



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 057 732 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
06.12.2000 Patentblatt 2000/49

(51) Int. Cl.⁷: **B65D 1/02**

(21) Anmeldenummer: **00110417.3**

(22) Anmeldetag: **16.05.2000**

(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: **05.06.1999 DE 19925766**

(71) Anmelder:
• **Schott Glas**
55122 Mainz (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
• **CARL-ZEISS-STIFTUNG**
trading as Schott Glas
55122 Mainz (DE)
Benannte Vertragsstaaten:
GB

(72) Erfinder:
• **Nattermann, Kurt, Dr.**
55437 Ockenheim (DE)
• **Spallek, Michael, Dr.**
55218 Ingelheim (DE)
• **Seibert, Volker**
55270 Ober-Olm (DE)
• **Petersen, Frank**
79379 Müllheim (DE)

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

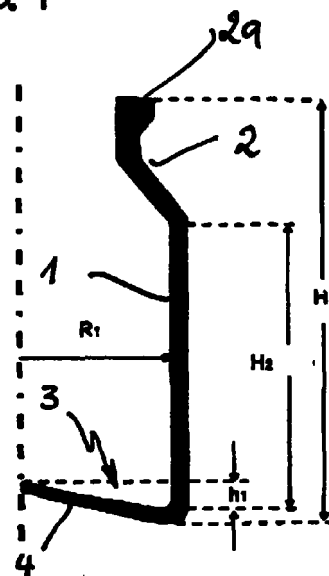
(54) **Behälter für medizinische und feinchemische Zwecke**

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

- einem dünnwandigen transparenten, zum Boden hin verjüngten Behältermantel (1),
- einem daran angeformten Ausflußteil, das mit einem üblichen Verschluß verschließbar ist, und
- einem Boden (3), der mit einem ausgeprägt tiefen zentrischen Einzug (4) versehen ist.

Ein derartiger Behälter hat eine sehr geringe Bruchrate und ist auch nahezu vollständig entleerbar.

FIG.1



EP 1 057 732 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen Behälter für medizinische und feinchemische Zwecke für flüssige und feste Präparate, mit

- einem dünnwandigen transparenten Behältermantel,
- einem daran angeformten Ausflußteil, das mit einem üblichen Verschluß verschließbar ist, und
- einem Boden, der mit einem zentrischen Einzug versehen ist.

[0002] Die Erfindung wendet sich dabei insbesondere an die in-situ-Herstellung und Aufbewahrung von gefriergetrockneten medizinischen und biologischen Produkten sowie von Feinchemikalien. 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 einschließlich biologische Produkte, Pharmazeutika wie Diagnostika, sowie Feinchemikalien, die als Lösung hergestellt oder appliziert werden, jedoch im Lösungsmittel nicht stabil sind, kommen, insbesondere aus Gründen der pharmazeutischen Langzeitstabilität als gefriergetrocknete Produkte in Behältern, wie Fläschchen, Phiolen oder Ampullen auf den Markt. Die Gefriertrocknung, die Lyophilisation, erfolgt typischerweise in der Weise, daß die zu lyophilisierende Flüssigkeit im Behälter selbst dem Gefriertrocknungsprozeß (Einfrieren des Behälterinhaltes mit Sublimation des Lösungsmittels durch Abpumpen) unterworfen wird, wobei der Behälter vor der Befüllung gewaschen und sterilisiert wird. Nach der Gefriertrocknung erfolgt das Verschließen der Behälter mit einem Elastomerstopfen, und nach weiteren Verfahrensschritten erfolgt die Versendung. Unmittelbar vor der Applikation beim Verbraucher wird die lyophilisierte Substanz durch Einfüllen einer Flüssigkeit aufgelöst und typischerweise mit einer Nadel in eine Einmalspritze aufgenommen. Dadurch ist der Behälterinhalt nur für kurze Zeit in Lösung.

[0004] Behälter, die für die Gefriertrocknung vorgenannter Produkte eingesetzt werden, müssen verschiedene Eigenschaften aufweisen. Hierzu gehören insbesondere:

a) mechanische Festigkeit

Die Behälter müssen nicht nur eine ausreichende Festigkeit bei Lagerung und Transport aufweisen, sondern auch den mechanischen Belastungen beim Einfrieren, insbesondere bedingt durch die flüssigfest-Dichteanomalie von wässrigen Lösungen (der Wasser-Eis-Phasenübergang ist mit einer Volumenzunahme von ca. 11 % verbunden) und beim Verschließen, z.B. durch Zuschmelzen, widerstehen.

b) gute Wärmeleitfähigkeit

Im Hinblick auf eine hohe Produktionsrate und um Energie zu sparen, muß der Behälter ein schnelles Einfrieren der Lösung im Behälter ermöglichen.

c) hohe chemische Inertheit

Um unerwünschte Reaktionen mit dem Behälterinhalt zu vermeiden, darf die Behälterinnenfläche nicht mit dem Behälterinhalt chemisch reagieren oder darf nicht auslaugen. Der Behälter muß daher als pharmazeutisches Verpackungsmittel zugelassen sein.

d) Sterilierbarkeit

Die Behälter müssen mit den üblichen Methoden, an die gerade im Pharmabereich hohe Anforderungen gestellt werden, sterilisierbar sein.

e) Transparenz

Um eine visuelle Inspektion des Behälterinhaltes zu ermöglichen, muß die Behälterwand eine ausreichende Transparenz aufweisen. Insbesondere muß die gefriergetrocknete Substanz beim Auflösen unmittelbar vor ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung einer Begutachtung, z.B. durch medizinisches Personal, zugänglich sein.

f) Dichtheit

Um eine Langzeitlagerung zu gewährleisten, müssen die Behälter permeationsdicht sein.

