



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 038 497 A1** 2007.02.15

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 038 497.8**

(22) Anmeldetag: **13.08.2005**

(43) Offenlegungstag: **15.02.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **B65D 25/08** (2006.01)

**B65D 83/76** (2006.01)

**A61M 5/28** (2006.01)

**A61M 5/19** (2006.01)

**A61J 1/06** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
55218 Ingelheim, DE**

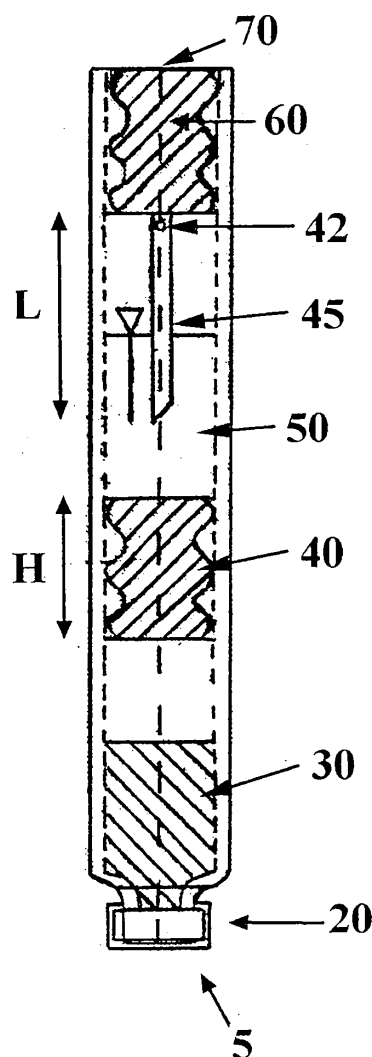
(72) Erfinder:

**Bassarab, Stefan, Dr., 88400 Biberach, DE; Bauer,  
Alexander, 88400 Biberach, DE; Denkinger, Nicole,  
88400 Biberach, DE; Garidel, Patrick, Dr., 22846  
Norderstedt, DE; Hemminger, Markus, 88400  
Biberach, DE; Kern, Hans-Joachim, Dr., 88441  
Mittelbiberach, DE; Langer, Andreas, 88437  
Maselheim, DE; Presser, Ingo, Dr., 88400 Biberach,  
DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Doppelkammer-Behälter ohne Bypass**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft einen Doppelkammer-Behälter für die Aufnahme und Kombination von zwei getrennten Komponenten, wovon mindestens eine flüssig ist, umfassend einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente und einem unteren Verschluss (20) zur Seite der festen Komponente, und einem Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen beiden Kammern (30, 50), wobei der Trennstopfen (40) eine Höhe H aufweist und der obere Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an seiner Unterseite eine Hohnadel (45) mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung (42) aufweist, die an dem der Spitze entgegengesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist.



## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen Doppelkammer-Behälter ohne Bypass ein Verfahren zu dessen Befüllung und dessen Verwendung.

### Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Es gibt Arzneimittel, die in ihrer gebrauchsfertigen Form sehr schnell ihre Wirksamkeit verlieren. Um diese Arzneimittel trotz ihrer kurzen Haltbarkeit verwenden zu können, wurden Zweikomponenten-Systeme entwickelt, um diese unmittelbar vor Gebrauch zu mischen.

**[0003]** So lassen sich pharmazeutische Präparate, die nicht über längere Zeit in Lösung verwendet werden können, beispielsweise durch Lyophilisation haltbar machen und gegebenenfalls unter Luftabschluss aufbewahren. Die Trockensubstanz wird erst unmittelbar vor Gebrauch wieder gelöst, d.h. rekonstituiert.

### Stand der Technik

**[0004]** Bekanntermaßen werden Lyophilisate auch in Fertigspritzen mit Zweikammersystemen verwendet, wobei Lyophilisat und Lösungsmittel getrennt aufbewahrt und erst kurz vor der Verwendung vereinigt werden. Derartige Zweikammer-Fertigspritzen wurden bereits in „Die Lyophilisierung von Arzneimitteln in Fertigspritzen“, H. Vetter, Die Pharmazeutische Industrie, Jg. 46, 1984, Nr. 10, S. 1045–1049 beschrieben. Diese Fertigspritzen wurden entwickelt, um den üblichen großen Handhabungsaufwand mit zwei steril verschlossenen Gefäßen und einer Spritze zu verringern und um beispielsweise Verwechslungen bei nicht beschrifteten Wegwerfspritzen auszuschließen.

**[0005]** Die Fertigspritzen werden üblicherweise gereinigt, silikonisiert und mit Kanülenschutz versehen. Die Silikonisierung zur Beschichtung der Primärpackmittel wird durchgeführt, damit der Gummistopfen im Glaszylinder leicht verschiebbar ist. Es kann hierbei sowohl der Gummistopfen als auch die Innenseite des Glaszylinders mit einem Silikonöl beschichtet werden. Dann werden die Fertigspritzen chargenweise vorsterilisiert und unter sterilen Bedingungen befüllt. Diese werden anschließend mit einem Kolbenstopfen versehen und konfektioniert, wobei die Kolbenstangen montiert werden. Dann wird etikettiert und verpackt. Füllung und Verschluss erfolgen hierbei von der Rückseite der Spritze, da die Kanülenseite eine zu kleine Öffnung aufweist.

**[0006]** Im Einzelnen sind derartige Fertigspritzen so aufgebaut, dass jede der Komponenten in einer eigenen Kammer untergebracht ist, wobei die Kammern axial hintereinander angeordnet sind und erst unmittel-

bar vor Gebrauch miteinander in Verbindung gebracht werden, so dass die flüssige Komponente der einen Kammer zur trockenen Komponente der anderen Kammer übertreten kann. Hierdurch wird die gewünschte Mischung gebildet. Bekannt ist, hierzu einen Bypass, zum Beispiel in Form einer Erweiterung des Innendurchmessers des Glaszylinders in der Spritze vorzusehen, über den die flüssige Komponente übertreten kann, wenn ein die beiden Kammern trennender Stopfen soweit in den Bypass hinein verschoben wird, dass die flüssige Komponente den Stopfen umfließen kann.

**[0007]** Im Stand der Technik wurde nach weiteren verbesserten Lösungen gesucht, um ein Vermischen der Zweikomponentensysteme ohne Berührung eines Teils der Vorrichtung oder den Bestandteilen während der Aufbereitung sicherzustellen. Es gibt hierfür zahlreiche Vorschläge, wobei im vorliegenden Fall nur diejenigen Systeme von Interesse sind, die keinen vorangehend geschilderten Bypass aufweisen:

Beispielsweise beschreibt die DE 32 13 072 eine Spritze, die in zwei Abteilungen zur Aufnahme von einem pulverförmigen Medikament und dessen Lösungsmittel unterteilt ist, wobei die Vermischung durch Zurückziehen der Kolbenstange der Spritze erfolgt, wodurch das Lösungsmittel den Kolben umfließen kann.

**[0008]** Gemäß der DE 1 809 892 wird eine Zweikammerspritze beschrieben, deren Füllung erleichtert wird, indem die Flüssigkeit durch einen in der Kolbenstange vorgesehenen Einfüllkanal zugegeben wird.

**[0009]** In den Patentschriften US 5 785 683 und US 6 602 223 wird der Vermischungsvorgang der beiden Komponenten in der Spritze durch speziell ausgeformte Ventile erreicht, die sich durch Bewegung des Kolbens steuern lassen.

**[0010]** Ferner ist in der EP 1 038 543 eine Doppelkammerspritze für medizinische Zwecke offenbart, die eine Kolbenstange mit vorstehenden Rastelementen enthält, die paarweise diametral angeordnet sind und/oder mit einem Drehwinkel von 90° für eine kontrolliert ablaufende Vermischung und sequentielle Verabreichung der Mischung sorgen.

