

①⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

②① Anmeldenummer: **88113125.4**

⑤① Int. Cl.⁴: **A61J 1/00 , A61M 5/14**

②② Anmeldetag: **12.08.88**

③③ Priorität: **19.08.87 DE 3727626**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.02.89 Patentblatt 89/08

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑦② Erfinder: **Schwabe, Karl-Detlev, Dr.**
Mailänder Strasse 16/163
D-6000 Frankfurt am Main(DE)

⑤④ **Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen sowie beschichtete Injektions- und Infusionsflaschenstopfen.**

⑤⑦ Es wird die Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zu Isolationsbeschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen beschrieben.

EP 0 303 984 A2

Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen sowie beschichtete Injektions- und Infusionsflaschenstopfen

Zum Verschluß von Injektionsflaschen und Infusionsflaschen mit β -Laktam Antibiotikatrockensubstanzen, wie Cefotaxim, Cefodizim, Cefpirom oder auch 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5,6,7,8-tetrahydrochinolinium hydroxid, inneres Salz, 7²-(Z)-(0-methyloxim) (auch als HOE 111 bezeichnet), deren physiologisch verträgliche Salze, gegebenenfalls im Gemisch mit pHregulierenden Substanzen, werden Stopfen benötigt, die dem Produkt gegenüber inert sind und es vor schädigenden Umwelteinflüssen schützen, insbesondere muß eine ausreichende Sperrwirkung gegen mikrobielle und partikuläre Kontamination sowie Wasser und Wasserdampf gegeben sein.

Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen bestehen normalerweise im wesentlichen aus Gummi. Sie besitzen zwar gute Durchstech- und Wiederverschließseigenschaften, verursachen aber mangelhafte Klarlöslichkeit der Wirksubstanzen, ein nicht tolerierbarer Nachteil für Injektionslösungen und Infusionslösungen.

Um diesen Nachteil zu vermeiden, werden gegenwärtig Injektions- und Infusionsflaschenstopfen, deren Zapfen fluorpolymerbeschichtet sind, verwendet (vgl. Deutsche Offenlegungsschrift 3 346 351 entspr. Derwent-Ref. 85-172 215/29). Fluorpolymerbeschichtete Stopfen haben jedoch durch ihren steifen beschichteten Zapfen den Nachteil, daß sie im Vergleich zu unbeschichteten Stopfen die Flaschen weniger dicht verschließen und so insbesondere das Risiko des Eindringens von Feuchte besteht. Auch die Durchstech- und Wiederverschließseigenschaften werden durch die Fluorpolymerebeschichtung negativ beeinflusst.

Fluorpolymerfolie ist teuer und Fluorpolymer-beschichtete Stopfen sind wesentlich teurer als unbeschichtete Stopfen und besitzen ebenfalls schwerwiegende Nachteile.

Bisher wurde noch kein geeignetes Material für Injektionsflaschenstopfen und Infusionsflaschenstopfen für sterile Cephalosporinderivate wie z.B. Cefotaxim, Cefodizim, Cefpirom und HOE 111 und deren physiologisch verträgliche Salze, gegebenenfalls im Gemisch mit pH-regulierenden Verbindungen, beschrieben, das als solches, d.h. unbeschichtet verwendet werden kann ohne daß es zu Trüblösungen, Fragmentation und schädigenden Umwelteinflüssen wegen mangelnder Sperrwirkung kommt.

Es wurde überraschend gefunden, daß Stopfen, die Beschichtungen aus Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen haben, wie z.B. Zellglas, Polyamid, Polyester, Polyurethan oder Acetylcellulose bei Cephalosporinderivatsubstanzen keine Trüblöslichkeit hervorrufen und eine ausreichende Sperrwirkung besitzen. Solche Kunststoffe sollten aufgrund der polaren Gruppen als Beschichtungsmaterial weniger geeignet sein als das z.Zt. verwendete als inert geltende Fluorpolymer.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Beschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen, insbesondere für β -Laktam-Antibiotika sowie mit Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen beschichtete Injektions- und Infusionsflaschenstopfen, insbesondere für β -Laktam-Antibiotika.

Als Kunststoffe kommen insbesondere Zellglas (z.B. ®Cellophan), Zelluloseacetat, Polyamid (z.B. ®Plasteril), Polyester und Polyurethan in Betracht. Besonders bevorzugt sind Zellglas, Polyamid und Polyester.

Als β -Laktam-Derivate kommen in erster Linie Cephalosporine in Betracht, insbesondere Cefotaxim, Cefodizim, Cefpirom und HOE 111, und deren physiologisch verträgliche Salze, gegebenenfalls im Gemisch mit pH-regulierenden Verbindungen.

Als pH-regulierende Substanzen kommen z.B. Natriumkarbonat, Trinatriumphosphat und basische Aminosäuren in Frage.