[0005] Es ist bekannt (JP 27 67 016), Fläschchen für gefriergetrocknete Substanzen aus Edelstahl oder Aluminium herzustellen. Diese haben zwar eine hohe mechanische Festigkeit, sind gute Wärmeleiter und gut sterilisierbar, sowie besitzen die geforderte Dichtheit. Ihre Nachteile sind der hohe Preis, die fehlende Transparenz und die mangelnde chemische Inertheit.

[0006] Wegen der vorstehenden Nachteile der metallischen Behälter haben sich daher Behälter aus Glas als Lyophilisations-Behälter auf dem Markt durchgesetzt.

[0007] Als Material für Behälter zur Gefriertrocknung bzw. zur Lagerung von gefriergetrockneten medizinischen Produkten wird Glas auch 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, biologische und feinchemische 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.

[0008] 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.

[0009] Glasbehälter für vorgenannte Zwecke sind sowohl als Röhrenglasbehälter als auch als Hüttenglasbehälter auf dem Markt, die nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0010] Zu den Röhrenglasbehältern, die aus vorgefertigten Glasröhren durch Umformen und Abtrennen hergestellt werden, gehören typischerweise Ampullen, Fläschchen, Spritzenzylinder und Spritzenkörper, deren Formen und typische Maße in DIN ISO 9187 Teil 1, bzw. DIN ISO 8362 Teil 1, bzw. DIN ISO 13926 Teil 1, bzw. DIN ISO 11040 Teil 2, zusammengefasst sind.

[0011] Zu den Hüttenglasbehältern, die durch Formen einer Glasschmelze direkt durch Blas- oder Preßblasverfahren gefertigt werden, gehören z.B. Injektions- und Infusionsflaschen, wie sie in DIN ISO 8362 Teil 4 bzw. DIN ISO 8536 näher beschrieben werden.

[0012] 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.

[0013] Die Glasbehälter für vorgenannte Zwecke haben daher typischerweise eine hohe Transparenz und Dichtheit und sind gut sterilisierbar, jedoch bedürfen die Forderungen nach mechanischer Festigkeit, guter Wärmeleitfähigkeit und chemischer Inertheit besonderer Aufmerksamkeit.

[0014] So beschreibt die DE 40 14 665 C1 Gefrier-trocknungsfläschchen aus Glas, die zur chemischen Passivierung eine Silikon-Innenbeschichtung aufweisen.

[0015] Grundsätzlich verbietet sich jedoch 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.

[0016] Ferner kommt hinzu, daß aus Gründen der rationellen Verarbeitung/Verwendung der Behälter generell auch für flüssige und nicht nur gefriergetrocknete medizinische Präparate sollte eingesetzt werden können, um die Lagerhaltung verschiedener Behälter möglichst auf ein Minimum zu begrenzen, was bei einer

silikonisierten Innenoberfläche nicht im notwendigen Umfang möglich ist.

[0017] Die notwendige chemische Inertheit wird daher typischerweise durch die Verwendung von inerten Spezialgläsern für die Herstellung der Glasbehälter gewährleistet.

[0018] Ein wesentlicher Gesichtspunkt bei der Lyophilisation ist das schnelle Einfrieren während des Gefriertrocknungsvorganges. Da Glas einen relativ hohen Wärmewiderstand aufweist, steht dies einem schnellen Einfrieren hindernd im Wege.

Um den Wärmewiderstand zu reduzieren, kann man die Wandstärke der Fläschchen herabsetzen. Jedoch leidet darunter die mechanische Festigkeit. Insbesondere wächst dadurch in bekannter Weise die Bruchgefahr bei der Lyophilisation, was erhebliche Nachteile mit sich bringt. Bei einem Bruch müssen die pharmazeutischen Anlagen sehr aufwendig gereinigt werden, was zu einem erheblichen Produktionsausfall führen kann.

[0019] Man ist daher auf einen Kompromiß angewiesen. Es zeigt sich, daß bei Glasfläschchen mit einer Wandstärke im Mantel- und Bodenbereich zwischen 0,2 mm und 3 mm der Wärmewiderstand ausreichend niedrig ist und die Bruchrate bei Lagerung, Lyophilisation und Transport gering bleibt.

[0020] Üblich ist es, die Glasbehälter durch deren Boden zu kühlen. Ein Nachteil ist hierbei, daß sich am Boden ein Eispropfen festsetzen kann, der die Glasbehälter sprengen kann. Die Spannungen in dem Behälter durch thermische Gradienten im Boden oder Mantel können ebenfalls zum Bruch führen.

[0021] Es ist auch schon vorgeschlagen worden, die Bruchgefahr durch Zusatz von Additiven, d.h. von kleinen Mengen anorganischer oder organischer Komponenten, wie Kaliumchlorid und Lactose, zum Behälterinhalt zu reduzieren. Eine solche Vorgehensweise ist jedoch nur äußerst selten akzeptabel, da dadurch die pharmazeutische Formulierung des Produktes verändert werden muß, um eine Anpassung an einen an sich ungeeigneten Behälter zu erreichen.

