-05-1992 19-04-1995
FR 929189 A	29-12-1947	KEINE	
FR 2578426 A	12-09-1986	FR 2628638 A	22-09-1989
DE 29702774 U	09-10-1997	EP 0860365 A	26-08-1998
US 5344036 A	06-09-1994	KEINE	
WO 9829314 A	09-07-1998	AU 5312098 A	31-07-1998
GB 1141172 A		BE 678280 A DE 1453822 A NL 6514252 A US 3425586 A	01-09-1966 22-05-1969 26-09-1966 04-02-1969
DE 19622550 A	11-12-1997	EP 0811367 A JP 10059371 A	10-12-1997 03-03-1998
JP 08322908 A	10-12-1996	KEINE	

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82