



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2008 030 267 B3** 2010.01.28

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2008 030 267.8**

(22) Anmeldetag: **19.06.2008**

(43) Offenlegungstag: –

(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **28.01.2010**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 5/00** (2006.01)
A61M 5/24 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

**Arzneimittel GmbH Apotheker Vetter & Co.
Ravensburg, 88212 Ravensburg, DE**

(72) Erfinder:

**Böttger, Frank, Dr., 88214 Ravensburg, DE; Böbst,
Benjamin, 88441 Mittelbiberach, DE**

(74) Vertreter:

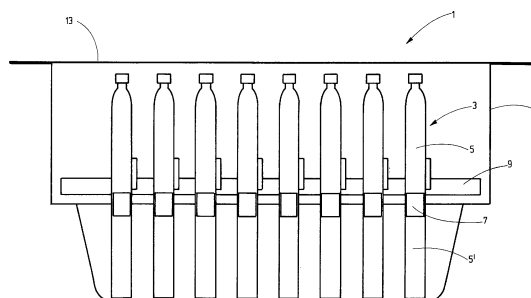
**Gleiss Große Schrell & Partner Patentanwälte
Rechtsanwälte, 70469 Stuttgart**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 100 28 823 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Befüllen von Doppelkammersystemen in vorsterilisierbaren Trägersystemen und vorsterilisierbares Trägersystem**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zum Befüllen von Doppelkammersystemen (3) in vorsterilisierbaren Trägersystemen (1) vorgeschlagen, das die folgenden Schritte umfasst: Bereitstellen von mindestens einem gewaschenen, silikonisierten und sterilisierten Doppelkammersystem (3) mit je einem die beiden Kammern (5, 5') voneinander trennenden Trennelement in einem Magazin (9), das das mindestens eine Doppelkammersystem (3) aufnimmt, wobei das Magazin (9) in einem mit einem Verschlusselement (13) versiegelten Behälter (11) angeordnet ist; Einschleusen des Behälters (11) in einen Reinraum; Öffnen des Behälters (11) und Befüllen einer ersten Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3); Verschließen der ersten Kammer (5); Befüllen einer zweiten Kammer (5') des mindestens einen Doppelkammersystems (3); Verschließen der zweiten Kammer (5'); Ausschleusen aus dem Reinraum.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Befüllen von Doppelkammersystemen in vorsterilisierbaren Trägersystemen sowie ein vorsterilisierbares Trägersystem.

[0002] Vorsterilisierbare Trägersysteme und Verfahren zu ihrer Befüllung sind bekannt. Ein bekanntes Trägersystem umfasst üblicherweise gewaschene, silikonisierte und sterilisierte Spritzen, die nach dem Wasch- und Silikonisierungsschritt in einem Magazin platziert werden. Das Magazin – auch Nest genannt – wird anschließend in einen Behälter eingebracht, der dann mit einem Verschlusselement, vorzugsweise einer gasdurchlässigen Membranfolie, versiegelt und über geeignete Sterilisationsverfahren sterilisiert wird. Hierbei kommt häufig eine Ethylenoxid-Begasung zur Anwendung. Dadurch, dass das Verschlusselement gasdurchlässig ausgebildet ist, kann das Sterilisationsgas in das Innere des Behälters eindringen und auch den Inhalt des Behälters, also die gewaschenen und silikonisierten Spritzen sowie das diese umfassende Magazin sterilisieren. Der Behälter muss nach dem Sterilisierungsschritt nicht wieder geöffnet werden und kann unmittelbar in der vorliegenden Form an einen Kunden ausgeliefert beziehungsweise einer Abfülllinie zugeführt werden. Das gasdurchlässige Verschlusselement besitzt nämlich eine Filterwirkung dergestalt, dass es zwar durchlässig für ein Sterilisationsgas ist, den Behälter aber dicht und steril gegenüber Keimen, Viren und Bakterien, abschließt. Solange der Behälter verschlossen bleibt, ist demnach die Sterilität seines Inhalts gewährleistet. Beim Kunden, der typischerweise eine Abfüllanlage zum Befüllen der Spritzen oder sonstigen von dem Behälter umfassten Hohlkörper mit pharmazeutischem Inhalt betreibt, wird der Behälter geöffnet, die Hohlkörper werden befüllt und verschlossen, woraufhin auch der Behälter wieder verschlossen und zum Endkunden transportiert werden kann. Selbstverständlich können die gefüllten und verschlossenen Hohlkörper auch aus dem Behälter entnommen und in anderen Packungseinheiten an den Endkunden weitergereicht werden. Wesentlich bei den genannten vorsterilisierten Trägersystemen und den Verfahren zu ihrer Befüllung ist, dass eine standardisierte Verpackungsform eingesetzt wird, die im Zusammenhang mit genormten Abfülllinien verwendbar ist. Die zu befüllenden Hohlkörper brauchen daher vor dem Abfüllen nicht aus dem Behälter entnommen zu werden, wodurch ein aufwändiger Arbeitsschritt entfällt. Weiterhin ist vorteilhaft, dass die Hohlkörper gemeinsam in bereits abgepackter Form sterilisiert werden können, wonach sofort ein Versand oder eine Weiterverarbeitung erfolgen kann, ohne dass aufwändige Zwischenschritte wie eine Neuverpackung in eine vorsterilisierte weitere Packungseinheit oder ein Umpacken nötig ist. Auf Seiten eines produzierenden pharmazeutischen Unter-

