



PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 2/04, 2/06, 2/12, 2/20, A61M 5/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/44068</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. November 1997 (27.11.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/02641</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Mai 1997 (23.05.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 22 283.4 23. Mai 1996 (23.05.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-13595 Berlin (DE). SCHURREIT, Thomas [DE/DE]; Matterhornstrasse 18, D-14163 Berlin (DE). ZÜRCHER, Jörg [DE/DE]; Bergstrasse 36, D-15711 Deutsch Wusterhausen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD OF TERMINALLY STERILIZING FILLED SYRINGES</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR TERMINALEN STERILISIERUNG VON BEFÜLLTEN SPRITZEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a method of producing a pre-filled sterile syringe. The syringe comprises a syringe body with a proximal end and a distal end, a syringe-outlet part at the distal end, a seal, a stopper, a fluid medium and a gaseous medium, the fluid medium being a liquid. The method comprises the following steps: preparing the syringe body, seal and stopper which is/are free from germs and/or endotoxins and low in particles; a lubricant is applied; the proximal end is sealed by inserting the stopper into the syringe body; the syringe is filled through the distal end; the syringe outlet part is sealed with the seal; the syringe is sterilized in a sterilizing chamber; the syringe is then packaged and the package container is then sterilized once again.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung besteht aus einem Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze. Die Spritze umfaßt einem Spritzenkörper mit einem proximalen und distalen Ende, ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende, einen Verschuß, einen Stopfen und ein fluides und ein gasförmiges Medium. Das fluide Medium ist eine Flüssigkeit. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte: Bereitstellen von dem Spritzenkörper, Verschuß und Stopfen, der oder die von Keimen und/oder Endotoxinen befreit sowie partikelarm sind. Ein Gleitmittel wird aufgetragen. Das proximale Ende wird durch Einführen des Stopfens in den Spritzenkörper abgedichtet. Die Spritze wird durch das distale Ende befüllt. Das Spritzenauslaßstück wird mit dem Verschuß abgedichtet. In einer Sterilisationskammer wird die Spritze sterilisiert, anschließend verpackt und der Verpackungsbehälter danach noch einmal sterilisiert.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten Spritzen

- Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur terminalen Sterilisierung von befüllten
5 Spritzen. Dabei wird insbesondere auf eine pyrogenfreie und keimfreie Ober-
fläche der Spritzen abgestellt. Diese Spritzen sind bevorzugt für den Einsatz
von injizierbaren Diagnostika, insbesondere Kontrastmitteln vorgesehen, die
zum Beispiel in Blutgefäße, Organe, Organteile, Höhlungen und andere Gefäße
gespritzt werden oder dort bildgebende Wirkung entfalten.
- 10 In der Patentschrift AT-E 68 979 wird ein Verfahren zum Herstellen einer gefüll-
ten, terminal sterilisierten Spritze beschrieben. Die Spritze besteht aus Kunst-
stoff. Die Spritze weist einen Zylinder auf mit einem distalen Ende mit einem
Spritzenauslaßstück. Das Spritzenauslaßstück wird durch einen Verschuß ab-
15 gedichtet. Die Spritze wird nach dem Befüllen mit einem flexiblen Gummi-
stopfen verschlossen, der in dem Zylinder gleitfähig ist. Das Verfahren beginnt
damit, daß Abfallteilchen oder andere Verunreinigungen von dem Verschuß
und dem Kolben entfernt werden. Mikrobielle Verunreinigungen auf dem Ver-
schluß und dem Kolben werden zerstört. Der Zylinder wird mit einer Vielzahl
20 von Wasserstrahlen gewaschen, um Pyrogene und Abfallteilchen zu entfernen.
Anschließend wird Silikonöl auf die Innenwandung der Spritze aufgetragen.
Der Verschuß wird daraufhin auf das Spritzenauslaßstück aufgesteckt. Durch
das proximale Ende der Spritze wird das Kontrastmittel in die Spritze gefüllt.
Die Spritze wird anschließend mit dem Stopfen verschlossen. Diese zusam-
25 mengesetzte und befüllte Spritze wird in einem Autoklaven sterilisiert. Dabei
wird neben dem üblichen Autoklavendruck noch ein zusätzlicher Stützdruck in
dem Autoklaven erzeugt. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der
Spritze gleich oder größer als der Druck auf der Innenoberfläche der Spritze.
- 30 Aus der Publikation von Venten und Hoppert (E. VENTEN und J. HOPPERT
(1978) Pharm. Ind. Vol. 40, Nr. 6, Seiten 665 bis 671) ist ein terminales Sterili-
sieren von vorgefüllten Spritzampullen bekannt. Die Spritzampullen, die einen
Stopfen am proximalen Ende aufweisen, werden distal durch den Rollrand be-
füllt. Der Rollrand wird anschließend durch eine Dichtscheibe abgedichtet, wo-
35 bei eine Bördelkappe die Dichtscheibe auf dem Rollrand fixiert. (M. JUNGA
(1973) Pharm. Ind. Vol. 35, Nr. 11a, Seiten 824 bis 829) Die vorgefüllten
Spritzampullen werden dann in einen Autoklaven überführt. Dieser Autoklav ist
bezüglich der Temperatur und des Druckes regelbar. Damit die Dichtscheibe

sich nicht von der Spritzampulle löst wird in dem Autoklav ein Stützdruck erzeugt. Der Stützdruck wird durch ein zusätzliches Gas aufgebaut. Dadurch ist es möglich, den Druck auf der Innenseite der Dichtscheibe annähernd gleich dem Druck auf der Außenseite der Dichtscheibe zu halten. Hierdurch wird
5 auch eine Bewegung des eingesetzten Kolbens vermieden. Infolge der guten Regelung ist es selbst möglich, Zweikammerspritzampullen, die mit zwei Lösungen gefüllt sind, terminal zu sterilisieren, ohne daß eine unzulässige Stopfenbewegung oder Dichtscheibenundichtigkeit auftritt.

