



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
30.12.2009 Patentblatt 2009/53

(51) Int Cl.:
F26B 5/06 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **09007929.4**

(22) Anmeldetag: **17.06.2009**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK TR**

(30) Priorität: **27.06.2008 DE 102008031809**

(71) Anmelder: **Optima Group pharma GmbH
74523 Schwäbisch Hall (DE)**

(72) Erfinder:
• **Thomas, Gerald
74538 Rosengarten-Rieden (DE)**
• **Rothbauer, Jürgen
74545 Michelfeld (DE)**

(74) Vertreter: **Patentanwälte
Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster & Partner
Kronenstrasse 30
70174 Stuttgart (DE)**

(54) **Halterung**

(57) Zur Halterung einer mit einem pharmazeutischen Produkt gefüllten Karpule (1) oder eines sonstigen Produktbehälters für pharmazeutische Produkte vor und während des Gefriertrocknens wird eine Hülse (5,15) vorgeschlagen, die aus Metall besteht und eine ebene mit geringen Fertigungstoleranzen hergestellte Standfläche (7) aufweist. Die Hülse (5,15) weist eine zylindrische Aufnahme (8,18) auf, in die eine Karpule (1) eingesetzt werden kann. Der Boden (10) dieser Aufnahme (8,18) kann Öffnungen (11) aufweisen. Aufgrund der mit geringen Fertigungstoleranzen hergestellten Standfläche (7) der metallischen Hülse (5,15) erfolgt ein besserer Wärmeübergang von der Kühlplatte, auf der die Hülse (5,15) mit der Karpule (1) steht, auf die Hülse (5,15). Von der Hülse (5,15) aus erfolgt ein verbesserter Wärmeübergang auf das Innere der Karpule (1), da diese über die gesamte Länge der Hülse (5,15) ringsum von dem Material der Hülse (5,15) umgeben ist und sich dadurch eine vergrößerte Übergangsfläche bildet, längs der ein Wärmeübergang durch Wärmestrahlung erfolgt. Die Hülse (5,15) reicht vorzugsweise bis zu Flüssigkeitsspiegel des in der Karpule (1) angeordneten pharmazeutischen Produkts.

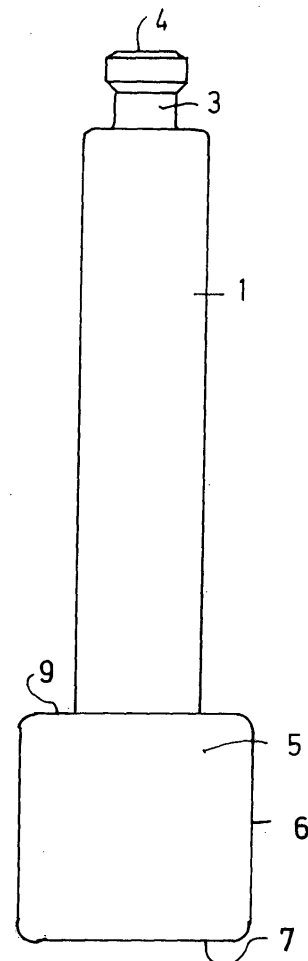


FIG. 3

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Behandlung pharmazeutischer Produkte bei der Gefriertrocknung.

[0002] Das Gefriertrocknen ist eine Möglichkeit, pharmazeutische Produkte haltbar zu machen. Vorher müssen die pharmazeutischen Produkte aber zunächst abgefüllt werden. Bei aseptischen Abfüllprozessen werden die zu füllenden Behältnisse zuerst in Waschmaschinen gereinigt. Dabei werden sie in Rundläuferwaschmaschinen oder Tunnelwaschmaschinen mit verschiedenen in der Pharmazie üblichen Medien behandelt. Im anschließenden Sterilisationstunnel erfolgt beim Aufheizen auf eine definierte Temperatur eine sichere Sterilisation und Depyrogenisierung der Behältnisse. Danach werden die Behältnisse der Füllmaschine zugeführt. Mit für die unterschiedlichen Formen der Behältnisse geeigneten Halterungen werden diese durch die Maschine transportiert. Dabei stehen die unterschiedlichsten Verfahren für das Füllen der Behältnisse zur Verfügung. Anschließend werden auf die Behältnisse speziell für die Gefriertrocknung geeignete Gummistopfen aufgesetzt, und es erfolgt dann die Zuführung zum Gefriertrocknungsprozess.