nehmens, das die Abfüllung vornimmt, kann ein Reinraum beziehungsweise Arbeitsschritt zur Vorbereitung der Hohlkörper entfallen, da diese befüllfertig angeliefert werden.

[0003] Die Fertigung und/oder Vorbereitung der Hohlkörper kann auch als in-line-Prozess mit der Abfüllung erfolgen, wenn ein Heißlufttunnel zwischen der Sterilisationseinrichtung und dem Reinraum, in dem die Abfüllung stattfindet, vorgesehen ist.

[0004] Die bekannten vorsterilisierbaren Trägersysteme und die Verfahren zu ihrer Befüllung sind allerdings lediglich für Einkammersysteme, also Einkammerspritzen, Einkammerkarpulen oder Phiolen ausgelegt. Um Doppelkammersysteme wie Doppelkammerspritzen oder -karpulen zu befüllen, sind also nach wie vor aufwändigere Verfahren und Trägereinrichtungen notwendig.

[0005] Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren zum Befüllen von mindestens einem Doppelkammersystem in einem vorsterilisierbaren Trägersystem zu schaffen.

[0006] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1.

[0007] Dieses zeichnet sich durch die folgenden Schritte aus: Es wird mindestens ein gewaschenes, silikonisiertes und sterilisiertes Doppelkammersystem mit jeweils einem die beiden Kammern voneinander trennenden Trennelement in einem Magazin, welches das mindestens eine Doppelkammersystem, vorzugsweise eine Anzahl derartiger Systeme aufnimmt, bereitgestellt, wobei das Magazin in einem mit einem Verschlusselement versiegelten Behälter angeordnet ist. Der versiegelte Behälter wird in einen Reinraum eingeschleust. Dort wird er geöffnet, und es wird eine erste Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems befüllt. Diese erste Kammer wird verschlossen, und eine zweite Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems wird befüllt. Es wird auch die zweite Kammer verschlossen, und das mindestens eine gefüllte Doppelkammersystem wird aus dem Reinraum ausgeschleust. Durch die Verwendung von standardisierten vorsterilisierbaren Trägersystemen wird ein produzierendes pharmazeutisches Unternehmen von der aufwändigen Vorbereitung der Hohlkörper entlastet, und der Einsatz genormter Abfülllinien wird möglich.

[0008] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird auch gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 2.

[0009] Dieses ist durch die folgenden Schritte gekennzeichnet: Es wird mindestens ein gewaschenes, silikonisiertes und sterilisiertes Doppelkammersys-

tem bereitgestellt, das ein die beiden Kammern voneinander trennendes Trennelement aufweist. Ein Magazin nimmt das mindestens eine Doppelkammersystem, vorzugsweise eine Anzahl derartiger Systeme auf, wobei das Magazin in einem Behälter angeordnet ist, der mit einem Verschlusselement versiegelt ist. Der Behälter wird in einen Reinraum eingeschleust. Er wird geöffnet, und die erste Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems wird befüllt. Der Behälter wird mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement verschlossen. Es folgt ein Verfahrensschritt, in dem das in der ersten Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems enthaltene Material gefriergetrocknet wird. Hierbei sublimiert der Lösungsmitteldampf durch das gasdurchlässige Verschlusselement des Behälters hindurch. Nach der Gefriertrocknung wird der Behälter geöffnet, und die erste Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems wird verschlossen. Es wird eine zweite Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems befüllt und verschlossen. Das mindestens eine befüllte Doppelkammersystem wird aus dem Reinraum ausgeschleust.