Die Stopfen sind entweder ganz mit dem Kunststoff beschichtet oder es ist nur der Zapfen beschichtet. Die Beschichtung oder Isolierung erfolgt z.B. durch Aufbringen einer Folie aus Kunststoff mit polaren Molekülgruppen, vorzugsweise nur auf den Zapfen. Das Aufbringen des Beschichtungsmaterials kann aber auch durch Sprühcoating erfolgen.

Die Dicke der Beschichtung kann variieren. Es muß lediglich eine ausreichende Sperrwirkung und eine ausreichende mechanische Stabilität gewährleistet sein.

Durch Beschichtungen von Stopfen oder Stopfenzapfen mit weichen Folien aus Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen können gut abdichtende, leicht zu durchstechende und nach Entfernung der Nadel oder des Überleitungselements wieder schließende Stopfen hergestellt werden, die in β -Laktam Antibiotikatrockensubstanzen keine Trüblöslichkeit verursachen.

Da Folien aus den genannten Materialien preisgünstiger sind, sind Stopfen mit Isolationsbeschichtungen aus Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen preisgünstiger herstellbar als solche mit Fluorpolymerbeschichtung.

Die Sperrwirkung durch die erfindungsgemäß ganz oder teilweise beschichteten Stopfen ist sehr gut.

Gibt man mit solchen Stopfen verschlossene Flaschen z.B. in Wasser, so ist keine Gewichtszunahme festzustellen. Das Risiko, daß die Zubördelung nicht ausreichend dicht ist, ist äußerst gering, denn das Beschichtungsmaterial besitzt im Vergleich zu Fluorpolymer eine gewisse Elastizität.

Stopfen, die ganz oder teilweise mit Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen beschichtet sind, halten
 5 einer Sterilisation z.B. durch Begasen mit Formaldehyd aber auch einer Sterilisation im Autoklaven, die bevorzugt ist, stand.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, daß eine Beschichtung oder Isolierung der Stopfen mit Folien aus den genannten Kunststoffen die für Arzneistoffe vorgeschriebene Klarlöslichkeit auch unter verschiedenen Arten der Belastung gewährleisten, während bei Verwendung nicht isolierter Stopfen bereits mit dem Auge
 10 eine Trüblöslichkeit wahrnehmbar ist.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel I

Cefodizim-di-Na-Salz mit verschiedenen Stopfen für Injektionsflaschen:					
Belastung	Unbeschichtete Injektionsflaschenstopfen	Injektionsflaschenstopfen mit Polyamidfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Zellglasfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Polyesterfolie isoliert	
7 Tage rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei Raumtemperatur nach 1 h rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei +40 °C nach 1 h rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich

Beispiel II

Cefotaxim-Na-Salz mit verschiedenen Stopfen für Injektionsflaschen:				
Belastung	Unbeschichtete Injektionsflaschenstopfen	Injektionsflaschenstopfen mit Polyamidfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Zellglasfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Polyesterfolie isoliert
7 Tage rollen	trüblich	klarlich	klarlich	klarlich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei Raumtemperatur nach 1 h rollen	trüblich	klarlich	klarlich	klarlich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei + 40° C nach 1 h rollen	trüblich	klarlich	klarlich	klarlich

Beispiel III

Cefpiromsulfat - Natriumkarbonatgemisch mit verschiedenen Stopfen für Injektionsflaschen:					
Belastung	Unbeschichtete Injektionsflaschenstopfen	Injektionsflaschenstopfen mit Polyamidfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Zellglasfolie isoliert	Injektionsflaschenstopfen mit Polyesterfolie isoliert	
7 Tage rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei Raumtemperatur nach 1 h rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich
7 Tage Lagerung kopfstehend bei + 40 °C nach 1 h rollen	trüblöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich	klarlöslich

Ansprüche

5

1. Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen.

2. Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Injektions- und Infusionsflaschenstopfen für β -Laktam-Antibiotika.

10

3. Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Injektions- und Infusionsflaschenstopfen für Cephalosporinderivate.

4. Verwendung von Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen zur Isolationsbeschichtung von Injektions- und Infusionsflaschenstopfen für Cefotaxim, Cefodizim, Cefpirom, und HOE 111 und deren physiologisch verträgliche Salze, gegebenenfalls im Gemisch mit pH-regulierenden Verbindungen.

15

5. Verwendung von Zellglas, Zelluloseacetat, Polyamid, Polyester oder Polyurethan als Material zur Isolationsbeschichtung von Injektions- und Infusionsflaschenstopfen.

6. Verwendung von Zellglas, Zelluloseacetat, Polyamid, Polyester oder Polyurethan als Material für Isolationsbeschichtung von Injektions- und Infusionsflaschenstopfen von Cephalosporinderivaten.

20

7. Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen beschichtet sind.

8. Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit Zellglas, Zelluloseacetat, Polyamid, Polyester oder Polyurethan beschichtet sind.

9. Verfahren zur Isolationsbeschichtung von Stopfen für Injektions- und Infusionsflaschen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Stopfen oder deren Zapfen mit Kunststoffen mit polaren Molekülgruppen beschichtet.

25

30

35

40

45

50

55