[0003] Beim Gefriertrocknen werden die Behältnisse mit dem darin enthaltenen pharmazeutischen Produkt in eine Kühlkammer gebracht, wo sie auf eine Temperatur unterhalb des Tripelpunkts von Wasser abgekühlt werden. Danach wird die Kühlkammer mit einer Unterdruckkammer in Verbindung gebracht, also die Kühlkammer selbst evakuiert. Daher muss die Kühlkammer mechanisch so ausgebildet sein, dass sie den niedrigen Drücken widerstehen kann.

[0004] Während beim Abkühlen das als Lösungsmittel dienende Wasser gefriert, sublimiert es bei der Evakuierung. Die dabei benötigte Wärmeenergie wird dadurch herbeigeführt, dass die Kühlplatten, auf denen die Behältnisse in der Kühlkammer angeordnet sind, beheizt werden. Der Wärmeübergang zwischen der Kühlplatte und den Behältnissen ist aber nicht optimal. Denn die pharmazeutischen Produktbehälter, bei denen es sich um Behälter aus Glas handelt, haben keine geometrische exakte ebene Standfläche, so dass sich zwischen der Kühlplatte und dem Behälter nur wenige Berührungspunkte ergeben, während ansonsten Luftpolster zwischen dem Boden des Produktbehälters als und der Kühlplatte vorhanden sind.

[0005] Auf solchen Kühlplatten stehen mehr oder weniger dicht gepackt viele Produktbehälter, von denen die am Rand angeordneten Produktbehälter näher an den Wänden der Kühlkammer stehen. Aufgrund einer unkontrollierten, seitlichen Wärmestrahlung insbesondere durch die Wände der Kühlkammer läuft der Trocknungsprozess bei den am Rand stehenden Produktbehältern schneller ab als im Zentrum der Kühlplatte.

[0006] Als Produktbehälter sind bei pharmazeutischen Produkten insbesondere Karpulen, Spritzen, lose Vials und auch Vials in Trögen bekannt. Die Produktbehälter werden zum Teil in Magazinen untergebracht, falls es

sich um nicht standfeste Produktbehälter handelt. Bei der Gefriertrocknung pharmazeutischer Produkte in Magazinen ist der Wärmedurchgangskoeffizient ebenfalls schlecht.

[0007] Um wirtschaftliche Trocknungszeiten zu ermöglichen, muss dieser Nachteil durch eine erhöhte Temperatur ausgeglichen werden. Bei pharmazeutischen Produkten ist jedoch die maximal mögliche Temperatur durch Eigenschaften des Produkts begrenzt, und zwar in den meisten Fällen auf einen Bereich in der Nähe der Raumtemperatur. Durch die geringe Temperaturdifferenz, verursacht durch die produktspezifischen Vorgaben, in Verbindung mit einem ungünstigen Wärmedurchgang, wird die zugeführte Energie begrenzt. Dies führt dazu, dass die erforderliche Haupttrockenzeit zur Entfernung des Eises länger wird. Aus diesem Grunde ist die Trocknung in Magazinen nicht immer mit wirtschaftlich vertretbarem Aufwand durchzuführen.

[0008] Es ist bereits eine Vorrichtung zum Gefriertrocknen bekannt (DE 2637572 A1), bei der ein massiver Block aus wärmeleitendem Werkstoff verwendet wird, der eine Vielzahl von Vertiefungen mit zylindrischen Seitenwänden zur Aufnahme jeweils einer Flasche aufweist.

[0009] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, eine Möglichkeit zu schaffen, bei pharmazeutischen Produkten eine gleichmäßigere Trocknung und damit kürzere Trockenzeiten insgesamt zu erreichen.

[0010] Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Erfindung einer Halterung für die in der Pharmazie verwendeten Produktbehälter vor, für die im Folgenden vereinfachend der Begriff Karpulen verwendet wird, der eben auch die anderen zur Unterbringung von pharmazeutischen Produkten verwendeten Produktbehälter wie Spritzen, Vials oder dergleichen umfassen soll. Die Erfindung schlägt ebenfalls die Verwendung einer solchen Halterung während des Gefriertrocknens und während sonstiger Verfahrensabläufe vor. Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand von Unteransprüchen.