[0022] Um den Problemen beim Kühlen des Behälterinhaltes durch den Behälterboden zu entgehen und einen schnellen Gefriertrocknungsvorgang mit geringen Bruchraten zu erzielen, ist durch die DE-OS 20 45 382 eine Vorrichtung bekannt geworden, bei der rotierende Fläschchen an gekühlten Wänden eines geeigneten Trägers anliegen. Der Wärmeentzug erfolgt hierbei durch den Fläschchenmantel. Beim Gleiten an der Wand bzw. auf der Trägerplatte können jedoch Kratzer auf der Fläschchenaußenseite entstehen, die die Festigkeit reduzieren.

[0023] Es ist weiter bekannt, flüssige Kältekopplungsmittel (z.B. Sole- oder Glykol-Lösungen) zu verwenden, um die Abkühlrate zu erhöhen. Die DE-OS 27 32 225 beschreibt z.B. ein Verfahren, bei dem die Fläschchen liegend in Kühlflüssigkeit rotieren. Dazu müssen die Fläschchen beim Einfrieren verschlossen und für die Sublimation wieder geöffnet werden. Dieser

Vorgang kann wiederum mit einem Glasbruch verbunden sein.

[0024] Neben der Bruchgefahr beim Lyophilisieren kommt es, wie im Abschnitt a) beschrieben, auch auf eine ausreichende mechanische Festigkeit beim Verschließen des Behälters an.

[0025] Es ist bekannt, durch geeignete Gestaltung des Öffnungsbereiches von Fläschchen, Verwendung geeigneter Kappen und Verfahren, die Bruchrate beim Verschließen zu reduzieren. So beschreibt die DD 21 36 42 Lyophilisationsfläschchen mit konischem Öffnungsbereich, um dort einen Verschlußmechanismus einpassen zu können. Die EP 0 403 626 und EP 0 406 374 beschreiben Lyophilisationsfläschchen mit einer zum Ventil ausgestalteten Öffnung.

[0026] Durch die ältere Patentmeldung 198 31 112.5-43 gehört es auch zum Stand der Technik, die Bruchrate von Glasfläschchen u.a. durch eine spezielle Formung des Bodenteiles, herabzusetzen. Auch die US 4,197,954 zeigt ein Kunststoff-Lyophilisierfläschchen mit einem Bodenteil, das einen zentrischen Einzug besitzt, jedoch ist die Einzugtiefe so gering, daß die Bruchgefahr nicht ausreichend gemindert ist. Ferner zeigt diese Schrift keinen sich zum Boden hin verjüngenden Mantel des Fläschchens.

[0027] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, den eingangs bezeichneten Behälter für medizinische und feinchemische Zwecks so in seiner Geometrie auszubilden, daß er eine niedrige Bruchrate während des Gefriervorganges besitzt.

[0028] Die Lösung dieser Aufgabe gelingt gemäß der Erfindung durch einen Behälter für medizinische und feinchemische Zwecke für flüssige und feste Präparate, mit

- einem dünnwandigen transparenten Behältermantel,
- einem daran angeformten Ausflußteil, das mit einem üblichen Verschluß verschließbar ist, und
- einem Boden, der mit einem zentrischen Einzug versehen ist,

gekennzeichnet durch eine Verjüngung des Behälterinnendurchmessers über die gesamte Mantelhöhe oder des unteren Teiles davon zum Boden hin, und/oder durch einen relativen Bodeneinzug des Behälters, beschrieben durch das relative Verhältnis aus der Höhe des Bodeneinzuges zum Innenradius des Behälters, das mehr als 10 %, bevorzugt mehr als 18 % des Innenradius am Behälterboden beträgt.

[0029] Durch diese Maßnahme kann mit Vorteil eine günstige Druckverteilung auf die Wandungen des Behälters erzielt werden, die die Bruchrate beim Gefriervorgang deutlich reduziert.

[0030] Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, den Bodeneinzug zu begrenzen, derart, daß der Bodeneinzug des Behälters weniger als 80 % und bevorzugt weniger als 50 % des Innenradius am Behälterboden

beträgt.

[0031] Um die Standfestigkeit der Behälter und die thermische Kopplung im Bodenbereich zu erhöhen, ist gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung der Behälter so ausgebildet, daß der Behälterboden radial außen einen abgeplatteten, ringförmigen Bereich aufweist, bei dem das Verhältnis von Innenradius zum Außenradius wenigstens 40 % und höchstens 80 % beträgt, wobei vorzugsweise die innere Fläche des Bodeneinzuges bis hin zum Behältermantel konisch geformt ist.

[0032] Die günstige Druckverteilung läßt sich gemäß einem Merkmal der Erfindung durch eine Verjüngung des Behälterinnendurchmessers über die gesamte Mantelhöhe oder des unteren Teiles davon zum Boden hin noch verbessern. Dabei ist die Verjüngung mit Vorteil konisch, d.h. kegelig ausgebildet, wobei zweckmäßig die relative Verjüngung des Behälterbodens, vorgegeben durch das Verhältnis der Differenz von größten zum kleinsten Mantelradius zur Höhe der Verjüngung mehr als 5 %, bevorzugt mehr als 12 % und am stärksten bevorzugt mehr als 18 % beträgt.

