

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 972 504 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
01.12.2004 Patentblatt 2004/49

(51) Int Cl.7: **A61J 1/00**

(21) Anmeldenummer: **99112491.8**

(22) Anmeldetag: **01.07.1999**

(54) **Lyophilisier-Behälter**

Lyophilisation container

Réceptient de lyophilisation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB IT

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

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.01.2000 Patentblatt 2000/03

(73) Patentinhaber: **Schott AG**
55122 Mainz (DE)

(72) Erfinder:
• **Hessok, Lothar**
79379 Müllheim-Dattingen (DE)
• **Dethier, Jan Marie**
B-4300 Waremmе (BE)
• **Petersen, Frank**
79379 Müllheim (DE)

• **Spallek, Michael**
55218 Ingelheim (DE)

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

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-98/29314 DE-A- 19 622 550
DE-U- 29 702 774 FR-A- 929 189
FR-A- 2 578 426 GB-A- 1 141 172
US-A- 5 344 036 US-A- 5 648 133

• **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)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 972 504 B1

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 Barriereeigenschaften 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 Aufneh-

men 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 Gefriertrocknungsbehältnissen, da dies zu unerwünschten Verunreinigungen der Lyophilisate nach der Gefriertrocknung 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 Gefriertrocknens 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 dem in Anspruch 1 definierten Lyophilisierbehälter; besondere Ausgestaltungen, siehe abhängige Ansprüche.

[0019] Die Konfiguration dieses Behälters ermöglicht einen leichtgewichtigen Behälter mit großer Standfestigkeit 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:

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,

Fig. 2 A verschiedene Ausgestaltungen des Fläschchenbodens, und

bis 2 E verschiedene Varianten A - D der Querschnittsflächen des Mantels der Behälter, und zwar

Fig. 3 in der Variante A mit dreieckiger Ausführungsform,

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 Behälterrand 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 Schwerpunktabsenkung und die möglichst große Standfläche wird die geforderte Standicherheit 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] Gefriertrocknungsversuche haben einen weiteren überraschenden Effekt der beschriebenen inhomogenen Bodenausformung gezeigt: stets kam es zu einer sehr gleichmäßigen Ausbildung des kristallinen Gefriertrocknungsproduktes (Lyophilisat), ohne kollabierte amorphe Bereiche, wobei eine rotationssymmetrische Lyophilisatstruktur erhalten werden konnte. Der Gefriertrocknungsprozeß 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 Gefriertrocknung 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 leichten 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 Kunststoffformtechnik, 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/mm²) 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 Polyethylenaphthalat (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 benötigt 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 Querschnittumfanges ausgebildet sind.

Patentansprüche

1. Lyophilisierbehälter, ausgebildet für die in-situ-Gefriertrocknung von medizinischen Präparaten, 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 rotationssymmetrische, die Wandstärke des Bodenteils (3) jeweils mindernde Vertiefung (3 b) sowie eine rotationssymmetrische Materialanhäufung (3 a) aufweist, und dessen äußere Fläche eben oder nur mit einer sehr geringen zentrischen Einziehung, maximal 0,7 mm, ausgebildet ist.
2. Behälter nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** er aus Röhrglas 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.
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.
14. Behälter nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Behältermantel die Querschnittsfläche eines regelmäßigen Sechsecks auf-

weist.

15. Behälter nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Behältermantel die Querschnittsfläche eines Vierecks mit mindestens zwei einander gegenüberliegenden parallelen Seiten aufweist. 5
16. Behälter nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Behältermantel die Querschnittsfläche eines Dreiecks mit mindestens zwei gleichlangen Seiten aufweist. 10
17. Behälter nach einem der Ansprüche 4 bis 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** zur Aufbewahrung wenig sauerstoffempfindlicher medizinischer Produkte das Kunststoffmaterial 15
- 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
 - eine Wasseradsorption nach ASTM D 570 von $< 0,05 \%$ aufweist. 20
18. Behälter nach einem der Ansprüche 4 bis 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** zur Aufbewahrung sauerstoffempfindlicher medizinischer Produkte das Kunststoffmaterial 25
- eine Dichte $\leq 1,4 \text{ g/ccm}^3$ und
 - eine Sauerstoffdurchlässigkeit nach DIN 53380 bei einer Schichtdicke von $100 \mu\text{m}$ von $< 50 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{bar}$ aufweist. 30
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. 35
20. Behälter nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Cycloolefinpolymer oder Cycloolefincopolymer eine Glasübergangstemperatur im Bereich von 60°C bis 100°C aufweist. 40
21. Verwendung des Behälters nach einem der Ansprüche 1 bis 20 für die in-situ Gefriertrocknung eines flüssigen medizinischen Präparates in dem Behälter. 50

