



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 11 703 T3** 2008.04.03

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 954 272 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 11 703.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK97/00569**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 949 988.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/027925**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.12.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.07.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **05.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61J 1/06** (2006.01)
C08L 45/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
149896 **23.12.1996** **DK**

(73) Patentinhaber:
Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, DK

(74) Vertreter:
**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**BUCH-RASMUSSEN, Thomas, DK-2820 Gentofte,
DK; JANNASCH, Patric, DK-4000 Roskilde, DK;
BONNE J RGENSEN, Erling, DK-3670 Veks, DK**

(54) Bezeichnung: **EIN BEHÄLTER AUS POLYMEREN ZYKLISCHEN KOHLENWASSERSTOFFEN ZUR AUFBEWAH-
RUNG FLÜSSIGER MEDIKAMENTE**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen Medikamentenbehälter zur Aufbewahrung eines flüssigen Medikaments, die Verwendung eines solchen Medikamentenbehälters und einen mindestens teilweise mit Medikament gefüllten Medikamentenbehälter.

[0002] Zur Aufbewahrung flüssiger Medikamente und Präparationen sind Medikamentenbehälter traditionsgemäß aus Glas hergestellt. Für bestimmte Medikamente, wie Medikamente zur peroralen Verabreichung, werden auch Behälter aus opaken Polyethylenen oder Polyester eingesetzt. Ein solcher aus einem Polyglycol-säurepolyester und einem Terephthalsäurepolyester hergestellter Polymerbehälter ist z.B. in der US 4 565 851 beschrieben. Dieser Behälter stellt eine sehr gute Barriere für Sauerstoff und anderen Gasen, allerdings keine ausreichende Barriere für Konservierungsstoffe und Wasser bereit.

[0003] Medikamente, wie Insulin oder Wachstumshormone, sind in kleinen Behältern oder Ampullen im Handel. Solche Ampullen enthalten normalerweise zwischen 1,5 und 10 ml gebrauchsfertiges Medikament. Diese Ampullen werden in Krankenhäusern oder Apotheken und beim Verbraucher auf Vorrat gelagert. Dies bedeutet, dass die Lagerbeständigkeit ausreichend lange sein muss. Wässrige Lösungen oder Suspensionen von Medikamenten, wie Insulin oder Wachstumshormone, werden normalerweise mit einem Konservierungsstoff, wie Phenol und/oder Benzylalkohol und/oder m-Cresol, bereitgestellt. Die Zugabe von Konservierungsstoffen ist notwendig, da eine End-Sterilisierung aufgrund der Empfindlichkeit von Medikamenten, die Proteine, Peptide und/oder DNA-Sequenzen enthalten, nicht möglich ist. Medikamente in Behältern, die mehr als eine Dosis enthalten, z.B. zur Verwendung in Stiftsystemen, sind einem hohen Verunreinigungsrisiko ausgesetzt. Darum sind Konservierungsstoffe essentielle Bestandteile in solchen Medikamenten, insbesondere in Medikamenten zur parenteralen Verabreichung. Phenol, Benzylalkohol und m-Cresol sind in geringen Mengen zur Verwendung in parenteralen Medikamenten, z.B. zur intramuskulären Verabreichung, zugelassen. Wässrige Lösungen oder Suspensionen von Medikamenten, die einen Konservierungsstoff enthalten, können bis zu 2 Jahre in Glasbehältern gelagert werden.

[0004] Der Artikel "Interaction between aqueous preservative Solutions and their plastic containers, III" von T. J. McCarthy, Pharm. Weekblad 107 (1972) beschreibt die Auswirkungen der Lagerung bestimmter wässriger Lösungen von Konservierungsstoffen in mit weißem Perlmuttpigment gefärbten Polypropylen(PP)-Behältern bzw. in Poly(vinylchlorid) (PVC) insbesondere bezüglich des Verlusts von Konservierungsstoffen aus den Lösungen. Die Lagerung wässriger Lösungen von Konservierungsstoffen in Transportbehältern wird nicht besprochen. Außerdem kommt dieser Artikel zu dem Schluss, dass aus den in PP gelagerten Lösungen große Mengen von einigen Typen von Konservierungsstoffen verloren gehen. PVC stellt jedoch anscheinend eine gute Barriere für Konservierungsstoffe bereit. Als Folge seines Chlorgehalts ist PVC aufgrund der Umweltverschmutzung zur Verwendung nicht akzeptabel.

[0005] Die JP-A-155007 beschreibt einen Medikamentenbehälter mit verbesserten Transparenz- und Wärmebeständigkeitseigenschaften. Außerdem betrifft die Erfindung einen Behälter, der die Flution von Konservierungsstoffen verhindert. Die Zusammenfassung der JP-A-155007 offenbart die physikalischen Parameter einer solchen Verbesserung nicht.