[0010] Es wird auch ein Verfahren bevorzugt, das sich dadurch auszeichnet, dass das Magazin, welches das mindestens eine Doppelkammersystem aufnimmt, Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht. Hierdurch ist das Magazin sehr leicht und damit auch leicht zu handhaben. Es kann weiterhin als Produkt zur einmaligen Verwendung ausgebildet sein, so dass es im Anschluss an seine Verwendung entsorgbar ist. Es entfallen somit die in bekannten Trägersystemen üblichen schweren Metallmagazine, die zum Einen schwer zu handhaben und zum Anderen aufwändig zu autoklavieren sind, um sie steril zu halten. Bei den erfindungsgemäßen Trägersystemen wird dagegen mit jeder neuen Lieferung ein neues Kunststoffmagazin mitgeliefert, das genau einem Doppelkammersystem oder insbesondere einer Charge von Doppelkammersystemen zugeordnet ist und nach seiner Verwendung entsorgt wird. Neben dem Wegfall aufwändiger Arbeitsschritte führt dies insbesondere dazu, dass eine hinsichtlich ihrer Sterilität gut reproduzierbare Handhabung von Doppelkammersystemen möglich ist.

[0011] Es wird auch ein Verfahren bevorzugt, bei dem der Behälter Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht. Auch hier ist vorzugsweise angesprochen, dass der Behälter einmalig verwendet und nach seiner Verwendung entsorgt wird. Jeder Charge von Doppelkammersystemen ist ein Behälter eindeutig zugeordnet, so dass auch hier die Sterilität der Chargen mit sehr guter Reproduzierbarkeit gewährleistet ist.

[0012] Auch wird ein Verfahren bevorzugt, dass sich dadurch auszeichnet, dass das Verschlusselement für den Behälter gasdurchlässig ist. Dies spricht ei-

nerseits das Verschlusselement an, mit dem der Behälter in der Abfüllstation angeliefert wird. Dieses Verschlusselement ist vorzugsweise gasdurchlässig, so dass der Behälter in bereits verschlossenem Zustand beim Hersteller vorsterilisiert werden kann. Das Verschlusselement soll nämlich durchlässig ausgebildet sein für Sterilisationsgase, allerdings keine Keime, Viren oder Bakterien durchlassen. Zum Anderen ist das Verschlusselement angesprochen, mit dem der Behälter verschlossen wird, bevor möglicherweise ein Gefriertrockenschritt durchgeführt wird. Dieses Verschlusselement ist vorzugsweise gasdurchlässig, damit der beim Gefriertrocknen freigesetzte Lösungsmitteldampf durch das Verschlusselement hindurch sublimieren und so den vom Behälter umschlossenen Raum verlassen kann. Bevorzugt wird, dass beide Verschlusselemente als gasdurchlässige Membranfolien ausgebildet sind.

[0013] Bevorzugt wird auch ein Verfahren, bei dem der Behälter nach dem Befüllen der ersten Kammer des mindestens einen Doppelkammersystems und dem Verschließen mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement, zunächst aus dem Reinraum ausgeschleust und in eine außerhalb des Reinraums angeordnete Vorrichtung zum Gefriertrocknen eingebracht wird. Dort findet die Gefriertrocknung statt, nach deren Ende der Behälter aus der Vorrichtung entnommen und wiederum in einen Reinraum eingeschleust wird. Wird das Verfahren um diesen Schritt erweitert, ist es möglich, die aseptische Abfüllung des pharmazeutischen Inhalts vollständig von der Gefriertrocknung zu trennen, wobei diese nicht mehr aseptisch erfolgen muss. Dies wird möglich, weil der Behälter mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement versehen ist, das zwar den sublimierten Lösungsmitteldampf während des Gefriertrockenprozesses vom Inneren des Behälters nach Außen durchlässt, aber Keime, Viren und Bakterien davon abhält, in den Behälter einzudringen. Das Innere des Behälters bleibt also aseptisch, auch wenn die Umgebung in dem Gefriertrockner nicht steril ist. Auf diese Weise können aufwändige Reinigungs- und Desinfizierungsschritte für den Gefriertrockner entfallen, und dieser braucht auch nicht innerhalb des Reinraums angeordnet zu sein.