Claims

1. Lyophilization container, designed for the in-situ

freeze-drying of medical preparations, having

- a container side wall (1), which is of thin-walled design relative to the base,
 - an outlet portion (2) which is formed integrally on the container side wall and can be closed off using a conventional stopper, and
 - a bottom portion (3), which is geometrically inhomogeneous in form, has in each case at least one rotationally symmetrical recess (3 b) which in each case reduces the wall thickness of the bottom portion (3), and a rotationally symmetrical accumulation of material (3 a), and the outer surface of which is designed to be planar or to have only a very slight central concavity, amounting to at most 0.7 mm .
2. Container according to Claim 1, **characterized in that** it is produced from tube glass.
3. Container according to Claim 1 or 2, **characterized in that** it consists of borosilicate glass.
4. Container according to Claim 1, **characterized in that** it consists of an amorphous or partially crystalline polymer.
5. Container according to Claim 4, **characterized in that** a polymer which has a water vapour barrier of better than $0.08 \text{ g/m}^2 \cdot \text{d}$, based on a wall thickness d of $500 \mu\text{m}$, is used. 30
6. Container according to Claim 5, **characterized in that** the polymer is PEN, PET/PEN copolymer, cycloolefin polymer or a cycloolefin copolymer. 35
7. Container according to one of Claims 1 to 6, **characterized in that** the bottom portion (3), at the edge side, has an encircling accumulation of material a) (3 a) and a central recess (3 b) (Fig. 1 A). 40
8. Container according to one of Claims 1 to 6, **characterized in that** the bottom portion (3) has an inner accumulation of material (3 a), which runs all the way around in the form of a wall and has a central, hollow-like recess (3 b) and a recess running all the way around the edge (Figures 2 A, B). 45
9. Container according to one of Claims 1 to 6, **characterized in that** the bottom portion (3) has a central accumulation of material (3 a) and, concentrically with respect thereto, forming an encircling recess (3 b), a further encircling accumulation of material which is in the form of a wall and has an encircling recess towards the edge (Fig. 2 C). 55

10. Container according to one of Claims 1 to 6, **characterized in that** the bottom portion (3) has a pedestal-like central accumulation of material (3 a) and a recess (3b) running around the edge (Fig. 2 D).

11. Container according to Claim 10, **characterized in that** an edge-side, encircling bead (3a1) is formed integrally at the bottom outer side (Fig. 2 E).

12. Container according to Claim 4 or one of the following claims, **characterized in that** the container side wall has planar side faces which are capable of planar contact with the side faces of a respectively adjacent container side wall.

13. Container according to Claim 12, **characterized in that** the container side wall has the cross-sectional area of a hexagon with in each case two opposite sides which are of the same length and are oriented parallel to one another.

14. Container according to Claim 13, **characterized in that** the container side wall has the cross-sectional area of a regular hexagon.

15. Container according to Claim 12, **characterized in that** the container side wall has the cross-sectional area of a quadrilateral with at least two parallel sides opposite one another.

16. Container according to Claim 12, **characterized in that** the container side wall has the cross-sectional area of a triangle with at least two sides of the same length.

17. Container according to one of Claims 4 to 16, **characterized in that** to store medical products which are relatively oxygen-insensitive, the polymer material has

- a density of $< 1.1 \text{ g/cm}^3$
- a water vapour permeability in accordance with DIN 53122 at a layer thickness of 1 mm of $< 0.1 \text{ g/m}^2\cdot\text{d}$ and
- a water adsorption in accordance with ASTM D 570 of $< 0.05\%$.

18. Container according to one of Claims 4 to 16, **characterized in that** to store oxygen-sensitive medical products, the polymer material has

- a density of $\leq 1.4 \text{ g/ccm}^3$, and
- an oxygen permeability in accordance with DIN 53380 at a layer thickness of $100 \text{ }\mu\text{m}$ of $< 50 \text{ cm}^3/\text{m}^2\cdot\text{d}\cdot\text{bar}$.

