



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 666 870 A5

⑤① Int. Cl.⁴: B 65 B
B 65 D29/10
77/08

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 1413/86

⑦③ Titulaire(s):
Cosmonor S.A., Cologny

②② Date de dépôt: 10.04.1986

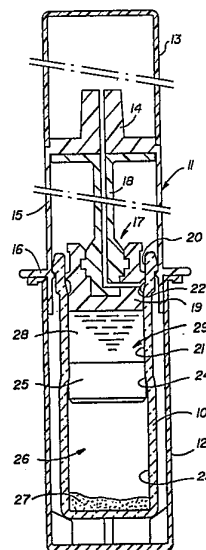
⑦② Inventeur(s):
Meyer, Gabriel, Vésenaz
Howald, Ernst, Vésenaz

②④ Brevet délivré le: 31.08.1988

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1988⑦④ Mandataire:
Cabinet Roland Nithardt, Yverdon

⑤④ Dispositif de conditionnement de substances liquides ou liquides et solides.

⑤⑦ Ce dispositif comporte une ampoule (10) de forme cylindrique, un injecteur (11), un cache-ampoule (12) et un cache-embout (13) couplé à l'injecteur (11). L'ampoule (10) est fermée à une de ses extrémités et comporte une zone de section large (20) suivie d'une zone de section rétrécie (21), elle-même suivie d'une seconde zone de section large (23). La zone de section rétrécie est obturée par un bouchon intermédiaire mobile (25) qui délimite avec le fond de l'ampoule un premier compartiment (26) fonctionnant comme chambre de mélange et avec un organe d'obturation (19) un second compartiment (29) contenant un solvant. La chambre de mélange (26) contient un lyophilisat (27) prévu pour être dissous par le liquide (28) pour former un médicament injectable ou utilisable par pulvérisation.



REVENDICATIONS

1. Dispositif de conditionnement de substances liquides ou liquides et solides, comprenant une ampoule de forme cylindrique allongée, à deux compartiments disposés dans le prolongement l'un de l'autre, séparés par un bouchon intermédiaire mobile en élastomère, et contenant chacun une substance différente, les deux substances devant être mises en présence l'une avec l'autre pour constituer un mélange liquide à usage médical ou paramédical, ce dispositif étant conçu premièrement pour assurer, pendant un premier intervalle de temps, des conditions de stockage de chacune de ces substances, deuxièmement pour permettre, pendant un second intervalle de temps, leur mise en présence, et troisièmement pour permettre, au cours d'un troisième intervalle de temps, l'utilisation de ce mélange liquide évacué hors du dispositif de conditionnement, dans lequel l'ampoule est fermée à une de ses extrémités, ouverte à son autre extrémité et comporte au moins une zone annulaire de section rétrécie formant un rétrécissement cylindrique à l'intérieur de cette ampoule, dans lequel, pendant le premier intervalle de temps correspondant à la phase de stockage, ladite zone annulaire de section rétrécie est obturée, d'une part, de façon étanche par ledit bouchon intermédiaire mobile de manière à ménager à l'intérieur de l'ampoule un premier compartiment disposé entre l'extrémité fermée de cette ampoule et ledit bouchon intermédiaire mobile et un second compartiment disposé entre ledit bouchon intermédiaire mobile et un second compartiment disposé entre ledit bouchon intermédiaire mobile et l'extrémité ouverte de cette ampoule et, d'autre part, par un piston-vanne agencé pour fermer l'extrémité ouverte de l'ampoule, dans lequel, pendant ledit second intervalle de temps correspondant à la phase de mise en présence des deux substances, ledit bouchon intermédiaire mobile est refoulé de la zone annulaire de section rétrécie dans une zone de section large pour permettre la communication entre le premier et le second compartiment et la mise en présence en milieu fermé des substances qu'ils contiennent, ladite zone de section rétrécie restant obturée par le piston-vanne, et dans lequel, pendant ledit troisième intervalle de temps, ledit piston-vanne est poussé vers le fond de l'ampoule au-delà de la zone annulaire de section rétrécie en refoulant le bouchon intermédiaire mobile pour provoquer l'évacuation du mélange liquide hors de l'ampoule, caractérisé en ce que le bouchon intermédiaire mobile (25) en un matériau élastique est agencé pour être déplacé selon la direction de l'axe de l'ampoule (10), pour être comprimé selon au moins une direction perpendiculaire à cet axe dans la zone de section rétrécie (21) et pour être détendu dans la zone de section large (23), en ce qu'il présente à l'état détendu dans la zone de section large (23) une surface d'obturation inférieure à la surface de la section transversale de cette zone de section large (23) et supérieure à la surface de la section transversale de la zone de section rétrécie (21), en ce que, à l'état détendu, le bouchon intermédiaire mobile (25) a au moins une dimension transversale supérieure à la dimension transversale la plus petite de la zone de section large, de telle manière que ledit bouchon reste en appui, en au moins deux points opposés, contre les parois intérieures de l'ampoule (10), et en ce qu'il présente à l'état comprimé dans la zone de section rétrécie (21) une surface égale à la surface de cette zone.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ampoule (10) comporte une seule zone de section rétrécie (21) ménagée du côté de son extrémité ouverte et une seule zone de section large (23) ménagée du côté de son extrémité fermée, cette zone de section rétrécie (21) comprenant essentiellement ledit second compartiment (29) et cette zone de section large comprenant essentiellement ledit premier compartiment (26).

3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ampoule (10) comporte une zone de section rétrécie (21) ménagée entre une première zone de section large (20) et une seconde zone de section large (23), ladite zone de section rétrécie comprenant essentiellement ledit second compartiment et la seconde zone de section large comprenant essentiellement ledit premier compartiment.

4. Dispositif selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que ladite zone de section rétrécie (21) comporte trois secteurs (21a, 21b, 21c) dont le premier (21a) a un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche de l'organe d'obturation (19) pendant la phase de stockage, et dont le dernier (21c) a un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche du bouchon intermédiaire mobile (25) pendant cette même phase de stockage.

5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ampoule (10') comporte une première zone de section large (20'), une première zone de section rétrécie (21'a), une seconde zone de section large (21'b), une seconde zone de section rétrécie (21'c) et une troisième zone de section large (23'), la première zone de section rétrécie (21'a) ayant un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche de l'organe d'obturation (19) pendant la phase de stockage et la seconde zone de section rétrécie (21'c) ayant un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche du bouchon intermédiaire mobile (25) pendant cette même phase.

6. Dispositif selon la revendication 3 ou 5, caractérisé en ce que la première zone de section rétrécie (21, 21', 21'') présente une conicité divergente en direction de l'extrémité ouverte de l'ampoule (10).

7. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le bouchon intermédiaire mobile (25) présente une forme générale cylindrique et que ses faces parallèles ont une forme au moins approximativement polygonale à l'état détendu.

8. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le bouchon intermédiaire mobile (25) présente une forme générale cylindrique et que ses faces parallèles ont une forme approximativement ovale à l'état détendu.

9. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'organe d'obturation (19) présente une forme générale cylindrique et en ce que sa face libre a une forme au moins approximativement polygonale à l'état détendu.

10. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'organe d'obturation (19) présente une forme générale cylindrique et en ce que sa face libre a une forme au moins approximativement ovale à l'état détendu.

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que le bouchon intermédiaire mobile (25) présente une entaille disposée sur une partie de sa hauteur, cette entaille débouchant dans la surface disposée en regard du fond de l'ampoule (10).