[0006] Tarr et al., "Stability and sterility of biosynthetic human insulin stored in plastic insulin syringe for 28 days, American Society of Hospital Pharmacists, Bd. 48, Seiten 2631-34, 1991, beschreiben einen ähnlichen Test zur Lagerung wässriger Lösungen von Phenol, Benzylalkohol bzw. m-Cresol in Polypropylen-Polyethylen-Spritzen, insbesondere bezüglich des Verlustes von Phenol, Benzylalkohol bzw. m-Cresol aus den Lösungen.

[0007] Der Test deckt nur 28 Tage ab, allerdings wird aus diesem Test geschlossen, dass die Polypropylen-Polyethylen-Spritzen nicht zur Lagerung von Medikamenten verwendet werden können, die Phenol und/oder Benzylalkohol und/oder m-Cresol enthalten. Insulin- oder Wachstumshormon-haltige Ampullen werden bei Lagerung auf Vorrat oder in Krankenhäusern oder Apotheken normalerweise bei Kühlschranktemperatur von etwa 5° C gelagert. Bei Lagerung durch den Verbraucher werden sie oft bis zu einem Monat bei Raumtemperatur gelagert. Insbesondere Insulin wird bei Raumtemperatur gelagert, da der (die) Anwender/in Insulin normalerweise jederzeit mit sich führen muss. Die Konzentration von Insulin und Konservierungsstoff muss innerhalb des Aufbewahrungszeitraums nahezu konstant sein. Falls die Konzentration an Konservierungsstoff zu gering ist, wird das Medikament nicht ausreichend konserviert. Es könnte vorgeschlagen werden, das Medikament mit einer höheren Anfangskonzentration an Konservierungsstoff herzustellen. Allerdings wäre dies zum parenteralen Gebrauch nicht akzeptabel. Der Wasser-Verlust sollte während der Aufbewahrungsdau-

er ebenfalls sehr gering sein, da der Verlust einer zu großen Wasser-Menge zu einer zu hohen Konzentration an wirksamem Medikament und möglicherweise zu einer zu hohen Konzentration an Konservierungsstoffen führen würde. Geht zu viel Wasser verloren, kann der Verbraucher eine Überdosis des wirksamen Medikaments, wie Insulin, erhalten.

[0008] Es ist zudem wichtig, dass der Verbraucher das Medikament visuell überprüfen kann, um sicherzustellen, dass das Medikament aufgrund z.B. von Selbstassoziation oder Denaturierung nicht auskristallisiert oder polymerisiert ist oder daß eine beliebige andere, visuell nachweisbare Änderung des Medikaments, wie Oxidation des wirksamen Arzneistoffs, aufgetreten ist.

[0009] Das Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Medikamentenbehälters aus einem polymeren Material, wobei das Material gegenüber dem Medikament praktisch inert ist und wobei der Behälter transparent ist und eine gute Barriere für m-Cresol/Phenol/Benzylalkohol bzw. Wasser bereitstellt.

[0010] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Medikamentenbehälters, der kostengünstig und leicht herzustellen ist.

[0011] Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Medikamentenbehälters zur Langzeitlagerung wässriger Medikamente, wie wässriger Lösungen von Insulin oder menschlichem Wachstumshormon.

[0012] Die erfindungsgemäßen Medikamentenbehälter zur Lagerung eines flüssigen Medikaments, das einen oder mehrere wirksame Arzneistoffe, Wasser und m-Cresol und/oder Phenol und/oder Benzylalkohol enthält, weisen einen distalen und einen proximalen Endteil und eine Wand auf, wobei mindestens zwei Teile der Wand aus einem Polymermaterial bestehen. Diese polymeren Wandteile besitzen eine Dicke zwischen 0,3 mm und 3 mm, vorzugsweise zwischen 0,5 mm und 1 mm, eine Lichtdurchlässigkeit bei 400 nm von 25 % oder mehr, gemessen durch beide gegenüberliegende Behälterwandteile, wenn der Behälter mit Wasser gefüllt ist, unter Anwendung eines Standard-Spektralphotometers und mit Luft als Referenz, wobei die polymeren Wandteile aus einem Material bestehen, das mindestens 70 Gew.-% eines amorphen copolymeren Materials enthält, das aus aliphatischen bicyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5- bis 7-gliedrigen Ringen und Ethylen oder Propylen besteht, wobei das Material eine Glasübergangstemperatur von über 50° C, gemessen durch Differentialabtastrakalorimetrie, indem aus den Behälterwänden Stücke geschnitten und in einer Aluminiumschale mit einer Abtastrate von 10° C/min von 10° C auf 270° C erhitzt werden, wobei die Glasübergangstemperatur als Temperatur am Wendepunkt bestimmt wird, und eine Dichte von 0,95 g/cm³ oder mehr aufweist.

