(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 444 T2** 2004.08.12

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 821 599 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 444.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/04144**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 910 580.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/030066**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.03.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **03.10.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.02.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **22.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.08.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61M 5/31**
A61M 5/315

(30) Unionspriorität:

412623	**29.03.1995**	**US**
620061	**21.03.1996**	**US**

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

(73) Patentinhaber:
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(72) Erfinder:
GRABENKORT, W., Richard, Barrington, US

(74) Vertreter:
Schieber und Kollegen, 80469 München

(54) Bezeichnung: **SPRITZE ZUR LYOPHILISATION, REKONSTITUTION UND VERABREICHUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein ein Spritzensystem zum Unterbringen, Mischen und Abgeben einer medizinischen Lösung, die eine konzentrierte, vorzugsweise trockene Arzneimittelkomponente in einem Behälter und eine flüssige Verdünnungsmittelkomponente in einem zweiten Behälter einschließt. Spezieller erläutert, betrifft die vorliegende Erfindung ein Spritzensystem, das eine erste primäre Spritze einschließt, die einen hin- und herbewegbaren Stöpsel für die Abdichtung des offenen Endes des Spritzenzylinders hat, so dass eine medizinische Lösung lyophilisiert, mit einem flüssigen Verdünnungsmittel in einer zweiten Spritze rückgebildet und aus dem primären Spritzenzylinder verabreicht werden kann.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Moderne Krankenpflegeeinrichtungen verfügen für gewöhnlich über eine große Anzahl an griffbereiten Arzneimitteln und anderen Medikamenten für die intravenöse Verabreichung an die Patienten. Oftmals können diese Arzneimittel wie vorgemischte Lösungen ohne weitere Vorbereitung verabreicht werden. Für andere Arzneimittel kann es erforderlich oder wünschenswert sein, das Arzneimittel in einer konzentrierten Form zu lagern, die der Natur nach entweder flüssig oder partikelförmig sein kann, um die Stabilität und Wirkung solcher Arzneimittel für eine vernünftige Lagerbeständigkeit beizubehalten. Auch erleichtern konzentrierte Zusammensetzungen die wirkungsvolle Lagerung und Handhabung, da Konzentrate nicht so sperrig sind wie Lösungen, die in einer vorgemischten oder gebrauchsfertigen Konzentration zugeführt werden.

[0003] Zum Beispiel schließt das von Abbott Laboratories verkaufte Arzneimittelverabreichungssystem ADD-VANTAGE® Arzneimittel-Glasfläschchen ein, die ein Arzneimittel in Pulverform enthalten, das aus einer Arzneimittellösung lyophilisiert wurde. Das ADD-VANTAGE-System schließt auch einen anpassbaren, flexiblen Beutel zum Mischen eines Verdünnungsmittels mit dem trockenen Arzneimittel im Glasfläschchen ein. Eine Auslassöffnung wird für die IV-Verabreichung oder den Spritzenzugang auf die rückgebildete Arzneimittellösung bereitgestellt.

[0004] In bestimmten Fällen kann es wünschenswert sein, ein rückgebildetes Arzneimittel direkt aus einer Spritze zu verabreichen, ohne das Arzneimittel in einem Zwischen-Behälter wie dem flexiblen Beutel ADD-VANTAGE® rückbilden zu müssen. Das Spritzensystem läßt den Schritt beiseite, für die Verabreichung die rückgebildete Lösung aus dem Mischbehälter in die Spritze zu ziehen.

[0005] Beispiele für zwei dieser Arzneimittel- und Verdünnungsmittel-Spritzensysteme werden in den folgenden Patentanmeldungen beschrieben, die beide auf Abbott Laboratories übertragen sind. Eine erste Anmeldung, "Syringe System Accomodating separately storable prefilled Containers for two Constituents" betitelt, am 22. März 1995 eingereicht und als U.S.-Patent Nr. 5.569.193 erteilt, offenbart ein Verpackungs- und Ausgabesystem, das ein Arzneimittel in Pulverform einschließt, das in einem ersten Spritzenzylinder verpackt ist. Ein zweiter teleskopisch eingreifbare Spritzenzylinder enthält ein Verdünnungsmittel. Eine zweite Anmeldung "Prefilled Syringe Drug Delivery System" betitelt, am 22. März 1995 eingereicht und als U.S.-Patent Nr. 5.785.682 erteilt, offenbart eine weitere Zwei-Spritzen-Zylinderanordnung, um ein konzentriertes Arzneimittel in Pulverform in einem ersten von zwei eingreifbaren Spritzenzylinder unterzubringen.

