

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 0 989 062 A1

(12)

### EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
29.03.2000 Patentblatt 2000/13

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: B65B 63/08

(21) Anmeldenummer: 99116465.8

(22) Anmeldetag: 21.08.1999

(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

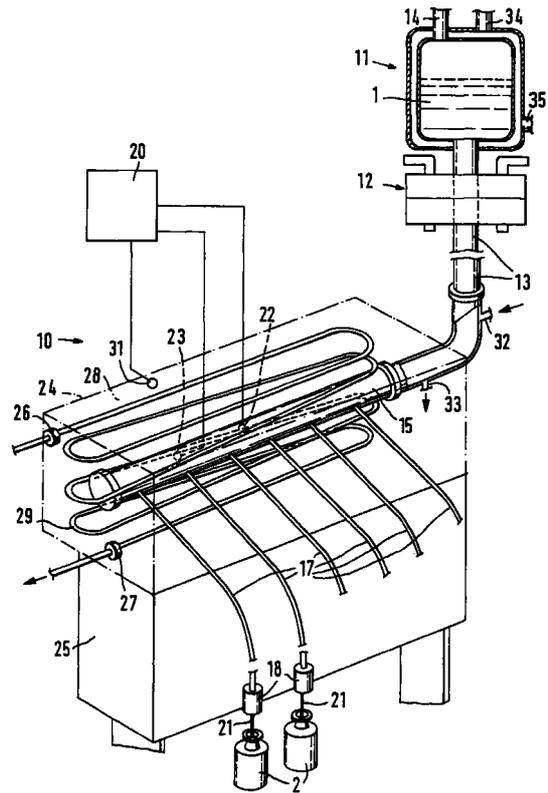
(30) Priorität: 25.09.1998 DE 19844011

(71) Anmelder: ROBERT BOSCH GMBH  
70442 Stuttgart (DE)

(72) Erfinder: Mayer, Werner  
74599 Wallhausen (DE)

#### (54) Vorrichtung zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit in Verpackungsbehälter

(57) Eine Vorrichtung (10) zum Abfüllen einer pharmazeutischen Flüssigkeit (1) in Vials (2) hat einen Produktbehälter (11), der über eine Zuführleitung (13) mit einem Verteiler (15) verbunden ist. Von dem Verteiler (15) zweigen Füllleitungen (17) mit Abfüllventilen (18) für die einzelnen Vials (2) ab. Um die Abfüllgenauigkeit insbesondere bei Flüssigkeiten (1), die ein stark temperaturabhängiges Fließverhalten aufweisen zu verbessern, wird vorgeschlagen, zumindest den Verteiler (15) durch ein Kühlmittel derart zu kühlen, daß die Flüssigkeit (1) während der Füllvorgänge eine konstante Temperatur aufweist, die der Berechnung der Ansteuerzeit der Füllventile (18) zugrundegelegt wird.



EP 0 989 062 A1

## Beschreibung

### Stand der Technik

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit in Verpackungsbehälter nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1, wie sie aus der DE 43 41 934 A1 bekannt ist. Bei der bekannten Vorrichtung ist vorgesehen, die Abfüllzeit für die Flüssigkeit gegebenenfalls unter Berücksichtigung der von einem im Verteiler angeordneten Temperatursensor erfaßten Temperatur zu berechnen. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die Messung der Flüssigkeitstemperatur und die Anpassung der Füllzeit mittels die Flüssigkeitstemperatur berücksichtigender Softwareprogramme insbesondere bei Produkten mit einem stark temperaturabhängigen Fließverhalten keine zufriedenstellenden Ergebnisse bezüglich der Abfüllgenauigkeit ergibt.

### Vorteile der Erfindung

**[0002]** Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit in Verpackungsbehälter mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruchs 1 hat demgegenüber den Vorteil, daß die Abfüllgenauigkeit auch bei einem stark temperaturabhängigen Fließverhalten der abzufüllenden Flüssigkeit sehr hoch ist. Dies wird dadurch erreicht, daß die Flüssigkeit erfindungsgemäß mit einer bestimmten und insbesondere konstanten Temperatur den Füllventilen zugeführt wird, so daß die ansonsten feststellbaren Temperaturschwankungen der Flüssigkeit, die sich beispielsweise bei einem Chargenwechsel, nach einer Produktionspause oder beim Starten des Abfüllens aufgrund der Erwärmung der Bauteile der Abfüllvorrichtung ergeben, vermieden werden können.