[0013] Das Material kann bis zu 5 Gew.-% Hilfsstoffe, die insbesondere ausgewählt sind aus Antioxidantien, Gleitmitteln, wie Stearate und Silicone, oder oberflächenaktiven Mitteln, Nukleierungs- und Klärmitteln, und bis zu 30 Gew.-% an inerten Füllstoffen wie Glasteilchen mit einem etwa dem Brechungsindex des Polymermaterials entsprechenden Brechungsindex enthalten, wobei die Gesamtmenge an Hilfs- und Füllstoffen bis zu 30 Gew.-% beträgt.

[0014] Wie vorstehend erklärt, muss das Streu- und Absorptionsvermögen des Materials von sichtbarem Licht niedrig sein, um die Qualität des Medikaments in dem Behälter zu kontrollieren. Die Qualitätskontrolle kann eine visuelle Prüfung auf Fremdteilchen, Homogenität einer Suspension, Sedimentation von Kristallen, Niederschlag in Lösung, Fibrillation oder Polymerisation von Peptiden oder Proteinen in Lösungen und auf Änderungen im Absorptionsspektrum der Medikamentenlösung sein.

[0015] Besonders kritisch sind Änderungen, die die Konzentration des wirksamen Medikaments oder Arzneistoffs in der Lösung beeinflussen, und hiervon kann eine Polymerisation oder eine Fällung für den Verbraucher sehr schwer zu beobachten sein, insbesondere wenn der Behälter eine geringe Lichtdurchlässigkeit besitzt.

[0016] Bei einigen Insulinformulierungen ist es wichtig, dass ein Diabetespatient visuell feststellen kann, ob mehr als 3 % des Insulins polymerisiert sind. Das polymerisierte Insulin kann visuell und mit einem Spektralphotometer als Änderung der Lichttransmission beobachtet werden. Die typische Änderung in der Transmission einer Insulinlösung, wobei 3 % des Insulins polymerisiert sind, entspricht der Transmissionsänderung in einem Ph. Eur. Standard von 1:400, und eine typische Änderung in der Transmission einer Insulinlösung, wobei 30 % des Insulins polymerisiert sind, entspricht der Transmissionsänderung in einem Ph. Eur. Standard von 1:40 (1997 European Pharmacopeia, Abschnitt 2.2, Physical and Physicochemical Methods. 2.2.1 Clarity and Degree of Opalescence of Liquids.)

[0017] In einem Glasbehälter ändert sich die Transmission mit einem Ph. Eur.-Standard von 1:40 bei 400 nm und 0,9 mm Wanddicke typischerweise von etwa 94 % auf etwa 45 %. In einem amorphen cyclischen Polyolefin ändert sich die Transmission mit einem Ph. Eur.-Standard von 1:40 typischerweise von etwa 85 % auf etwa 41 %, Änderungen, die mit dem Auge visuell wahrnehmbar sind. In hochtransparentem Polypropylen ändert sich die Transmission typischerweise von etwa 40 % auf etwa 18 %. In einem weniger transparenten Polypropylen ändert sich die Transmission typischerweise von etwa 15 % auf etwa 6 % oder auch von etwa 4 % auf etwa 3 %, wobei sämtliche Änderungen unter Verwendung eines 1:40-Ph. Eur.-Standards bestimmt wurden.

[0018] Es ist offensichtlich, dass der Patient die beste Möglichkeit zur Beobachtung eines solchen Problems in einem Medikamentenbehälter hat, wenn die Transmission hoch ist und die Änderungen groß sind. In der Praxis wird empfohlen, dass die Transmission in einem 3-ml-Behälter mit einer Wanddicke von 0,9 mm, der mit einer handelsüblichen Insulinlösung, wie Actrapid 100 IU/ml (Novo Nordisk A/S), gefüllt ist, bei 400 nm größer ist als 25 %, um eine Polymerisation von mehr als 3 % visuell beobachten zu können.

[0019] Einige geeignete Materialien zum Verpacken von parenteralen Arzneimitteln, die mit m-Cresol konserviert sind, wurden überraschenderweise unter der Gruppe von Polyolefin-Materialien gefunden. Wie vorstehend erklärt, muss jedes Material eine Reihe von Spezifikationen erfüllen, um verhindern zu können, dass m-Cresol und Wasser aus der Arzneimittelformulierung verschwinden und damit eine visuelle Überprüfung der Produktqualität möglich gemacht werden kann.