[0006] Ein Spritzensystem nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 ist aus der EP-A-0 302 248 und EP-A-599 649 bekannt.

[0007] Verschiedene Konzepte zur Verpackung eines konzentrierten Arzneimittels und zum anschließenden Mischen des Arzneimittels und eines Verdünnungsmittels in einem Spritzenzylinder sind bekannt. Jedoch erlaubt keine der bekannten Spritzenzylinder- und Stöpselanordnungen, dass das Arzneimittel im primären Spritzenzylinder lyophilisiert, im primären Spritzenzylinder rückgebildet und dann vom primären Spritzenzylinder verabreicht wird, während in allen Schritten derselbe hin- und herbewegbare Stöpsel verwendet und die Sterilität auf sichere Weise bewahrt wird.

[0008] Das vorliegende Spritzensystem wurde speziell aufgebaut, um die wirkungsvolle und vorteilhafte Lyopholisation einer medizinischen Lösung, die Rückbildung der medizinischen Lösung und die Verabreichung der Arzneimittellösung aus demselben primären Spritzenzylinder zu ermöglichen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Das Spritzenmischsystem der vorliegenden Erfindung nach Anspruch 1 schließt einen ersten oder primären Spritzenzylinder ein, der ein offenes Ende und ein gegenüberliegendes Ausgabeende hat, das einen Verabreichungsdurchgang bestimmt. Ein entnehmbarer Verschluss dichtet den Verabreichungsdurchgang des Zylinders ab, um einen Behälter zu bestimmen, der eine medizinische Lösung enthält. Mindestens ein Längskanal und vorzugsweise eine Mehrzahl von Längskanälen sind an der inneren Oberfläche des ersten Zylinders ausgebildet. Vorzugsweise sind die Kanäle in einem Lüftungsabschnitt größeren Durchmessers am offenen Ende des ersten Spritzenzylinders ausgebildet. Ein hin- und herbewegbarer Stöpsel wird bereitgestellt, um das offene Ende des ersten Zylinders verschiebbar abzudichten. Der hin- und herbewegbare Stöpsel hat eine erste Stellung, die sich an den Lüftungskanälen des primären Spritzenzylinders angrenzend befindet,

um zu erlauben, dass die medizinische Lösung durch die Kanäle lyophilisiert wird. Der verschiebbare, hin- und herbewegbare Stöpsel wird dann axial in der Richtung des Verabreichungsdurchgang an eine zweite Stelle im ersten Spritzenzylinder jenseits der Lüftungskanälebewegt, um das lyophilisierte Arzneimittel innerhalb des primären Spritzenzylinders abzudichten.

[0010] Der hin- und herbewegbare Stöpsel schließt weiterhin ein Fluidüberführungsverbindungsmittel oder Fluidübertragungs- und -verbindungsmittel ein, um ein flüssiges Verdünnungsmittel aus der Richtung des offenen Endes des ersten Spritzenzylinders mittels des hin- und herbewegbaren Stöpsels aus einem dazugehörigen zweiten oder Verdünnungsmittel-Spritzenzylinders zu überführen. Verschiedene Anordnungen zum Durchführen der Fluidübertragung aus der Verdünnungsmittelspritze mittels des hin- und herbewegbaren Stöpsels des ersten Spritzenzylinders schließen die Verbindung durch eine spitze Kanüle durch einen wiederabdichtbaren, hin- und herbewegbaren Elastomer-Stöpsel oder mittels einer stumpfen Kanüle durch einen vor-eingestochenen hin- und herbewegbaren Elastomer-Stöpsel oder durch das Anschließen eines Ein-Wege-Ventilmechanismus mittels des hin- und herbewegbaren Stöpsels ein. Die letztere Anordnung schließt ein Ventilbetätigungs-Verbindungsglied an der Verdünnungsmittelspritze ein. In einer bevorzugten Anordnung ist der hin- und herbewegbare Stöpsel aus Elastomer und schließt einen Längsschlitz ein, der ein Ventil bestimmt, das elastische Lippen hat, die normalerweise geschlossen vorgespannt sind.