19. Container according to Claim 6 or one of the following claims, **characterized in that** the cycloolefin polymer or cycloolefin copolymer has a water vapour permeability in accordance with DIN 53122 of less than $0.03 \text{ g/m}^2\cdot\text{d}$ and a heat distortion temperature (HDTB/B (0.45 N/mm^2)) in accordance with ISO 75 Parts 1 and 2 in the range between 50°C and 90°C .

20. Container according to Claim 19, **characterized in that** the cycloolefin polymer or cycloolefin copolymer has a glass transition temperature in the range from 60°C to 100°C .

21. Use of the container according to one of Claims 1 to 20 for the in-situ freeze-drying of a liquid medical preparation in the container.

20 Revendications

1. Récipient de lyophilisation conçu pour la lyophilisation in situ de préparations médicales, qui comporte:

- une enveloppe de récipient (1) dont les parois sont plus minces que le fond,
- une pièce de versage (2) qui est formée sur cette enveloppe et qui peut être fermée par une fermeture habituelle et
- une pièce de fond (3) dont la forme géométrique n'est pas homogène, qui présente au moins un creux (3 b) symétrique en rotation qui réduit l'épaisseur de la paroi de la pièce de fond (3) ainsi qu'un épaississement de matière (3 a) symétrique en rotation et dont la surface extérieure est plane ou ne présente qu'un rétrécissement central très limité, d'au plus $0,7 \text{ mm}$.

2. Récipient selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'il** est réalisé en un verre à tubes.

3. Récipient selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce qu'il** est constitué de verre au borosilicate.

4. Récipient selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'il** est constitué de matière synthétique amorphe ou partiellement cristalline.

5. Récipient selon la revendication 4, **caractérisé en ce que** l'on utilise une matière synthétique qui possède une barrière à la vapeur d'eau supérieure à $0,08 \text{ g/m}^2\cdot\text{j}$ pour une épaisseur de paroi d de $500 \text{ }\mu\text{m}$.

6. Récipient selon la revendication 5, **caractérisé en ce que** la matière synthétique est le PEN, un copolymère de PET/PEN, un polymère de cyclooléfine

ou un copolymère de cyclooléfines.

7. Récipient selon l'une des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** la pièce de fond (3) présente sur son bord un épaississement périphérique de matière (3 a) et un creux central (3 b) (figure 1 A). 5
8. Récipient selon l'une des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** la pièce de fond (3) présente un épaississement périphérique intérieur de matière (3 a) configuré en forme de remblai avec un creux central (3 b) en forme de cuvette, ainsi qu'un creux périphérique de bordure (figures 2 A, B). 10
9. Récipient selon l'une des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** la pièce de fond (3) présente un épaississement central de matière (3 a) et, concentriquement par rapport à ce dernier et avec formation d'un creux périphérique (3 b), un autre épaississement périphérique de matière configuré en forme de remblai et doté d'un creux périphérique de bordure (figure 2 C). 15
10. Récipient selon l'une des revendications 1 à 6, **caractérisé en ce que** la pièce de fond (3) présente un épaississement central de matière (3 a) en forme de socle et un creux périphérique de bordure (3 b) (figure 2 D). 20
11. Récipient selon la revendication 10, **caractérisé en ce que** un épaississement (3a1) périphérique est formé sur le bord du côté extérieur du fond (figure 2 E). 25
12. Récipient selon la revendication 4 ou l'une des suivantes, **caractérisé en ce que** l'enveloppe du récipient présente des surfaces latérales planes qui conviennent pour assurer un contact plan avec les surfaces latérales de l'enveloppe respective de récipients voisins. 30
13. Récipient selon la revendication 12, **caractérisé en ce que** l'enveloppe du récipient présente en section transversale la forme d'un hexagone dont les deux côtés opposés deux à deux sont orientés parallèlement l'un à l'autre et ont la même longueur. 35
14. Récipient selon la revendication 13, **caractérisé en ce que** l'enveloppe du récipient présente en section transversale la forme d'un hexagone régulier. 40
15. Récipient selon la revendication 12, **caractérisé en ce que** l'enveloppe du récipient présente en section transversale la forme d'un quadrilatère dont au moins deux côtés opposés sont parallèles. 45
16. Récipient selon la revendication 12, **caractérisé en ce que** l'enveloppe du récipient présente en section 50

transversale la forme d'un triangle dont au moins deux côtés ont la même longueur.