DESCRIPTION

La présente invention concerne un dispositif de conditionnement de substances liquides ou liquides et solides, comprenant une ampoule de forme cylindrique allongée, à deux compartiments disposés dans le prolongement l'un de l'autre, séparés par un bouchon intermédiaire mobile en élastomère, et contenant chacun une substance différente, les deux substances devant être mises en présence l'une avec l'autre pour constituer un mélange liquide à usage médical ou paramédical, ce dispositif étant conçu premièrement pour assurer, pendant un premier intervalle de temps, des conditions de stockage de chacune de ces substances, deuxièmement pour permettre, pendant un second intervalle de temps, leur mise en présence, et troisièmement pour permettre, au cours d'un troisième intervalle de temps, l'utilisation de ce mélange liquide évacué hors du dispositif de conditionnement, dans lequel l'ampoule est fermée à une de ses extrémités, ouverte à son autre extrémité et comporte au moins une zone annulaire de section rétrécie formant un rétrécissement cylindrique à l'intérieur de cette ampoule, dans lequel, pendant le premier intervalle de temps correspondant à la phase de stockage, ladite zone annulaire de section rétrécie est obturée, d'une part, de façon étanche par ledit bouchon intermédiaire mobile de manière à ménager à l'intérieur de l'ampoule un premier compartiment disposé entre l'extrémité fermée de cette ampoule et ledit bouchon intermédiaire mobile et un second compartiment disposé entre ledit bouchon intermédiaire mobile et l'extrémité ouverte de cette

ampoule et, d'autre part, par un piston-vanne agencé pour fermer l'extrémité ouverte de l'ampoule, dans lequel, pendant ledit second intervalle de temps correspondant à la phase de mise en présence des deux substances, ledit bouchon intermédiaire mobile est refoulé de la zone annulaire de section rétrécie dans une zone de section large pour permettre la communication entre le premier et le second compartiment et la mise en présence en milieu fermé des substances qu'ils contiennent, ladite zone de section rétrécie restant obturée par le piston-vanne, et dans lequel, pendant ledit troisième intervalle de temps, ledit piston-vanne est poussé vers le fond de l'ampoule au-delà de la zone annulaire de section rétrécie en refoulant le bouchon intermédiaire mobile pour provoquer l'évacuation du mélange liquide hors de l'ampoule.

Le brevet américain N° 3.563.415 décrit un distributeur de liquide du type goutte-à-goutte, comportant un flacon à deux compartiments dont l'un contient une poudre et l'autre un solvant liquide, les deux substances étant destinées à être mélangées pour constituer un médicament liquide. Ces deux compartiments sont séparés par un bouchon intermédiaire bloqué en position dans un col étroit, pendant la phase de stockage du distributeur. Ce col contient par ailleurs un obturateur composé d'un premier élément susceptible de coulisser à l'intérieur de ce col, pourvu d'un canal radial et d'un second élément agencé pour s'adapter sur le premier élément pour obturer ce canal radial. Le compartiment contenant la poudre présente un diamètre sensiblement plus grand que celui du col. Au moment de l'utilisation, l'obturateur est enfoncé dans le col. La pression exercée par l'intermédiaire du solvant liquide contenu dans l'un des compartiments refoule le bouchon intermédiaire tombe par gravité dans ce compartiment et le mélange peut s'effectuer. Lorsque la poudre est complètement dissoute par le liquide, le second élément de l'obturateur est enlevé, ce qui débouche le canal axial et permet l'écoulement du médicament.

Ce dispositif ne se prête pas à une utilisation comme seringue d'injection ou comme pulvérisateur. Le seul usage prévu est une utilisation comme dispositif de conditionnement à deux compartiments, le médicament liquide résultant du mélange des deux composants s'écoulant par gravité hors du flacon.

La demande de brevet européen publiée sous le N° 0 144 483 décrit une seringue du type seringue mélangeuse, comportant un corps de seringue divisé, pendant la phase de stockage, en deux compartiments par un bouchon intermédiaire. Le corps de cette seringue présente une forme sensiblement cylindrique et son extrémité distale porte une aiguille alors que son extrémité postérieure est obturée par la tête d'un piston. Le corps de la seringue comporte, sensiblement en son milieu, une déformation latérale, par exemple un renflement convexe, définissant une trajectoire de dérivation permettant le transfert d'un liquide contenu dans le compartiment postérieur vers le compartiment antérieur ou chambre de mélange, lorsque le bouchon intermédiaire est refoulé à la hauteur de cette déformation.

Lorsque le composant contenu pendant la phase de stockage dans le compartiment antérieur est un lyophilisat, la substance originale à lyophiliser, qui se présente habituellement sous forme liquide, est en fait contenue dans un compartiment délimité, d'une part, par les parois à l'intérieur du corps de la seringue et, d'autre part, par une surface du bouchon intermédiaire. Pour permettre l'évacuation des vapeurs engendrées au cours de l'opération de lyophilisation, l'extrémité distale de la seringue reste ouverte alors que son autre extrémité doit être obturée de façon étanche par le bouchon intermédiaire. Cette étanchéité est difficile à réaliser pendant la phase de lyophilisation qui s'accompagne, de manière connue, d'une congélation au cours de laquelle le bouchon d'obturation en élastomère perd toutes, ou partie de, ses propriétés d'élasticité. Un de inconvénients du système décrit provient de ce que la substance à lyophiliser est obligatoirement en contact avec le verre du corps de seringue et l'élastomère du bouchon intermédiaire pendant la phase de lyophilisation, et du fait que l'étanchéité entre ces deux matériaux est difficile à préserver au cours d'une congélation qui accompagne obligatoirement l'opération de lyophilisation.

En outre, des moyens doivent être prévus pour obturer l'extrémité distale de la seringue équipée d'une aiguille qui débouche directement dans le compartiment antérieur contenant initialement le lyophilisat et servant de chambre de mélange.

La présente invention se propose de pallier les inconvénients des dispositifs connus décrits ci-dessus en proposant un dispositif de conditionnement à deux compartiments permettant d'effectuer en milieu fermé le mélange de deux substances respectivement contenues dans les deux compartiments, et d'utiliser ce mélange comme substance injectable au moyen d'une seringue, substance à pulvériser au moyen d'un pulvérisateur ou substance à déverser goutte à goutte ou par jet.

Un autre avantage du dispositif est que toutes les opérations de remplissage et de mise en place des différents éléments peuvent être effectuées automatiquement en très grande série, les ampoules cheminant côte à côte sans aucun support intermédiaire sur des bandes ou des plateaux transporteurs destinés à les amener dans différents postes de remplissage et/ou d'assemblage.

En outre, toutes les fonctions requises au cours du stockage et pendant la phase d'utilisation, notamment l'étanchéité respective des deux compartiments pendant le stockage et l'effet piston destiné à éjecter le mélange hors de la chambre de mélange pendant la phase d'utilisation, sont réalisées par deux éléments, à savoir un bouchon intermédiaire mobile et un piston-vanne qui coopère avec une ampoule fermée à une extrémité aux formes particulières. Il en résulte une grande simplicité de fabrication et une grande sécurité d'utilisation.