[0033] Weitere ausgestaltende Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich anhand der Beschreibung von in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen. Bei dieser Beschreibung wird von rotationssymmetrischen Fläschchen aus Glas ausgegangen, weil diese die größte Bedeutung haben und sich aus preiswerten Glasrohren mit geringen Fertigungstoleranzen kostengünstig herstellen lassen. Die Erfindung kann jedoch auch bei nicht-rotationssymmetrischen Fläschchen angewendet werden, insbesondere bei solchen mit einer polygonalen Grundfläche; diese werden daher in die Erfindung mit einbezogen.

[0034] Es zeigen:

Fig. 1 in einer Halb-Schnittdarstellung die Konfiguration des erfindungsgemäßen Behälters mit einem tiefen Bodeneinzug,

Fig. 2 eine Darstellung entsprechend Fig. 1, jedoch mit einem planen ringförmigen Bodenbereich am Rand des Bodens des Behälters,

Fig. 3 eine Darstellung gemäß Fig. 2 mit einem Fläschchen, bei dem der Innenbereich des eingezogenen Bodens auch im ringförmigen planen Bodenbereich konisch gestaltet ist,

Fig. 4 eine Darstellung entsprechend Fig. 1 mit einem Fläschchen, dessen Mantel sich über die gesamte Länge zum Boden hin verjüngt, und

Fig. 5 eine Darstellung entsprechend Fig. 4 mit einem Fläschchen, dessen Mantel sich nur im unteren Bereich zum Boden hin verjüngt.

[0035] Der erfindungsgemäße Behälter für medizi-

nische und feinchemische Zwecke für flüssige und feste Präparate ist in allen Figuren wegen seiner rotations-symmetrischen Ausbildung nur hälftig dargestellt.

[0036] Er weist einen dünnwandigen Behältermantel 1 der Höhe H1 auf, der bei einer Behälterhöhe H1 von 11 mm bis 150 mm einen Außendurchmesser zwischen 5 mm und 100 mm und eine Wandstärke im Bereich von 0,2 mm bis 3 mm besitzt. Der Innendurchmesser ist mit R1 bezeichnet.

[0037] An dem Behältermantel 1 ist ein verjüngter Halsabschnitt, d.h. ein Ausflußteil 2 angeformt, das mit einem üblichen Verschluß verschließbar ist, hier durch Umbördeln des Randwulstes 2 a mit einem Deckel. Der Behälter weist einen Boden 3 auf, der mit einem tiefen zentrischen Einzug 4 versehen ist.

[0038] Bei der Beschreibung der Erfindung wird davon ausgegangen, daß sich die gefrierzutrocknende Substanz in wässriger Lösung befindet, daß also beim Einfrierprozeß das Wasser zu Eis gefriert und eine Dichteanomalie (das Wasser ist um 11 % dichter als Eis) auftritt. Die Merkmale der Erfindung wirken sich jedoch auch bei der Lyophilisation anderer Lösungen positiv aus.

[0039] Beobachtungen mit spannungsoptischen Methoden, Dehnungs- und Bruchanalysen haben gezeigt, daß der tiefe Bodeneinzug 4 einen stark positiven Einfluß auf die Druckverteilung hat, mit der der Eispropfen die Fläschchenwand 1 beim Gefriertrocknen aufspannt. Der Druck auf den Boden 4 nimmt daher ab. Dies hat prinzipiell einen günstigen Einfluß auf die Spannungsverteilung in dem Fläschchen, was zu einer geringeren Bruchrate während der Gefriertrocknung führt.

[0040] Als besonders günstig hinsichtlich der Minderung der Bruchrate hat sich erwiesen, wenn der relative Bodeneinzug, d.h. das relative Verhältnis aus der Höhe des Bodeneinzugs h_1 zum Innenradius des Fläschchens R_1 mehr als 10 % beträgt, d.h. $h_1/R_1 \geq 0,1$ ist.

[0041] Der positive Effekt der Minderung der Bruchrate wächst mit zunehmendem Bodeneinzug. Er ist "voll ausgeprägt", wenn der relative Bodeneinzug mehr als 18 % beträgt. Dieser Wert wird deshalb bevorzugt. Dieser Wert für den Einzug hat den weiteren Vorteil, daß beim Kühlen mit Wärmeeinzug durch den Fläschchenboden die Vereisung der Lösung am Mantel-Boden-Übergang beginnt. Beim weiteren Vereisen wird die noch flüssige Lösung nach oben verdrängt. Hierdurch wird erreicht, daß der Eisdruck auf den Fläschchenmantel und -boden nochmals erheblich sinkt.

[0042] Ein tiefer Bodeneinzug hat ferner den Voneil, daß sich dann während des Vereisens ein nach oben offener Eiskelch ausbildet. Neu aufwachsendes Eis lagen sich dann innen im Kelch ab. Dadurch sinkt der Druck auf den Fläschchenboden. Dieser Effekt tritt auf, wenn der relative Bodeneinzug mehr als 25 % beträgt. Dieser Wert wird deshalb am stärksten bevorzugt.