17. Récipient selon l'une des revendications 4 à 16, **caractérisé en ce que** pour la conservation de produits médicaux peu sensibles à l'oxygène, la matière synthétique présente:
 - une masse spécifique de $< 1,1 \text{ g/cm}^3$,
 - une perméabilité à la vapeur d'eau selon DIN 53122 de $< 0,1 \text{ g/m}^2 \cdot \text{j}$ pour une épaisseur de couche de 1 mm et
 - une adsorption d'eau selon ASTM D 570 de $< 0,05 \%$.
18. Récipient selon l'une des revendications 4 à 16, **caractérisé en ce que** pour la conservation de produits médicaux sensibles à l'oxygène, la matière synthétique présente:
 - une masse spécifique de $< 1,4 \text{ g/cm}^3$ et
 - une perméabilité à l'oxygène selon DIN 53380 de $< 50 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{j} \cdot \text{bar}$ pour une épaisseur de couche de 100 μm .
19. Récipient selon la revendication 6 ou l'une des suivantes, **caractérisé en ce que** le polymère de cyclooléfine ou le copolymère de cyclooléfines présente une perméabilité à la vapeur d'eau selon DIN 53122 inférieure à $0,03 \text{ g/m}^2 \cdot \text{j}$ et une température d'indéformabilité thermique (HDTB/B ($0,45 \text{ N/mm}^2$)) selon ISO 75 parties 1 et 2 comprise dans la plage de 50°C à 90°C .
20. Récipient selon la revendication 19, **caractérisé en ce que** le polymère de cyclooléfine ou le copolymère de cyclooléfines présente une température de transition vitreuse comprise dans la plage de 60°C à 100°C .
21. Utilisation du récipient selon l'une des revendications 1 à 20 pour la lyophilisation in situ d'une préparation médicale liquide placée dans le récipient.