[0020] Die erfindungsgemäßen Medikamentenbehälter sollten vorzugsweise die folgenden Anforderungen erfüllen:

Die polymeren Wandteile besitzen eine Permeabilität für m-Cresol von weniger als $0,0072 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Monaten bei 37° C und 12 % relativer Feuchtigkeit (RH) durch Kontakt der Polymer-Wand mit einer wässrigen 3 mg/ml m-Cresol-Lösung, und eine Permeabilität für Wasser von weniger als $0,4 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH, mehr bevorzugt besitzen die polymeren Wandteile eine Permeabilität für m-Cresol von weniger als $0,0055 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ und noch mehr bevorzugt von weniger als $0,0020 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH durch Kontakt der Polymer-Wand mit einer wässrigen 3 mg/ml m-Cresol-Lösung, und vorzugsweise besitzen die polymeren Wandteile eine Wasser-Permeabilität von weniger als $0,35 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, mehr bevorzugt von weniger als $0,30 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, und noch mehr bevorzugt von weniger als $0,20 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH.

[0021] Vorzugsweise besitzen die polymeren Wandteile für Wasser eine Permeabilität von weniger als $0,025 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungszeit von 3 Monaten bei 8° C und 13 % RH für 36 Monate, mehr bevorzugt von weniger als $0,021 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$.

[0022] M-Cresol, Benzylalkohol und Phenol sind alles organische Lösungsmittel mit sehr niedriger Löslichkeit in Wasser. M-Cresol ist weniger polar als Phenol und Benzylalkohol und diffundiert darum in einer sehr hydrophoben Umgebung schneller als Phenol und Benzylalkohol. Außerdem ist die Löslichkeit von m-Cresol in einer hydrophoben Umgebung wie einem cyclischen Polymeren größer. Obwohl Phenol und Benzylalkohol kleinere Moleküle als m-Cresol sind und die Größe für die Diffusionsgeschwindigkeit wichtig sein kann, wurde festgestellt, dass der Verlust von Phenol oder Benzylalkohol geringer ist als der Verlust von m-Cresol und darum die Bestimmung des m-Cresol-Verlusts ausreicht.

[0023] Erfindungsgemäß ist es sogar noch mehr bevorzugt, dass der Medikamentenbehälter insbesondere für parenterale Arzneimittel-Anwendungen die folgenden Anforderungen erfüllt:

Der Wasser-Verlust sollte nach einer Lagerung bei 37° C und 12 % RH für 3 Monate geringer sein als 1,5 % und nach Lagerung bei 8° C und 13 % RH für 36 Monate geringer als 1 % sein. Für einen 3-ml-Behälter mit einem Innendurchmesser von 9,25 mm entspricht dies einer Permeabilität bei 37° C von etwa $0,35 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ und bei 8° C von etwa $0,021 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$.

[0024] Der Verlust von m-Cresol sollte für den gesamten Behälter geringer sein als 10 % und für die Polymer-Wandteile des Behälters nach einer Lagerung bei 37° C und 12 % RH für 3 Monate vorzugsweise 7,5 % betragen. Für einen 3-ml-Behälter mit einem Innendurchmesser von 9,25 mm und einer Wanddicke von 0,9 mm entspricht dies einer Permeabilität von etwa $0,0053 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$.

[0025] Erfindungsgemäß wurde festgestellt, dass eine Gruppe von polymeren Behältern die Spezifikation erfüllt, nämlich die Behälter, die amorphe Polymere, bestehend aus aliphatischen bicyclischen Kohlenwasser-

stoffen mit 5- bis 7-gliedrigen Ringen und Ethylen oder Propylen, enthalten, wobei das Material eine Glasübergangstemperatur von über 50° C, gemessen durch Differentialabtafkalorimetrie, indem aus den Behälterwänden Stücke geschnitten und in einer Aluminiumschale mit einer Abtaftrate von 10° C/min von 10° C auf 270° C erhitzt werden, wobei die Glasübergangstemperatur als Temperatur am Wendepunkt bestimmt wird; und eine Dichte von 0,95 g/cm³ oder mehr aufweist.

[0026] Das amorphe copolymerere Material besteht vorzugsweise aus aliphatischen bicyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5- bis 7-gliedrigen Ringen und Ethylen, und vorzugsweise ist das Copolymer-Material vollständig amorph, d.h. es weist eine Kristallinität von weniger als 1 Gew.-% auf. Besonders bevorzugt ist das amorphe copolymerere Material von dem Typ, der unter dem Warenzeichen "Topas" verkauft wird, der von der Fa. Schott und Hoechst auf dem Markt ist (s. Tabelle 1).

[0027] Es ist ferner bevorzugt, dass die amorphen polymeren Wandteile des erfindungsgemäßen Behälters eine Lichttransmission bei 400 nm von 60 % oder mehr und noch mehr bevorzugt eine Lichttransmission bei 400 nm von 75 % oder mehr, gemessen wie vorstehend angegeben, aufweisen.

[0028] Die Dichte der amorphen polymeren Wandteile des erfindungsgemäßen Behälters beträgt vorzugsweise zwischen 0,95 g/cm³ und 1,05 g/cm³, mehr bevorzugt etwa 1,02 g/cm³.