[0014] In diesem Zusammenhang wird auch ein Verfahren bevorzugt, das sich dadurch auszeichnet, dass die Vorrichtung zum Gefriertrocknen selbst nicht steril und/oder aseptisch ist. Wie gesagt wird dies möglich durch das Verschließen des Behälters mit einem gaspermeablen aber für Viren, Bakterien und Keime nicht durchlässigen Verschlusselement.

[0015] Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen bezüglich der beanspruchten Verfahren ergeben sich aus den Unteransprüchen.

[0016] Aufgabe der Erfindung ist es außerdem, ein

vorsterilisierbares Trägersystem für mindestens ein Doppelkammersystem bereitzustellen.

[0017] Diese Aufgabe wird gelöst durch ein vorsterilisierbares Trägersystem mit den Merkmalen des Anspruchs 12. Es umfasst mindestens ein gewaschenes, silikonisiertes und sterilisiertes Doppelkammersystem, welches ein Trennelement aufweist, das die beiden Kammern voneinander abtrennt. Weiterhin umfasst das vorsterilisierbare Trägersystem ein Magazin, das zur Aufnahme des mindestens einen Doppelkammersystems dient. Es umfasst auch einen Behälter. Das Magazin, welches das mindestens eine Doppelkammersystem aufnimmt, ist in dem Behälter anordenbar, wobei dieser mit einem Verschlusselement versiegelt werden kann. Es entsteht so ein geschlossener Behälter, in dem ein Magazin angeordnet ist, welches mindestens ein gewaschenes, silikonisiertes und sterilisiertes Doppelkammersystem umfasst. Besonders bevorzugt wird, wenn der gesamte Behälter in seinem Inneren sterilisiert ist. Durch die Versiegelung können solche mit Doppelkammersystemen bestückte vorsterilisierbare Trägersysteme auf Vorrat produziert und gelagert werden, wobei der Inhalt steril bleibt.

[0018] Es wird auch ein vorsterilisierbares Trägersystem bevorzugt, wobei das Magazin Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht. In diesem Fall ist das Magazin besonders leicht und außerdem nach der Verwendung des vorsterilisierbaren Trägersystems entsorgbar, so dass aufwändige Reinigungs- oder Autoklavierschritte entfallen. Außerdem ist jede Charge von Doppelkammersystemen genau einem Magazin zugeordnet, so dass eine hinsichtlich der Sterilität sehr gut reproduzierbare Handhabung möglich ist.

[0019] Es wird auch ein vorsterilisierbares Trägersystem bevorzugt, welches sich dadurch auszeichnet, dass der Behälter Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht. Auch in diesem Fall ist der Behälter zur einmaligen Verwendung vorgesehen, so dass jede Charge von Doppelkammersystemen genau einem Behälter zugeordnet ist. Auch dies erhöht die Reproduzierbarkeit der Handhabung im Hinblick auf ihre Sterilität.

[0020] Weiterhin wird ein vorsterilisierbares Trägersystem bevorzugt, bei dem das Verschlusselement für den Behälter gasdurchlässig ist. In diesem Fall kann der bereits mit dem Magazin und dem mindestens einen Doppelkammersystem bestückte Behälter beim Hersteller verschlossen und anschließend sterilisiert werden, indem das zur Sterilisation bestimmte Gas durch das gasdurchlässige Verschlusselement in das Innere des Behälters eindringt. Nach der Sterilisation ist es nicht mehr nötig, den Behälter zu öffnen, und er kann sofort weiter transportiert werden, beispielsweise zu einer Abfülllinie. Dadurch, dass der

Behälter schon während der Sterilisation endgültig geschlossen ist, kann nicht durch ein nachfolgendes Öffnen oder Verschließen keimhaltiges Material von Außen in das Innere des Behälters eindringen. Dabei spricht das Wort gasdurchlässig an, dass das Verschlusselement zwar Gase und Dämpfe durchlässt, aber Keime, Viren oder Bakterien daran hindert, in das Innere des Behälters einzudringen.

[0021] Die Erfindung wird im Folgenden anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

[0022] [Fig. 1](#) eine schematische Ansicht eines vorsterilisierbaren Trägersystems;

[0023] [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung des Schritts der Befüllung einer ersten Kammer der Doppelkammersysteme in einem erfindungsgemäßen Verfahren;

[0024] [Fig. 3](#) eine schematische Ansicht des Verschließens der ersten Kammer der Doppelkammersysteme in dem Verfahren;

[0025] [Fig. 4](#) eine schematische Darstellung des Befüllens einer zweiten Kammer der Doppelkammersysteme in dem Verfahren; und

[0026] [Fig. 5](#) das Verschließen der zweiten Kammer der Doppelkammersysteme in dem Verfahren.