FIG. 1

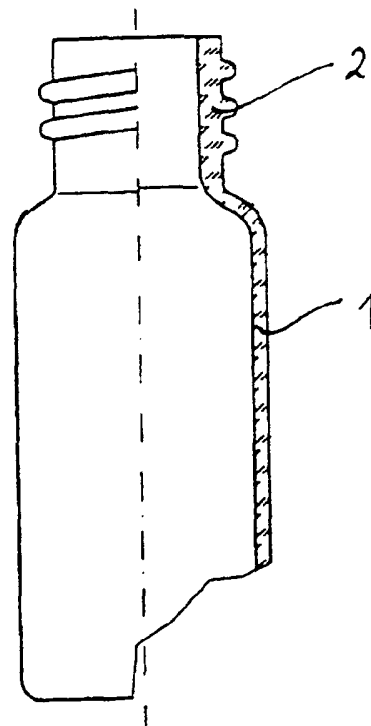


FIG. 1A

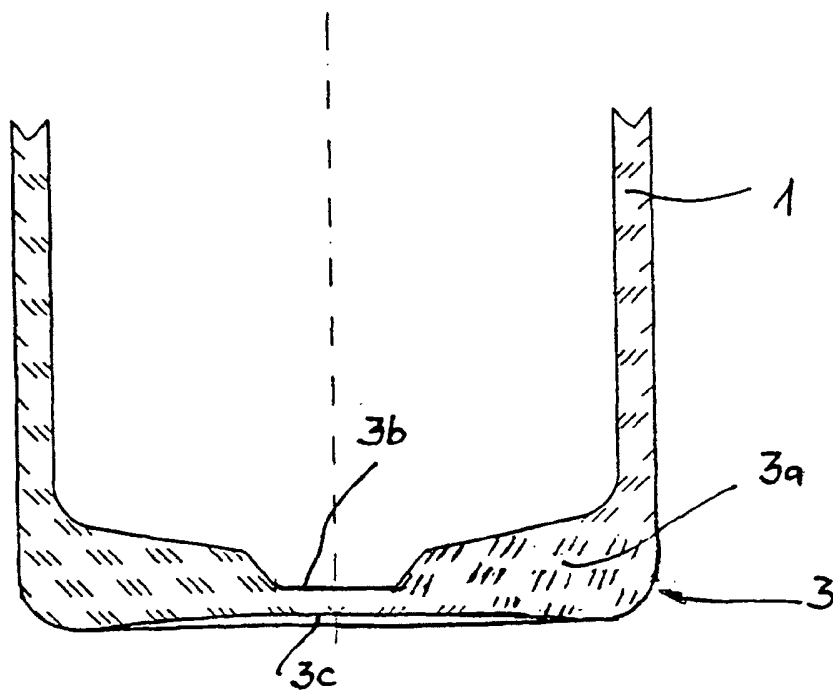


FIG. 2

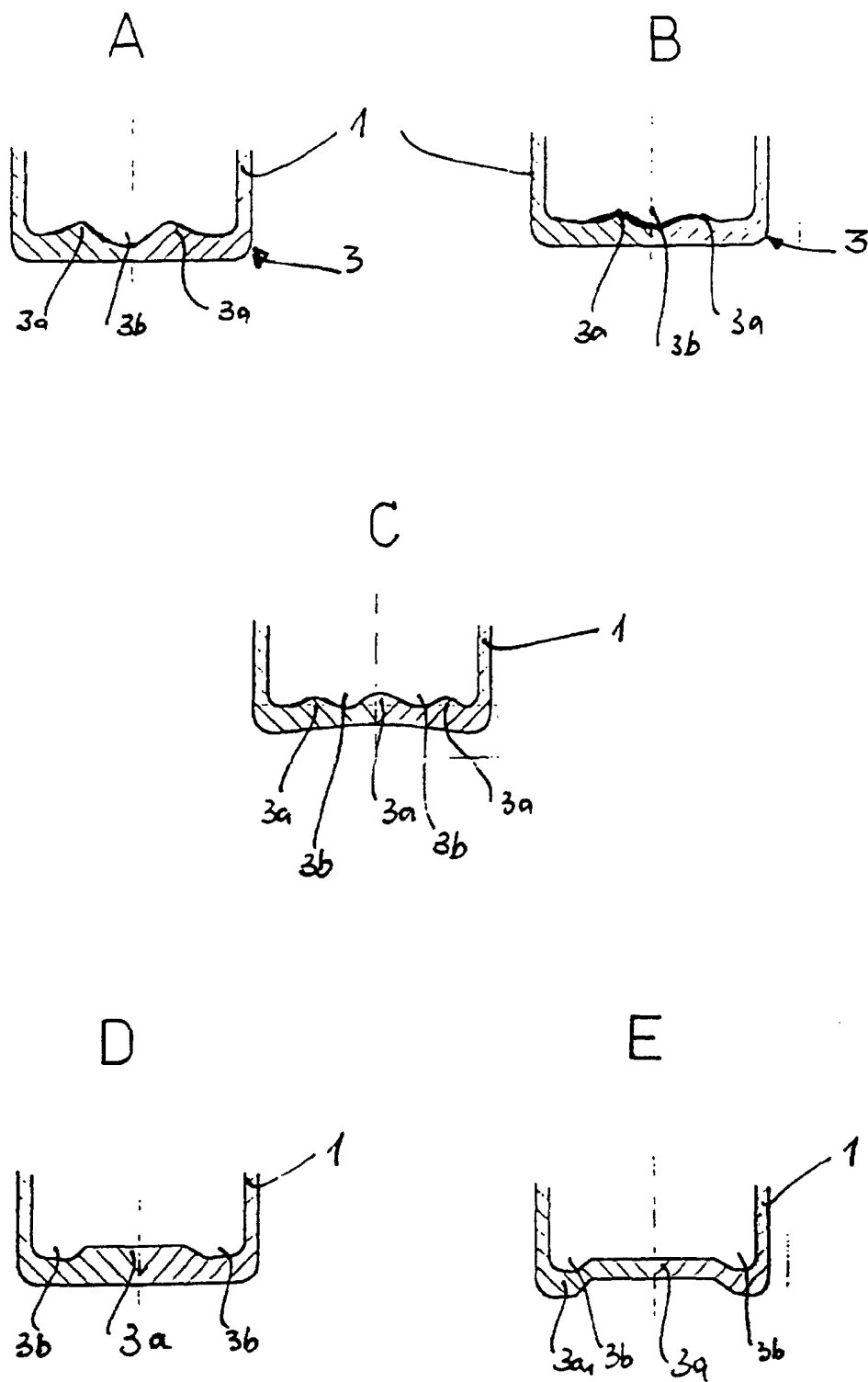


FIG. 3