Ce but est atteint par le dispositif de conditionnement selon l'invention, caractérisé en ce que le bouchon intermédiaire mobile en un matériau élastique est agencé pour être déplacé selon la direction de l'axe de l'ampoule, pour être comprimé selon au moins une direction perpendiculaire à cet axe dans la zone de section rétrécie et pour être détendu dans la zone de section large, en ce qu'il présente à l'état détendu, dans la zone de section large, une surface d'obturation inférieure à la surface de la section transversale de cette zone de section large et supérieure à la surface de la section transversale de la zone de section rétrécie, en ce que, à l'état détendu, le bouchon intermédiaire mobile a au moins une dimension transversale supérieure à la dimension transversale la plus petite de la zone de section large, de telle manière que ledit bouchon reste en appui, en au moins deux points opposés, contre les parois intérieures de l'ampoule, et en ce qu'il présente à l'état comprimé dans la zone de section rétrécie une surface égale à la surface de cette zone.

Selon une première forme de réalisation, l'ampoule comporte une seule zone de section rétrécie ménagée du côté de son extrémité fermée, cette zone de section rétrécie comprenant essentiellement ledit second compartiment et cette zone de section large comprenant essentiellement ledit premier compartiment.

Selon une variante de cette première réalisation, l'ampoule comporte une zone de section rétrécie entre une première zone de section large et une seconde zone de section large, ladite zone de section rétrécie comprenant essentiellement ledit second compartiment et la seconde zone de section large comprenant essentiellement ledit premier compartiment.

Dans cette variante, ladite zone de section rétrécie peut comporter trois secteurs dont le premier a un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche de l'organe d'obturation pendant la phase de stockage et dont le dernier a un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche du bouchon intermédiaire mobile pendant cette même phase de stockage.

Selon une autre forme de réalisation, l'ampoule comporte une première zone de section large, une première zone de section rétrécie, une seconde zone de section large, une seconde zone de section rétrécie et une troisième zone de section large, la première zone de section rétrécie ayant un diamètre adapté pour assurer un blocage étanche de l'organe d'obturation pendant la phase de stockage et la seconde zone de section rétrécie ayant un diamètre adapté pour assurer un

blochage étanche du bouchon intermédiaire mobile pendant cette même phase.

Selon une variante du dispositif ci-dessus, la première zone de section rétrécie présente une conicité divergente en direction de l'extrémité ouverte de l'ampoule.

Le bouchon intermédiaire mobile présente avantageusement une forme générale cylindrique et ses faces parallèles ont avantageusement une forme au moins approximativement polygonale à l'état détendu.

Selon un mode de réalisation préféré, le bouchon intermédiaire mobile présente une forme générale cylindrique et ses faces parallèles ont une forme approximativement ovale à l'état détendu.

Ces constructions peuvent également être appliquées à l'organe d'obturation qui peut présenter une forme générale cylindrique, et sa face libre peut avoir une forme au moins approximativement polygonale à l'état détendu ou une forme au moins approximativement ovale dans ce même état.

Pour faciliter l'évacuation de vapeurs pendant l'opération de lyophilisation, le bouchon intermédiaire mobile peut présenter une entaille disposée sur une partie de sa hauteur, cette entaille débouchant dans la surface disposée en regard du fond de l'ampoule.

La présente invention sera mieux comprise en référence à la description d'un exemple de réalisation et du dessin annexé dans lequel:

La figure 1 représente une vue en coupe axiale du dispositif de conditionnement selon l'invention dans sa position de stockage,

la figure 2 représente une première phase de remplissage de l'ampoule,

la figure 3A est une vue en coupe axiale illustrant une seconde phase de fabrication du dispositif, notamment lorsque l'une des substances conditionnées est lyophilisée,

les figures 3B et 3C sont des vues en plan, de dessus de l'ampoule telle que représentée par la figure 3A,

la figure 4 représente une phase ultérieure de remplissage de l'ampoule, à la fin de la lyophilisation d'une des substances qu'elle contient,

la figure 5 représente la phase de mise en place du bouchon intermédiaire mobile après remplissage du premier compartiment de l'ampoule,

la figure 6 illustre la phase de remplissage du second compartiment de l'ampoule,

la figure 7 illustre la mise en place de l'injecteur,

la figure 8 est une vue en coupe longitudinale partielle illustrant la phase d'utilisation du dispositif de conditionnement après mélange des deux substances respectivement contenues par les deux compartiments de l'ampoule,

la figure 9 illustre le dispositif de conditionnement utilisé comme seringue d'injection,

la figure 10 illustre le dispositif de conditionnement utilisé comme pulvérisateur,

la figure 11 représente une vue en coupe axiale d'une autre forme de réalisation de l'ampoule du dispositif de conditionnement selon l'invention, et

la figure 12 représente une vue en coupe axiale d'une variante de l'ampoule du dispositif de conditionnement illustré par les figures 1 à 10.

En référence aux figures 1 à 10, le dispositif de conditionnement à deux compartiments de substances à usage médical ou paramédical, tel que décrit plus en détail ci-dessous, comporte essentiellement une ampoule 10 de forme générale cylindrique, un injecteur 11 associé à cette ampoule, un cache-ampoule 12 couplé à l'injecteur 11 et recouvrant sensiblement toute l'ampoule, et un cache-embout 13, également couplé à l'injecteur 11, destiné à protéger un embout 14 solidaire d'une extrémité de l'injecteur 11. Selon les variantes réalisées, l'embout d'injection peut porter une aiguille 9, comme le montre plus particulièrement la figure 9, et le dispositif de conditionnement devient alors une seringue mélangeuse préremplie ou une buse de pulvérisation 8, comme le montre plus particulièrement la figure 10, et le dispositif de conditionnement devient alors un pulvé-

risateur du type nasal ou un dispositif compte-gouttes ou un bec verseur, etc.

L'injecteur 11 comporte une capsule 15 comprenant un manchon cylindrique fermé à une extrémité par un fond solidaire de l'embout porte-aiguille 14 et ouvert à son extrémité opposée dans laquelle est emboîtée l'extrémité ouverte de l'ampoule 10. Cette extrémité ouverte de la capsule 15 porte deux ailettes 16 utilisées de façon connue en soi au moment de l'injection. L'injecteur comporte par ailleurs un piston-vanne 17 monté à l'intérieur de la capsule 15 et fixé à son fond, par exemple par soudure par micro-ondes. Ce piston-vanne se compose d'une tige de piston 18 portant un organe d'obturation 19 qui joue le rôle de tête de piston dans certaines phases d'utilisation qui seront décrites plus en détail ci-dessous.

L'ampoule 10, fermée à une de ses extrémités, comprend du côté de son extrémité ouverte une première zone de section large 20 suivie d'une section rétrécie 21 reliée à la première zone de section large 20 par une première zone de raccordement tronconique 22. La zone de section rétrécie 21 est suivie d'une seconde zone de section large 23 reliée à la précédente par une seconde zone de raccordement tronconique 24.

Dans la position de stockage illustrée par la figure 1, un bouchon intermédiaire mobile 25 est partiellement engagé dans la zone de section rétrécie, du côté de la seconde zone de raccordement tronconique 24. L'organe d'obturation 19 est également partiellement engagé dans cette zone de section rétrécie 21 du côté de la première zone de raccordement tronconique 22. De cette manière, le bouchon intermédiaire mobile 25 délimite avec le fond de l'ampoule un premier compartiment 26 appelé par la suite chambre de mélange, contenant au stockage un lyophilisat 27 ou toute autre substance destinée à être mélangée à une autre substance 28, par exemple un solvant liquide, contenu au stockage dans un second compartiment 29 disposé entre le bouchon intermédiaire mobile 25 et l'organe d'obturation 19. Pendant toute la phase de stockage, les deux compartiments sont séparés de façon étanche par le bouchon intermédiaire mobile 25 et les substances qu'ils contiennent sont isolées l'une de l'autre.