[0011] Das Spritzensystem der vorliegenden Erfindung schließt eine Sterilitätshaltemanschette in der ausdehnbaren Mischkammer und ein Fluidüberführungsverbindungsmittel ein, das eine positive mechanische Verbindung zwischen dem hin- und herbewegbaren Stöpsel des primären Spritzenzylinders und des Verdünnungsmittel-Spritzenzylinders errichtet. Der hin- und herbewegbare Stöpsel hat vorzugsweise einen Verbindungsaufbau wie einen Hohlraum, um einen Teil einer Sterilitätshaltemanschette wie einen vergrößerten Kopf aufzunehmen. Der Verdünnungsmittel-Spritzenzylinder kann an der Sterilitätshaltemanschette angeschlossen werden, die weiterhin einen Auslassdurchgang bestimmt, der eine Fluidübertragung zwischen der Verdünnungsmittelspritze und dem Schlitzventil des hin- und herbewegbaren Stöpsels errichtet.

[0012] Die Lyophilisierung, das Mischen und das Ausgabesystem der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise so aufgebaut, dass die gesamte Anordnung einmal verwendet und ökonomisch weggeschafft werden kann.

[0013] Weitere Merkmale und Vorteile des vorliegenden Arzneimittelverpackung-, -misch- und -ausgabesystems werden ohne weiteres aus der folgenden detaillierten Beschreibung, den begleitenden Zeichnungen und den anliegenden Ansprüchen ersichtlich.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0014] **Fig.** 1 ist eine perspektivische Ansicht, die einen ersten oder primären Spritzenzylinder darstellt, der einen Lüftungsabschnitt größeren Durchmessers mit Längskanälen gemäß der vorliegenden Erfindung hat;

[0015] **Fig.** 2 ist eine partielle Querschnittsansicht, die eine flüssige Lösung in einem ersten Spritzenzylinder mit einem hin- und herbewegbaren Stöpsel in einer ersten Lüftungsstellung vor der Lyophilisierung zeigt;

[0016] **Fig.** 3 ist eine Querschnittsansicht des ersten Spritzenzylinders nach der Lyopholisation, die das entstandene Arzneimittelpulver und den hin- und herbewegbaren Stöpsel in der zweiten Dichtungsstellung zeigt;

[0017] **Fig.** 4 ist eine Querschnittsansicht eines alternativen, das lyophilisierte Arzneimittel enthaltenden primären Spritzenzylinders, der eine zweite Verdünnungsmittelspritze hat, die durch eine spitze Kanülenverbindung angeschlossen wird;

[0018] **Fig.** 5 ist eine schematische Ansicht, die einen alternativen, das lyophilisierte Arzneimittel enthaltenden primären Spritzenzylinder zeigt, der eine zweite Verdünnungsmittelspritze hat, die durch ein Ein-Wegeventil und ein Ventilbetätigungs-Verbindungsglied angeschlossen wird;

[0019] **Fig.** 5A ist eine vergrößerte, bruchstückhafte Querschnittsansicht von einer Form eines Ein-Wegeventils im hin- und herbewegbaren Stöpsel und eines Ventilbetätigungs-Verbindungsglieds;

[0020] **Fig.** 6 ist eine schematische Ansicht, die einen alternativen, das lyophilisierte Arzneimittel enthaltenden primären Spritzenzylinder zeigt, der eine zweite Verdünnungsmittelspritze hat, die durch eine stumpfe Kanüle verbunden wird und einen voreingestochenen hin- und herbewegbaren Stöpsel hat;

[0021] **Fig.** 7 ist eine Querschnittsansicht einer bevorzugten Ausführungsform des Spritzensystems, die einen durchlüfteten primären Spritzenzylinder zeigt, der eine Arzneimittellösung enthält, wobei ein hin- und herbewegbaren Stöpsel eine Sterilitätshaltemanschette und einen abnehmbaren Propfen in einer ersten Lüftungsstellung einschließt, und zwar vor der Lyophilisierung;