[0029] Die Glasübergangstemperatur (T_g) beträgt vorzugsweise mindestens 75° C, und mehr bevorzugt mindestens 100° C, gemessen wie vorstehend angegeben. Die Wasserdampfsterilisation steht zur Sterilisation der Behälter mit T_g oberhalb von diesen Temperaturen zur Verfügung. Für Behälter von Polymeren mit niedrigeren T_g ist die γ-Strahlen-Sterilisation geeignet.

[0030] In der Regel ist die T_g des Polymeren umso höher, je höher das Verhältnis von cyclischen Komponenten zu linearen Komponenten in dem Copolymeren ist. Die Wasserbarriere-Eigenschaften korrelieren insofern mit dem Gehalt der cyclischen Komponente in dem Polymeren, als die Wasserbarriere durch Senkung der Menge von cyclischer Komponente relativ zur linearen Komponente bis zu einem gewissen Grad ansteigt. Vorzugsweise enthält das polymere Material mindestens 20 % lineares Olefin, vorzugsweise mindestens 50 % lineares Olefin, wie Ethylen.

[0031] Demgemäß beträgt die Glasübergangstemperatur vorzugsweise höchstens 200° C, wie höchstens 170° C, mehr bevorzugt höchstens 150° C.

[0032] Das amorphe Polymere enthält vorzugsweise mindestens 75 Gew.-%, mehr bevorzugt mehr als 95 Gew.-% und besonders bevorzugt 98 Gew.-% oder mehr eines copolymeren Materials, wie ein Polyolefin.

[0033] Der Rest des Materials kann vorzugsweise bis zu 5 Gew.-% Hilfsstoffe, die insbesondere ausgewählt sind aus Antioxidantien, Gleitmitteln, wie Stearate und Silicone, oberflächenaktiven Mitteln, Nukleierungs- und Klärmitteln, und inerte Füllstoffe, wie Glasteilchen mit einem etwa dem Brechungsindex des Polymermaterials entsprechenden Brechungsindex, sein, wobei die Gesamtmenge an Hilfs- und Füllstoffen bis zu 30 Gew.-% beträgt.

[0034] Der erfindungsgemäße Behälter mit polymeren Wandteilen aus amorphem Polymermaterial kann jede geeignete Form aufweisen. Es ist bevorzugt, dass die Innenfläche der Wand und vorzugsweise auch die Außenfläche der Wand des Behälters eine praktisch zylindrische Form aufweist, da ein flexibler Gummistempel beim Drehen um einige Grad in dem Behälter seinen Dichtungseffekt nur beibehalten kann, wenn mindestens die Innenfläche des Behälters eine praktisch zylindrische Form aufweist.

[0035] Der Behälter kann vorzugsweise eine Patrone sein, wobei der distale Endteil ein durchstoßbares Siegel und der proximale Endteil einen Kolben aufweist. Solche Patronen sind aus der Technik bekannt.

[0036] Die polymeren Wandteile machen vorzugsweise mindestens 30 %, vorzugsweise aus mehr als 50 %, und mehr bevorzugt mehr als 80 % der Wandfläche aus.

[0037] Der Behälter kann dickere und dünnere Wandteile aufweisen. Eine verbesserte Transmission kann durch Verminderung der Dicke von einem oder mehreren Teilen der Behälterwand erhalten werden. Dies beeinflusst eindeutig die Barriereigenschaften in diesen Teilen. Verbesserte Barriereigenschaften des Behälters können durch Erhöhung der Dicke von einem oder mehreren Teilen der Behälterwand erhalten werden.

[0038] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Behälter eine Patrone mit einer polymeren Wand mit zylindrischer Innenseite und distalem Endteil, das ein durchstoßbares Siegel aufweist, und proximalem Endteil, das einen Kolben aufweist, wobei die Wand eine variable Dicke aufweist, so dass ein sehr transparentes Fenster bereitgestellt wird.

[0039] Die Wand des Behälters kann vorzugsweise durch Spritzguß hergestellt werden, insbesondere wenn der Hauptteil oder die gesamte Wand aus Polymermaterial hergestellt ist.

[0040] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Behälter zur Aufbewahrung eines Medikaments, das einen oder mehrere Konservierungsstoffe enthält. Das Medikament ist vorzugsweise eine wässrige Lösung oder Suspension von menschlichen Wachstumshormonen oder eine wässrige Insulinlösung oder -suspension, die vorzugsweise zwischen 25 und 600 IU Insulin, zwischen 0,1 und 5 mg Phenol oder Benzylalkohol und zwischen 0,5 und 5 mg m-Cresol/ml Medikament enthält.

[0041] In den Beispielen wurden die folgenden Methoden zur Bestimmung der Eigenschaften der Materialien angewandt:

Permeabilität

[0042] Die Materialien wurden zu 3-ml-Behältern mit einem Außendurchmesser von 11,05 mm, einem Innendurchmesser von 9,25 mm und somit einer Wanddicke von 0,90 mm geformt. Die Behälter wurden mit Brombutylgummistopfen an einem Ende und einem Brombutyl/Naturkautschuk-Laminat am anderen Ende verschlossen.