Les figures 2 à 8 permettront de comprendre les différentes phases de remplissage et d'assemblage qui aboutissent au dispositif de conditionnement à deux compartiments, tel que représenté dans sa position de stockage par la figure 1.

Dans l'exemple illustré, l'ampoule 10 est tout d'abord remplie d'une substance liquide 27 qui, après une opération de lyophilisation connue en soi, se transformera en un lyophilisat 27 contenu dans la chambre de mélange 26 de l'ampoule. La zone de section rétrécie 21 peut comporter trois secteurs 21a, 21b et 21c. Le secteur 21a est appelé le secteur de stockage étanche de l'organe d'obturation 19. Son diamètre est défini de telle manière qu'il assure un blocage étanche dudit organe d'obturation 19 pendant la phase de stockage du dispositif de conditionnement. Le secteur 21c est appelé secteur de stockage étanche du bouchon intermédiaire mobile 25. Son diamètre est défini de telle manière qu'il assure un blocage étanche dudit bouchon pendant toute la phase de stockage, ce blocage devant être suffisamment étanche pour isoler parfaitement les substances respectivement contenues dans les deux compartiments. Le secteur central 21b est un secteur intermédiaire entre les deux secteurs de stockage 21a et 21c, mais cette condition n'est pas indispensable. La seule condition nécessaire est que le piston-vanne reste étanche pendant toute sa phase de déplacement à travers la zone de section rétrécie, c'est-à-dire à travers les trois secteurs 21a, 21b et 21c. Le diamètre du secteur intermédiaire 21b peut être quelque peu plus grand que celui des secteurs 21a et 21c, de façon que le serrage exercé sur l'organe d'obturation 19 soit réduit dans ce secteur, mais ce diamètre ne peut en aucun cas dépasser une limite à partir de laquelle le piston-vanne perd son étanchéité.

Comme mentionné précédemment, le bouchon intermédiaire mobile 25 se trouve en partie engagé dans la seconde zone de raccordement tronconique 24 pendant la phase de stockage. Dans cette zone, la partie correspondante de ce bouchon est moins comprimée

que la partie qui se trouve engagée dans la zone de section rétrécie 21, et sera en mesure de reprendre très rapidement sa forme initiale dès que le bouchon intermédiaire mobile 25 sera poussé dans la zone de section large. On verra par la suite, lors de la description du fonctionnement du système, qu'il est indispensable qu'au moins la partie du bouchon intermédiaire mobile, orientée vers la chambre de mélange, exerce un frottement suffisant contre les parois de l'ampoule pour retenir le bouchon intermédiaire mobile en position dans cette chambre pendant la phase de transfert du solvant liquide 28 du second compartiment 29 dans la chambre de mélange. Cette retenue par friction est facilitée lorsqu'un phénomène de rémanence dû à un long stockage du bouchon intermédiaire mobile ne ralentit pas le retour du bouchon, ou du moins d'une partie de ce bouchon à son état partiellement détendu.

Le même problème se pose pour le piston-vanne et se résout de la manière suivante: seul l'organe d'obturation 19 est engagé dans une zone de forte compression, la languette périphérique disposée sous le canal radial (décrit plus en détail par la suite) étant localisée dans une zone de moindre compression, à savoir la première zone de section large 20 ou la première zone de raccordement tronconique 21.

La figure 3A illustre le prépositionnement du bouchon intermédiaire mobile 25 en vue de la phase de lyophilisation. La figure 3B montre une vue en plan du bouchon intermédiaire mobile 25 en place dans la première zone de section large 20. La figure 3C représente le bouchon en place dans la zone de section rétrécie 21 de l'ampoule 10. Ce bouchon est réalisé en une matière élastomère et est par conséquent déformable lorsqu'il est soumis à une contrainte. A l'état détendu, sa section est polygonale, par exemple carrée, de telle manière que des jours 30 apparaissent entre les parois extérieures du bouchon et la paroi intérieure de l'ampoule, lorsque ledit bouchon est engagé dans la première zone de section large 20 de l'ampoule 10. La forme du bouchon intermédiaire mobile n'est cependant pas limitée à une forme polygonale. Il pourrait avoir initialement, c'est-à-dire à l'état détendu, une forme ovale, par exemple elliptique, ayant un grand diamètre au moins légèrement supérieur au diamètre de la première zone de section large 20 et un petit diamètre sensiblement inférieur à ce diamètre. A l'état comprimé, c'est-à-dire lorsqu'il est engagé dans la zone de section rétrécie 21, le bouchon se déforme selon une forme circulaire dont le diamètre est égal à celui de cette section, comme le montre plus précisément la figure 3C. Le serrage est suffisant pour garantir l'étanchéité.

Ces jours sont exploités pour permettre l'évacuation des vapeurs dans le sens de la flèche A au cours de l'opération de lyophilisation à laquelle est soumise la substance liquide 27'. A cet effet, le bouchon intermédiaire mobile peut comporter une entaille ou un évidement 25a destiné à faciliter l'évacuation des vapeurs, selon la flèche A', au cours de la lyophilisation.

Comme le montre la figure 4, à la fin de cette opération, lorsque la substance originale 27' a été transformée en un lyophilisat 27, le bouchon intermédiaire mobile 25 est enfoncé dans l'ampoule 10 à une profondeur suffisante pour que son extrémité antérieure pénètre dans la première zone de raccordement tronconique et obture cette ampoule de manière étanche. Ce premier enfoncement du bouchon intermédiaire mobile s'obtient grâce à une poussée ascendante exercée sur le corps de l'ampoule, le bouchon intermédiaire mobile 25 étant en appui contre la paroi supérieure 31 de l'enceinte de lyophilisation ou grâce à une poussée descendante exercée par cette paroi supérieure 31, ou une plaque mobile disposée à l'intérieur de l'enceinte de lyophilisation. Des moyens peuvent être prévus pour créer un vide partiel à l'intérieur de l'enceinte de lyophilisation à la fin de cette opération, de sorte que ce vide règne également à l'intérieur de l'ampoule 10. A partir du moment où le bouchon intermédiaire mobile 25 est enfoncé dans le col de l'ampoule et assure une obturation étanche de cette dernière, le vide partiel subsistera à l'intérieur de cette ampoule, c'est-à-dire au-dessus du lyophilisat 27. Cette condition n'est cependant pas requise et une atmosphère con-

trôlée peut surmonter le lyophilisat, cette atmosphère étant par exemple constituée de gaz neutre.

Au cours d'une phase complémentaire illustrée par la figure 5, le bouchon intermédiaire 25 est amené, éventuellement par des moyens mécaniques schématiquement représentés par la flèche 33, au voisinage de l'extrémité inférieure de la zone de section rétrécie 21. Les moyens mécaniques 33 sont nécessaires dans certains cas, mais superflus dans d'autres. En effet, lorsque la pression atmosphérique est rétablie après la phase de lyophilisation, si un vide partiel approprié règne dans le compartiment 26, c'est-à-dire au-dessus du lyophilisat 27, la différence de pression peut éventuellement amener le bouchon intermédiaire 25 à coulisser sans assistance extérieure à travers le secteur intermédiaire 21b pour se bloquer en position dans le secteur de stockage étanche 21c.

La figure 6 illustre la phase suivante qui consiste à introduire dans le compartiment supérieur 29 un solvant liquide 28 destiné à être mélangé au lyophilisat 27 pour reconstituer le médicament à injecter ou à faire absorber, par exemple par pulvérisation, à un patient.