[0011] Im Gegensatz zu den Vials, Karpulen oder sonstigen für die pharmazeutischen Produkte verwendeten Behälter lässt sich eine solche vorzugsweise aus Metall bestehende Hülse mit einer sehr genau definierten Standfläche herstellen, die dann auf der Kühlplatte steht. Aufgrund der großflächigen Berührung zwischen der Hülse und der Kühlplatte nimmt die gesamte Hülse beim Heizen durch die Kühlplatte die Temperatur der Kühlplatte an. Der Wärmeübergang durch Wärmestrahlung erfolgt dann nicht mehr nur an der kleinen Standfläche des pharmazeutischen Produktbehälters, sondern zusätzlich über die gesamte nach innen gerichtete Wandfläche der Aufnahme. Es findet also ein besserer und damit auch schnellerer Wärmeübergang auf das Innere der Karpulen statt. Durch den hohen Anteil an Strahlungswärme für den Wärmedurchgang von der Hülse auf den Produktbehälter haben die Fertigungstoleranzen des Produktbehälters nur noch einen geringen Einfluss auf den Wärmedurchgang.

[0012] Für die Standfestigkeit von Produktbehältern,

kommt es jetzt nicht mehr auf die Form und Größe des Produktbehälters, sondern auf die Form und Größe der Hülse an. Daher können auch nicht standfeste Behälter ohne ein Magazin in einen Gefriertrockner eingebracht werden, so dass die durch die Verwendung von Magazinen verursachten Nachteile beseitigt werden. Die nicht standfesten Behälter können mithilfe der Hülse in einem Fördersystem für lose Karpulen befördert werden.

[0013] Es können auch verschiedene Produktbehälter, z.B. Spritzen, Vials und Karpulen, in einem Gefriertrockner mit dem gleichen Belade- und Entladesystem behandelt werden.

[0014] Durch die Verwendung der Hülse, die an die Produktbehälter angepasst sein können, können auch Produktbehälter mit verschiedenen Durchmessern im gleichen Fördersystem transportiert werden.

[0015] Die Hülse werden vorzugsweise aus Metall hergestellt. Sie haben dadurch für sich schon ein nicht zu vernachlässigendes Gewicht, wodurch sich der Schwerpunkt der Einheit aus Hülse und Behälter nach unten verlagert. Dadurch verbessert sich die Transport-sicherheit.

[0016] In Weiterbildung der Erfindung kann vorgesehen sein, dass der Boden der Hülse Bohrungen oder Durchbrüche aufweist, die den Wärmeübergang durch einen Heißluftstrom begünstigen.

[0017] In Weiterbildung der Erfindung kann vorgesehen sein, dass die Hülse aus einem pharmagerechten Material besteht, also einem Material, das sich sterilisieren lässt. Als Beispiel kommt hier Edelstahl 316 L infrage.

[0018] Es ist aber ebenfalls möglich und wird von der Erfindung vorgeschlagen, die Hülse mit einer pharmagerechten Beschichtung zu versehen, zum Beispiel mit einer HC-Beschichtung. Dann kann auch ein nicht pharmagerechtes Material für die Hülse verwendet werden.

[0019] Insbesondere kann in Weiterbildung vorgesehen sein, dass die Hülse einstückig ausgebildet ist, so dass keine Unterbrechungen des Wärmeübergangs auftreten können.

[0020] Es ist ebenfalls möglich und wird von der Erfindung vorgeschlagen, die Hülse an den Wänden der Aufnahme mit einer Beschichtung zu versehen, die die Wärmeabstrahlung verbessert.

[0021] Aufgrund der Verwendung der Hülse und der dadurch bewirkten Verbesserung des Wärmedurchganges wird es auch möglich, Kunststoffbehälter für pharmazeutische Produkte zu verwenden.

[0022] Insbesondere kann vorgesehen sein, dass der Boden der Aufnahme nur von einer umlaufenden Schulter gebildet wird, auf der der Behälter aufruhrt, während der Rest des Bodens eine Öffnung aufweist.