**[0011]** Bekannt ist auch aus der DE 25 46 495 eine Spritze über einen speziellen Stopfen mit einem Behälter zu verbinden, der durch einen zweiten Stopfen verschlossen wird, welcher vor der Vermischung herausgestossen wird.

**[0012]** Nachteilig an allen geschilderten Systemen ist deren sehr komplexer Aufbau, der auf speziell ausgebildeten Ventilen oder Kolbenstangen beruht. Insbesondere hat die DE 25 46 495 neben einem

komplexen Aufbau, der eine Spritze und einen Behälter über ein Verbindungsstück miteinander verbindet den gravierenden Nachteil, dass 2 Gefäße miteinander verbunden werden müssen, wobei die eigentliche Schwachstelle, das Verbindungsstück darstellt, das bei längerer Lagerung verrutschen oder abfallen kann. So besteht die Gefahr einer Kontamination von außen. Zudem ist dieser Aufbau sehr sperrig und daher nicht in einfacher Weise aufzubewahren und zu handhaben.

**[0013]** Darüber hinaus beschreibt die US 3 810 469 eine Mehrkammer-Ampulle mit einer Nadel, wobei die Abtrennung der Kammern durch 2 Membranen erfolgt. Mit ein und derselben Ampulle kann die enthaltene Flüssigkeit gefriergetrocknet, eine flüssige und eine feste Substanz miteinander vermischt und die Mischung dann subkutan injiziert werden. Demzufolge liegt ein außerordentlich komplizierter Aufbau vor, wobei ein Verschließen der Kammern durch teilweises Durchbohren einer der Membranen mit der Nadel, die dort fixiert werden kann, erreicht wird. Beim Vermischen von fester und flüssiger Substanz wird eine zweite Membran von der Nadel durchstoßen und die Flüssigkeit wird von der unteren in die obere Kammer hoch gedrückt. Nachteilig ist insbesondere, dass die Nadel zum Verschließen der Kammern sehr genau justiert und fixiert werden muss, da diese ansonsten die Membran verletzt und eine vorzeitige Vermischung erfolgt. Damit wird die Handhabung deutlich erschwert. Die hohen Kosten für die Bereitstellung einer derartig kompliziert aufgebauten Ampulle lassen praktisch keine Verwendung im großindustriellen Maßstab zu.

#### Aufgabenstellung

**[0014]** Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf für eine einfach handhabbare Vorrichtung zum verlässlichen Lagern und Mischen von Zweikomponentensystemen, von denen zumindest eine in flüssiger Form vorliegt. Dabei soll eine Kontamination von außen möglichst ausgeschlossen sein, d.h. das Mischen soll ohne Herausnehmen der Komponenten aus dem sterilen Innenbereich der Vorrichtung und ohne Beeinträchtigung der Sterilität erfolgen. Die Vorrichtung soll auch einfach lagerfähig sein. Ferner soll ein Verfahren zur einfachen Befüllung einer derartigen Vorrichtung bereitgestellt werden. Die Vorrichtung und das Verfahren sollen großindustriell einsetzbar sein.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0015]** Die vorstehend genannte Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Hiernach wird ein Doppelkammer-Behälter für die Aufnahme und Kombination von 2 getrennten Komponenten zur Verfügung gestellt, wovon mindestens eine flüssig ist, umfassend einen zylindrischen Kör-

per mit jeweils einem Verschluss an jedem der beiden Enden des Körpers, einem oberen Verschluss zur Seite der flüssigen Komponente und einem unteren Verschluss zur Seite der festen Komponente, und einem Trennstopfen im zylindrischen Körper als Abdichtung zwischen beiden Kammern, wobei der Trennstopfen eine Höhe  $H$  aufweist und der obere Verschluss zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an seiner Unterseite eine Hohl-nadel mit der Länge  $L$  mit mindestens einer Öffnung aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist.

**[0016]** Die vorliegende Erfindung beschreibt demnach einen Einkammerbehälter, in dem ein Doppelkammersystem ohne Bypass zur Verfügung gestellt wird. Die flüssige Komponente wechselt die Kammer über eine Öffnung in einer innenliegenden Hohl-nadel, die den Trennstopfen penetriert. Demnach wird zum Vermischen der beiden Komponenten ein innenliegender „Bypass“, integriert in den Trennstopfen zwischen beiden Kammern, erst unmittelbar vor dem Vermischen erzeugt. Hierdurch wird ein üblicherweise in Doppelkammer-Fertigspritzen oder -Karpulen ausgeformter Bypass praktisch integriert angeordnet.

**[0017]** Bei Verwendung des erfindungsgemäß ausgestalteten Verschlusses, der eine Hohl-nadel aufweist, wird der Verschluss durch Ausübung einer äußeren Kraft, insbesondere einer manuell auszuübenden Kraft, in Richtung des Trennstopfens verschoben und gleichzeitig Druck auf die Flüssigkeitsseite ausgeübt, was dazu führt, dass die Hohl-nadel in den Trennstopfen hineingedrückt bzw. durch diesen hindurchgedrückt wird, bis die flüssige Komponente Zugang zur Kammer mit der festen Komponente hat. Die beiden Komponenten können so vermischt werden, ohne dass die sterilen Bedingungen des Doppelkammer-Behälters beeinträchtigt werden.

**[0018]** Gemäß der Erfindung kann somit eine Kammer eine Flüssigkeit und die andere Kammer einen Feststoff enthalten. Die Erfindung ist hinsichtlich der Art der beiden Komponenten nicht beschränkt, sofern zumindest eine Komponente flüssig ist. Beispielsweise kann ein Feststoff, wie ein festes, pulverförmiges Arzneimittel, bevorzugt ein Lyophilisat, d.h. ein gefriergetrocknetes Arzneimittel, vorliegen. Bei der Lyophilisation oder dem Gefriertrocknen wird ein flüssiges Produkt gefroren und dann das gefrorene Produkt durch Sublimation getrocknet. Bevorzugt handelt es sich bei der flüssigen Komponente beispielsweise um ein Lösungs- oder Dispergiermedium für den Feststoff; es kann zum Beispiel ein Rekonstitutionsmedium für das Lyophilisat darstellen. Wenn der Feststoff ein Arzneimittel ist, kann zum Beispiel eine Injektionslösung entweder in Lösung oder dispergierter Form hergestellt werden. Das Lösungsmittel stellt vorzugsweise Wasser dar, kann aber auch

ein anderes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch sein.

**[0019]** Beim erfindungsgemäßen zylindrischen Körper handelt es sich um einen im wesentlichen länglichen und hohlen Körper mit zwei offenen Enden, der vorzugsweise einstückig ist, d.h. in einem Stück hergestellt wurde, der durch den Trennstopfen in Kammern unterteilt wird. Der „zylindrische“ Körper muss nicht unbedingt zylindrische Form haben – auch wenn dies die gängigste Form darstellt. Es ist auch jede andere geometrische Form für einen länglichen Hohlkörper möglich, wie beispielsweise eckig oder oval, wobei die Verschlüsse und Trennstopfen und dergleichen dann an die gewählte Form jeweils angepasst sind. Das Material aus dem der zylindrische Körper besteht oder das er enthält, ist erfindungsgemäß nicht besonders beschränkt. Der Behälter kann ausgewählt sein aus Kunststoffen oder Glas.

**[0020]** Glas ist aufgrund seiner Transparenz, und Kompatibilität mit vielen medizinischen Formulierungen bevorzugt. Der zylindrische Körper besteht daher vorzugsweise aus Glas oder enthält dieses, da hierdurch die geringste Beeinträchtigung der enthaltenen Komponenten resultiert und der Körper vorzugsweise transparent ist. Für besondere Anforderungen sind aber auch andere Materialien geeignet, wie spezielle Kunststoffe oder dergleichen. Hierbei spielt insbesondere die medizinische Unbedenklichkeit eine Rolle, da eine möglichst geringe Wechselwirkung mit dem enthaltenen Medium anzustreben ist.