[0022] **Fig.** 8 ist eine Querschnittsansicht der bevorzugten Ausführungsform des in der **Fig.** 7 gezeigten Arzneimittel-enthaltenden primären Spritzenzylinders, und **Fig.** 8 zeigt das trockene Arzneimittel nach der Lyophilisierung, wobei der hin- und herbewegbare Stöpselaufbau durch Vakuum- und mechanische Kraft in eine zweite Dichtungsstellung bewegt wird;

[0023] **Fig.** 9 ist eine Querschnittsansicht des lyophilisierten Arzneimittel-enthaltenden primären Spritzenzylinders der in der **Fig.** 8 gezeigten bevorzugten Ausführungsform, wobei der Propfen vom hin- und herbewegbaren Stöpsel und Sterilitätshalteman-

schettenaufbau entfernt ist;

[0024] **Fig.** 10 ist eine Querschnittsansicht der bevorzugten Ausführungsform des primären Spritzenzylinders entlang der Ebene 10-10 der **Fig.** 9;

[0025] **Fig.** 11 ist eine Querschnittsansicht eines zweiten Verdünnungsmittel-Spritzenzylinders, der mit dem hin- und herbewegbaren Stöpselaufbau des in der **Fig.** 9 dargestellten, das lyophilisierte Arzneimittel enthaltenden primären Spritzenzylinders verbunden ist, und **Fig.** 11 zeigt, wie bewirkt wird, dass das flüssige Verdünnungsmittel durch ein Ein-Wegeventil in den hin- und herbewegbaren Stöpsel und in die Mischkammer des primären Spritzenzylinders fließt;

[0026] **Fig.** 12 ist eine der **Fig.** 11 ähnliche Querschnittsansicht, die jedoch den leeren Verdünnungsmittel-Spritzenzylinder mit dem am zweiten Spritzenzylinder festgeklemmten Plungerkolbenstiel und mit den Mischbestandteilen in der Mischkammer des primären Spritzenzylinders zeigt;

[0027] **Fig.** 13 ist eine der **Fig.** 12 gleichende Querschnittsansicht, die jedoch den ersten Spritzenzylinder mit dem eingerasteten zweiten Spritzenaufbau und den in Richtung Verabreichungsdurchgang des primären Spritzenzylinders hin- und herbewegbaren-Stöpselaufbau zeigt, um zu bewirken, dass die Mischbestandteile aus dem primären Spritzenzylinder fließen; und

[0028] **Fig.** 14 ist eine in Einzelteile aufgelöste Querschnittsansicht einer alternativen Ausführungsform, die einen anderen primären Spritzenzylinder mit einem hin- und herbewegbaren Stöpsel und Sterilitätshaltemanschettenaufbau und mit einem wegnehmbaren Propfen oder alternativ mit einer zweiten Verdünnungsmittelspritze zeigt.

[0029] Die Ausführungsformen der **Fig.** 1–6 bilden keinen Teil der beanspruchten Erfindung und werden um der Klarheit willen dargelegt.

Detaillierte Beschreibung

[0030] Obwohl die vorliegende Erfindung für verschiedene Ausführungsformen zugänglich ist, werden in den Zeichnungen und hiernach verschiedene Ausführungsformen gezeigt, wobei das Verständnis der vorliegenden Offenbarung als Erläuterung der Erfindung anzusehen ist und es nicht beabsichtigt ist, die Erfindung auf die dargestellten besonderen Ausführungsformen einzugrenzen.