[0023] Die Hülse soll den Wärmeübergang und, sofern erforderlich, auch die Standfestigkeit des Produktbehälters verbessern. Es ist dadurch sinnvoll und liegt im Rahmen der Erfindung, dass die Hülse in ihrem unteren Bereich, in dem sie auf der Kühlplatte aufsteht, eine größere Wandstärke aufweist als in ihrem oberen Bereich. Als Wandstärke wird ein Bereich von circa 0,5 mm bis 2 mm

als Minimum vorgesehen.

[0024] Aufgrund des verbesserten Wärmeübergangs zwischen der Kühlplatte und den in den Aufnahmen der auf der Kühlplatte stehenden Hülse angeordneten Behältern wird der Einfluss einer unkontrollierten Wärmestrahlung, die nicht von den Kühlplatten stammt, in der Hülse kompensiert.

[0025] Es wird durch die Hülse ebenfalls möglich, das Temperaturniveau der Wärmezufuhr zu Gunsten der Produktsicherheit zu senken beziehungsweise bei gleichem Temperaturniveau die Trocknungszeiten zu verkürzen.

[0026] Die Erfindung schlägt in Weiterbildung vor, die Behälter schon vor dem eigentlichen Gefriertrocknungsvorgang in den Hülse anzuordnen, nämlich während des Sterilisierens, bei dem dann gleichzeitig eine Sterilisierung der Hülse erfolgt, während des Befüllens der Karpulen und beim Transport in die Kühlkammer. Die Behälter können auch nach dem Gefriertrocknen, nämlich beim Entladen und Verschließen, in den Hülse bleiben. Dabei dienen die Hülse in erster Linie der Sicherung und der Aufnahme der Behälter während des Transportes und während der Stillstandszeiten den. Beim eigentlichen Befüllen kann es auch sinnvoll sein, die Karpule aus der Hülse herauszunehmen und nach dem Befüllen wieder in die Hülse einzusetzen. Das gleiche gilt beim Setzen eines Stopfens.

[0027] Weitere Merkmale, Einzelheiten und Vorzüge der Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen und der Zusammenfassung, deren beider Wortlaut durch Bezugnahme zum Inhalt der Beschreibung gemacht wird, der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung sowie anhand der Zeichnung. Hierbei zeigen:

Figur 1 die Seitenansicht einer bei der Gefriertrocknung pharmazeutischer Produkte benutzten Karpule;

Figur 2 einen Axialschnitt durch eine für den Behälter der Figur 1 verwendeten Hülse;

Figur 3 die Seitenansicht der in der Hülse der Figur 2 angeordneten Karpule;

Figur 4 einen der Figur 2 entsprechenden Schnitt durch eine Hülse einer zweiten Ausführungsform.

[0028] Die Figur 1 zeigt eine Seitenansicht einer Karpule, die die Form einer schlanken langen Flasche aufweist. Der Querschnitt dieses Behälters ist kreisförmig. Aufgrund der großen Länge im Verhältnis zu der kleinen Grundfläche 2 ist dieser Behälter nicht sehr standsicher. An der der Grundfläche 2 gegenüberliegenden Oberseite ist über einen im Durchmesser verringerten Hals 3 eine Öffnung 4 vorhanden, auf die während des Gefriertrocknens ein Stopfen lose aufgesetzt oder aufgelegt ist.