**[0003]** Weitere Vorteile und vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit in Verpackungsbehälter ergeben sich aus den Unteransprüchen und der Beschreibung.

### Zeichnung

**[0004]** Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird nachfolgend näher erläutert. Die einzige Figur zeigt einen Teil einer Vorrichtung zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit in Verpackungsbehälter in einer schematischen Darstellung.

### Beschreibung des Ausführungsbeispiels

**[0005]** Die in der Figur 1 dargestellte Vorrichtung 10 dient zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit 1 in Verpackungsbehälter wie

Vials 2, Ampullen oder ähnlichen. Dazu weist die Vorrichtung 10 einen Produktbehälter 11 auf, der mittels einer Schnellspannvorrichtung 12 austauschbar an einer Zuführleitung 13 befestigbar ist. Zur Beaufschlagung der Flüssigkeit 1 mit Überdruck ist an dem Produktbehälter 11 ferner ein Anschluß 14 ausgebildet, der mit einer nicht dargestellten Druckquelle verbunden ist.

**[0006]** Die Zuführleitung 13 mündet im Abfüllbereich in einem rohrförmigen Verteiler 15, von dem Fülleitungen 17 abzweigen, die unmittelbar zu den einzelnen Vials 2 führen. Am Ende jeder Fülleitung 17 ist jeweils ein Füllventil 18 angeordnet, das von der Steuereinrichtung 20 der Vorrichtung 10 ansteuerbar ist. Die den Vials 2 zugewandten Enden der Fülleitungen 17, die als Füllnadeln 21 ausgebildet sind, sind in üblicher Weise auf- und abbewegbar angeordnet, um in einer Stillstandsphase der mittels einer Fördereinrichtung taktweise geförderten Vials 2 zum Abgeben der Flüssigkeit 1 in die Kopfföffnungen der Vials 2 eintauchen zu können. Die dazu erforderlichen Einrichtungen sind, da an sich bekannt und nicht erfindungswesentlich, nicht dargestellt.

**[0007]** Die bezüglich der genauen Abfüllmenge wesentliche Öffnungszeit der Füllventile 18 wird von der Steuereinrichtung 20 unter Berücksichtigung des von einem im Verteiler 15 angeordneten Drucksensor 22 erfaßten Drucks berechnet, der mit der Steuereinrichtung 20 verbunden ist. Weiterhin ist ggf. ein erster Temperatursensor 23 im Verteiler 15 vorgesehen, der ebenfalls mit der Steuereinrichtung 20 verbunden ist.

**[0008]** Um Fehldosierungen der Flüssigkeit 1 aufgrund von Temperaturschwankungen der Flüssigkeit 1, die sich in einer geänderten Viskosität äußert, zu vermeiden, ist die Vorrichtung 10 besonders eingerichtet. Der Grundgedanke besteht dabei darin, daß die Flüssigkeit 1 beim Abfüllen, das heißt beim Durchtritt durch die Füllventile 18 stets eine ganz bestimmte Temperatur aufweisen soll, deren somit bekannte Viskosität von der Steuereinrichtung 20 bei der Berechnung der Öffnungszeiten der Füllventile 18 berücksichtigt wird.

**[0009]** Dazu ist der Verteiler 15 sowie jeweils ein Abschnitt der Fülleitungen 17 in ein blockförmiges Gehäuse 24 integriert, das seinerseits auf einer Konsole 25 der Vorrichtung 10 angeordnet ist. Das Gehäuse 24 hat einen Eintrittsstutzen 26 und einen Austrittsstutzen 27 für ein Kühlmittel, daß durch das Gehäuse 24 geleitet wird.

**[0010]** Im dargestellten Ausführungsbeispiel ist das Gehäuse 24 als Hohlgehäuse ausgebildet, dessen Innenraum 28 von einer in Schlingen verlegten Kühlleitung 29 durchsetzt ist. Die Kühlleitung 29 umgibt den Verteiler 15 in dem Gehäuse 24, so daß dieser durch Konvektion gekühlt wird.