La phase suivante illustrée par la figure 7 consiste à monter l'injecteur 11 sur l'ampoule 10 en engageant l'organe d'obturation 19 du piston-vanne 17 dans le col de l'ampoule jusque dans le secteur 21a de la zone de section rétrécie 21. Selon un mode de réalisation préféré, le remplissage de la chambre supérieure 29 au moyen du solvant 28 s'effectue dans une atmosphère d'anhydride carbonique dont un certain volume se trouve initialement emprisonné entre l'organe d'obturation 19 et la surface supérieure dudit liquide 28. Ce volume 34 est rapidement dissous dans le solvant liquide 28, ce qui a pour conséquence de créer une dépression qui provoque une remontée équivalente en volume du bouchon intermédiaire mobile 25. Cet état final est représenté par la figure 1 et correspond à la position de stockage du dispositif de conditionnement.

Au moment de l'utilisation, on retire le cache-ampoule 12 que l'on remplace par le cache-embout 13. Ce dernier est dimensionné de telle manière qu'il suffit d'appuyer sur son fond plat en maintenant la seringue par les ailettes 16 pour amener l'ampoule progressivement dans la position représentée par la figure 8. Ce mouvement provoque le déplacement du piston-vanne 17 vers l'intérieur de la zone de section rétrécie 21. Le bouchon intermédiaire mobile sort de cette zone sous la pression intégralement transmise par le liquide 28 et pénètre dans la zone d'entrée de la chambre de mélange où il s'expande en reprenant sa forme initiale représentée par la figure 3B, c'est-à-dire la forme dans laquelle des jours 30 apparaissent entre ses bords et les parois intérieures de l'ampoule. Les forces de frottement du bouchon intermédiaire mobile contre l'ampoule tendent à maintenir ce bouchon dans cette position, alors que les forces engendrées par la pression exercée par l'intermédiaire du liquide auraient tendance à le faire avancer dans la chambre de mélange. Les dimensions du bouchon intermédiaire mobile et celles des ouvertures sont déterminées de telle manière que les forces de frottement soient supérieures aux forces de poussée, de sorte que le bouchon intermédiaire mobile 25 reste en place et que le liquide soit transféré du second compartiment dans la chambre de mélange à travers les jours 30. Le bouchon intermédiaire mobile 25 reste ainsi en position jusqu'à ce que tout le liquide soit transféré et jusqu'à ce que l'organe d'obturation 19 soit en appui contre sa surface supérieure. Le solvant liquide 28 dissout le lyophilisat contenu dans la chambre de mélange 26. La solution obtenue constitue le médicament à injecter, à pulvériser ou à déverser goutte à goutte ou sous forme de jet.

Après cette première phase au cours de laquelle le bouchon intermédiaire mobile est bloqué et le piston-vanne traverse la zone de section rétrécie pour refouler le liquide du second compartiment à travers les jours 30, l'ensemble bouchon intermédiaire mobile et piston-vanne s'enfonce progressivement dans la chambre de mélange.

Le piston-vanne 17 comporte au moins une languette périphérique 35 dont le diamètre, à l'état détendu, est légèrement supérieur au diamètre de la seconde zone de section large 23 pour garantir que le médicament soit refoulé à travers un conduit radial 36 ménagé dans

l'organe d'obturation 19 et relié à un conduit axial 37 traversant la tige de piston 18 pour se raccorder à une aiguille 9 (voir figure 9), à un pulvérisateur 8 (voir figure 10) ou à tout autre dispositif approprié pour libérer le médicament. Lorsque l'opérateur enfonce l'ampoule en direction des ailettes de la capsule, le mélange est refoulé vers le canal radial à travers les jours 30.

En fin de course, le bouchon intermédiaire 25 est refoulé au fond de l'ampoule 10 et l'organe d'obturation 19 est appuyé contre la surface dudit bouchon intermédiaire mobile. Il est évident que la forme et les dimensions du bouchon intermédiaire mobile doivent être telles que l'organe coulisse axialement sans basculer à l'intérieur de l'ampoule.

Un filtre 38 peut être interposé entre une embase 39 portant la tige de piston 18 et le fond de la capsule 15.

Pour des raisons techniques, il peut être difficile de réaliser un col de section rétrécie relativement long. Dans ce cas, la zone de section rétrécie 21 de l'exemple précédent, qui comporte trois secteurs 21a, 21b et 21c peu différenciés, peut être remplacée par trois zones nettement délimitées. Cette forme de réalisation est illustrée par la figure 11. L'ampoule 10', fermée à l'une de ses extrémités, comporte, du côté de son extrémité ouverte, une première zone de section large 20' suivie successivement d'une première zone 21'a de section rétrécie, d'une seconde zone de section large 21'b, d'une seconde zone de section rétrécie 21'c et d'une troisième zone de section large 23'.

Au point de vue fonctionnement, la première zone de section rétrécie 21'a correspond au secteur 21a de la zone de section rétrécie 21 de l'ampoule 10, la seconde zone de section rétrécie 21'c correspond au secteur 21c de la zone de section rétrécie 21 de l'ampoule 10, et la seconde zone de section large 21'b correspond au secteur intermédiaire 21b de la zone de section rétrécie 21 de l'ampoule 10.

Dans ce cas, le bouchon intermédiaire est prépositionné dans la seconde zone 21'b de section large pendant la phase de lyophilisation, ce qui permet l'évacuation des vapeurs à travers les jours dus à la déformation élastique de ce bouchon, comme cela a été décrit précédemment.

Au cours de la période de stockage, l'organe d'obturation du piston-vanne est positionné dans la première zone de section rétrécie 21'a et le bouchon intermédiaire est en place dans la seconde zone de section rétrécie 21'c. Les diamètres des zones de section large 21'b et 23' sont tels que le piston-vanne, et plus particulièrement la ou les languettes annulaires disposées sous le canal radial, remplissent leur rôle de «segments de piston» ou de «racleurs», en appui élastique contre les parois intérieures de l'ampoule, et empêchent toute fuite de liquide à injecter.

Comme précédemment, le bouchon intermédiaire est réalisé en élastomère et présente une forme polygonale, elliptique, régulière ou irrégulière, symétrique ou asymétrique, qui présente des jours ou des ouvertures lorsqu'il est en place dans une zone de section large et assure une étanchéité parfaite lorsqu'il est en place dans une zone de section rétrécie. Dans la pratique, il pourrait également comporter une fente ou une ouverture centrale tendant à s'ouvrir et à se fermer selon que ce bouchon se trouve dans l'une ou l'autre des zones mentionnées.

La figure 12 illustre une variante de réalisation de l'ampoule 10''

comportant, dans ce cas, une zone de section rétrécie unique 21'' de forme légèrement conique. Cette réalisation peut être avantageuse pour faciliter l'extraction d'un noyau de formage du verre et accessoirement pour renforcer la compression du bouchon intermédiaire mobile pendant la phase de stockage.

Les caractéristiques constructives du bouchon intermédiaire mobile pourraient également être appliquées à l'organe d'obturation du piston-vanne. En effet, une forme polygonale ou elliptique ou autre, à surface variable selon que l'organe se trouve dans une zone de section rétrécie ou une zone de section large, permettrait de réduire de façon importante le volume mort du système et de diminuer les problèmes de tolérances de diamètre de la chambre de mélange. Bien que non obligatoire, cette forme de réalisation garantit la sécurité du fonctionnement du piston-vanne dans toutes les conditions de tolérances de fabrication.