[0027] [Fig. 1](#) zeigt schematisch ein Ausführungsbeispiel eines vorsterilisierbaren Trägersystems. Das vorsterilisierbare Trägersystem **1** umfasst mindestens ein gewaschenes, silikonisiertes und sterilisiertes Doppelkammersystem **3** mit zwei Kammern **5**, **5'**, die durch ein Trennelement **7** voneinander separiert sind. Die Doppelkammersysteme **3** werden von einem Magazin **9** aufgenommen, das seinerseits in einem Behälter **11** angeordnet sein kann. Dieser ist mit einem Verschlusselement **13** versiegelt.

[0028] Der Behälter **11** kann Kunststoff umfassen, vorzugsweise besteht er aus Kunststoff. Auch das Magazin **9** kann Kunststoff umfassen und besteht vorzugsweise aus Kunststoff. Beide Elemente sind auf diese Weise zur einmaligen Verwendung bestimmbar, so dass jede Charge von Doppelkammersystemen **3** jeweils ein Magazin **9** und ein Behälter **11** zugeordnet ist.

[0029] Das Verschlusselement **13** für den Behälter **11** ist vorzugsweise gasdurchlässig ausgebildet, so dass der vollständig bestückte und versiegelte Behälter **11** in geschlossenem Zustand sterilisiert werden kann, indem er in eine Atmosphäre eingebracht wird, die ein zur Sterilisation bestimmtes Gas oder einen zur Sterilisation bestimmten Dampf umfasst. Das Gas oder der Dampf können durch das Verschlusselement **13** in das Innere des Behälters **11** eindringen,

und so insbesondere auch den Innenraum des Behälters **11** sowie die darin enthaltenen Doppelkammersysteme **3** und das Magazin **9** sterilisieren.

[0030] Die verschiedenen Verfahren werden nun anhand der [Fig. 2](#) bis [Fig. 5](#) näher erläutert.

[0031] Zunächst wird das vorsterilisierbare Trägersystem **1** bereitgestellt, und in einen Reinraum eingeschleust. Sodann wird das Verschlusselement **13** entfernt, so dass die Doppelkammersysteme **3** zugänglich sind.

[0032] [Fig. 2](#) zeigt den Schritt des Befüllens einer ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3**. Gleiche und funktionsgleiche Elemente sind mit gleichen Bezugszeichen versehen, so dass insofern auf die vorangegangene Beschreibung verwiesen wird. Es ist eine Abgabevorrichtung **15** vorgesehen, durch die eine erste Lösung L1 eines Wirk- und/oder Hilfsstoffs in eine erste Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** einbringbar ist.

[0033] Nach dem Befüllen der ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** kann die erste Kammer verschlossen werden, wie es in [Fig. 3](#) gezeigt ist. Gleiche und funktionsgleiche Elemente sind mit gleichen Bezugszeichen versehen, so dass insofern auf die vorangegangene Beschreibung verwiesen wird. Es ist eine erste Verschlussvorrichtung **17** vorgesehen, mit der die erste Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** mit jeweils einem Verschluss **19** verschließbar ist. Der Verschluss **19** kann eine Bördelkappe, ein Originalitätsverschluss, ein Verschluss mit aufsetzbarer Nadel oder ein Verschluss mit aufgesetzter Nadel sein. Grundsätzlich sind auch andere Arten von Verschlüssen verwendbar, wesentlich ist nur, dass die erste Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** durch einen Verschluss **19** dicht verschlossen wird.

[0034] Anstelle die erste Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** direkt nach dem Befüllen zu verschließen, ist es auch möglich, einen Gefriertrocknungsschritt für den in der Lösung L1 befindlichen Wirk- und/oder Hilfsstoff zwischenzuschalten. Hierfür wird der Behälter **11** nach dem Befüllen der ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement, vorzugsweise einer gasdurchlässigen Membranfolie verschlossen. Der auf diese Weise versiegelte Behälter **11** kann in eine Vorrichtung zum Gefriertrocknen eingebracht werden, wo dass in der ersten Kammer **5** enthaltene Lösungsmittel durch das gasdurchlässige Verschlusselement hindurch sublimiert, so dass der in den Doppelkammersystemen **3** vorliegende Wirk- und/oder Hilfsstoff gefriergetrocknet wird. Da der Behälter **11** durch das gasdurchlässige Verschlusselement **13** hygienisch versiegelt ist, ist es möglich, die Vorrichtung zur Gefriertrocknung außerhalb des

Reinraums vorzusehen. Der Behälter **11** kann also aus dem Reinraum ausgeschleust und in eine externe Gefriertrockenvorrichtung eingebracht werden. Diese muss selbst nicht steril und/oder aseptisch sein, da keine Keime, Viren oder Bakterien durch das Verschlusselement **13** in das Innere des Behälters **11** gelangen können. So bleiben insbesondere die Doppelkammersysteme **3** steril beziehungsweise aseptisch, auch wenn die Gefriertrocknung in einer nicht-sterilen und/oder aseptischen Umgebung vorgenommen wird. Nach dem Gefriertrocknen kann der Behälter **11** wieder in einen Reinraum eingeschleust werden, in dem die weiteren Verfahrensschritte stattfinden.

[0035] Selbstverständlich ist es auch möglich, die Vorrichtung zum Gefriertrocknen in dem Reinraum selbst anzuordnen, so dass ein Ausschleusen und erneutes Einschleusen des Behälters **1** entfällt. Es ist offensichtlich, dass hierbei auch die Vorrichtung zum Gefriertrocknen selbst steril und/oder aseptisch sein muss.

[0036] Während des Gefriertrocknens sind die Doppelkammersysteme **3** in dem Behälter **11** eingebettet und vor Störstrahlung oder anderen Störeinflüssen sicher geschützt.

[0037] Ist ein solcher Gefriertrockenschritt zwischen dem Befüllen der ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** und dem Verschließen dieser ersten Kammer zwischengeschaltet, so ist es offensichtlich, dass der Behälter **11** – gegebenenfalls nach dem Wiedereinschleusen in einen Reinraum – erneut geöffnet werden muss, damit die Doppelkammersysteme **3** zugänglich sind. Nach dem Verschließen der ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme wird eine zweite Kammer **5'** befüllt. Dies ist auf besonders einfache Weise möglich, wenn das Magazin **9** gewendet wird. Es ist in diesem Fall vorgesehen, dass das Magazin **9** die Doppelkammersysteme **3** derart umfasst, dass diese unabhängig von der Orientierung des Magazins **9** sicher in diesem gehalten werden. So ist gewährleistet, dass die Doppelkammersysteme **3** auch beim Wenden des Magazins **9** nicht aus diesem herausrutschen. Nach dem Wenden des Magazins **9** wird dieses vorzugsweise wieder in den Behälter **11** eingebracht, wobei nun durch die Öffnung des Behälters **11** eine zweite Kammer **5'** der Doppelkammersysteme **3** zugänglich ist.

[0038] [Fig. 4](#) zeigt schematisch das Befüllen der zweiten Kammer **5'** des mindestens einen Doppelkammersystems **3**. Gleiche und funktionsgleiche Elemente sind mit gleichen Bezugszeichen versehen, so dass insofern auf die vorangegangene Beschreibung verwiesen werden kann. Auch hier ist wieder eine Abgabevorrichtung **15** vorgesehen, durch die ein zweites Medium **12** in die zweite Kammer **5'** der Doppelkammersysteme **3** einbringbar ist. Bei dem zweiten

Medium L2 kann es sich um die Lösung eines weiteren Wirk- und/oder Hilfsstoffes handeln, es kann sich aber auch um ein – vorzugsweise reines – Lösungsmittel oder um ein Lösungsmittelgemisch handeln.

[0039] Nach dem Befüllen der zweiten Kammer **5'** der Doppelkammersysteme **3** kann auch diese verschlossen werden.