**[0021]** Vorzugsweise weist der zylindrische Körper über die gesamte Länge denselben Durchmesser auf.

**[0022]** Der Doppelkammer-Behälter umfasst weiterhin 2 Verschlüsse, von denen einer am feststoffseitigen (unteren) Ende und der andere am flüssigkeitsseitigen (oberen) Ende der Öffnung vorgesehen ist. Die Verschlusseinrichtungen sind nicht weiter beschränkt, sofern die flüssigkeitsseitige Verschlusseinrichtung verschiebbar ist.

**[0023]** Die Verschlüsse können beispielsweise ausgewählt sein aus Stopfen, Membranen, Dichtscheiben gegebenenfalls mit Abdeckkappen, Bördelkappen oder ähnlichem. Vorzugsweise wird als oberer Verschluss mit Hohladel ein Stopfen verwendet. Es kann aber auch jeder andere dem Fachmann bekannte Verschluss zum Einsatz kommen, sofern dieser unter Druckausübung verschiebbar ist und eine Hohladel aufweist. Besonders zweckmäßig ist es, wenn der obere Verschluss am flüssigkeitsseitigen Ende des Behälters einen Stopfen darstellt, der aus Kunststoff oder ähnlichen Materialien gefertigt sein kann. Beispielhafte Materialien sind Gummi oder gummiartige, elastische Materialien, wie Elastomere,

Thermoplaste, elastomere Thermoplaste.

**[0024]** Der untere Verschluss am feststoffseitigen Ende kann vorzugsweise eine durchstoßbare Membran mit einer Außenkappe oder eine Scheibe zum Abdichten sein, die zum Beispiel flexibel ist, und kann beispielsweise eine Bördelkappe aufweisen. Es kann auch ein abnehmbarer Außendeckel vorgesehen werden. Wenn es sich bei dem Behälter um eine Karpuhle oder Ampulle handelt, so kann ein- oder beidseitig ein Gummiverschluss vorgesehen werden, der mittels einer Injektionsnadel durchstechbar ist. Es kann aber auch jeder andere dem Fachmann bekannte Verschluss verwendet werden. Die Verschlüsse können selbstverständlich auch abnehmbar befestigt sein. In jedem Fall muss für die Dichtigkeit und Sterilität der Verschlüsse Sorge getragen werden.

**[0025]** Die Hohladel ist im Rahmen der Erfindung nicht besonders beschränkt. Es kann sich um eine übliche im medizinischen Bereich verwendbare Hohladel oder Kanüle handeln. Es ist ein Hohlröhrchen, das an einem Ende eine Spitze aufweisen kann, optional mit einem schrägen Schliff versehen ist und gegebenenfalls eine geschärfte Spitze aufweist, um besser Penetrieren zu können.

**[0026]** Die Hohladel ist vorzugsweise mittig am Boden des oberen Verschlusses oder Stopfens angeordnet. Dies ist aber nicht erforderlich. Die Hohladel kann praktisch an jeder beliebigen Stelle im Boden vorgesehen werden, jedoch ist eine mittige Position bevorzugt. Die Hohladel kann beispielsweise bei Vorliegen eines Stopfens, beispielsweise aus einem weichen, elastischen Material, an der gewünschten Stelle in dessen Boden integriert werden. Dabei sollte die kraftübertragende Fläche maximal groß sein, um die Penetration des Endstopfens zu unterbinden.

**[0027]** Das Material der Hohladel ist üblicherweise Metall oder Kunststoff. Der Innendurchmesser der Hohladel kann entsprechend der flüssigen Komponente in geeigneter Weise ausgewählt und damit die Zutrittsgeschwindigkeit gesteuert werden. Bevorzugt hat die Nadel einen Innendurchmesser von etwa 0,2mm (29G) bis etwa 1,6mm (14G), es sind jedoch auch kleinere oder größere Durchmesser denkbar.

**[0028]** Die Öffnung in der Hohladel ist an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende, d.h. so weit oben wie möglich in der Hohladel am äußersten oberen Ende angeordnet oder an einer anderen geeigneten Stelle, und ist nicht auf eine bestimmte Form oder Dimension begrenzt. Beispielsweise kann eine runde, ovale, drei- oder viereckige Öffnung verwendet werden. Diese kann entsprechend dem beabsichtigten Verwendungsfall ausgewählt werden. Bevorzugt hat die Öffnung einen Durchmesser von etwa 0,2mm bis etwa 1,4mm, es sind jedoch auch kleinere oder größere Durchmesser denkbar.

**[0029]** Es ist besonders bevorzugt Dimension von Öffnung und Innendurchmesser der Hohlneedle derart einzustellen, dass das gewünschte Überströmen der flüssigen Komponente ohne weiteres und in der gewünschten Geschwindigkeit stattfindet.

**[0030]** Die Hohlneedle kann nicht nur eine, sondern zwei, drei oder mehr Öffnungen aufweisen.

**[0031]** Erfindungsgemäß ist es besonders bevorzugt, wenn die Hohlneedle zum Vermischen soweit in den Trennstopfen hineingedrückt wird, dass sich die Öffnung zumindest noch teilweise in der die flüssige Komponente enthaltenden Kammer befindet. Hierdurch wird der Zutritt der flüssigen Komponente erleichtert.

**[0032]** Die Hohlneedle wird vorzugsweise mittig am oberen Verschluss oder Stopfen angebracht. Dies ist jedoch nicht in jedem Falle notwendig. Erfindungsgemäß kann nicht nur eine Hohlneedle, sondern es können auch mehrere Hohlneedeln zum Einsatz kommen.

**[0033]** Der im zylindrischen Körper angeordnete Trennstopfen definiert die Größe/das Volumen/die Dimensionen der beiden Kammern und fungiert als Flüssigkeitssperrvorrichtung für die flüssige Komponente, die an ihrem Übertritt in die andere Kammer gehindert wird. Die Form des Trennstopfens ist hierbei nicht besonders beschränkt. Dieser weist eine geeignete dreidimensionale Form auf, damit die beiden Kammern gegenseitig abgedichtet sind. Der Trennstopfen ist zwar in erster Linie ortsfest im zylindrischen Körper angeordnet und daher bei Ausübung einer Kraft auf die Kammer mit der flüssigen Komponente nicht verschiebbar, jedoch ist es auch möglich, diesen bei entsprechender Druckausübung bis zur festen Komponente hinunterzudrücken.

**[0034]** Der Trennstopfen ist vorzugsweise aus elastischem und flexiblen Material aufgebaut, zum Beispiel Gummi, Kautschuk, wie natürlichem oder synthetischem Kautschuk, Kunststoffen, wie Elastomeren, Thermoplasten, thermoplastischen Elastomeren oder ähnlichem. Das Material des Trennstopfens soll eine Abdichtung beider Kammern voneinander gewährleisten, aber gleichzeitig mit einer Hohlneedle einfach zu penetrieren sein.

**[0035]** Nach einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform weist der Trennstopfen eine geeignete Form, Dimension und/oder ein Material auf, welches einerseits das Verschieben aus seiner festgelegten und definierten Position im zylindrischen Körper im wesentlichen verhindert, aber andererseits weich und flexibel genug ist, damit die Hohlneedle hindurchtreten kann. Zweckmäßigerweise kann durch das entsprechende Vorsehen einer geeigneten Form mit (Haft-)Noppen, Lippen, Wülsten und/oder durch die Wahl eines geeigneten Durchmessers einem Ver-

schieben des Trennstopfens entgegengewirkt werden, wenn dies erwünscht ist.

**[0036]** In der vorliegenden Erfindung soll der Begriff „Form“ die äußere Form oder Geometrie bezeichnen. Der Begriff „Dimension“ soll die Abmessungen, d.h. Größenverhältnisse, bezeichnen.

**[0037]** Der Trennstopfen kann jede geeignete Form aufweisen, bevorzugt sind eine zylindrische Form, eine zylindrische Form mit abgerundeten Seitenflächen, eine hantelförmige, quader-, kegelförmige, abgestumpfte Kegel- oder konische Form.