Lorsque l'une des substances est un lyophilisat, l'ampoule comporte avantageusement un fond fermé réalisé d'une pièce avec le corps, de préférence en verre. Lorsque l'une des substances est une poudre très fine, l'ampoule comporte de préférence un fond obturé par un bouchon 40 (voir figure 11) qui est fixé au moyen d'un sertissage 41 adapté sur un bourrelet annulaire 42 solidaire de l'extrémité correspondante de l'ampoule. Dans ce cas, la mise en place d'une poudre très fine dans le premier compartiment entraînerait nécessairement un dépôt de poudre le long des parois de l'ampoule, dépôt qui nuirait à l'étanchéité du bouchon intermédiaire mobile. En outre, la mise en place de ce bouchon intermédiaire mobile, lorsque la poudre est déjà introduite dans l'ampoule, provoquerait des turbulences soulevant une partie de la poudre déposée au fond et risquant également de nuire à l'étanchéité dudit bouchon. C'est la raison pour laquelle il est avantageux, dans ce cas, de mettre en place tout d'abord le bouchon intermédiaire mobile, puis le bouchon d'obturation 40 qui est ensuite fixé définitivement par sertissage, étant donné qu'il ne joue plus aucun rôle au cours du fonctionnement du système.

Dans toutes les variantes précédentes, la phase d'utilisation comprend deux étapes successives: au cours d'une première étape, le composant liquide passe du second compartiment dans la chambre de mélange qui est, en fait, le compartiment le plus éloigné de l'extrémité ouverte de l'ampoule, et, au cours d'une seconde étape, le mélange liquide passe du premier compartiment à travers les jours du bouchon intermédiaire mobile pour être évacué à travers l'orifice unique de l'ampoule. On observe en conséquence un double transfert à travers le bouchon intermédiaire mobile, ce double transfert étant autorisé par la géométrie particulière du bouchon intermédiaire combiné à une géométrie particulière de l'ampoule.

Les avantages qui en résultent sont les suivants:

1. Le système ne comporte que deux éléments d'obturation actifs.
2. L'ampoule ne comporte qu'un orifice unique au cours de l'utilisation.
3. Aucun retournement n'est requis pendant toutes les phases de conditionnement.
4. Le mélange des deux composants s'effectue en milieu complètement fermé.

Fig. 1

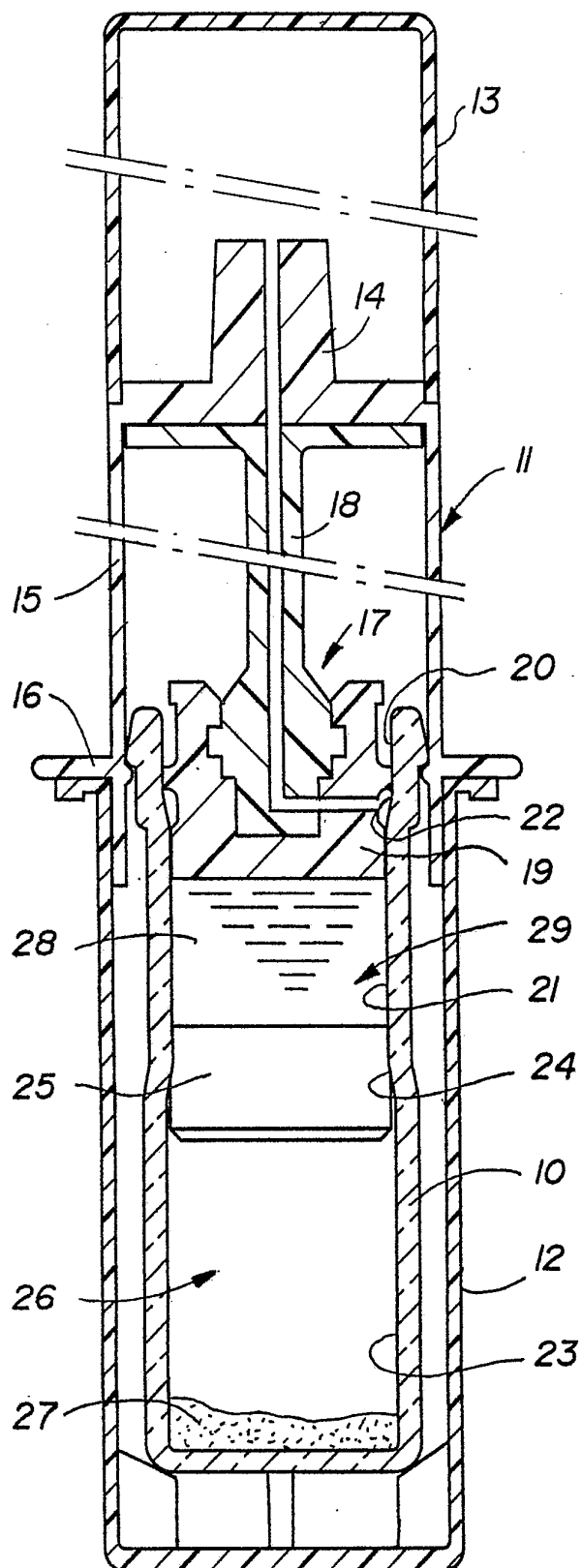
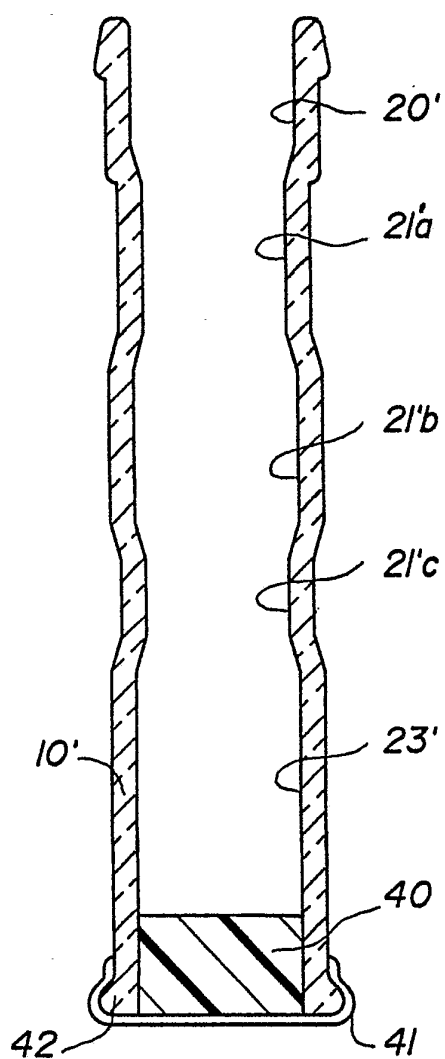