[0040] **Fig. 5** zeigt schematisch den Schritt des Verschließens der zweiten Kammer **5'** der Doppelkammersysteme **3**. Gleiche und funktionsgleiche Elemente sind mit gleichen Bezugszeichen versehen, sodass insofern auf die vorangegangene Beschreibung verwiesen wird. Die zweite Kammer **5'** wird mit Hilfe einer zweiten Verschlusvorrichtung **21** mit einem Verschlusselement verschlossen, das hier beispielhaft als Stopfen **23** ausgebildet. Dieser ist vorzugsweise in dem Doppelkammersystem **3** verlagerbar, sodass über ihn Druckkräfte in die zweite Kammer **5'** und letztlich in das Trennelement **7** einleitbar sind, die zu einer Aktivierung des Doppelkammersystems **3** führen. Bevorzugt wird, dass der Stopfen **23** als Gewindestopfen ausgebildet ist. Er kann so als Kolbenelement wirken, wobei eine nicht dargestellte Kolbenstange mit Hilfe eines Außengewindes mit dem Innengewinde des Gewindestopfens **23** in Eingriff gebracht werden kann. So können auf sehr einfache Weise Druckkräfte in die zweite Kammer **5'** und damit mittelbar in das Trennelement **7** eingeleitet werden, die zu einer Aktivierung der Doppelkammersysteme **3** führen.

[0041] Nach dem Verschließen der zweiten Kammer **5'** kann der Behälter **11** wieder verschlossen und aus dem Reinraum ausgeschleust werden. Es ist auch möglich, das Verschließen des Behälters **11** zu unterlassen, und wahlweise den Behälter **11** offen aus dem Reinraum auszuschleusen, oder lediglich das Magazin **9** oder sogar die einzelnen Doppelkammersysteme **3** aus dem Reinraum auszuschleusen. Da nämlich beide Kammern **5, 5'** der Doppelkammersysteme **3** dicht verschlossen sind, ist es nicht erforderlich, die Doppelkammersysteme **3** weiterhin in einer sterilen und/oder aseptischen Umgebung zu belassen.

[0042] Nach allem zeigt sich, dass die erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren sowie das erfindungsgemäße vorsterilisierbare Trägersystem vorteilhaft gegenüber bekannten Verfahren und Vorrichtungen zur Befüllung von Doppelkammersystemen sind. Erfindungsgemäß ist es für ein produzierendes pharmazeutisches Unternehmen möglich, eine standardisierte Verpackung direkt auf genormten Abfülllinien einzusetzen. Hierbei können auch Produkte, die zur Gefriertrocknung bestimmt sind, auf Anlagen abgefüllt werden, die für vorsterilisierbare Systeme ausgelegt sind. In bekannten Verfahren werden gerade zur Befüllung von Doppelkammersystemen im Zu-

sammenhang mit Materialien, die einer Gefriertrocknung zugeführt werden sollen, schwere und teure metallische Magazine eingesetzt, die wiederverwendet werden und daher aufwendig autoklaviert werden müssen. Im vorliegenden Fall wird anstelle solcher Magazine eine standardisierte Verpackungsform während des gesamten Abfüllverfahrens eingesetzt, die vorzugsweise einer einzigen Verwendung zugeführt und danach entsorgt wird. Da das erfindungsgemäße Trägersystem gasdurchlässig, aber für Keime, Viren oder Bakterien undurchdringbar versiegelt werden kann, ist es möglich, die Befüllung und die Gefriertrocknung dezentral zueinander anzuordnen, was es weiterhin ermöglicht, die Gefriertrocknung in einer unsterilen Umgebung durchführen zu können. Der Inhalt des erfindungsgemäßen Trägersystems bleibt daher zu jeder Zeit steril. Bei bekannten Verfahren ist es überdies notwendig, vor dem Schritt des Gefriertrocknens jede einzelne Kammer **5, 5'** der Doppelkammersysteme **3** mit einem so genannten Lyo-Verschluss zu verschließen, wodurch man in der Wahl des Verschlusses der ersten Kammer **5** eingeschränkt ist. Im vorliegenden Verfahren ist es dagegen möglich, jedes beliebige Verschlusssystem zu wählen. Dies gelingt dadurch, dass der Behälter **11** selbst durch ein gasdurchlässiges Verschlusselement **13** verschlossen wird, sodass sich ein einzelnes Verschließen der ersten Kammer **5** der Doppelkammersysteme **3** für den Gefriertrocknungsschritt erübrigt. Da bei dem semiautomatischen, automatischen oder manuellen Be- und Entladen des Gefriertrockners lediglich hygienisch verschlossene Behälter gehandhabt werden, fällt auch hier ein deutlich geringeres Kontaminationsrisiko an als dies bei bekannten Verfahren der Fall ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Befüllen von Doppelkammersystemen (**3**) in vorsterilisierbaren Trägersystemen (**1**), gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:
 - Bereitstellen von mindestens einem gewaschenen, silikonisierten und sterilisierten Doppelkammersystem (**3**) mit je einem die beiden Kammern (**5, 5'**) voneinander trennenden Trennelement (**7**) in einem Magazin (**9**), welches das mindestens eine Doppelkammersystem (**3**) aufnimmt, wobei das Magazin (**9**) in einem mit einem Verschlusselement (**13**) versiegelten Behälter (**11**) angeordnet ist;
 - Einschleusen des Behälters (**11**) in einen Reinraum;
 - Öffnen des Behälters (**11**) und Befüllen einer ersten Kammer (**5**) des mindestens einen Doppelkammersystems (**3**);
 - Verschließen der ersten Kammer (**5**) des mindestens einen Doppelkammersystems (**3**);
 - Befüllen einer zweiten Kammer (**5'**) des mindestens einen Doppelkammersystems (**3**);
 - Verschließen der zweiten Kammer (**5'**) des mindestens einen Doppelkammersystems (**3**);