[0043] Die Permeabilität von m-Cresol wurde nach der Lagerung des Behälters mit Insulin (Actrapid, 100 U/ml, Novo Nordisk A/S) bei 37° C, 13 % relativer Feuchtigkeit (RH) für 3 Monate gemessen.

[0044] Die Permeabilität von Wasser wurde nach der Lagerung des Behälters mit Insulinformulierung (Actrapid, 100 IU/ml, Novo Nordisk A/S) bei 37° C, 13 % RH für 3 Monate und bei 8° C, 13 % RH für 6, 12 und 18 Monate gemessen.

m-Cresol-Permeabilität

[0045] Der m-Cresol-Verlust wurde nach einer Aufbewahrungsdauer von 3 Monaten bei 37° C durch ein HPLC-Größenausschlussverfahren unter Anwendung einer isokratischen Flution auf einer Waters-Protein-Pak-I-125-Säule mit einer mobiler Phase der folgenden Zusammensetzung gemessen: 600 g Eisessig, 600 g Acetonitril, 2,8 g L-Arginin und Wasser bis 4000 g. Gefrorene Standards wurden zur Korrektur der Drift in dem HPLC-System verwendet. Glasbehälter mit den gleichen Dimensionen wie die Kunststoffbehälter wurden zur Korrektur der Verluste durch den Gummistopfen und den Gummiverschluss verwendet. Die Permeabilität wurde berechnet.

Wasser-Permeabilität

[0046] Die Wasser-Permeabilität wurde aus dem Gewichtsverlust nach der Testdauer von 3, 6 und 18 Monaten gemessen. Der Verlust war während der Testdauer zeitlich linear, und die Ergebnisse können darum auf 36 Monate bei 8° C extrapoliert werden. Als Referenz wurden Glasbehälter mit den gleichen Dimensionen eingesetzt.

Transmission

[0047] Die Transmission wurde mit einem Standard-Spektralphotometer unter Anwendung von Luft als Referenz gemessen. Der Behälter wurde in dem Lichtstrahl senkrecht zur Kunststoffoberfläche angeordnet, so dass der Lichtstrahl die Behälterwand, die Wasserlösung oder das darin enthaltene Wasser und die gegenüberliegende Behälterwand passierte und in den Detektor austrat. Bei diesem Aufbau passiert das Licht die doppelte Wanddicke. Zur Vermeidung der Reflexion an der Behälteroberfläche wurde der Durchmesser des Lichtstrahls im Vergleich zum Durchmesser des Behälters klein gehalten.

Dichte

[0048] Die Dichten der Kunststoffmaterialien wurden durch Messung der Volumen-Änderung einer wässrigen

Lösung, die ein Detergenz enthielt, bei Zugabe eines bekannten Gewichts des Kunststoffes zu der Flüssigkeit gemessen.

Ethylengehalt

[0049] Der Ethylengehalt kann unter Anwendung von Protonen-NMR gemessen werden.

Glasübergangstemperatur

[0050] Die Glasübergangstemperatur der cyclischen Polyolefin-Materialien wurde durch Differentialabtastrakalorimetrie, DSC, bewertet. Die Proben wurden aus den Behältern geschnitten und in Aluminiumschalen gegeben. Die Proben wurden anschließend mit einer Abtastrate von 10° C/min von 10° C auf 270° C erhitzt. Die Glasübergangstemperatur wurde als die Temperatur am Wendepunkt auf der Stufe im Wärmefluss gemessen, die mit der Glasübergangstemperatur des Materials einherging.

Materialien

[0051] In den Beispielen wurden die Materialien von Tabelle 1 verwendet.

Tabelle 1

Verwendete Materialien

cyclische Olefine:	Vertreiber	Entwicklungsprobe (ja/nein)	Verwendet in Beispiel Nr.
Schott Topas® 8007	Hoechst, Dänemark	nein	1
Schott Topas® 5013	Schott, Dänemark	nein	1
Schott Topas® 6013	Schott, Dänemark	ja	1
Schott Topas® 6015	Hoechst, Dänemark	nein	1
Schott Topas® 6017	Hoechst, Dänemark	nein	1
Daikyo CZ-Harz	Daikyo	ja	1

[0052] Die Entwicklungsmaterialien wurden von den Firmen als nicht im Handel erhältliche transparente Materialien unter Entwicklung zur späteren Markteinführung erhalten. Die Materialien unter Entwicklung sind darum nicht als solche im Handel erhältlich, sondern können vom Vertreiber auf Nachfrage erhalten werden.