10 In der finnischen Patentanmeldung FI 93 0405 wird ein Verfahren zum terminalen Sterilisieren einer vorgefüllten Plastikspritze oder Glasspritze beschrieben, wobei die Spritze ein Kontrastmittel enthält. Die Spritze besteht aus einem Spritzenzylinder, der ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende aufweist.
15 Daneben werden Spritzampullen in der zuvor schon bei Venten und Hoppert beschriebenen Form angeführt. Die Spritzen weisen ein offenes proximales Ende auf, welches durch einem in der Spritze gleitfähigen Stopfen verschließbar ist. Der Stopfen wird mit einem Stempel verbunden.
Wenn die Spritze oder Spritzampulle befüllt wird, wird zuerst der Stopfen in das proximale Ende der Spritze oder Spritzampulle eingeführt. Danach wird über
20 das distale Ende befüllt. Das distale Ende wird anschließend durch einen Verschuß abgedichtet. Bei den Spritzampullen wird eine Dichtscheibe mit einer Bördelkappe am Rollrand fixiert. Die Spritzen oder Spritzampullen werden anschließend sterilisiert, wobei ein Stützdruck verwendet wird. Dadurch wird der Druck auf der Außenoberfläche der Spritze kleiner als der Druck auf der Innen-
25 oberfläche der Spritze oder Spritzampulle gehalten. Bei den Spritzampullen ist der Druck in dem Autoklaven gleich, größer oder kleiner als der Druck in der Spritzampulle.

In der WO 95/12418 wird ein terminales Sterilisationsverfahren für vorgefüllte
30 Spritzen beschreiben, bei dem kein Autoklav verwendet wird, sondern lediglich eine druckfeste Sterilisationskammer zum Einsatz gelangt. In diese Sterilisationskammer wird die distal oder proximal befüllte Spritze eingebracht. Die Kammer wird mittels Heizgas erwärmt. Zugleich sorgt dieses Heizgas auch für einen Druck, der den Druckanstieg in der Spritze kompensieren soll. Um ein
35 Verdampfen von Flüssigkeit, die durch den Kunststoff dringt, zu vermeiden, wird neben dem Heizgas auch Wasserdampf eingebracht. Es wird in dem Schutzrecht beschrieben, daß dieselbe Sicherheit wie bei einem Autoklavieren erzielt werden soll.

Die WO 95/12482 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vorgefüllten Kunststoffspritzen, die mit einem Kontrastmittel gefüllt sind. Die Spritzen bestehen aus einem Zylinder, einem Spritzenauslaßstück am distalen Ende, welches für einen Kanülenansatz vorbereitet ist. Weiterhin umfaßt die Spritze einen Stopfen, der in dem Zylinder gleiten kann. Er dichtet das proximale Ende der Spritze ab. Die Spritze ist nach einem Verfahren hergestellt worden, das zu pyrogenfreien Objekten führt. Ebenso liegen keine Partikel mehr vor. Die Spritze wird durch das proximale Ende befüllt, dabei ist das Spritzenauslaßstück mit einem Verschuß abgedichtet. Die befüllte Spritze wird mit dem Stopfen verschlossen. Der Partikelstatus der Räumlichkeiten entspricht den Bedingungen der Klasse 100.

Nachdem die Spritzenteile aus der Gußform kommen, werden sie mit Gas abgeblasen, um Partikel zu entfernen. Die Spritze wird anschließend gewaschen. Die Spritze wird danach sterilisiert, so daß die Spritze wahlweise weiterverarbeitet, gelagert oder transportiert werden kann.

Es stellt sich die Aufgabe, eine Spritze anzubieten, welche mit einem Medium vorgefüllt wird, wobei sich das Medium dauerhaft ohne Qualitätseinbußen in der Spritze befindet. Besonders hohe Ansprüche sollen an die Sicherheit bezüglich Sterilität und Partikelarmut innerhalb und außerhalb der Spritze gestellt werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Herstellungsverfahren einer vorgefüllten, sterilen Spritze aus Glas oder Kunststoff oder eine Mischung aus Glas und Kunststoff, weiterhin einer Glasspritze mit einer damit verbundenen Kunststoffolie und einer Kunststoffspritze mit einer damit verbundenen Glasbeschichtung, dabei umfaßt die Spritze

- einen zylinderförmigen Spritzenkörper mit einem verschließbaren proximalen und einem verschließbaren distalen Ende,
- ein Spritzenauslaßstück am distalen Ende,
- ein das Spritzenauslaßstück abdichtenden Verschuß,
- einen Stopfen, der in dem Spritzenkörper gleitfähig ist, dabei ist der Stopfen durch einen Stempel bewegbar,
- und
- ein fluides und ein gasförmiges Medium,
- wobei das fluide Medium eine Flüssigkeit, eine Lösung, eine Suspension oder eine Emulsion ist,

wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt:

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.