[0043] Ein zu großer Bodeneinzug bewirkt jedoch

andererseits Probleme. Es wird z.B. bei einem relativen Bodeneinzug von mehr als 80 % schwierig, die Fläschchen mit einer Injektionsspritze vollständig zu entleeren. Daher beträgt der relative Bodeneinzug der Fläschchen bevorzugt weniger als 80 %. Es hat sich weiter gezeigt, daß praktische Probleme bei der Handhabung und Herstellung der Fläschchen schon entstehen können, wenn der relative Bodeneinzug mehr als 50 % beträgt. Außerdem nimmt dann das verfügbare Innenvolumen der Fläschchen zu stark ab.

[0044] Um bei den dargestellten Fläschchen die Standsicherheit und die thermische Kopplung im Bodenbereich zu verbessern, ist es vorteilhaft, einen Teil des Bodens auf der Außenfläche plan zu gestalten. Dieser plane Bereich soll sich (radial) außen befinden, um die oben beschriebenen positiven Eigenschaften der Fläschchen zu erzielen. Eine derartige Ausgestaltung ist in Fig. 2 dargestellt. Bei diesem Fläschchen ist der Fläschchenboden 3 in einem ringförmigen Bereich 3 a mit den Radien R_2 und R_1 plan, wobei das Radienverhältnis R_2/R_1 größer als 0,4 und kleiner als 0,8 ist.

[0045] Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung des Fläschchens mit einem außen teil-planen Bodeneinzug ergibt sich, wenn man den Innenbereich der Fläschchen weiterhin bis zum Fläschchenmantel konisch gestaltet. Diese Ausbildung ist in Fig. 3 dargestellt, wobei R_4 der Radius des konischen Bereiches ist.

[0046] Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung läßt sich erzielen, wenn der Behältermantel 1 zum Boden 3 hin eine Verjüngung, vorzugsweise eine konische Verjüngung, aufweist, wie es in den Figuren 4 und 5 dargestellt ist. Dabei bezeichnen R_3 den größten Mantelradius (in den Figuren 1 - 3 ist er gleich R_1), R_1 den kleinsten Mantelradius und H3 die Höhe der Verjüngung.

[0047] Diese Bodenverjüngung, d.h. die innen konische Aufweitung des Fläschchenmantels nach oben, kann das Abgleiten des Eispropfens nach oben begünstigen mit einer dadurch bewirkten Minderung des Drucks auf den Boden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das Verjüngungsverhältnis, das ist das Verhältnis aus der Differenz $R_3 - R_1$ zur Höhe der Verjüngung H_3 , mehr als 5 % beträgt, d.h. $(R_3 - R_1)/H_3 \geq 0,05$ ist.

[0048] Weiter führt die Bodenverjüngung zur günstigen Eigenschaft, daß die Vereisung des Lösungsmittels bevorzugt am Mantel-Boden-Übergang des Fläschchens beginnt. Beim Voranschreiten der Eisfront nach oben bzw. nach innen wird flüssige Lösung verdrängt. Hierdurch sinkt der Eisdruck auf den Fläschchenmantel und -boden. Dieser Effekt tritt besonders deutlich auf, wenn das Verjüngungsverhältnis mehr als 12 % beträgt, deshalb wird dieser Wert bevorzugt. Ferner kann die Bodenverjüngung bei Kühlung mit einem flüssigen Kältekopplungsmittel (außen) ebenfalls zur günstigen Eigenschaft führen, daß sich beim Einfrieren der Lösung ein oben offener Eiskelch bildet, auf dem sich neue Eisschichten innen anlagern. Das hat einen

günstigen Einfluß auf die durch den Eispfropfen bewirkte Spannungsverteilung im Fläschchen. Dieser positive Effekt tritt besonders deutlich auf, wenn das Verjüngungsverhältnis in gemäß einer besonders bevorzugten Ausführung mehr als 18 % beträgt.

[0049] Es wurde weiter gefunden, daß der positive Effekt der Bodenverjüngung auch auftritt, wenn sich die Verjüngung nur auf den unteren Bereich 1 a des Fläschchens beschränkt, wie es in der Fig. 5 dargestellt ist. Die Höhe der Bodenverjüngung H_3 sollte aber höher sein als der Flüssigkeitsspiegel der Lösung in dem Fläschchen vor der Lyophilisation.

[0050] Grundsätzlich kann auch bei den Ausführungen nach den Figuren 4 und 5 der Boden 3 einen planen kreisringförmigen Bereich 3 a wie im Fall der Figuren 2/3 aufweisen.

Beispiele:

Ausführungsbeispiel 1:

[0051] Das Beispiel beschreibt ein Fläschchen nach Fig. 1 aus dem Glas "Fiolax®-braun". Der Außendurchmesser des Fläschchens beträgt 22 mm, die Wanddicke 1 mm. Das Fläschchen wird aus einem Glasrohr der Fa. Schott-Rohrglas gefertigt. Der Innenradius des Fläschchens beträgt also $R_1 = 10$ mm. Es wird ein relativer Bodeneinzug der Fläschchen $h_1/R_1 = 0,3$ eingestellt, d.h. der Bodeneinzug beträgt absolut 3 mm.