**[0038]** Der Trennstopfen hat bevorzugt einen größeren Außendurchmesser als der Innendurchmesser des zylindrischen Körpers, so dass ausreichender Druck zwischen Innenwand und Formkörper aufgebaut wird, um die Grenzfläche zu verschließen, aber dieser im Behälter- je nach Anwendungsfall – unter Krafteinwirkung bewegbar sein kann.

**[0039]** Wird die Flüssigkeit unter Druck gesetzt, so haftet der Trennstopfen auf Grund der Reibungskräfte weiterhin an der Innenwand des zylindrischen Körpers. Reicht die Haftreibung des Trennstopfens an der Wand des zylindrischen Körpers für eine spezielle Anwendung nicht aus, um eine ungewollte Bewegung zu verhindern, so kann dieser zusätzlich mit Vorsprüngen, wie kleinen (Dicht-) Wülsten, Lippen, Noppen oder Flächen zur Haftung an der Innenwand des zylindrischen Körpers versehen werden. Der Druck nimmt daher in der anderen Kammer nicht zu. Dadurch entsteht ein Differenzdruck zwischen den beiden Kammern, wodurch nach Erzeugung des Zutrittskanals bei Durchstechen des Trennstopfens die flüssige Komponente durch die Öffnung von der einen in die andere Kammer strömen kann und beide Komponenten vermischt werden.

**[0040]** Das Vermischen kann beispielsweise die Rekonstitution eines Lyophilisats sein. Bei diesem Schritt gerät kein weiterer Teil des Behälters mit der flüssigen oder festen Komponente in Berührung.

**[0041]** Die Höhe H des Trennstopfens wird kleiner als die Länge der Hohlneedle L eingestellt, so dass die Hohlneedle den Trennstopfen ohne weiteres durchdringen kann. Es kann von Vorteil sein, wenn die Öffnung in der Hohlneedle derart angeordnet ist, dass diese nach vollständiger Penetration sich noch oberhalb des Trennstopfens befindet, d.h. in der Kammer mit der flüssigen Komponente. Die Öffnung befindet sich daher bevorzugt in dem Teil um den die Länge L die Höhe H des Trennstopfens überragt, im Falle  $L > H$ .

**[0042]** Nach einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind am oberen Verschluss und/oder am Trennstopfen Abstandshalter

und/oder Anschläge an der Hohnadel vorgesehen, die ein vollständiges Eindringen der Öffnung der Hohnadel in den Trennstopfen erschweren oder verhindern. Hierbei kann es sich beispielsweise um kleine Noppen handeln.

**[0043]** Bevorzugt ist der Doppelkammer-Behälter keine Spritze, sondern ein Gefäß zur getrennten Lagerung von 2 Stoffen, wie eine Ampulle oder Karpule, das für den ein- bzw. mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

**[0044]** Die Maße des Doppelkammer-Behälters richten sich nach dem Volumen der herzustellenden Lösung, wobei in der Humanmedizin selten 10 ml überschritten werden, so dass Volumina von bis zu etwa 20 ml ausreichend sind. In Ausnahmefällen und bei veterinärmedizinischer Anwendung können diese Volumina jedoch auch weit überschritten werden.

**[0045]** Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zum Befüllen des erfindungsgemäßen Doppelkammer-Behälters, umfassend die Schritte:

- (1) Verschliessen eines zylindrischen Körpers am unteren Ende;
- (2) Befüllen des zylindrischen Körpers mit einer Lyophilisationslösung;
- (3) Lyophilisieren des zylindrischen Körpers im Lyophilisator unter Erhalt eines Lyophilisatkuchens;
- (4) Setzen eines Trennstopfens oberhalb des Lyophilisatkuchens; wobei der Trennstopfen eine Höhe H aufweist;
- (5) Befüllen des zylindrischen Körpers mit Rekonstitutionsmedium oberhalb des Trennstopfens;
- (6) Verschließen des zylindrischen Körpers mit einem mit einer Hohnadel versehenen Verschluss, wobei der Verschluss zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an der Unterseite eine Hohnadel mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist, und die Hohnadel auf den Trennstopfen ausgerichtet wird.

**[0046]** Nachfolgend soll das Verfahren in Einzelheiten erläutert werden, wobei die einzelnen Merkmale, wenn diese für das Verfahren beschrieben sind, sinngemäß gleichermaßen für den Doppelkammer-Behälter zutreffen und umgekehrt.

**[0047]** In einem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Befüllungsverfahrens wird das untere Ende oder die Mündung des zylindrischen Körpers verschlossen. Das untere Ende kann zum Beispiel auch eine Verjüngung aufweisen. Als Verschluss kann beispielsweise ein Stopfen, eine Membran, eine Scheibe, insbesondere eine Dichtscheibe, gegebenenfalls mit Abdeckung, wie eine Abdeck- oder Bördelkappe, oder ähnlichem dienen. Der Verschluss ist nicht besonders beschränkt, solange dieser eine entspre-

chende Dichtigkeit bereitstellt, gegenüber dem einzufüllenden Medium inert ist und die Sterilitätsbedingungen erfüllt. Der untere Verschluss ist ganz besonders bevorzugt eine durchstoßbare Membran, ein Gummistopfen oder eine elastische Scheibe, gegebenenfalls mit einer Bördelkappe. Es kann auch ein abnehmbarer Verschluss vorgesehen werden. Wenn es sich bei dem Behälter um eine Karpule oder Ampulle handelt, so kann ein Gummiverschluss vorgesehen werden, der mittels einer Injektionsnadel durchstechbar ist. Es kann aber auch jeder andere dem Fachmann bekannte Verschluss verwendet werden.

**[0048]** Dann wird entweder eine feste Komponente eingefüllt oder eine die feste Komponente enthaltende Flüssigkeit. Im letzteren Fall erfolgt demnach das Befüllen des zylindrischen Körpers mit einer Lyophilisationslösung über das offene obere Ende des zylindrischen Körpers (Schritt 2). Hierbei kann es sich um eine beliebige Lösung handeln, die lyophilisiert werden soll. Beispielsweise um ein Arzneimittel, das durch Lyophilisieren eine größere Haltbarkeit hat.

**[0049]** Das Lyophilisieren erfolgt in Schritt (3) in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise, wobei das Lösungsmittel durch das obere offene Ende des zylindrischen Körpers entweicht. Der Lyophilisator ist handelsüblich, dessen Verfahrensparameter beispielsweise automatisch geregelt werden.

**[0050]** Nach der Lyophilisation erfolgt in Verfahrensschritt (4) das Verschließen des zylindrischen Körpers, was beispielsweise noch im Lyophilisator erfolgen kann, durch Eindrücken eines Trennstopfens oberhalb des Lyophilisatkuchens in den zylindrischen Körper. Dieser Trennstopfen kann vorzugsweise mittig im zylindrischen Körper platziert werden, kann aber auch beliebig, je nach Anwendungsfall und gewünschter Größe der beiden Kammern, positioniert werden. Das Verschließen des zylindrischen Körpers wird besonders bevorzugt unter Vakuum durchgeführt, so dass es möglich ist, den Trennstopfen ohne weiteres an der gewünschten Stelle zu positionieren. Hierdurch kann der Trennstopfen weit genug in den zylindrischen Körper hineingedrückt werden, ohne dass ein Überdruck in der bereits verschlossenen Kammer entsteht.

**[0051]** Anschliessend wird der verschlossene Behälter beispielsweise zu einer Abfüllanlage befördert, wo in Schritt (5) die Befüllung mit Rekonstitutionsmedium über das jetzt wieder offene obere Ende des zylindrischen Körpers erfolgt, d.h. das Lösungs- oder Dispergiermedium wird in die obere Kammer gefüllt. Nach dem Befüllen des zylindrischen Körpers mit einem Rekonstitutionsmedium, d.h. einem Lösungs- oder Dispergiermedium für das Lyophilisat, wird der Behälter mit einem Verschluss versehen, der eine Hohnadel aufweist, die auf den Trennstopfen ausge-

richtet ist (Schritt (6)). Zum Beispiel kann als oberer Verschluss ein Stopfen verwendet werden. Beispielhafte Materialien für den Stopfen sind Gummi oder gummiartiges, elastisches Material, wie Elastomere, Thermoplaste, elastomere Thermoplaste etc.