[0031] Zuerst mit Bezug auf die **Fig.** 1 und 2, wird ein erster primärer Spritzenzylinder **10** dargestellt, der die Grundsätze eines Aspekts der vorliegenden Erfindung verkörpert. Der primäre Spritzenzylinder **10** schließt ein allgemein geschlossenes Ende **12** ein, das einen Verabreichungsäurchgang **14** wie eine männliche Luer-Verbindung bestimmt. Ein offenes Ende **16** liegt dem geschlossenen Ende des primären Spritzenzylinders gegenüber. Das offene Ende **16** schließt für gewöhnlich einen transversalen Flansch **18** ein. Ein Abschnitt größeren Durchmessers **20** am offenen Ende **16** des primären Spritzenzylinders funktioniert als Lüftungsabschnitt und schließt an der inneren Oberfläche **19** des ersten Spritzenzylinders mindestens einen Kanal **22** und vorzugsweise eine Mehrzahl von Längskanälen **22** ein. Die Kanäle **22** bestimmen Rippenabschnitte **24** zwischen den Kanälen. Wie in der **Fig.** 14 gezeigt, bestimmen alternativ dazu erhöhte Rippenabschnitte **124A** am Abschnitt größeren Durchmessers des primären Spritzenzylinders die Kanäle **122A**. Die inneren Oberflächen der Rippenabschnitte **24** und erhöhten Rippenabschnitte **124A** liegen auf einer kreisförmigen Ortskurve, die im allgemeinen denselben Durchmesser wie ihn jeweils die innere Oberfläche **19** oder **118** vom Rest des primären Spritzenzylinders **10** oder **10A** hat.

[0032] Ein wegnehmbarer Verschluss **28**, der einen länglichen Stiel **29** hat, wird zum Abdichten des Verabreichungsdurchgangs **14** des primären Spritzenzylinders **10** bereitgestellt, um eine erste Kammer oder Mischkammer **30** zu bestimmen. Die Mischkammer **30** wird mit einer vorbestimmten Menge einer medizinischen Lösung **32** einer vorbestimmten Arzneimittelkonzentration gefüllt. Ein elastischer, hin- und herbewegbarer Stöpsel **34** wird, wie in der **Fig.** 2 gezeigt, im Lüftungsabschnitt **20** des Zylinders **10** positioniert. Der hin- und herbewegbare Stöpsel **34** kann auch als ein verschiebbarer Kolben oder als eine Gummitülle oder verschiebbare Dichtung beschrieben werden, und diese Begriffe können austauschbar verwendet werden.

[0033] Die flüssige Lösung **32** im ersten, primären Spritzenzylinder wird dann einem Lyophilisierungsverfahren unterworfen. Kurz zusammengefasst, schließt das Lyopholisationsverfahren das Abdichten des Spritzenzylinders **10** in einer Lyophilisierungskammer (nicht dargestellt) ein. Die Temperatur der Lyophilisierungskammer wird dann schnell gesenkt, so dass die Flüssigkeit in der Arzneimittellösung gefriert. Die Lyophilisierungskammer wird dann einem Vakuum unterworfen, und Wärmeenergie wird der gefrorenen Flüssigkeit zugeführt, um die Energie für die Sublimierung bereitzustellen, so dass die gefrorene Flüssigkeit direkt in Dampf umgewandelt wird. Die Längskanäle **22** im primären Spritzenzylinder erlauben, dass der Dampf aus der Mischkammer **30** des primären Spritzenzylinders evakuiert wird, womit nur eine Pulverform oder ein Arzneimittelkonzentrat **40** zurückbleibt.

[0034] Nach der Lyophilisierung bleibt nur das verringerte Volumen des Arzneimittels in Pulverform **40**, das aus der lyophilisierten Lösung hervorgeht, im ersten Spritzenzylinder **10**. Der verschiebbare, hin- und herbewegbare Stöpsel **34** wird dann von der ersten Stellung nach innen bewegt, wobei er, wie in der **Fig.** 2 gezeigt, gegen die Längskanäle **22** anstößt, um das trockene Pulver **40** im im wesentlichen geschlossenen Ende des primären Spritzenzylinders **10**, wie in der **Fig.** 3 gezeigt, abdichtend einzuschließen. Nachdem der primäre Spritzenzylinder **10** aus der Lyophilisierungskammer genommen wird, kann

der primäre Spritzenzylinder **10**, der das lyophilisierte Arzneimittel **40** enthält, wie erforderlich verpackt und sterilisiert werden.

[0035] Um das Lyophilisierungs-Arzneimittel **40** in einen Lösungszustand für die IV-Verabreichung aus dem primären Spritzenzylinder durch den Verabreichungsdurchgang **14** des primären Spritzenzylinders in einen Lösungszustand rückzubilden, wird eine zweite Lösungsmittelspritze **44** in Fluidverbindung mit dem trockenen Arzneimittel **40** in den primären Spritzenzylinder **10** gesetzt.