[0029] Zur Handhabung einer solchen Karpule 1 während des Gefriertrocknens wird von der Erfindung eine Hülse 5 vorgeschlagen, die in Figur 2 im Längsschnitt dargestellt ist. Die Hülse 5 ist einstückig ausgebildet und besteht aus Metall, beispielsweise aus Edelstahl. Sie weist eine zylinderförmige Mantelfläche 6 auf, die glatt ist. An der Unterseite der Hülse 5 ist eine Standfläche 7 gebildet, die in einer Ebene liegt und nur geringe Fertigungstoleranzen aufweist. Koaxial zu der Außenseite 6 ist in der Hülse 5 eine zylindrische Aufnahme 8 ausgebildet, die von der Oberseite 9 der Hülse 5 glattflächig bis zu einem Boden durchgeht, der durch eine Schulter 10 gebildet wird. Die Schulter 10 liegt in einer Ebene senkrecht zur Längsachse der Hülse 5 und parallel zu der Standfläche 7. In der Mitte weist der Boden 10 eine Durchgangsöffnung 11 auf. Der Innendurchmesser der Aufnahme 8 ist auf den Außendurchmesser der Karpule 1 der Figur 1 abgestimmt. Er ist etwas größer als der Außendurchmesser der Karpule 1. Die Hülse 5 weist eine Wandstärke auf, die im dargestellten Beispiel etwa 20% des Gesamtdurchmessers der Hülse 5 beträgt. Die Karpule 1 der Figur 1 wird von oben in die Aufnahme 8 der Hülse 5 eingeschoben und liegt dann auf der Schulter 10 auf. Das Ergebnis ist in Figur 3 dargestellt. In dieser Weise wird die Kombination aus metallischer Hülse 5 und Karpule 1 auf eine Unterlage gesetzt, beispielsweise ein Förderband, mit dem die Einheit aus beiden Teilen bis in die Kühlkammer geschoben werden kann. Durch die Vergrößerung der Standfläche und das zusätzliche Gewicht der metallischen Hülse 5 verbessert sich die Standfestigkeit, und durch die geringeren Fertigungstoleranzen der Hülse 5 verbessert sich der Wärmeübergang zwischen der Kühlplatte und der Hülse 5. Von der Wand der Aufnahme 8 erfolgt der Wärmeübergang auf das Innere der Karpule 1. Man kann allein der Figur 2 schon entnehmen, dass bei einer doch relativ kurzen Hülse 5 die Fläche, längs der ein Wärmeübergang durch Strahlung erfolgen kann, schon deutlich vergrößert ist.

[0030] Figur 4 zeigt einen der Figur 2 entsprechenden Schnitt durch eine Hülse einer weiteren Ausführungsform. Die Hülse 15 ist im unteren Bereich praktisch genauso aufgebaut wie die Hülse 5 der Figur 2. Sie hat also eine Standfläche 7 mit den gleichen Eigenschaften wie bei der Ausführungsform der Figur 2. In diesem Bereich liegt die Außenfläche 6 des unteren Hülsenabschnitts ebenfalls auf einer zylindrischen Mantelfläche. Oberhalb des unteren Teils ergibt sich über eine schräge Schulter 12 eine Durchmesserverringerung an der Außenseite, nicht aber an der Innenseite. Daher ist die Wandstärke im oberen Bereich verringert.

[0031] Im Inneren dieser Hülse 15 ist eine Aufnahme 18 ausgebildet, die im unteren Bereich ebenfalls zylindrisch ist, und dann über einen Schulterabschnitt 13 in einen zweiten im Durchmesser etwas größeren Bereich übergeht. Insgesamt ist die Hülse 15 also deutlich länger. Sie ist für die gleiche Karpule 1 bestimmt wie die Hülse 5 der Figur 2. Setzt man die Karpule 1 in die Aufnahme 18 ein, so ist die Fläche, längs der ein Wärmeübergang

von der Hülse auf das Innere der Karpule 1 erfolgen kann, nochmals deutlich vergrößert.

[0032] Die vergrößerte Wanddicke im unteren Bereich trägt mit zur Verbesserung der Standsicherheit bei. In dem oberen Bereich reicht eine geringere Wandstärke aus, die beispielsweise im Bereich von 1 bis 2 mm liegt. Die Hülse benötigt eine ausreichende Wandstärke, um die abgestrahlte Energie über Wärmeleitung wieder zuzuführen. Die vergrößerte Wandstärke im Sockelbereich dient zur Verbesserung der Standsicherheit und zur Vergrößerung der Fläche, über die die Wärme von der Kühlplatte eingeleitet wird.

[0033] Die Verwendung derartiger Hülsen hat den Vorteil, dass die nicht standfesten Behälter, für die bislang ein Magazin verwendet werden musste, auch ohne ein solches Magazin in einen Gefriertrockner eingebracht werden können. Es können unterschiedliche Produktbehälter, z.B. Vials und Karpulen, in einen Gefriertrockner mit dem selben Beladesystem und Entladesystem eingebracht werden. Es können auch Produktbehälter mit verschiedenen Eigenschaften, insbesondere mit verschiedenen Durchmessern in einem Fördersystem transportiert werden, ohne dass eine Umrüstung erforderlich ist.