**[0052]** Es ist besonders zweckmäßig, wenn die Stopfen und/oder Verschlusssteile über eine Wasch- und Sterilisiervorrichtung oder über einen Autoklaven über Sterilkorridore zugeführt und eingebracht werden. Nach dem Verschließen des Behälters erfolgt eine Ausschleusung aus dem Sterilbereich; schließlich wird beschriftet und verpackt. Es versteht sich von selbst, dass bei diesem Verfahren alle Oberflächen und Vorrichtungen für aseptische Arbeitsweise ausgelegt sind.

**[0053]** Die obigen detaillierten Erläuterungen zum Doppelkammer-Behälter gelten sinngemäß für das Verfahren zur Befüllung desselben.

**[0054]** Die Erfindung ermöglicht ferner ein Verfahren zum Vermischen von 2 getrennten Komponenten, wovon mindestens eine flüssig ist, in einem Doppelkammer-Behälter, umfassend einen zylindrischen Körper mit jeweils einem Verschluss an jedem der beiden Enden des Körpers, einem oberen Verschluss zur Seite der flüssigen Komponente und einem unteren Verschluss zur Seite der festen Komponente, und einem Trennstopfen im zylindrischen Körper als Abdichtung zwischen beiden Kammern, wobei der Trennstopfen eine Höhe H aufweist und der obere Verschluss zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an seiner Unterseite eine Hohlneedle mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist, mit den Schritten:

- Ausüben von Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss bis die Hohlneedle den Trennstopfen vollständig penetriert hat und
- Überströmen lassen der flüssigen Komponente durch die Öffnung und die Hohlneedle zur festen Komponente unter Erhalt einer Mischung.

**[0055]** Bevorzugt handelt es sich bei dem oberen Verschluss um einen Stopfen, insbesondere um einen Gummistopfen, der eine Hohlneedle aufweist. Das Vermischen der beiden Komponenten wird besonders bevorzugt derart durchgeführt, dass der zylindrische Körper senkrecht gehalten wird, d. h. mit dem unteren Verschluss, d. h. der Feststoffseite nach unten. Bevorzugt weist der Verschluss an der Feststoffseite eine Dichtscheibe oder einen Stopfen optional mit einer Abdeckung, wie einer Bördelkappe, auf, es kann aber auch jeder andere geeignete Verschluss zum Einsatz kommen.

**[0056]** Der Druck auf den oberen Verschluss oder Stopfen kann mit den Fingern oder einem beliebigen

Stempel ausgeübt werden. Es kann hierbei so lange Druck ausgeübt werden, bis der obere Verschluss auf dem Trennstopfen aufliegt. Erfahrungsgemäß genügt der hierbei verbleibende Spalt zwischen den beiden Stopfen, damit hinreichender Zutritt der flüssigen Komponente zur Öffnung bis zum Überströmen der gesamten Flüssigkeit möglich bleibt.

**[0057]** Der Trennstopfen kann während der Druckausübung und während der Penetration durch die Hohlneedle auch bis auf die feste Komponente heruntergedrückt werden, was aber nicht in jedem Fall notwendig sein wird. Dies hängt zum Beispiel von der Materialauswahl, dem Durchmesser der Hohlneedle, dem Sitz des Trennstopfens im zylindrischen Körper etc. ab.

**[0058]** Nach einer Ausführungsform der Erfindung wird die Hohlneedle zum Vermischen soweit in den Trennstopfen hineingedrückt, dass sich die Öffnung zumindest noch teilweise in der die flüssige Komponente enthaltenden Kammer befindet. Dies ist aber nicht in jedem Fall erforderlich, da – wie bereits erläutert – der verschiebbare obere Verschluss und der Trennstopfen auch unmittelbar in Kontakt kommen können, ohne den Zutritt von Flüssigkeit gänzlich zu unterbinden. Dies hängt auch damit zusammen, dass bei steigendem Druck bei Verschieben des oberen Verschlusses, die flüssige Komponente durch die sich immer stärker aufbauende Druckdifferenz um so schneller in die benachbarte Kammer strömt, so dass bei Berühren von oberem Verschluss und Trennstopfen die noch vorhandene Flüssigkeit hinuntergedrückt wird.

**[0059]** Bevorzugt kann dieses Überströmen durch Auswahl der Öffnungsform und/oder Dimension und den Innendurchmesser der Hohlneedle zusätzlich derart beeinflusst und ausgewählt werden, dass die Zutrittsgeschwindigkeit von flüssiger Komponente in die andere Kammer gesteuert werden kann.

**[0060]** Nach einer weiteren Ausführungsform können am oberen Verschluss, der die Hohlneedle trägt und/oder am Trennstopfen Abstandshalter und/oder es können Anschläge an der Hohlneedle oberhalb der Öffnung vorgesehen werden, die ein vollständiges Eindringen der Öffnung in den Trennstopfen verhindern oder zumindest erschweren. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung des erfindungsgemäßen Behälters im human- und veterinärmedizinischen Bereich.

**[0061]** Die vorliegende Erfindung weist zahlreiche Vorteile auf:

Die erfinderische Leistung besteht darin, dass eine flüssige Komponente mittels innenliegender Hohlneedle zwischen zwei Kammern überführt wird. Dadurch wird ein Doppelkammersystem in einem Einkammerbehälter geschaltet. So ermöglicht dieser innenlie-

gende „Bypass“ eine problemlose Lagerung des Zweikomponentensystems, ohne dass eine vorzeitige Vermischung und damit ein Verlust der Wirksamkeit der Komponenten stattfindet. Das erfindungsgemäß bereitgestellte Zweikomponentensystem kann in sterilisiertem und vorgefülltem gebrauchsfertigem Zustand aufbewahrt werden. Die Vermischung der 2 Komponenten erfolgt nach der Lagerung direkt vor dem Gebrauch. Der Doppelkammer-Behälter kann nach Gebrauch weggeworfen werden.

**[0062]** Es wird somit eine Vorrichtung zur Verfügung gestellt, mit der unmittelbar vor Verwendung die gewünschte Lösung hergestellt wird, wobei neben Schnelligkeit und Zuverlässigkeit, einfache Herstellung und Befüllung möglich sind. Es handelt sich dabei um eine „all-in-one“ Lösung. Das heißt es liegt ein Gefäß mit zwei Kammern vor, welche durch einen Stopfen voneinander getrennt sind.

**[0063]** Mit Hilfe des Doppelkammer-Behälters der Erfindung kann ein Vermischen, wie beispielsweise die Rekonstitution eines Lyophilisates, in einem geschlossenen Zweikammersystem mit einfachen Griffen durchgeführt werden, ohne dass dazu der Behälter an sich mit einem zusätzlichen außen- oder innenliegenden Bypass versehen sein muß und/oder ohne dass zur Vermischung die Dichtigkeit des Gesamtsystems im Hinblick auf unerwünschte mikrobielle, chemische oder physikalische äußere Einflüsse, aufgehoben wird.

**[0064]** Demnach besteht kein Kontaminationsrisiko durch Fremdkörper, die von außen eindringen können, wie Schmutzteilchen, Splitter etc. Der Behälter kann als Primärverpackung verwendet und eindeutig etikettiert gelagert werden. Die Verwendung von Zweikomponentensystemen, insbesondere lyophilisierten Präparaten, kann hierdurch vereinfacht werden.