Beispiel 1

[0053] Aus 4 verschiedenen cyclischen Polyolefinen (s. Tabelle 1) wurden durch Spritzguß Behälter hergestellt. Die 3-ml-Behälter besaßen alle Außendurchmesser von 11,05 mm, Innendurchmesser von 9,25 mm und somit eine Wanddicke von 0,90 mm. Die Behälter wurden mit einem Brombutylgummistopfen an einem Ende und einem Brombutyl/Naturkautschuk-Laminat am anderen Ende verschlossen. Die von der Fa. Hoechst hergestellten Topas-Materialien sind aus bicyclischen Monomerelementen in Kombination mit Ethylenelementen aufgebaut, und das CZ-Harz der Fa. Daikyo ist aus monocyclischen Monomerelementen aufgebaut.

[0054] Die Wasser-Permeabilität in den Materialien wurde unter 3 verschiedenen Bedingungen gemessen. Die m-Cresol-Permeabilität wurde bei 37° C gemessen. Der ungefähre Ethylengehalt wurde vom Hersteller angegeben. Die Glasübergangstemperatur (T_g) wurde mit DSC gemessen. Die Permeabilitätsdaten bei 25° C für Topas 6015 und 6017 sind anhand der Herstellerdaten geschätzt und mit "*" markiert.

Tabelle 2

Materialien	Tg ° C	Ethylengehalt %	Wasser-Permeabilität bei 37° C, 13%RH g/m ² /24 h (0,9 mm Dicke)	Wasser-Permeabilität bei 25° C, 13%RH g/m ² /24 h (0,9 mm Dicke)	Wasser-Permeabilität bei 8° C, 13%RH g/m ² /24 h (0,9 mm Dicke)	m-Cresol-Permeabilität bei 37° C, 13%RH g/m ² /24 h (0,9 mm Dicke)
Topas 8007	76	65	0,10	0,40	0,011	< 0,1
Topas 5013	137	55	0,14	0,62	0,019	< 0,1
Topas 6013	143	55	0,14	0,60	0,018	<0,1
Topas 6015	162	45	NA	0,70	NA	NA
Topas 6017	182	40	NA	0,90	NA	NA
CZ-Harz	140	0	0,25	0,91	0,027	0,34

[0055] Wie in Tabelle 2 gesehen werden kann, sind die Behälter aus Topas® 8007, Topas® 5013 und Topas® 6013 sowohl bezüglich der Transmissions- als auch der Barriereigenschaften ausgezeichnet.

[0056] Die Probe aus Topas® 8007 mit einer Glasübergangstemperatur von 76° C besitzt eine etwas geringere Permeabilität als die Proben von Topas® 5013 und Topas® 6013, die eine höhere Glasübergangstemperatur von 137 bzw. 143° C aufweisen.

[0057] Das CZ-Harz wird als Vergleich geprüft, wobei der Ethylengehalt des CZ-Harzes 0 beträgt und die cyclischen Komponentenbestandteile 100 % des Polymeren ausmachen. Der hohe Gehalt an cyclischer Komponente beeinträchtigt die Wasser-Permeabilität bei sämtlichen getesteten Temperaturen, insbesondere bei 8° C. Auch die m-Cresol-Barriereigenschaften sind im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Polymeren vermindert.

Patentansprüche

1. Medikamentenbehälter zur Aufbewahrung eines flüssigen Medikaments, enthaltend ein oder mehrere Arzneistoffe, Wasser und m-Cresol und/oder Phenol und/oder Benzylalkohol, wobei der Behälter einen distalen und einen proximalen Endteil und eine Wand aufweist, wobei mindestens zwei gegenüberliegende Teile der Wand aus einem Polymermaterial bestehen, wobei die polymeren Wandteile eine Dicke zwischen 0,3 mm und 3 mm, eine Lichttransmission bei 400 nm von 25 % oder mehr, gemessen durch beide der gegenüberliegenden Behälterwandteile, aufweisen, wenn der Behälter mit Wasser gefüllt ist, unter Verwendung eines Standard-Spektralphotometers und Luft als Referenz, wobei die polymeren Wandteile aus einem Material bestehen, das mindestens 70 Gew.-% eines amorphen Copolymer-Materials, bestehend aus aliphatischen bicyclischen Kohlenwasserstoffen mit 5- bis 7-gliedrigen Ringen und Ethylen oder Propylen, enthält, wobei das Material eine Glasübergangstemperatur über 50° C, gemessen durch Differentialabtastrakalorimetrie, indem aus den Behälterwänden Stücke geschnitten und in einer Aluminiumschale mit einer Abtastrate von 10° C/min von 10° C bis 270° C aufgeheizt werden, wobei die Glasübergangstemperatur als Temperatur am Wendepunkt bestimmt wird; und eine Dichte von 0,95 g/cm³ oder mehr aufweist.

2. Behälter nach Anspruch 1, wobei das polymere Wandmaterial mindestens 75 %, vorzugsweise mehr als 95 % und besonders bevorzugt mehr als 98 Gew.-% des copolymeren Materials enthält.