Ausführungsbeispiel 2:

[0052] Das Beispiel beschreibt ein konisches Fläschchen nach Fig. 5 aus dem Glas "Fiolax®-klar" (gefertigt aus einem Glasrohr der Fa. Schott-Rohrglas). Die Wanddicke des Fläschchens beträgt 1 mm, der Außendurchmesser oben 24 mm ($R_3 = 11$ mm) und unten 20 mm ($R_3 = 9$ mm). Die Höhe H_3 des Fläschchens beträgt 15 mm. Die Verjüngung beträgt $(R_3 - R_1)/H_3 = 0,2$.

[0053] Der beschriebene Bodeneinzug bei den dargestellten Glasfläschchen läßt sich herstellen, wenn man die Fläschchen nach der Grobformung wenigstens im Bodenbereich über die Erweichungstemperatur des Glases erwärmt und z.B. auf einen entsprechend geformten Kohle- oder Edelstahldorn drückt. Die Formung des Bodeneinzugs läßt sich vereinfachen, wenn die Formung unter Drehung des Fläschchens oder des Dorns erfolgt, sowie wenn der Kohle- oder Edelstahldorn mit einem Gleit- bzw. Trennmittel beschichtet wird. Geeignete Gleit- bzw. Trennmittel sind z.B. Ölgemische, Graphit oder Kalziumkarbonatpulver (CaCO_3). Diese Bodenformung kann zwar mit einer Verdünnung des Fläschchenbodens im Bodenbereich verbunden sein. Überraschenderweise ist diese Bodenverdünnung bei den erfindungsgemäßen Fläschchen aber nicht mit einer signifikanten Erhöhung der Bruchquote beim Einfrieren verbunden.

[0054] Der außen teil-plane Bodeneinzug 3 a gemäß den Figuren 2 und 3 läßt sich herstellen, wenn man die Fläschchen nach der Formung des Bodeneinzugs wenigstens am Boden über die Erweichungstemperatur des Glases erwärmt (vorzugsweise wird der Boden nach Formung des Bodenkonus auf hoher Temperatur gehalten und die Bodenabplattung nachfolgend durchgeführt), und z.B. auf eine Kohle- oder Edelstahlplatte drückt. Dies läßt sich vereinfachen, wenn man dabei die Fläschchen oder die Platte dreht sowie wenn die Platte mit einem Gleit- und Trennmittel beschichtet wird.

[0055] Die Fortsetzung des Konus im Innenbereich bis zum Boden-Mantel-Übergang entsprechend Fig. 3 läßt sich z.B. erreichen, wenn man vor der Abplattung einen Blastrüssel in die Fläschchen einführt und durch Einblasen eines Kühlmittels (z.B. kalte Luft) den Boden innen so abkühlt, daß das Glas an der Innenfläche ausreichend zäh ist und seine konische Form beibehält, während die Außenfläche noch weich ist und abgeplattet werden kann.

[0056] In den bisher beschriebenen Ausführungsformen ist der erfindungsgemäße Behälter mit runder Querschnittsform aus Glas hergestellt. Er kann jedoch auch aus Kunststoff hergestellt werden.

[0057] Die Behälter bestehen vorzugsweise aus einem Kunststoffmaterial, welches transluzent oder transparent ist, damit der Behälterinhalt von außen visuell inspizierbar ist.

[0058] 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 bekannten Additiven die Transparenz erhöhen.

[0059] Das Kunststoffmaterial für Behälter zur Lyophilisation und Aufbewahrung wenig sauerstoffempfindlicher Substanzen wird ausgewählt aus der Gruppe mit einer Dichte $< 1,1 \text{ g/cm}^3$, einer Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 bei einer Schichtdicke von 1 mm von $< 0,1 \text{ g/m}^2 \cdot \text{d}$ und einer Wasserabsorption nach ASTM D 570 von $< 0,05$ %. Kunststoffmaterial mit einer derartigen Spezifikation ist insbesondere unter den 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 Cycloolefincopolymere mit einer Wasserdampfdurchlässigkeit nach DIN 53122 von $< 0,03 \text{ g/m}^2 \cdot \text{d}$ und einer Wärmeformbeständigkeitstemperatur (HDTB/B ($0,45 \text{ N/mm}^2$) 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 .

[0060] Das Kunststoffmaterial für Behälter zur Lyophilisation und Aufbewahrung von stärker sauer-

stoffempfindlichen Substanzen wird ausgewählt aus der Gruppe mit einer Dichte $\leq 1,4 \text{ g/cm}^3$ und einer Sauerstoffdurchlässigkeit nach DIN 53380 bei einer Schichtdicke von $100 \text{ } \mu\text{m}$ von $< 50 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{bar}$. 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.

[0061] 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. Ist die Querschnittsform ein Dreieck, dann sind vorzugsweise mindestens zwei der drei Seiten von gleicher Größe. Die bevorzugte dreieckige Querschnittsform ist ein gleichschenkliges Dreieck. 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 und insbesondere ein Quadrat sein.

[0062] Die bevorzugte Querschnittsform ist jedoch ein Sechseck, bei welchem jeweils zwei einander gegenüberliegende Seiten gleichlang und zueinander parallel sind. Am meisten bevorzugt ist ein regelmäßiges Sechseck.

[0063] 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.

[0064] 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.

[0065] 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.

[0066] Die eckige Behältermantel-Querschnittsform ist Gegenstand der älteren Patentanmeldung 198 15 993.5 vom 9. April 1998, die weitere Einzelheiten zu Form und Kunststoffmaterial der Behälter zeigt, die hiermit durch Bezugnahme auf die ältere Anmeldung mit zum Offenbarungsinhalt der vorliegenden Anmeldung gehören, ebenso wie die erzielbaren Vorteile.