**[0065]** Weiterhin besteht die Möglichkeit, durch entsprechende Dimensionierung der Öffnung und/oder des Innendurchmessers der Hohnadel, die Strömungsgeschwindigkeit bzw. Menge durchströmender flüssiger Komponente pro Zeiteinheit entsprechend einzustellen. Hierdurch kann ein entsprechend langsamer Zutritt oder ein schnelles Überströmen durch die Kanalgröße und/oder die Größe der Öffnung gesteuert werden. Eine Begrenzung der Überströmgeschwindigkeit der flüssigen Komponente durch zusätzliche Vorrichtungen, was mit erheblichem Aufwand verbunden wäre, muss nicht erfolgen. Demnach können Probleme, welche bei Spritzen auftreten, wo bei zu großem Druck auf den Stopfen die flüssige Komponente zu schnell über den Bypass zur Kammer mit der Trockensubstanz vordringt und dadurch bereits gelöste Substanz die Kanüle der Spritze verlässt, gänzlich vermieden werden. Sowohl eine damit verbundene unerwünschte Kontamination des

Verwenders als auch ein Verlust der gelösten Substanz und damit eine nicht mehr exakt zu kontrollierende Dosierung werden verhindert.

**[0066]** Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass der für dieses System erforderliche Doppelkammer-Behälter keine äußeren Unregelmäßigkeiten in Form eines Bypasses mit einer oder mehreren Ausstülpungen aufweist und daher einfacher und zuverlässiger auf den üblichen Prozessanlagen zu verarbeiten ist. Dies bietet Vorteile hinsichtlich der Verarbeitung, beispielsweise bei der Abfüllung, Lyophilisation, Anbringung der Verschlüsse, Etikettierung, und auch Handhabung, wo ein Bypass eine mögliche Sollbruchstelle des Behälters darstellen kann und spezielle Technologien vorgesehen werden müssen, die hier nicht erforderlich sind.

**[0067]** Die obige Beschreibung schildert eine Vielzahl von Variationen und legt eine Reihe von Modifikationsmöglichkeiten nahe, die dem Fachmann ohne weiteres ersichtlich sind.

#### Ausführungsbeispiel

#### Beschreibung der Figuren

**[0068]** Die beigefügten Figuren veranschaulichen die vorliegende erfindungsgemäße Vorrichtung sowie die erfindungsgemäß durchführbare Verfahrenslehre ohne diese darauf zu beschränken. Im Einzelnen zeigt:

**[0069]** [Fig. 1](#) eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters mit einem offenen Ende vor der Lyophilisation;

**[0070]** [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters im befüllten und verschlossenen Zustand;

**[0071]** [Fig. 3](#) eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters beim Vermischen der beiden Komponenten und

**[0072]** [Fig. 4](#) schematische Darstellungen möglicher Stopfenformen.

**[0073]** [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters **10** unmittelbar vor Durchführung der Lyophilisation. Es ist ein zylindrischer Körper **15** gezeigt, der beispielsweise aus Glas aufgebaut sein kann. Dieser ist an einem Ende **5** mit einem Verschluss **20** versehen. Dies kann beispielsweise eine Dichtscheibe oder ein Stopfen mit Bördelhaube sein. In den zylindrischen Körper **15** ist eine Lyophilisationslösung **33** eingefüllt, die anschließend in üblicher Weise im Lyophilisator lyophilisiert wird. Oberhalb des erhaltenen Lyophilisatkuchens **30** wird dann ein Trennstopfen **40** eingesetzt und ein Rekon-



stitutionsmedium **50** eingefüllt. Anschließend wird der zylindrische Körper **15** mit einem mit einer Hohnadel modifizierten Verschluss, wie einem Endstopfen **60**, am oberen Ende **70** des zylindrischen Körpers **15** verschlossen, wobei die Hohnadel **45** auf den Trennstopfen ausgerichtet wird. Die Hohnadel ist vorzugsweise in der Mitte des Bodens des Endstopfens **60** angebracht und weist an ihrem oberen Ende, oder zusätzlich in der Mitte (nicht gezeichnet) jeweils eine oder mehrere Öffnungen **42** auf, die den Zutritt von Flüssigkeit in die Hohnadel erlaubt.

**[0074]** In den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) ist schematisch die Funktion eines erfindungsgemäßen Doppelkammer-Behälters **10** in Ausgangsstellung ([Fig. 2](#)) und in Vermischungsstellung ([Fig. 3](#)) dargestellt. Im Einzelnen ist ein erfindungsgemäßer Doppelkammer-Behälter **10** gezeigt, der aus einem zylindrischen Körper **15**, beispielsweise aus Glas, einem feststoffseitigen Verschluss **20** am offenen Ende **5** sowie einem flüssigkeitsseitigen Verschluss **60** am offenen Ende **70** des zylindrischen Körpers **15** aufgebaut ist. Der Verschluss **20** stellt im vorliegenden Fall einen Gummiverschluss dar, der eine durchstoßbare Membran mit einer Außenkappe sein kann, die beispielsweise über den Außenrand am Entleerungsende gebördelt ist. Hierüber kann auch eine abnehmbare mit dem Außendeckel verbundene Scheibe vorgesehen werden. Selbstverständlich kann auch jeder andere dem Fachmann bekannte, insbesondere abnehmbare, Verschluss vorgesehen werden.

**[0075]** Der obere Verschluss **60** kann beispielsweise ein Stopfen sein, der aus einem geeigneten Material, wie Gummi, Kunststoff oder ähnlichem aufgebaut sein kann. Dieser Verschluss ist ebenfalls nicht weiter beschränkt, solange dieser eine Druckausübung auf die flüssige Komponente in der Kammer **50** ermöglicht, und eine Hohnadel aufweist, damit der Trennstopfen **40** penetriert werden kann.

**[0076]** Durch den Trennstopfen **40** wird der Behälter **10** in zwei Kammern **30** und **50** unterteilt, wobei die Kammer **30** eine feste Komponente, wie zum Beispiel ein Lyophilisat, und die andere Kammer **50** eine flüssige Komponente, wie ein Rekonstitutionsmedium für die feste Komponente, enthält. Der Verschluss oder Endstopfen **60** weist eine Hohnadel **45** mit einer Öffnung **42** auf, wobei die Höhe  $H$  des Trennstopfens kleiner der Länge  $L$  der Hohnadel ist. Die Hohnadel **45** kann beispielsweise eine Kanüle mit abgeschrägter und/oder geschliffener Spitze sein.

**[0077]** Wird auf den Verschluss oder Endstopfen **60** Druck ausgeübt, so bewegt sich dieser in Richtung des Trennstopfens **40**. Hierbei kommt die Hohnadel **45** mit dem Trennstopfen **40** in Berührung, der auf Grund der Reibungskräfte mit der Wand des zylindrischen Körpers **15** zunächst an Ort und Stelle bleibt.

**[0078]** Der Trennstopfen **40**, der die Kammer **50** mit der flüssigen Komponente (Seite A) des Zweikammersystems von der Kammer **30** mit der festen Komponente (Seite B) trennt, ist an seiner Seitenfläche, die zur Wand des zylindrischen Körpers **15** abdichtet, vorzugsweise wie ein üblicher Trennstopfen ausgeführt. Wenn die Haftreibung des Trennstopfens **40** an der Wand des zylindrischen Körpers **15** für den beabsichtigten Einsatzzweck nicht ausreichen sollte, d.h. um ein ungewolltes Verrutschen oder eine Bewegung des Trennstopfens **40** zu verhindern, kann dieser vorzugsweise zusätzlich mit kleinen Noppen (nicht gezeigt) an der inneren Oberfläche des zylindrischen Körpers **15** festgehalten werden.

**[0079]** Bei weiterer Ausübung von Druck durchdringt die Hohnadel **45** schließlich den Trennstopfen **40** und öffnet hierdurch den Zugang für die flüssige Komponente durch die Öffnung **42** in die Kammer **30**. Beispielsweise kann die Rekonstitution eines Lyophilisates stattfinden.

**[0080]** Vorzugsweise befindet sich die Öffnung **42** in der Hohnadel **45** nach dem Penetrieren des Trennstopfens **40** noch vollständig in der Kammer **30**. Jedoch kann die Öffnung **42** auch schon teilweise oder vollständig in den Trennstopfen **45** eingedrungen sein.