**[0011]** Die im Gehäuse 24 herrschende Temperatur kann mittels eines zweiten Temperatursensors 31 erfaßt werden, der mit einem Temperaturregelkreis gekoppelt ist, um die Temperatur im Gehäuse konstant zu halten.

**[0012]** Um eine zusätzliche Kühlung der Flüssigkeit 1

erzielen zu können, bevor diese in den Verteiler 15 eintritt, ist weiterhin zumindest ein Teil der Zuführleitung 13 doppelwandig mit einem Eintritt 32 und einem Austritt 33 für Kühlmittel ausgebildet. Ferner kann auch der Produktbehälter 11 doppelwandig mit einem Eintritt 34 und einem Austritt 35 ausgebildet sein, um ein Durchströmen von Kühlmittel zu ermöglichen.

**[0013]** Wie bereits erwähnt besteht der Grundgedanke der Erfindung darin, die pharmazeutische Flüssigkeit 1 mit einer möglichst konstanten Temperatur, hier die durch das Kühlmittel erzielte Temperatur der Flüssigkeit 1, abzufüllen. Diese mittels des im Gehäuse 24 angeordneten zweiten Temperatursensors 31 überwachte Temperatur wird mittels des oben erwähnten Temperaturregelkreises konstant gehalten. Das Ziel ist es, die Flüssigkeit 1 im Verteiler 15 auf eine ganz bestimmte Temperatur, deren Viskosität bei der Berechnung der Öffnungszeit der Füllventile 18 von der Steuereinrichtung 20 zugrunde gelegt wird, herunterzukühlen, und diese während der Abfüllvorgänge möglichst konstant zu halten.

**[0014]** Ob dabei neben dem Verteiler 15 auch noch die Zuführleitung 13 bzw. der Produktbehälter 11 gekühlt werden muß, ist von mehreren Faktoren abhängig. Insbesondere ist dabei das Volumen des Verteilers 15 in bezug auf die Anzahl der Füllleitungen 17 und das bei jedem Abfüllvorgang in die Vials 2 abzugebende Füllvolumen sowie die Solltemperatur der Flüssigkeit 1 maßgebend. Je rascher das im Verteiler 15 befindliche Flüssigkeitsvolumen durch neue Flüssigkeit 1 aus der Zuführleitung 13 und dem Produktbehälter 11 ersetzt wird, und desto niedriger die Temperatur der Flüssigkeit 1 im Verteiler 15 im Verhältnis zur Flüssigkeitstemperatur in der Zuführleitung 13 und dem Produktbehälter 11 ist, desto eher müssen auch die Zuführleitung 13 und der Produktbehälter 11 gekühlt werden. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Flüssigkeit 1 bei höherer Temperatur eher zur Keimbildung neigt, so daß die Tendenz grundsätzlich dahin geht, das gesamte Produktvolumen und somit die gesamte Vorrichtung 10 zu kühlen.

**[0015]** Die Wahl der der Berechnung der Abfüllzeit und der Auslegung des Kühlkreislaufes zugrundegelegten Temperatur der Flüssigkeit 1 ist stark von der Art der Flüssigkeit 1 abhängig. Dazu ist anzumerken, daß viele pharmazeutische Produkte aus Gründen der Haltbarkeit kalt abgefüllt werden sollten. Obwohl der Erfindungsgedanke lediglich von einer Konstanzhaltung der Flüssigkeitstemperatur an den Füllventilen 18 ausgeht, so daß es auch durchaus denkbar wäre, die Flüssigkeit 1 nicht auf eine bestimmte Temperatur herabzukühlen sondern zu erwärmen, wird man aus o.g. Grund bei den allermeisten pharmazeutischen Flüssigkeiten 1 eine Absenkung der Temperatur gegenüber der Umgebungstemperatur wählen.

**[0016]** Insbesondere bei längeren Maschinenstillstandszeiten muß aus Gründen der Produktionssicherheit bei den genannten haltbarkeitsempfindlichen Flüssigkeiten 1 neben einer Kühlung des Verteilers 15,

die ansonsten ausreichen würde, auch eine Kühlung der Produktwege, d.h. der Zuführleitung 13 und des Produkttanks 11 in Betracht ziehen.