Patentansprüche

1. Behälter für medizinische und feinchemische Zwecke für flüssige und feste Präparate, mit

- einem dünnwandigen transparenten Behältermantel (1),
- einem daran angeformten Ausflußteil (2), das mit einem üblichen Verschuß verschließbar ist, und
- einem Boden (3), der mit einem zentrischen Einzug (4) versehen ist,

gekennzeichnet durch eine Verjüngung des Behälterinnendurchmessers über die gesamte Mantelhöhe oder des unteren Teiles davon zum Boden hin, und/oder durch einen relativen Bodeneinzug (4) des Behälters, beschrieben durch das relative Verhältnis aus der Höhe des Bodeneinzuges zum Innenradius des Behälters, das mehr als 10 %, bevorzugt mehr als 18 % des Innenradius am Behälterboden beträgt.

2. Behälter nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verjüngung konisch ausgebildet ist.

3. Behälter nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die relative Verjüngung des Behälterbodens (3), vorgegeben durch das Verhältnis der Differenz von größten zum kleinsten Mantelradius zur Höhe der Verjüngung mehr als 5 %, bevorzugt mehr als 12 % und am stärksten bevorzugt mehr als 18 % beträgt. 5

4. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der relative Bodeneinzug (4) mehr als 25 % des Innenradius am Behälterboden beträgt. 10

5. Behälter nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der relative Bodeneinzug des Behälters weniger als 80 % und bevorzugt weniger als 50 % des Innenradius am Behälterboden beträgt. 15

6. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behälterboden radial außen einen abgeplatteten, ringförmigen Bereich (3 a) aufweist, bei dem das Verhältnis von Innenradius zum Außenradius wenigstens 40 % und höchstens 80 % beträgt. 20
25

7. Behälter nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die innere Fläche des Bodeneinzuges (4) bis hin zum Behältermantel (1) konisch geformt ist. 30

8. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß er eine Höhe zwischen 11 mm und 150 mm, einen maximalen Außendurchmesser zwischen 5 mm und 100 mm und eine Wandstärke im Mantelbereich von 0,2 mm bis 3 mm aufweist. 35

9. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Behältermantel ebene, zum planen Kontakt mit den Seitenflächen eines jeweils benachbarten Behältermantels befähigte Seitenflächen aufweist und sein Querschnitt der eines Vieleckes ist. 40

10. Verwendung des Behälters nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die in-situ Gefriertrocknung eines flüssigen medizinischen, biologischen oder feinchemischen Präparates in dem Behälter. 45
50

55

FIG. 1

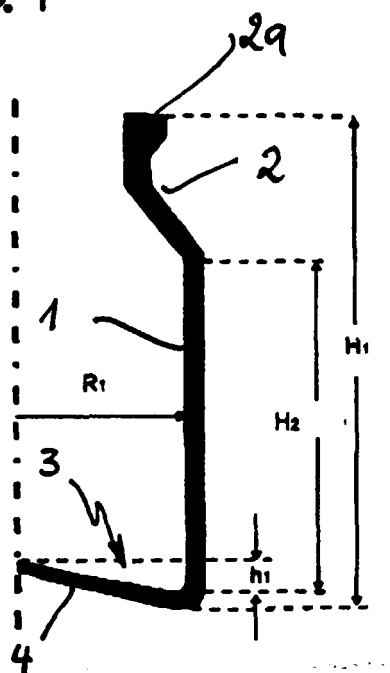
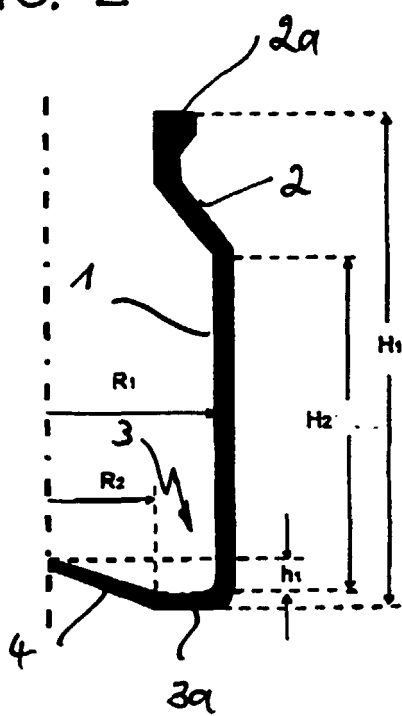