**[0081]** Der Stopfen **60** und der Trennstopfen **40** können jede geeignete Form und Dimension einnehmen. Sie können beispielsweise, wie in der [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) dargestellt verschiedene Ausbuchtungen in Form von großen Noppen aufweisen. Jedoch können diese auch in einem Zylinder oder einem Zylinder mit ballartiger Mantelform oder hantelförmig mit 2 Dichtflächen ausgeführt werden, wie dies in [Fig. 4](#) beispielhaft dargestellt ist.

**[0082]** Die vorangehende Figurenbeschreibung dient der Illustration der erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. des erfindungsgemäßen Verfahrens.

**[0083]** Dieses ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

#### Bezugszeichenliste

|           |                                   |
|-----------|-----------------------------------|
| <b>5</b>  | Ende zur Feststoffseite (Seite B) |
| <b>10</b> | Behälter                          |
| <b>15</b> | zylindrischer Körper              |
| <b>20</b> | Verschluss, Mündung               |
| <b>30</b> | Kammer mit fester Komponente      |

- 33 Lyophilisationslösung
- 40 Trennstopfen mit der Höhe H
- 42 Öffnung
- 45 Hohlneedle mit der Länge L
- 50 Kammer mit flüssiger Komponente
- 60 Verschluss, Stopfen
- 70 Ende zur Flüssigkeitsseite (Seite A)

### Patentansprüche

1. Doppelkammer-Behälter für die Aufnahme und Kombination von 2 getrennten Komponenten, wovon mindestens eine flüssig ist, umfassend einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente und einem unteren Verschluss (20) zur Seite der festen Komponente, und einem Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen beiden Kammern (30, 50), wobei der Trennstopfen (40) eine Höhe H aufweist und der obere Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an seiner Unterseite eine Hohlneedle (45) mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung (42) aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist.

2. Doppelkammer-Behälter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kammer (50) eine flüssige Komponente und die andere Kammer (30) eine feste Komponente enthält.

3. Doppelkammer-Behälter nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Komponente ein Arzneimittel, insbesondere ein lyophilisiertes Arzneimittel darstellt.

4. Doppelkammer-Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Komponente ein Lösungs- oder Dispergiermittel für die feste Komponente darstellt.

5. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der zylindrische Körper (15) einstückig ist.

6. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlneedle (45) eine Kanüle darstellt, die optional eine schräge, gegebenenfalls geschärfte Spitze aufweist.

7. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlneedle (45) einen Innendurchmesser von etwa 0,2mm bis etwa 1,6mm aufweist.

8. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlneedle (45) mehrere Öffnungen (42) aufweist.

9. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (42) und der Innendurchmesser der Hohlneedle (45) derart ausgewählt sind, dass die Zutrittsgeschwindigkeit von flüssiger Komponente in die Kammer (30) einstellbar ist.

10. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (42) einen Durchmesser im Bereich von etwa 0,2mm bis etwa 1,4mm aufweisen.

11. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass am Verschluss (60) und/oder am Trennstopfen (40) Abstandshalter und/oder Anschläge an der Hohlneedle (45) vorgesehen sind, die ein vollständiges Eindringen der Öffnung(en) (42) der Hohlneedle (45) in den Trennstopfen (40) erschweren oder verhindern.

12. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) eine geeignete Form, Dimension und/oder ein Material aufweist, welche das Verschieben aus seiner festgelegten und definierten Position im zylindrischen Körper (15) erschwert und eine Durchdringung mit der Hohlneedle (45) erleichtert.

13. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Material des Trennstopfens (45) ausgewählt ist aus Gummi, Kautschuk, wie natürlichem oder synthetischem Kautschuk, Kunststoffen, wie Elastomeren, Thermoplasten, thermoplastischen Elastomeren oder ähnlichem.

14. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) eine zylindrische Form, eine zylindrische Form mit abgerundeten Seitenflächen, eine hantelförmige, quader-, kegelförmig, abgestumpfte Kegel- oder konische Form aufweist.

15. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) (Dicht-, Haft-)Noppen, Lippen, Wülste, Flächen oder ähnlichem aufweist.

16. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 15, da-

durch gekennzeichnet, dass der zylindrische Körper (15) aus Glas oder Kunststoff besteht oder dieses enthält

17. Doppelkammer-Behälter nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der zylindrische Körper (15) aus transparentem Glas besteht oder dieses enthält

18. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Doppelkammer-Behälter (10) eine Zylinderampulle oder Doppelkammer-Karpule oder ähnliches darstellt.

19. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Doppelkammer-Behälter (10) zum einmaligen oder mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

20. Verfahren zum Befüllen des Doppelkammer-Behälters nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 19, umfassend die Schritte:

- (1) Verschliessen eines zylindrischen Körpers (15) am unteren Ende (5);
- (2) Befüllen des zylindrischen Körpers (15) mit einer Lyophilisationslösung;
- (3) Lyophilisieren des zylindrischen Körpers im Lyophilisator unter Erhalt eines Lyophilisatkuchens (30);
- (4) Setzen eines Trennstopfens (40) oberhalb des Lyophilisatkuchens (30), wobei der Trennstopfen (40) eine Höhe H aufweist;
- (5) Befüllen des zylindrischen Körpers (15) mit Rekonstitutionsmedium (50) oberhalb des Trennstopfens;
- (6) Verschließen des zylindrischen Körpers (15) mit einem mit einer Hohnadel (45) versehenen Verschluss (60), wobei der Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an der Unterseite eine Hohnadel (45) mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung (42) aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist, und die Hohnadel (45) auf den Trennstopfen (40) ausgerichtet wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Verschlüsse (20, 60) ausgewählt sind aus Stopfen, Membranen, Scheiben, insbesondere Dichtscheiben, optional mit Bördelkappen aus Metall oder Kappen aus Kunststoff.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass als Verschluss (60) ein Stopfen verwendet wird.

23. Verfahren nach Anspruch 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohnadel (45) mittig im Stopfen (60) angebracht wird.

24. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass als Hohnadel (45) eine Kanüle eingesetzt wird, die optional eine schräge, gegebenenfalls geschärfte Spitze aufweist.

25. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass eine Hohnadel (45) mit einem Innendurchmesser von etwa 0,2mm bis etwa 1,6mm eingesetzt wird.

26. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass eine Hohnadel (45) mit mehreren Öffnungen (42) eingesetzt wird.

27. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (42) und der Innendurchmesser der Hohnadel (45) derart ausgewählt werden, dass die Zutrittsgeschwindigkeit von flüssiger Komponente in die Kammer (30) eingestellt wird.

28. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass am Verschluss (60) und/oder am Trennstopfen (40) Abstandshalter und/oder Anschläge an der Hohnadel (45) vorgesehen werden, die ein vollständiges Eindringen der Öffnung(en) (42) der Hohnadel (45) in den Trennstopfen (40) verhindern.

29. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine geeignete Form, Dimension und/oder ein Material für den Trennstopfen (40) ausgewählt werden, damit das Verschieben aus seiner festgelegten und definierten Position im zylindrischen Körper (15) erschwert und eine Durchdringung mit der Hohnadel (45) erleichtert wird.

30. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Form des Trennstopfens (40) ausgewählt wird aus einer zylindrischen Form, einer zylindrischen Form mit abgerundeten Seitenflächen, einer hantelförmigen, quader-, kegelförmigen, abgestumpften Kegel- oder konischen Form.

31. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass am Trennstopfen (40) (Dicht-, Haft-) Noppen, Lippen, Wülste, Flächen oder ähnlichem vorgesehen werden.