**[0017]** Ergänzend wird erwähnt, daß die Abfüllgenauigkeit der Vorrichtung 10 zusätzlich erhöht werden kann, wenn die Software der Steuereinrichtung 20 in der Lage ist, die Öffnungszeit der Füllventile 18 bei geringfügigen Temperaturschwankungen der Flüssigkeit 1 in dem Verteiler 15, welche von dem ersten Temperatursensor 23 erfasst werden, anzupassen. Dazu sind entsprechende Temperatur/Viskositätskennlinien der Flüssigkeit 1 in der Steuereinrichtung 20 abgelegt. Da die Temperaturschwankungen der Flüssigkeit 1 im Verhältnis zu Vorrichtungen, die keinerlei Mittel zum Konstanthalten der Temperatur der Flüssigkeit 1 aufweisen, geringer sind, sind die Schwankungen der Füllzeiten gegenüber herkömmlichen Vorrichtungen geringer.

**[0018]** Weiterhin wurde im Ausführungsbeispiel davon ausgegangen, daß sich die Temperatur der Flüssigkeit 1 auf ihrem Weg vom Verteiler 15 bzw. vom Gehäuse 24 bis hin zu den Füllventilen 18 nahezu nicht ändert. Sollten die spezifischen Bedingungen der Vorrichtung 10 oder der Umgebung dies nicht gewährleisten, so sollten auch noch die aus dem Gehäuse 24 herausragenden Abschnitte der Füllleitungen 17 und ggf. auch die Füllventile 18 gekühlt werden.

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung (10) zum Abfüllen einer unter Druck stehenden pharmazeutischen Flüssigkeit (1) in Verpackungsbehälter wie Ampullen, Vials (2) oder ähnlichen, mit einer die Flüssigkeit (1) aus einem Produktbehälter (11) einem Verteiler (15) zuführenden ersten Leitung (13), mit von dem Verteiler (15) abzweigenden, den einzelnen Verpackungsbehältern zugeordneten, mit Abfüllventilen (18) versehenen Abfülleitungen (17), mit einem im Verteiler (15) angeordneten Drucksensor (22) für die Flüssigkeit (1), der zur Berechnung der Ansteuerzeiten der Abfüllventile (18) mit einer Steuereinrichtung (20) verbunden ist, dadurch gekennzeichnet, daß Mittel zum Konstanthalten der Temperatur der Flüssigkeit (1) im Verteiler (15) vorgesehen sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel ein den Verteiler (15) zumindest teilweise umschließendes Gehäuse (24) umfassen, in dessen Innenraum (28) wenigstens eine mit einem Kühlmittelkreislauf verbundene Kühlmittleitung (29) angeordnet ist, die den Verteiler (15) umgibt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel ein den Verteiler (15) zumindest teilweise umschließendes Gehäuse (24) umfassen, in dessen Innenraum (28) wenigstens ein Kühlmittelkanal ausgebildet ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche Mittel zum Konstanthalten der Temperatur in zumindest einem Teilabschnitt der ersten Leitung (13) vorgesehen sind. 5
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen Mittel eine doppelwandig von Kühlmittel durchströmte erste Leitung (13) mit einem ersten Eintritt (32) und einem ersten Austritt (33) umfassen. 10
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß weiterhin zusätzliche Mittel zum Konstanthalten der Temperatur im Produktbehälter (11) vorgesehen sind, die einen doppelwandig von Kühlmittel durchströmten Produktbehälter (11) mit einem zweiten Eintritt (34) und einem zweiten Austritt (35) umfassen. 15