Fig. II



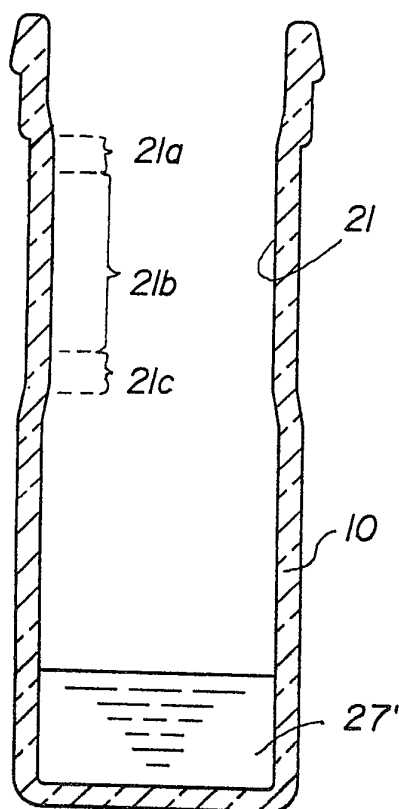


Fig. 2

Fig. 5

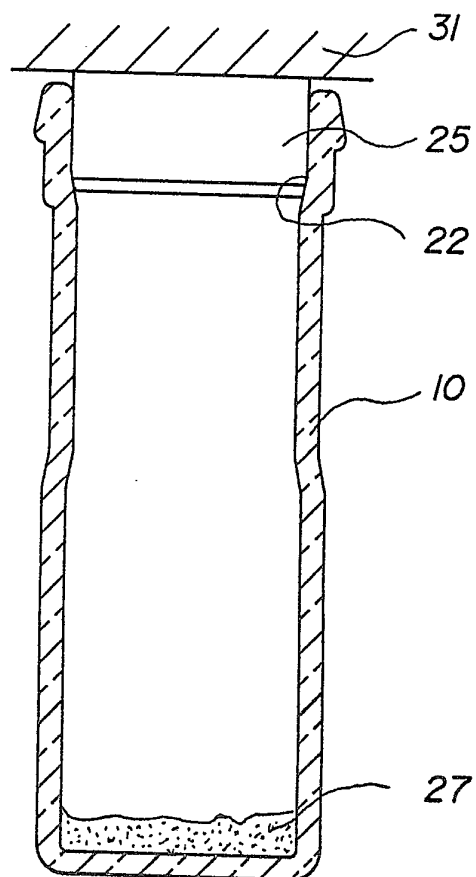


Fig. 4

Fig. 6

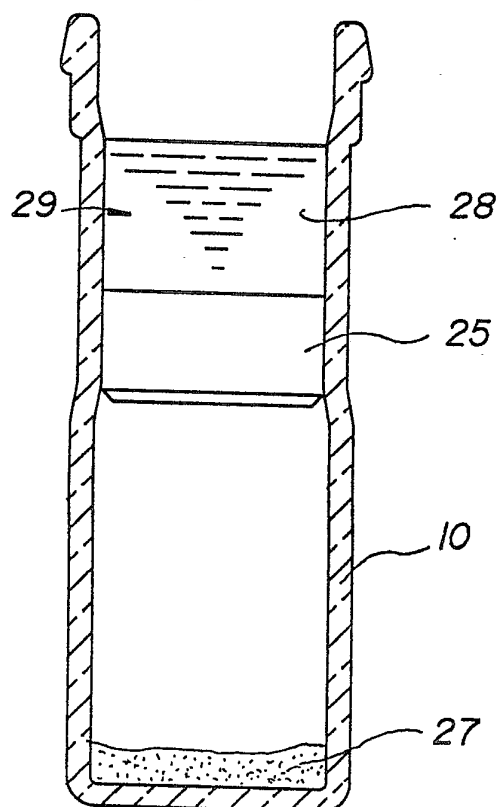
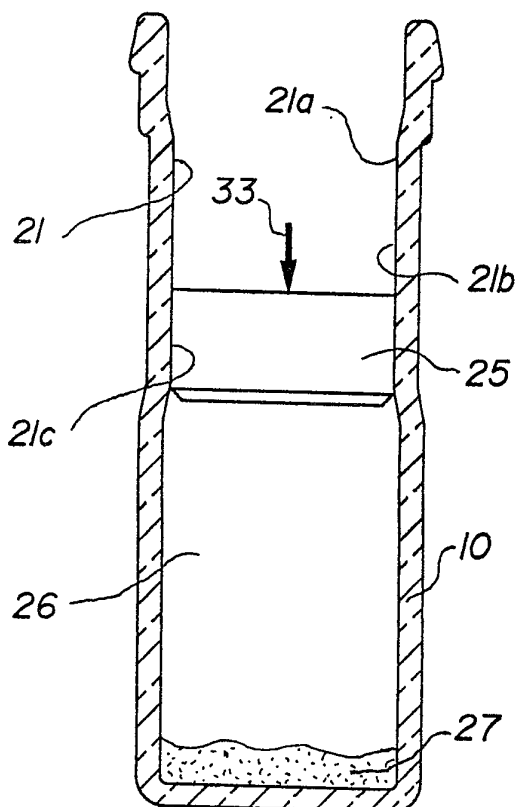
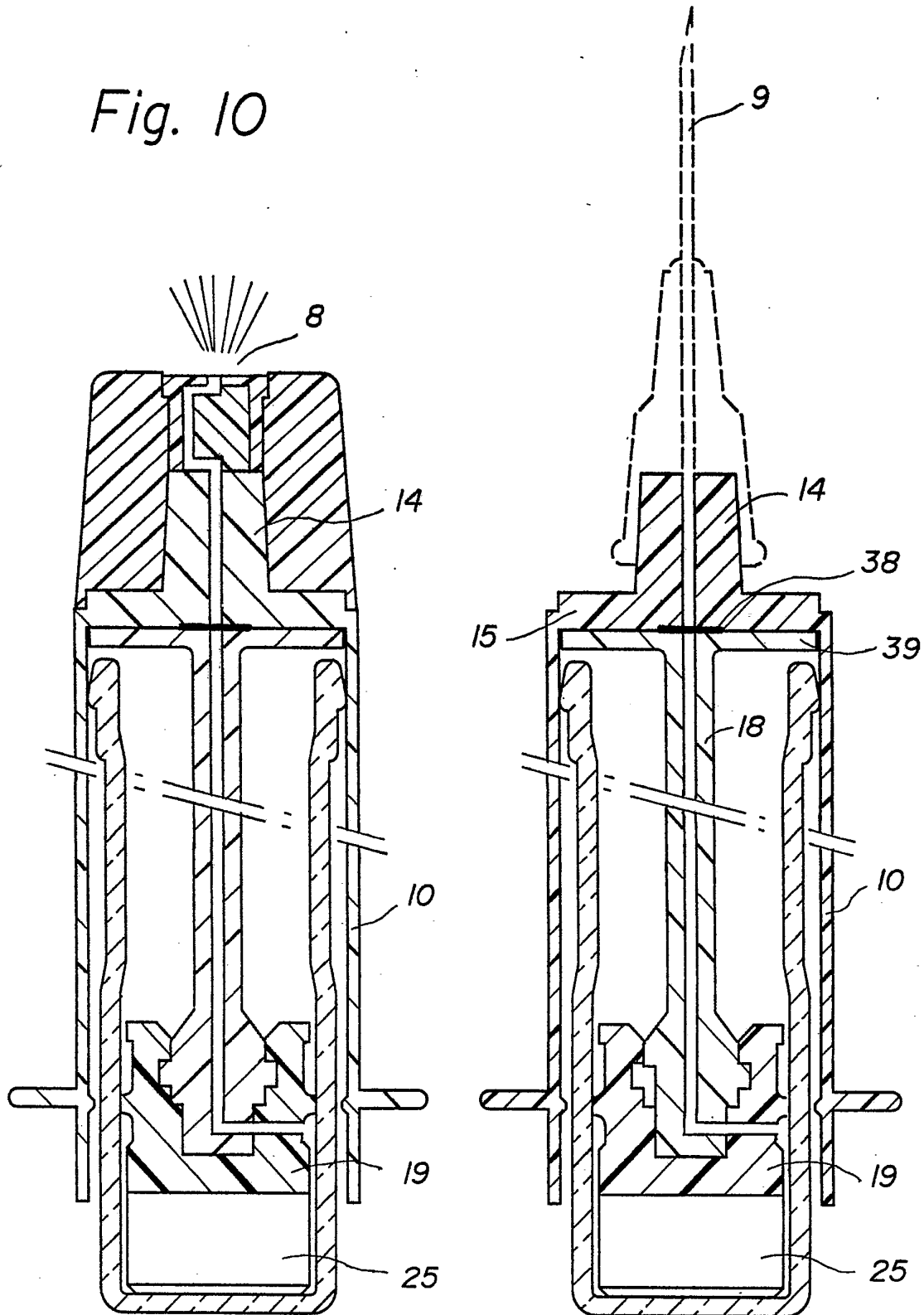