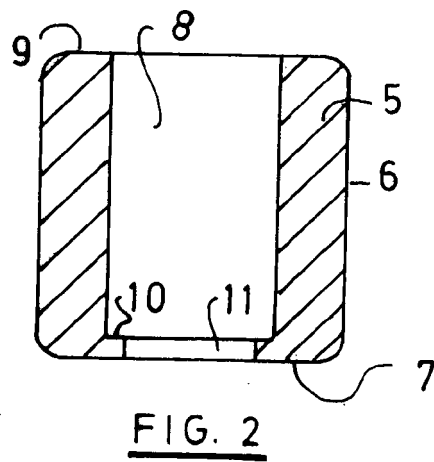
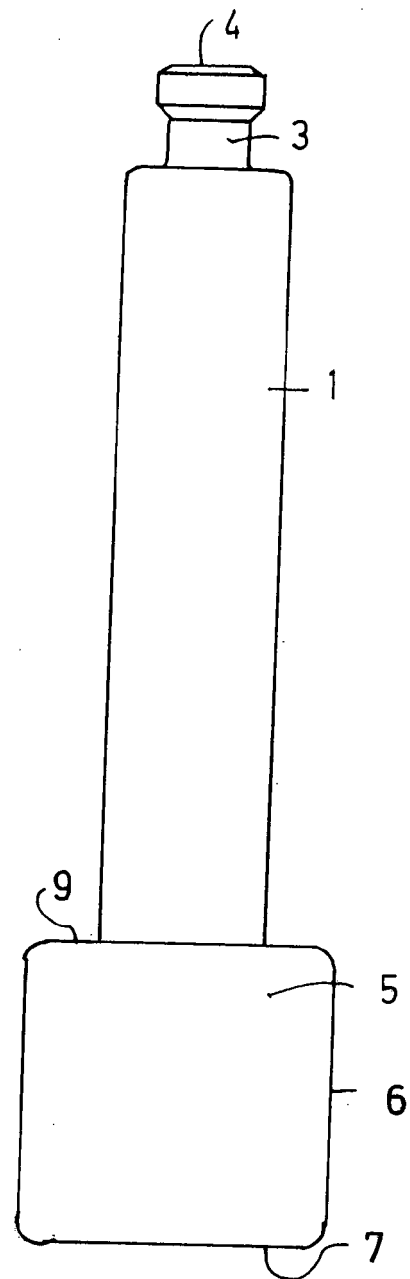
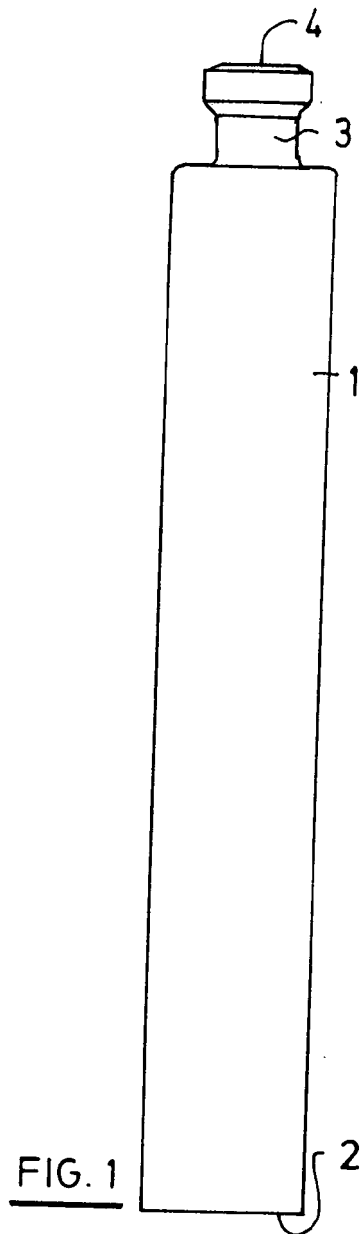
Patentansprüche