20

25

30

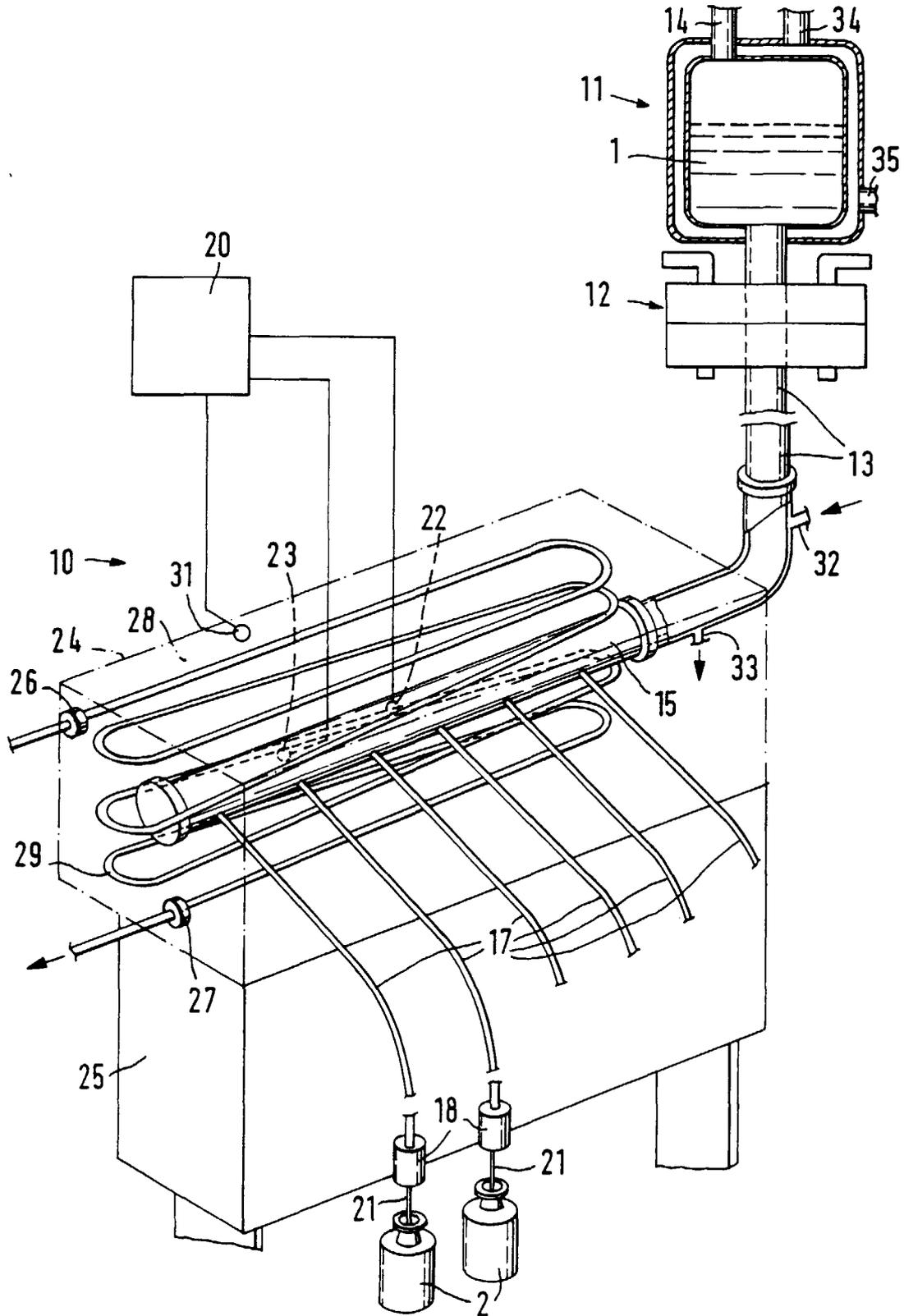
35

40

45

50

55





Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 11 6465

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A, D	DE 43 41 934 A (BOSCH) 14. Juni 1995 (1995-06-14) * Zusammenfassung; Abbildung 1 * ---	1	B65B63/08
A	FR 1 028 773 A (SUDRY) 3. Juni 1953 (1953-06-03) * Seite 1, Spalte 2, Zeile 21 - Zeile 30; Abbildung 1 * ---	1	
A	US 2 199 503 A (MARTIN) 7. Mai 1940 (1940-05-07) -----		
			<b>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)</b>
			B65B B67D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>6. Januar 2000</b>	
		Prüfer <b>Claeys, H</b>	
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> 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 6465

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.

06-01-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4341934 A	14-06-1995	WO 9515884 A	15-06-1995
		DE 59401813 D	27-03-1997
		EP 0720562 A	10-07-1996
		JP 2620542 B	18-06-1997
		JP 8504724 T	21-05-1996
		US 5819816 A	13-10-1998
FR 1028773 A	03-06-1953	KEINE	
US 2199503 A	07-05-1940	KEINE	

EPO FORM P0461

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