Fig. 9

Fig. 10



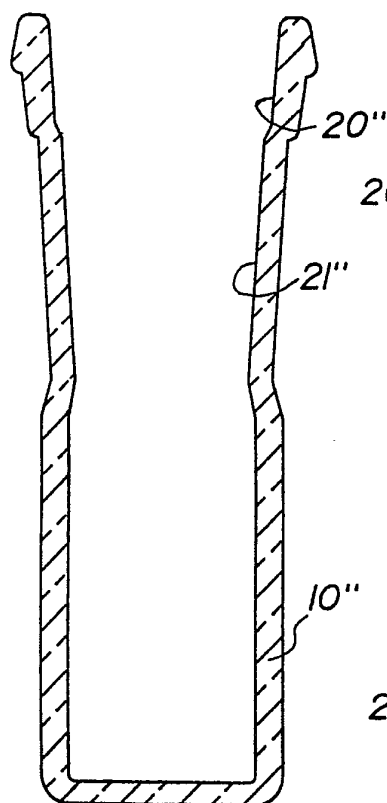


Fig. 12

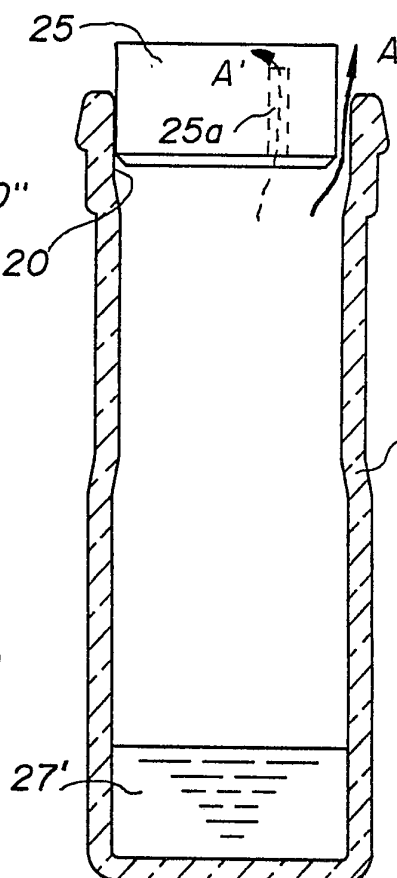


Fig. 3a

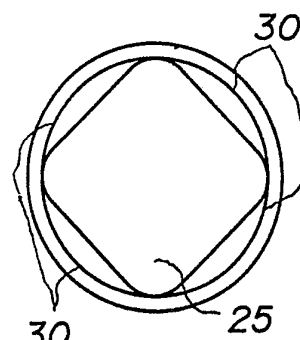


Fig. 3b

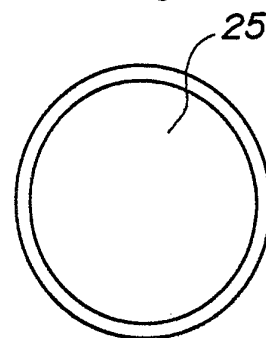


Fig. 3c

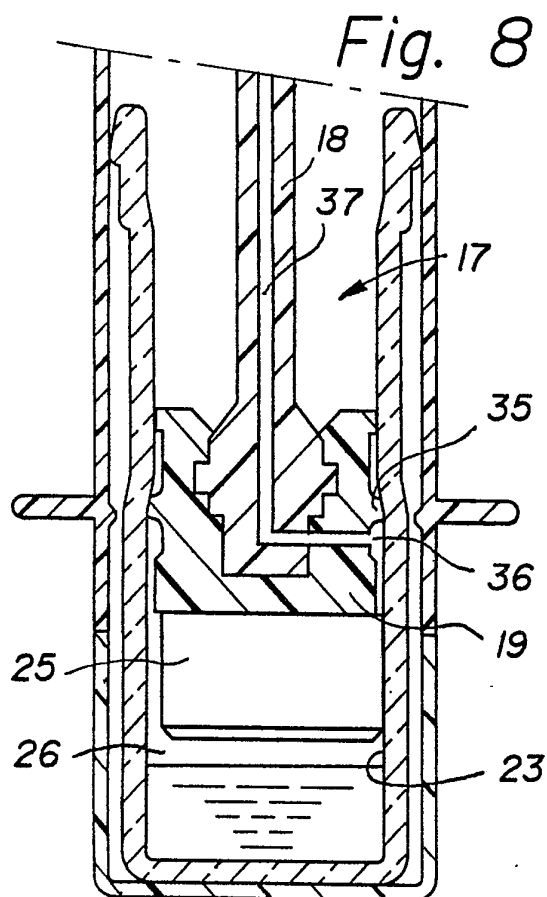


Fig. 8

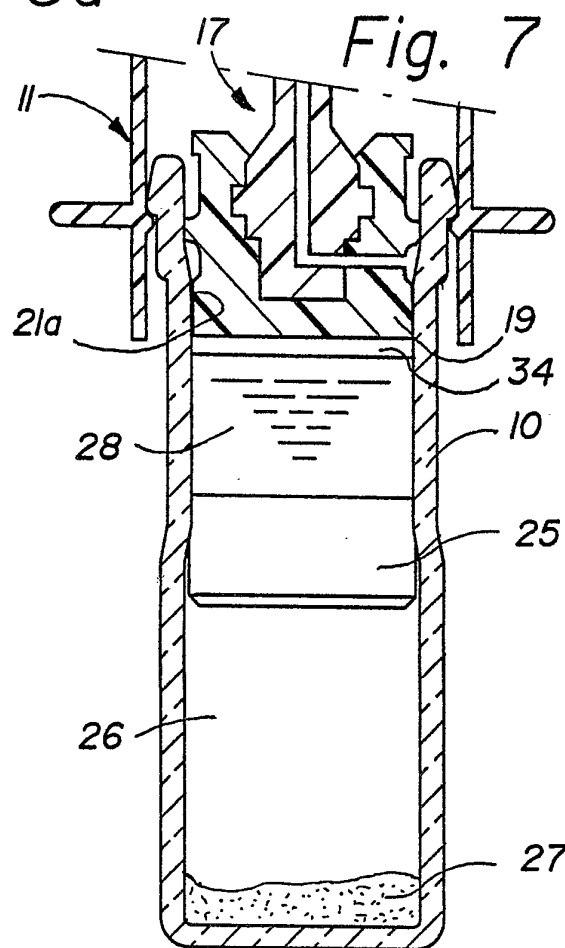


Fig. 7