FIG. 2



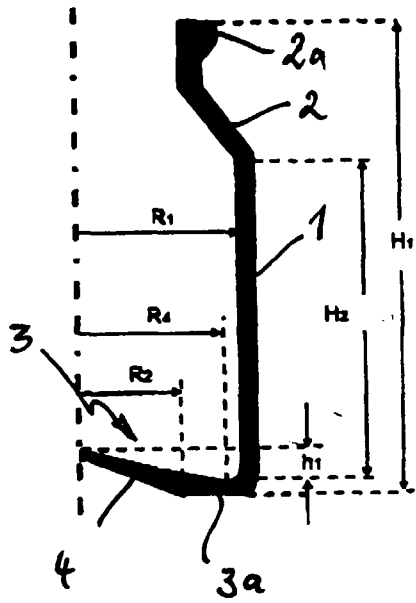


FIG. 3

FIG. 4

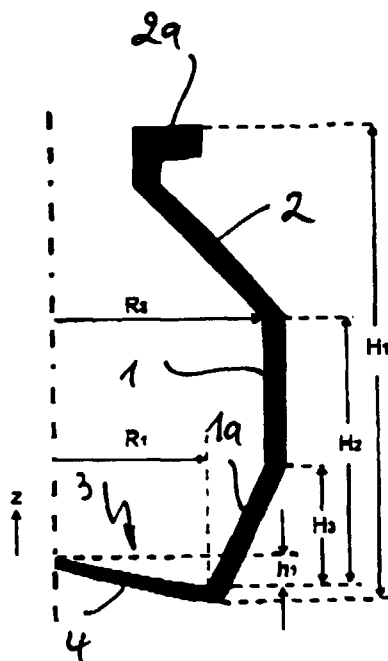
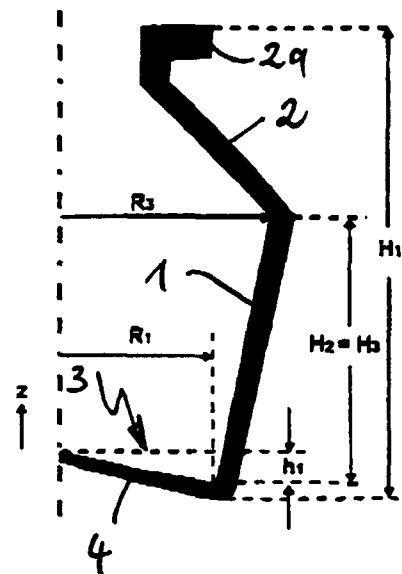


FIG. 5



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 0417

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	WO 98 29314 A (HOLDT EIGIL ;CARLSBERG AS (DK); RASMUSSEN JAN NOERAGER (DK)) 9. Juli 1998 (1998-07-09) * Seite 5, Zeile 9-15 * * Seite 6, Zeile 3-23 * * Seite 8, Zeile 4 - Seite 9, Zeile 13 * * Seite 10, Zeile 29 - Seite 13, Zeile 17 * * Abbildung 1 *	1-8	B65D1/02
X	US 4 249 666 A (DECHENNE ROGER ET AL) 10. Februar 1981 (1981-02-10) * Spalte 2, Zeile 18,19 * * Spalte 3, Zeile 26-43 * * Spalte 4, Zeile 3-28 * * Abbildungen 1,2 *	1-9	
X	US 4 465 199 A (AOKI KATASHI) 14. August 1984 (1984-08-14) * Spalte 4, Zeile 21 - Spalte 5, Zeile 68; Abbildung 3 *	1-8	
X	GB 1 237 402 A (LACHNER OTTO) 30. Juni 1971 (1971-06-30) * Seite 2, linke Spalte, Zeile 13 - Seite 3, linke Spalte, Zeile 8; Abbildung 1 *	1-8	B65D A61J
X	DE 197 39 139 A (SCHOTT GLAS) 11. März 1999 (1999-03-11) * Abbildungen 1,2 *	1	
D,X	US 4 197 954 A (HILLS ROBERT N ET AL) 15. April 1980 (1980-04-15) * Spalte 1, Zeile 6-31; Abbildungen 3,4 *	1,10	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 27. September 2000	Prüfer Rosenblatt, T
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 : nichttechnische 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 (P04003)

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

EP 00 11 0417

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente 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.

27-09-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9829314 A	09-07-1998	AU 5312098 A	31-07-1998
US 4249666 A	10-02-1981	FR 2382373 A	29-09-1978
		AT 368462 B	11-10-1982
		AT 136378 A	15-02-1982
		BE 864323 A	28-08-1978
		BR 7801101 A	26-09-1978
		CH 619410 A	30-09-1980
		DE 2807185 A	07-09-1978
		ES 234352 U	16-04-1978
		GB 1575586 A	24-09-1980
		IT 1092976 B	12-07-1985
		JP 53108174 A	20-09-1978
		NL 7802330 A	05-09-1978
US 4465199 A	14-08-1984	JP 57210829 A	24-12-1982
		AU 555015 B	11-09-1986
		AU 8511182 A	05-01-1984
		BR 8203677 A	21-06-1983
		CA 1203181 A	15-04-1986
		DE 3223258 A	10-02-1983
		ES 513355 A	16-10-1983
		FR 2508004 A	24-12-1982
		GB 2102724 A, B	09-02-1983
		IT 1190882 B	24-02-1988
		KR 8900229 B	11-03-1989
		MX 158518 A	09-02-1989
		NL 8202522 A, B,	17-01-1983
GB 1237402 A	30-06-1971	DE 1607895 A	01-10-1970
		AT 279399 B	10-03-1970
		BE 718373 A	20-01-1969
		CH 475882 A	31-07-1969
		FR 1573697 A	04-07-1969
		NL 6810136 A	22-01-1969
		SE 343537 B	13-03-1972
		US 3511401 A	12-05-1970
DE 19739139 A	11-03-1999	KEINE	
US 4197954 A	15-04-1980	CA 1126668 A	29-06-1982

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