32. Verfahren zum Vermischen von 2 getrennten Komponenten, wovon mindestens eine flüssig ist, in einem Doppelkammer-Behälter nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 19, umfassend einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem

Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen Verschluss (60) zur Seite der flüssigen Komponente und einem unteren Verschluss (20) zur Seite der festen Komponente, und einem Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen beiden Kammern (30, 50), wobei der Trennstopfen (40) eine Höhe H aufweist und der obere Verschluss (60), zur Seite der flüssigen Komponente unter Druckausübung verschiebbar ist und an seiner Unterseite eine Hohnadel (45) mit der Länge L mit mindestens einer Öffnung (42) aufweist, die an dem der Spitze entgegen gesetzten Ende angeordnet ist, wobei  $H < L$  ist, mit den Schritten:

- Ausüben von Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss (60) bis die Hohnadel (45) den Trennstopfen (40) vollständig penetriert hat und
- Überströmen lassen der flüssigen Komponente durch die Öffnung(en) (42) und die Hohnadel (45) zur festen Komponente unter Erhalt einer Mischung.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (42) zumindest teilweise, bevorzugt vollumfänglich, während des Vermischens der beiden Komponenten in der Kammer (50) belassen wird.

34. Verfahren nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, dass solange Druck ausgeübt wird, bis der Verschluss (60) auf dem Trennstopfen (40) aufliegt.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 32 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass während des Mischverfahrens der zylindrische Körper (15) senkrecht gehalten wird mit dem Verschluss (20) nach unten.

36. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 32 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss (60) mit einem Stempel ausgeübt wird.

37. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 32 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) während der Penetration durch die Hohnadel (45) bis auf die feste Komponente heruntergedrückt wird.

38. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 32 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohnadel (45) zum Vermischen soweit in den Trennstopfen (40) hineingedrückt wird, dass sich die Öffnung(en) (42) zumindest noch teilweise in der die flüssige Komponente enthaltenden Kammer (50) befindet.

39. Verfahren nach mindestens einem der voran-

gehenden Ansprüche 32 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass am Verschluss (60) und/oder Trennstopfen (40) Abstandshalter und/oder Anschläge an der Hohnadel (45) vorgesehen werden, die ein vollständiges Eindringen der Öffnung(en) (42) in den Trennstopfen (40) erschweren oder verhindern.

40. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 32 bis 39, dadurch gekennzeichnet, dass als Hohnadel (45) eine Kanüle eingesetzt wird.

41. Verwendung des Doppelkammer-Behälters nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 19 im human- und veterinärmedizinischen Bereich.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

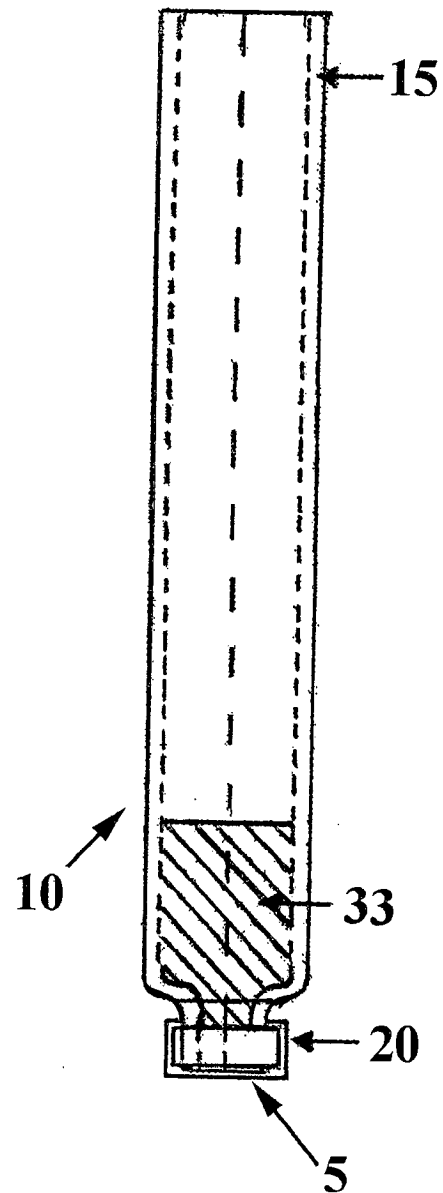


Fig. 1

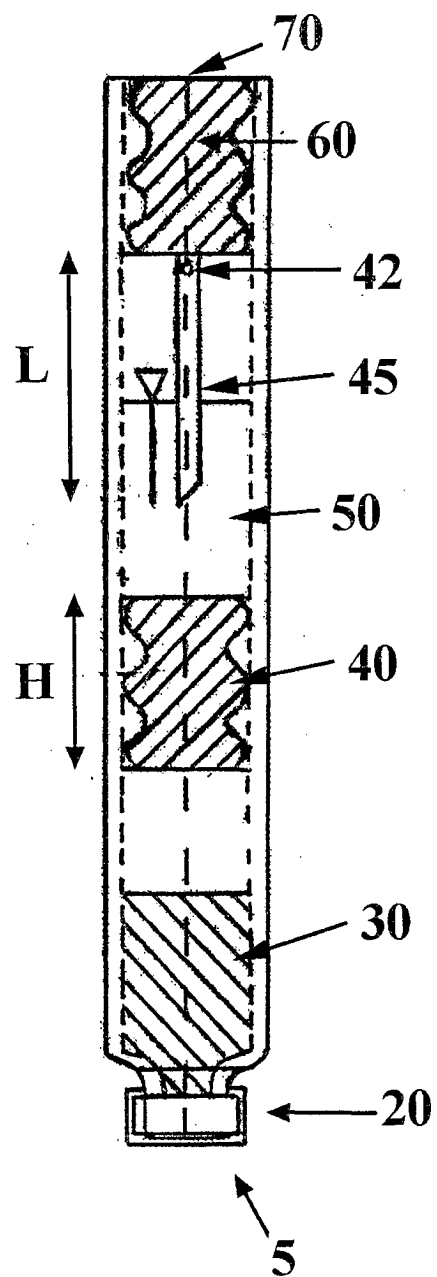


Fig. 2

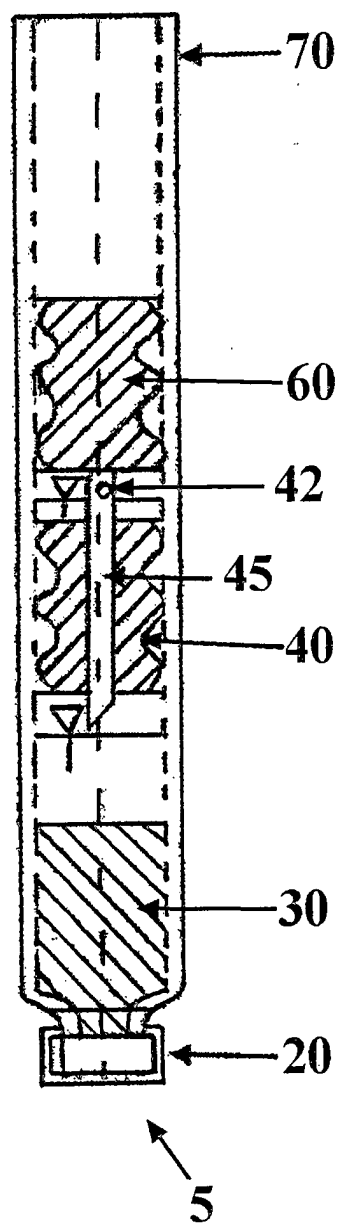


Fig. 3

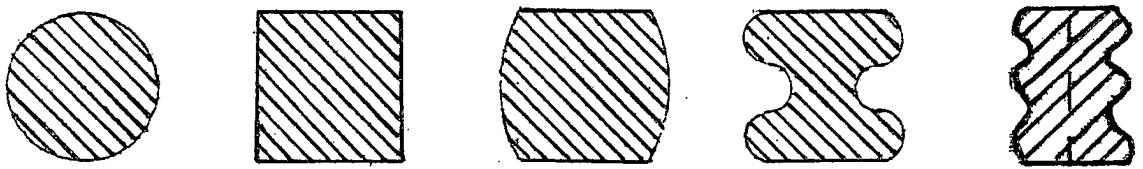


Fig. 4