1. Halterung für Karpulen (1) oder dergleichen während der Gefriertrocknung eines in der Karpule (1) enthaltenen pharmazeutischen Produkts, mit
 - 1.1 einer Hülse (5, 15), die
 - 1.2 aus wärmeleitendem Material besteht,
 - 1.3 eine ebene Standfläche (7) und
 - 1.4 eine im wesentlichen zylindrische Aufnahme (8, 18) zum Einsetzen einer Karpule (1) aufweist, wobei
 - 1.5 die Aufnahme (8, 18) derart ausgebildet ist, dass die Karpule (1) ringsum von der Hülse (5, 15) umgeben ist.
2. Halterung nach Anspruch 1, mit mindestens einem durchgehenden Loch (11) im Boden der Aufnahme.
3. Halterung nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Hülse (5, 15) aus einem pharmagerechten Material besteht.
4. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Hülse (5, 15) eine pharmagerechte Beschichtung aufweist.
5. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Hülse (5, 15) einstückig ausgebildet ist.
6. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche

che, bei der die Hülse (5, 15) an der Innenseite der Wand der Aufnahme (8, 18) eine die Wärmeabstrahlung verbessernde Beschichtung aufweist.

7. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Boden der Aufnahme (8, 18) derart ausgebildet ist, dass eine darin eingesetzte Karpule (1) ringsum auf einer Schulter (10) aufliegt. 5
8. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Wandstärke der Hülse (5, 15) mindestens circa 1 bis 2 mm beträgt. 10
9. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Wandstärke der Hülse (5, 15) in ihrem unteren Bereich größer ist und nach oben hin abnimmt. 15
10. Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die obere Begrenzung der Hülse (5, 15) angenähert dem Flüssigkeitsspiegel in der in der Hülse (5, 15) aufgenommenen Karpule (1) entspricht. 20
11. Verwendung einer Halterung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Aufnahme einer Karpule (1) während der Gefriertrocknung. 25
12. Verwendung nach Anspruch 11, zur Aufnahme der Karpule (1) während des gesamten Produktionsprozesses eines pharmazeutischen Produkts, wobei die Karpule (1) während des gesamten Produktionsprozesses in der Hülse (5, 15) bleibt, gegebenenfalls mit Ausnahme während des Befüllens und/oder Aufsetzens eines Stopfens, wozu sie aus der Hülse (5,15) entnommen wird.. 30
35
13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, zur Aufnahme von nicht standfesten Behältern vor und während der Gefriertrocknung und zu ihrer Beförderung in einem Fördersystem für lose Vials. 40
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, zur Aufnahme von Karpulen (1) unterschiedlicher Eigenschaften und Größen mithilfe von Hülsen (5, 15) unterschiedlicher Größen und/oder Durchmesser. 45
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 14 zur Verbesserung der Transportfähigkeit von Karpulen (1). 50

55



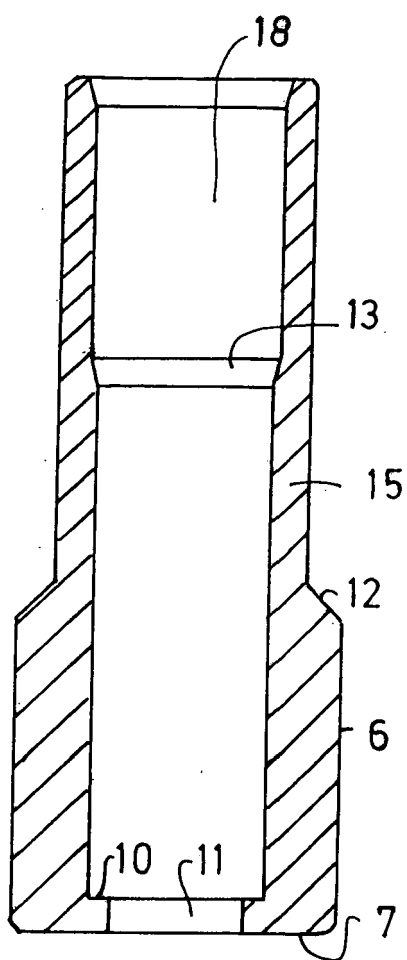


FIG. 4

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- DE 2637572 A1 [0008]