[0036] Nimmt man jetzt auf die **Fig.** 4, 5 und 6 Bezug, werden drei Ausführungsformen eines hin- und herbewegbaren Stöpsels **34A**, **34B** und **34C** im primären Spritzenaufbau für die Fluidverbindung mit einer geeigneten Lösungsmittelspritze dargestellt. Obwohl in den **Fig.** 4–6 nicht gezeigt, kann jeder primäre Spritzenzylinder **10A** am oberen offenen Ende, wie oben mit Bezug auf die **Fig.** 1–3 beschrieben, einen Lüftungsabschnitt größeren Durchmessers mit Kanäle bestimmenden Rippen haben, um die vorherige Lyophilisierung der Arzneimittellösung im primären Spritzenzylinder zu erlauben. Der erste primäre Spritzenzylinder **10A** in den **Fig.** 4–6 wird auch über eine männliche Gewindeanordnung am Verabreichungsendedurchgang **15** und einen wegnehmbaren Verschluss **28A** verfügend gezeigt, der sich von der mit Bezug auf die **Fig.** 1–3 beschriebenen Ausführungsform unterscheidet.

[0037] In der **Fig.** 4 gleicht der hin- und herbewegbare Stöpsel **34A** einem gewöhnlichen wiederabdichtbaren Elastomerstöpsel darin, dass der Stöpsel von einer spitzen Kanüle **45** an der Verdünnungsmittelspritze **44A** durchdrungen werden kann. Die zweite Verdünnungsmittelspritze **44A** schließt einen beweglichen Plungerkolben **38** und Plungerstiel **39** ein. Es wird auch für die Befestigung, wie beispielsweise Gewinden **36A**, der Verdünnungsmittelspritzennabe am hin- und herbewegbaren Stöpsel **34A** gesorgt.

[0038] In der **Fig.** 5 wird der hin- und herbewegbare Stöpsel **34B** schematisch dargestellt, als schließe er ein Ein-Wegeventil **36B** wie beispielsweise ein Klappenventil oder ein allgemein in der medizinischen Technologie verwendetes anderes Druck-betätigbares Ventil ein. Die Verdünnungsmittelspritze **44B** wird schematisch als ein Ventilbetätigungs-Verbindungsglied **47** wie ein männliches Luer-Verbindungsglied gezeigt.

[0039] Wie in der **Fig.** 5A dargestellt, wird ein hin- und herbewegbarer Stöpsel **34B** abdichtend und verschiebbar in einem ersten Spritzenzylinder **10A** angeordnet, und ein Ventilaufbau **51** ist für den Fluidverbindungseingriff durch einen zweiten Spritzenzylinder **44B** im hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** befestigt. Das Unterseitenende des zweiten Spritzenzylinders **44B** schließt eine nach außen vorragende Strahldüse **53** in Form einer männlichen Luer-Düse ein, die einen Verabreichungsdurchgang bestimmt. Die Luer-Düse **53** ist von einem ringförmigen Kragen **55** umgeben, der eine weibliche Gewindeform **57** bestimmt. Ein beweglicher Plungerkolben (nicht dargestellt, aber ähnlich dem in der **Fig.** 4 gezeigten beweglichen Plungerkolben **38**) wird im zweiten Spritzenzylinder **44B** angeordnet.

[0040] Der Ventilaufbau **51** schließt eine allgemein verlängerte Leitung **59** ein, die sich durch den hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** erstreckt und einen interen Durchflussdurchgang **61** bestimmt, der einen Einlass **63** und Auslass **65** hat.

[0041] Der Ventilaufbau **51** schließt einen seitlich ragenden Bossen **67** ein, der einen aufnehmenden Hohlraum **69** bestimmt, um einen gerippten Ankerabschnitt **71** eines Ventilgliedeinsatzes **73** aufzunehmen. Der Ventilgliedeinsatz **73** schließt ein quer ausgerichtetes, elastisches Feder-Glied **75** ein, das sich aus dem unteren Ende des Ankerabschnitts **71** erstreckt. Ein Kegelstumpfförmiger Kappenventilabschnitt **77** ragt oben aus dem Feder-Glied **75** heraus. Die innere Oberfläche des Ventilabschnitts **77** ist ausgebildet, um gegen den Leitungsauslass **65** abzudichten. Das Feder-Glied **75** spannt normalerweise den Ventilabschnitt **77**, wie in der **Fig.** 5A dargestellt, in einem festen Dichtungseingriff gegen das Leitungsauslassende **65** vor. Der obige Aufbau bestimmt ein Beispiel für ein Ein-Wege-Flussventil im hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B**.

