

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 989 062 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
12.03.2003 Patentblatt 2003/11

(51) Int Cl.7: **B65B 63/08**

(21) Anmeldenummer: **99116465.8**

(22) Anmeldetag: **21.08.1999**

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

Device for filling a pressurized pharmaceutical liquid in a package

Dispositif pour remplir un liquide pharmaceutique sous pression dans un récipient

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB IT LI SE

(30) Priorität: **25.09.1998 DE 19844011**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.03.2000 Patentblatt 2000/13

(73) Patentinhaber: **ROBERT BOSCH GMBH
70442 Stuttgart (DE)**

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

(56) Entgegenhaltungen:
DE-A- 4 341 934 **FR-A- 1 028 773**
US-A- 2 199 503

EP 0 989 062 B1

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).

Beschreibung

[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 der 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 ei-

ner 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 Füllleitungen 17 abzweigen, die unmittelbar zu den einzelnen Vials 2 führen. Am Ende jeder Füllleitung 17 ist jeweils ein Füllventil 18 angeordnet, das von der Steuereinrichtung 20 der Vorrichtung 10 ansteuerbar ist. Die den Vials 2 zugewandten Enden der Füllleitungen 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 Kopfoffnungen 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 Füllleitungen 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 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 Abfüllleitungen (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 Kühlmittelleitung (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, **da-**

durch gekennzeichnet, daß zusätzliche Mittel zum Konstanthalten der Temperatur in zumindest einem Teilabschnitt der ersten Leitung (13) vorgesehen sind.

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.

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.

Claims

1. Device (10) for decanting a pressurized pharmaceutical liquid (1) into packaging containers, such as ampoules, phials (2) or the like, with a first line (13) feeding the liquid (1) out of a product container (11) to a distributor (15), with decanting lines (17) which branch off from the distributor (15), are assigned to the individual packaging containers and are provided with decanting valves (18), and with a pressure sensor (22) for the liquid (1), said pressure sensor being disposed in the distributor (15) and being connected to a control arrangement (20) in order to calculate the activation times of the decanting valves (18), **characterized in that** means for keeping the temperature of the liquid (1) constant in the distributor (15) are provided.
2. Device according to Claim 1, **characterized in that** the means comprise a housing (24) which at least partially surrounds the distributor (15) and in the interior (28) of which is disposed at least one coolant line (29) which is connected to a coolant circuit and surrounds the distributor (15).
3. Device according to Claim 1, **characterized in that** the means comprise a housing (24) which at least partially surrounds the distributor (15) and in the interior (28) of which is formed at least one coolant duct.
4. Device according to one of Claims 1 to 3, **characterized in that** additional means for keeping the temperature constant in at least one portion of the first line (13) are provided.
5. Device according to Claim 4, **characterized in that** the additional means comprise a double-walled first

line (13) through which coolant flows and which has a first inlet (32) and a first outlet (33).

6. Device according to one of Claims 1 to 5, **characterized in that**, furthermore, additional means for keeping the temperature constant in the product container (11) are provided, which comprise a double-walled product container (11) through which coolant flows and which has a second inlet (34) and a second outlet (35).

Revendications

1. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression (1) dans un récipient d'emballage, comme par exemple une ampoule, un flacon (2) ou un récipient analogue, comprenant une première conduite (13) fournissant le liquide (1) d'un réservoir de produit (11) à un distributeur (15), des conduites de remplissage (17) munies de soupapes de remplissage (18) partant du distributeur (15) et associées aux différents récipients, un capteur de pression (22) prévu sur le distributeur (15) pour le liquide (1) servant à calculer le temps de commande des soupapes de remplissage (18) en étant relié à une installation de commande (20), **caractérisé par** des moyens pour maintenir constante la température du liquide (1) dans le distributeur (15).
2. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les moyens comprennent un boîtier (24) entourant au moins partiellement le distributeur (15) et à l'intérieur (28) de ce boîtier, il est prévu au moins une conduite de fluide de refroidissement (29) reliée à un circuit de fluide de refroidissement, cette conduite entourant le distributeur (15).
3. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les moyens comprennent un boîtier (24) entourant au moins partiellement le distributeur (15) et le volume intérieur (28) du boîtier comporte au moins un canal de fluide de refroidissement.
4. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression selon l'une des revendications 1 à 3, **caractérisé par** des moyens supplémentaires pour maintenir constante la température dans au moins un segment partiel de la première conduite (13).
5. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression selon la revendication 4,

caractérisé en ce que les moyens supplémentaires comprennent une première conduite (13) avec une double paroi parcourue par le fluide de refroidissement, cette double paroi ayant une première entrée (32) et une première sortie (33).

5

6. Dispositif (10) pour conditionner un liquide pharmaceutique sous pression selon l'une des revendications 1 à 5,

caractérisé en ce qu'

10

il comporte en outre des moyens pour maintenir constante la température dans le réservoir à produit (11), ces moyens comprenant un réservoir à produit (11) à double paroi, traversé par l'agent de refroidissement, cette double paroi ayant une seconde entrée (34) et une seconde sortie (35).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