– Ausschleusen aus dem Reinraum.

2. Verfahren zum Befüllen von Doppelkammersystemen (3) in vorsterilisierbaren Trägersystemen (1), gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:

- Bereitstellen von mindestens einem gewaschenen, silikonisierten und sterilisierten Doppelkammersystem (3) mit je einem die beiden Kammern (5, 5') voneinander trennenden Trennelement (7) in einem Magazin (9), welches das mindestens eine Doppelkammersystem (3) aufnimmt, wobei das Magazin (9) in einem mit einem Verschlusselement (13) versiegelten Behälter (11) angeordnet ist;
- Einschleusen des Behälters (11) in einen Reinraum;
- Öffnen des Behälters (11) und Befüllen einer ersten Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3);
- Verschließen des Behälters (11) mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement (13);
- Gefriertrocknen der in der ersten Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3) enthaltenen Lösung (L1);
- Öffnen des Behälters (11) und Verschließen der ersten Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3);
- Befüllen einer zweiten Kammer (5') des mindestens einen Doppelkammersystems (3);
- Verschließen der zweiten Kammer (5') des mindestens einen Doppelkammersystems (3);
- Ausschleusen aus dem Reinraum.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Magazin (9) Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (11) Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verschlusselement (13) für den Behälter (11) gasdurchlässig ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (11) nach dem Befüllen der ersten Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3) und dem Verschließen mit einem gasdurchlässigen Verschlusselement (13) aus dem Reinraum ausgeschleust und in eine außerhalb des Reinraums angeordnete Vorrichtung zum Gefriertrocknen eingebracht wird, in der die Gefriertrocknung stattfindet, und dass der Behälter (11) nach der Gefriertrocknung aus der Vorrichtung entnommen und erneut in einen Reinraum eingeschleust wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum Gefriertrocknen selbst nicht steril und/oder aseptisch ist.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Magazin (9) nach dem Verschließen der ersten Kammer (5) und vor dem Befüllen der zweiten Kammer (5') des mindestens einen Doppelkammersystems (3) gewendet wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3) mit einer Bördelkappe, einem Originalitätsverschluss, einem Verschluss mit aufsetzbarer Nadel oder einem Verschluss mit aufgesetzter Nadel verschließbar ist.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Kammer (5) des mindestens einen Doppelkammersystems (3) mit einem Stopfen (23) verschließbar ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Kammer (5') des mindestens einen Doppelkammersystems mit einem Gewindestopfen (23) verschließbar ist.

12. Vorsterilisierbares Trägersystem, mit

- mindestens einem gewaschenen, silikonisierten und sterilisierten Doppelkammersystem (3), das ein die beiden Kammern (5, 5') voneinander trennendes Trennelement (7) umfasst;
- einem Magazin (9), das das mindestens eine Doppelkammersystem (3) aufnimmt;
- einem Behälter (11),

wobei das das mindestens eine Doppelkammersystem (3) umfassende Magazin (9) in dem Behälter (11) anordenbar ist, und wobei der Behälter (11) mit einem Verschlusselement (13) versiegelbar ist.

13. Vorsterilisierbares Trägersystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Magazin (9) Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht.

14. Vorsterilisierbares Trägersystem nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter (11) Kunststoff umfasst, vorzugsweise aus Kunststoff besteht.

15. Vorsterilisierbares Trägersystem nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Verschlusselement (13) für den Behälter (11) gasdurchlässig ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