[0042] Das Einlassende des Ventilaufbaus **51** schließt ein Verbindungsglied ein, das ein Flansch **79** oder eine männliche Gewindeform wie diejenige sein kann, die in Luer-Verbindungssystemen benutzt wird, die unter dem Handelsnamen LUER-LOK auf dem Markt sind. Diese bringt den Anschluss des hin- und herbewegbaren Stöpsels **34B** an der zweiten Verdünnungsmittelspritzennabe **44B** unter. Insbesondere kann der zweite Zylinderkragen **55** mit der Gewindeform oder dem Flansch **79** am Einlassende des Ventilaufbaus **51**, der aus dem hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** im ersten Spritzenzylinder **10A** vorragt, in einen Schraub-Eingriff gebracht werden. Die zweite Zylinder-Strahldüse **53** ist ausgebildet, um in den Einlass **63** des Ventilaufbaus **51** zu treten und eine Auslaufsichere Dichtung mit der Leitung **59** zu bilden. Nachdem der zweite Spritzenzylinder **44B** für den Eingriff des Kragens **55** mit dem Flansch **79** eingefügt ist, wird der Verbindungsvorgang abgeschlossen, indem zwischen den zwei Spritzenzylindern **10A** und **44B** eine relative Drehung durchgeführt wird, um den schraubenden Eingriff zu vervollständigen. Die zweite Spritzenzylinderdüse **53**, der Kragen **55** und der Ventilaufbau **51** funktionieren solchermaßen als zusammenwirkendes Fluidüberführungsverbindungsmittel oder Fluidübertragungs- und -verbindungsmittel, um das flüssige Verdünnungsmittel im zweiten Spritzenzylinder **44B** durch den hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** an das trockene Arzneimittel **40** in der Mischkammer des primären Spritzenzylinders **10A** Fluidisch zu übertragen. Weitere geeignete Verbindungsaufbauten könnten anstelle der dargestellten spezifischen Form aus Düse **53**, Kragen **55** und Ventilaufbau **51** verwendet werden.

[0043] Vorzugsweise wird ein sekundäres wegnehmbares Verschlussglied (nicht dargestellt, aber womöglich in Form eines mit einem Gewinde versehenen Bolzens) mit dem Kragen **55** in einen Schraub-Eingeriff gebracht, um die Strahldüse **53** abzudichten. Der Verschluss muss vor der Verwendung der zweiten Verdünnungsmittelspritze entfernt werden.

[0044] Danach kann der bewegliche Plungerkolben **38** des zweiten Spritzenzylinders in den zweiten Spritzenzylinder **44B** gestoßen werden, um den flüssigen zweiten Bestandteil oder das flüssige Verdünnungsmittel vorbei am Ventilabschnitt **77** in den ersten primären Spritzenzylinder **10A** zu drücken, damit es sich mit dem trockenen Arzneimittel **40** mischt. Wenn dies geschieht, werden der hin- und herbewegbare Stöpsel **34B** und der zweite Zylinder **44B** durch den Wasserdruck des flüssigen Verdünnungsmittels in der Mischkammer **30** relativ nach außen und in Richtung offenes Ende **16** des primären Spritzenzylinders gedrückt.

[0045] Alternativ oder gleichzeitig kann der zweite Spritzenzylinder **44B** relativ zum ersten Spritzenzylinder **10A** heraus bewegt werden (d. h. gezogen oder gestoßen). Wenn der zweite Spritzenzylinder **44B** und der befestigte hin- und herbewegbare Stöpsel **34B** relativ zum ersten primären Spritzenzylinder **10A** und innerhalb davon heraus bewegt werden, steigt das Volumen in der Mischkammer **30** unter dem hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** und senkt damit den Druck in der Mischkammer. Das Druckdifferential kann den Ventilabschnitt **77** öffnen, so dass der flüssige zweite Bestandteil oder das flüssige Verdünnungsmittel in den ersten Spritzenzylinder **10A** fließt, um sich mit dem trockenen Arzneimittel **40** zu vereinigen. Ein Umgebungsluftdruck, der auf die Außenfläche des beweglichen Plungerkolbens **38** des zweiten Spritzenzylinders einwirkt, wird ebenfalls an das flüssige Verdünnungsmittel überführt.