3. Behälter nach Anspruch 1 oder 2, wobei das polymere Wandmaterial bis zu 5 Gew.-% Hilfsstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus Antioxidantien, Gleitmitteln, oberflächenaktiven Mitteln, Nukleierungs- und Klärmitteln, und bis zu 30 Gew.-% inerte Füllstoffe, vorzugsweise Glasteilchen mit einem etwa dem Brechungsindex des polymeren Materials entsprechenden Brechungsindex, aufweist, wobei die Gesamtmenge an Hilfs- und Füllstoffen bis zu 30 Gew.-% beträgt.

4. Behälter nach den Ansprüchen 1, 2 oder 3, wobei das copolymeren Material aus dem bicyclischen Kohlenwasserstoff und Ethylen besteht.

5. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das polymere Material mindestens 20 % Ethylen, vorzugsweise mindestens 50 % Ethylen enthält.
6. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das copolymer Material vollständig amorph ist.
7. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die amorphen polymeren Wandteile eine Lichttransmission bei 400 nm von 60 % oder mehr, vorzugsweise eine Lichttransmission bei 400 nm von 75 % oder mehr, gemessen wie in Anspruch 1 definiert, aufweisen.
8. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das amorphe polymere Wandmaterial eine Dichte zwischen $0,95 \text{ g/cm}^3$ und $1,05 \text{ g/cm}^3$, vorzugsweise von etwa $1,02 \text{ g/cm}^3$ aufweist.
9. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das polymere Wandmaterial eine Glasübergangstemperatur von mindestens 75° C , vorzugsweise von mindestens 100° C aufweist.
10. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das polymere Wandmaterial eine Glasübergangstemperatur von höchstens 200° C , vorzugsweise von höchstens 170° C , mehr bevorzugt von höchstens 150° C aufweist.
11. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Behälterwand eine Innenfläche und eine Außenfläche aufweist, wobei die Innenfläche eine praktisch zylindrische Form aufweist.
12. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Behälterwand eine Innenfläche und eine Außenfläche aufweist, wobei die Außenfläche der Wand eine praktisch zylindrische Form aufweist.
13. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei der Behälter eine Patrone ist, wobei der distale Endteil ein durchstoßbares Siegel und der proximale Endteil einen Kolben aufweist.
14. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die polymeren Wandteile mindestens 30 %, vorzugsweise mehr als 50 %, und mehr bevorzugt mehr als 80 % der Wandfläche ausmachen.
15. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei die polymeren Wandteile eine Permeabilität für m-Cresol von weniger als $0,0072 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungsdauer von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH durch Kontakt der polymeren Wand mit einer wässrigen 3 mg/ml m-Cresol-Lösung, und eine Permeabilität für Wasser von weniger als $0,4 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungsdauer von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH, aufweisen.
16. Behälter nach Anspruch 15, wobei die polymeren Wandteile eine Permeabilität für m-Cresol von weniger als $0,0070 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, vorzugsweise von weniger als $0,0055 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, und mehr bevorzugt von weniger als $0,0020 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungsdauer von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH durch Kontakt der Polymerwand mit einer wässrigen 3 mg/ml m-Cresol-Lösung, aufweisen.
17. Behälter nach Anspruch 15 oder 16, wobei die polymeren Wandteile eine Permeabilität für Wasser von weniger als $0,35 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, vorzugsweise von weniger als $0,30 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, und mehr bevorzugt von weniger als $0,20 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungsdauer von 3 Monaten bei 37° C und 12 % RH, aufweisen.
18. Behälter nach Anspruch 15, 16 oder 17, wobei die polymeren Wandteile eine Permeabilität von Wasser von weniger als $0,025 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, vorzugsweise von weniger als $0,021 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$, gemessen nach einer Aufbewahrungsdauer von 36 Monaten bei 8° C und 13 % RH, aufweisen.
19. Verwendung eines Medikamentenbehälters nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Aufbewahrung eines Medikaments, das einen oder mehrere Konservierungsstoffe enthält.
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei das Medikament eine wässrige Insulinlösung oder eine Insulinsuspension ist, die vorzugsweise zwischen 25 und 600 U Insulin, zwischen 0,1 und 5 mg Phenol und/oder Benzylalkohol und zwischen 0,5 und 5 mg m-Cresol/ml Medikament enthält.
21. Verwendung nach Anspruch 19, wobei das Medikament eine wässrige Lösung oder eine wässrige Suspension von menschlichem Wachstumshormon ist.

22. Medikamentenbehälter nach einem der Ansprüche 1 bis 18, der mindestens teilweise mit einer flüssigen Medikamentenlösung, enthaltend ein oder mehrere wirksame Medikamente, Wasser und m-Cresol und/oder Phenol und/oder Benzylalkohol, gefüllt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen