

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2337/88

(51) Int.Cl.⁵ : C01B 13/08
A61J 1/00

(22) Anmeldetag: 22. 9.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1989

(45) Ausgabetag: 25. 5.1990

(73) Patentinhaber:

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT FÜR CHEMISCH-
MEDIZINISCHE PRODUKTE
A-1220 WIEN (AT).

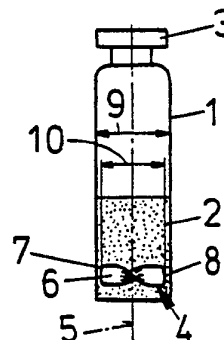
(72) Erfinder:

SEELICH THOMAS DR.
WIEN (AT).
HABISON GEORG DR.
WIEN (AT).
BÖR MICHAEL ING.
WIEN (AT).

(54) EINRICHTUNG ZUR AUFBEWAHRUNG UND REKONSTITUIERUNG VON LYOPHILISIERTEN ARZNEIMITTELN

(57) Eine Einrichtung zur Aufbewahrung und Rekonstituierung von lyophilisierten Arzneimitteln weist einen Container (1) auf, der das Arzneimittel (2) und einen darin eingeschlossenen sterilen magnetisierbaren Rührkörper (4) enthält. Nach Zugabe von Lösungsmittel wird dieser Rührkörper mittels eines magnetischen Drehfeldes in Rotation versetzt.

Um eine Bruchgefährdung des aus Glas gefertigten Containers (1) zu vermeiden und einen ruhigen Lauf des Rührkörpers (4) sicherzustellen, ist der Rührkörper (4) als um seine Längsachse verdrehtes Band (6) ausgebildet, dessen Enden (7, 8) gegeneinander um 30 bis 130° verdreht sind, und weist der Rührkörper (4) ein Verhältnis Masse in mg zu Oberfläche in mm² von höchstens 3 : 1 sowie eine Länge (10) auf, die den Innendurchmesser (9) des Containers (1) um höchstens 30 % unterschreitet.



Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Aufbewahrung und Rekonstituierung von lyophilisierten Arzneimitteln, insbesondere auf Basis von Humanproteinen, mit einem Container, der das Arzneimittel und einen darin eingeschlossenen sterilen magnetisierbaren Rührkörper enthält, der bei der Rekonstitution mittels eines magnetischen Drehfeldes in eine Rotationsbewegung versetzbar ist.

5 Verschiedene als Arzneimittel zu verwendende Proteinpräparate werden in fester Form, vorzugsweise in lyophilisierter Form, in Containern steril gelagert; sie müssen vor ihrer Applikation unter sterilen Bedingungen aufgelöst werden, wobei das Auflösen rasch erfolgen und das Präparat geschont werden soll.

10 Zum Auflösen wird ein Lösungsmittel dem lyophilisierten Füllgut unter sterilen Bedingungen zugegeben und der Rührkörper mittels eines magnetischen Drehfeldes in Rotation versetzt. Als Rührkörper wurden bisher für Magnetrührer übliche Stäbchen oder Scheiben aus nicht rostendem oder kunststoffüberzogenem, ferritischem Material eingesetzt. Solche bekannte Rührkörper weisen eine hohe Masse auf, wodurch sie beim Einbringen in den Container, bei dessen Transport und auch bei der Rührbewegung infolge einer ungleichmäßigen Bewegung des Rührkörpers zu einem Bruch des aus Glas bestehenden Containers führen können.

15 Die Erfindung stellt sich daher die Aufgabe, eine Einrichtung der eingangs beschriebenen Art zu schaffen, bei der eine Bruchgefährdung des Glascontainers vermieden wird. Insbesondere soll ein ruhiger Lauf des Rührkörpers bei gleichzeitiger intensiver Rühr- und Mischwirkung erzielt werden. Da aufgrund der Sterilität der Arzneimittellösung der Rührkörper nur einmalig verwendet werden soll, ist es weiters von Bedeutung, daß der Rührkörper eine einfache Form aufweist, so daß er kostengünstig herzustellen ist. Weiters sollen Verluste beim Entleeren des Containers gering gehalten werden können, d. h. es sollen möglichst geringe Mengen der Arzneimittellösung im Container bzw. am Rührkörper verbleiben. Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, da Arzneimittellösungen auf der Basis von Proteinen meist eine hohe Viskosität aufweisen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst:

- daß der Rührkörper als um seine Längsachse verdrehtes Band ausgebildet ist, dessen Enden gegeneinander um 30 bis 130°, vorzugsweise 80 bis 100°, verdreht sind,
- 25 - der Rührkörper ein zahlenmäßiges Verhältnis Masse in mg zu Oberfläche in mm von höchstens 3 : 1 aufweist und
- seine Länge den Innendurchmesser des Containers um höchstens 30 % unterschreitet.

Die Ausbildung des Rührkörpers als verdrehtes Band ermöglicht eine einfache und kostengünstige Fertigung des Rührkörpers und ergibt einen Rührkörper mit einer glatten Oberfläche, so daß ein Verlust bei der Entnahme der Arzneimittellösung durch Verbleiben derselben am Rührkörper äußerst gering gehalten werden kann.

30 Das Verhältnis von Masse zu Oberfläche stellt sicher, daß der Rührkörper eine verhältnismäßig geringe Gesamtmasse aufweist, so daß auch die Bruchgefahr der Container beim Füllen bzw. beim Transport weitgehend ausgeschaltet werden kann. Dadurch, daß der Rührkörper hinsichtlich der Länge dem Innendurchmesser des Containers angepaßt ist, ist einerseits eine intensive Rühr- und Mischwirkung gegeben, andererseits trägt dies zu einem ruhigen Lauf bei, da die Lage der imaginären Mittelachsen von dem in Rotation befindlichen Rührkörper und Container übereinstimmen.

35 Ein als verdrehtes Band ausgebildeter Rührkörper stellt eine besonders gute Rührwirkung bzw. Durchmischung des Inhaltes des Containers sicher. Bei Rotation des Rührkörpers wird nicht nur eine horizontale Bewegungskomponente, sondern auch eine vertikale Bewegungskomponente auf das zu rührende Medium übertragen. Es kommt zur Ausbildung eines zentrischen Soges, der den Lauf des Rührkörpers stabilisiert und den Rührkörper zentriert sowie ein Schlagen des Rührkörpers bzw. einen unruhigen Lauf desselben verhindert. Auch hierdurch wird die Bruchgefahr des Containers erheblich herabgesetzt.

40 Durch unruhigen Lauf des Rührkörpers kann es neben der Bruchgefährdung des Glasbehälters zur Einbringung von Luft in die Arzneimittellösung kommen, so daß dies zur Schaumbildung führt. Diese Schaumbildung ist sowohl für die Stabilität der Arzneimittellösung - vor allem bei einer Proteinlösung - ungünstig als auch für die Anwendung, da die Schaumbildung eine genaue Dosierung erschwert und die vorhandene Luft im Präparat eine fachgerechte Applikation bzw. Injektion unmöglich macht.

45 Es sind verschiedene Rührkörper für Magnetrührer bekannt (DE-C - 839.269, DE-A - 25 15 634, GB-B - 1 493 776 und US-A - 4,332,906). Diese bekannten Rührkörper weisen jedoch erfindungsgemäß vermiedene Nachteile auf, d. h. sie weisen entweder eine große Masse auf oder sie haben eine Form, die Verluste bei der Entnahme des Arzneimittels aus dem Container und zudem einen komplizierten Herstellungsvorgang bedingt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Rührkörper aus rostfreiem magnetisierbarem entmagnetisiertem Bandstahl gebildet.

55 Besonders effektive Rührergebnisse ergeben sich, wenn die Enden des Rührkörpers um etwa 85° gegeneinander verdreht sind.

Für Container mit größerem Innendurchmesser ist vorteilhaft der Rührkörper nur in seinem mittleren Bereich verdreht und schließen an den verdrehten Bereich beiderseits ebene und gleich lang ausgebildete Bereiche an.

60 Die Erfindung ist nachfolgend anhand der Zeichnung an mehreren Ausführungsbeispielen näher erläutert, wobei Fig. 1 einen Container in Seitenansicht mit einem Rührkörper gemäß einer ersten Ausführungsform zeigt. In Fig. 2 ist der Rührkörper im vergrößerten Maßstab ebenfalls in Seitenansicht und in Fig. 3 in Ansicht in Richtung des Pfeiles (III) der Fig. 2 dargestellt. Fig. 4 zeigt einen Rührkörper gemäß einer anderen

Ausführungsform in Seitenansicht in zu Fig. 2 analoger Darstellung, Fig. 5 eine Ansicht in Richtung des Pfeiles (V) der Fig. 4.

Ein Container (1) aus Glas zur Aufnahme eines lyophilisierten Arzneimittels (2), ist mit einem Deckel (3) steril verschlossen. In diesem Container (1) ist ein magnetischer Rührkörper (4) aus nicht rostendem oder kunststoffüberzogenem ferritischem Material enthalten. Dieser Rührkörper kann durch Anlegen eines magnetischen Drehfeldes in eine Rotationsbewegung versetzt werden, wobei er sich um die imaginäre vertikale Mittelachse (5) des Containers (1) dreht.

Der Rührkörper (4) ist von einem um seine Längsachse verdrehten Band (6) gebildet, dessen Enden (7), (8) um vorzugsweise 85° gegeneinander verdreht sind. Das Band (6), aus dem der Rührkörper gefertigt ist, ist verhältnismäßig dünn, so daß die Gesamtmasse des Rührkörpers gering ist. Das Verhältnis Masse in mg zu Oberfläche in mm² liegt bei der in den Fig. 2 und 3 dargestellten Ausführungsform etwa bei 1,50.

Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, weist der Rührkörper (4) eine dem etwa 11 mm betragenden Innendurchmesser (9) des Containers (1) angepaßte Länge (10) von 9 mm auf, so daß seine Länge (10) etwa 80 % des Innendurchmessers (9) des Containers (1), der etwa 0,5 ml faßt, beträgt.

Die propellerförmige Ausführung erlaubt gegenüber den üblichen stab- bzw. scheibenförmigen Rührkörpern eine Einsparung der Gesamtmasse um 50 bis 80 % und schließt somit einen Bruch der Glascontainer (1) infolge mechanischer Beschädigung durch den Rührkörper (4) aus.

Durch die Verdrehung der beiden Rührenden um 60° bis 120°, vorzugsweise um 80° bis 100°, ist beim Rührvorgang gewährleistet, daß in jeder Lage des Rührkörpers (4) eine gleiche Rührwirkung bzw. Durchmischung des Inhaltes erfolgt. Die propellerförmige Ausführung des Rührkörpers (4) erzeugt bei der Rotation im zu rührenden Medium einen Sog, der den Lauf des Rührkörpers (4) stabilisiert und zentriert. Ein "Schlagen" des Rührkörpers (4) sowie ein unruhiger Lauf werden dadurch verhindert und damit auch die oben angeführte Bruchgefahr und Schaumbildung. Um eine Schaumbildung grundsätzlich zu vermeiden, ist auch darauf zu achten, daß die Gesamthöhe des Rührkörpers (4) geringer ist als der Flüssigkeitsspiegel der Arzneimittellösung im Container (1).

Durch die propellerförmige Ausführung wird auch den hydrodynamischen Anforderungen für eine intensive Rühr- und Mischwirkung Rechnung getragen, da durch die Schrägstellung der beiden Enden (7), (8) des Rührkörpers (4) nicht nur eine horizontale Bewegungskomponente, sondern auch eine vertikale Bewegungskomponente auf das zu rührende Medium übertragen wird.

Die Formgestaltung und Herstellung kann mit einfachen Mitteln (Präge- und Stanzform) erfolgen, und somit sind auch die Voraussetzungen für einen einmaligen Gebrauch der Rührkörper (4) in der sterilen Arzneimittelpreparation gegeben.

Die einfache, flächig verdrehte Form ermöglicht ein gutes Abrinnen der Arzneimittellösung vom Rührkörper - auch wenn diese eine hohe Viskosität aufweist.

Als bevorzugtes Material für die Ausführung des Rührkörpers (4) wird rostfreier magnetisierbarer Bandstahl geeigneter Breite verwendet, der nach der Bearbeitung entmagnetisiert wird, um anhaftende Metallteile, die das Arzneimittel kontaminieren könnten, im anschließenden Reinigungsprozeß sicherer zu entfernen. Die Rührkörper (4) können nach der Formgebung einer entsprechenden mechanischen, elektrischen sowie chemischen Nachbehandlung unterzogen sowie auch mit einem korrosionsbeständigen Kunststoffüberzug versehen werden.

Die in den Fig. 4 und 5 dargestellte Ausführungsform des Rührkörpers (4) ist für Container mit einem etwas größeren Innendurchmesser (9) von Vorteil. Der Rührkörper (4) ist aus einem etwa 0,5 mm dicken und 3 mm breiten Band gefertigt, wobei das Band lediglich mittig seiner Längserstreckung verdreht ist. Die Bandenden (7), (8) sind eben und etwa gleich lang ausgebildet. Das Verhältnis Masse in mg zur Oberfläche in mm² beträgt etwa 1,55. Diese Ausführungsform, die etwa eine Länge (10) von 27 mm aufweist, ist für Container (1) mit einem Innendurchmesser (9) von 32 mm gedacht, so daß die Länge (10) des Rührkörpers (4) etwa 85 % des Innendurchmessers (9) des etwa 5 ml fassenden Containers (1) ausmacht.

PATENTANSPRÜCHE

1. Einrichtung zur Aufbewahrung und Rekonstituierung von lyophilisierten Arzneimitteln, insbesondere auf Basis von Humanproteinen, mit einem Container, der das Arzneimittel und einen darin eingeschlossenen sterilen magnetisierbaren Rührkörper enthält, der bei der Rekonstitution mittels eines magnetischen Drehfeldes in eine Rotationsbewegung versetzbar ist, dadurch gekennzeichnet,

- daß der Rührkörper (4) als um seine Längsachse verdrehtes Band (6) ausgebildet ist, dessen Enden (7, 8) gegeneinander um 30 bis 130°, vorzugsweise 80 bis 100°, verdreht sind,
 - der Rührkörper (4) ein zahlenmäßiges Verhältnis Masse in mg zu Oberfläche in mm² von höchstens 3 : 1 aufweist und
 - 5 - seine Länge (10) den Innendurchmesser (9) des Containers (1) um höchstens 30 % unterschreitet.
2. Einrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Rührkörper (4) aus rostfreiem magnetisierbarem entmagnetisiertem Bandstahl gebildet ist.
- 10 3. Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Enden (7, 8) des Rührkörpers um etwa 85° gegeneinander verdreht sind.
- 15 4. Einrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Rührkörper (4) nur in seinem mittleren Bereich verdreht ist und an den verdrehten Bereich beiderseits ebene und gleich lang ausgebildete Bereiche (7, 8) anschließen.

20

Hiezu 1 Blatt Zeichnung

FIG. 1

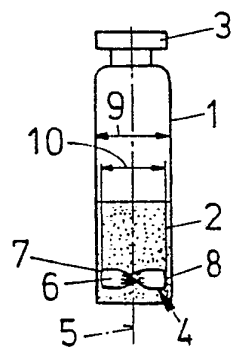


FIG. 2

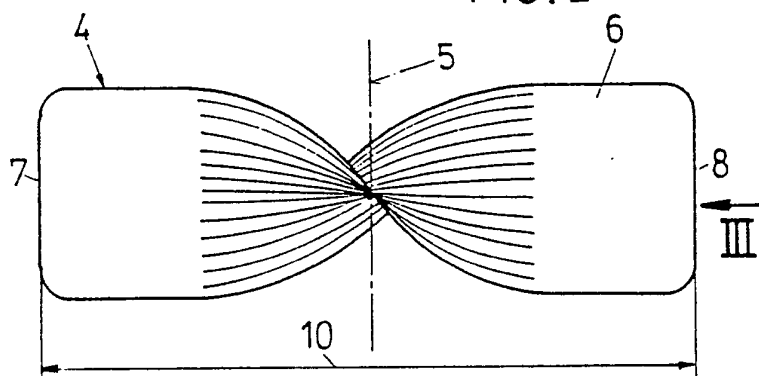


FIG. 3

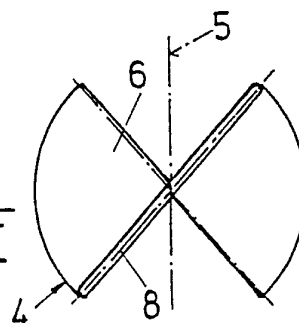


FIG. 4

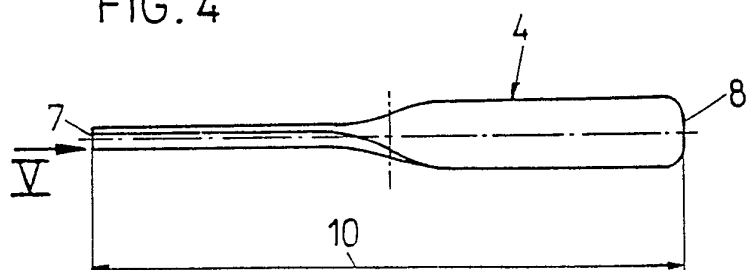


FIG. 5