[0046] Die zwei Spritzenzylinder **10A** und **44B** bewegen sich entgegengesetzt, bis die Bodenfläche des beweglichen Plungerkolbens **38** des zweiten Spritzenzylinders **44B** die Boden-Innenfläche des zweiten Spritzenzylinders berührt.

[0047] Zu diesem Zeitpunkt wurde das gesamte flüssige Verdünnungsmittel aus dem zweiten Spritzenzylinder **44B** in den ersten primären Spritzenzylinder **10A** herausgestoßen. Der primäre Spritzenaufbau kann geschüttelt werden, um ein gutes Mischen zu gewährleisten.

[0048] Der erste Spritzenzylinder **10A** hätte für gewöhnlich einen wegnehmbaren Verabreichungsende-Verschluss **28A** (in **Fig.** 4 gezeigt). Ein solcher wegnehmbarer Verschluss würde entfernt werden, um die Verabreichung der gemischten Arzneimittellöung im primären Spritzenzylinder **10A** an einen Patienten zu erlauben. Die Verabreichung wird durchgeführt, indem der zweite Spritzenzylinder **44B** (zusammen mit dem Stielabschnitt **39** des beweglichen Plungerkolbens **38**) in Bezug auf den ersten Spritzenzylinder **10A** nach innen gestoßen wird, um den hin- und herbewegbaren Stöpsel **34B** weiter in den ersten primären Spritzenzylinder **10A** zu bewegen, damit die gemischten Arzneimittelinhalte ausgestoßen werden.

[0049] In der **Fig.** 6 wird ein hin- und herbewegbarer Stöpsel **34C** als eine dünne Membran oder vor-eingestochene wiederabdichtbare Elastomer-Dichtung **36C** einschließend dargestellt. Die Verdünnungsmittelspritze **44C** schließt ein stumpfes Kanülenverbindungsglied **49** ein und kann auf ähnliche Weise wie oben beschrieben betrieben werden.

[0050] Jede der oben beschriebenen Verdünnungsmittelspritzen **44A**, **44B** und **44C** und jedes der Fluiddurchfluss-Verbindungsglieder **45**, **47** und **49** können mit dem primären Spritzenzylinder der vorliegenden Erfindung verwendet werden, der, wie zuvor hierin mit Bezug auf die **Fig.** 1–3 beschrieben, für die Lyophilisierung gelüftet wurde:

[0051] Eine andere Ausführungsform der Erfindung in einer gegenwärtig bevorzugten Form wird in den **Fig.** 7–14 dargestellt. Die bevorzugte Ausführungsform ist ein Spritzensystem zum Unterbringen der Lyophilisierung eines flüssigen Arzneimittels, zum Lagern des lyophilisierten Arzneimittels, zum getrennten Lagern eines Verdünnungsmittels, zum Kombinieren des lyophilisierten Arzneimittels und des Verdünnungsmittels für die Rückbildung des lyophilisierten Arzneimittels in eine lösliche Form und zum Verabreichen der Arzneimittellösung aus einem primären Spritzenzylinder.

[0052] Das System schließt einen ersten oder einen primären Spritzenzylinder **110** ein. Der erste Spritzenzylinder **110** schließt ein im wesentlichen geschlossenes Ende **112** ein, das einen Verabreichungsdurchgang **114** bestimmt. Der Verabreichungsdurchgang schließt vorzugsweise eine männliche Luer-Verbindungsdüse **102** ein, die von einem ringförmigen Kragen **104** umgeben ist, der ein inneres weibliches Gewinde **106** bestimmt.

[0053] Der Verabreichungsdurchgang **114** ist vorzugsweise mit einem wegnehmbaren Verschluss **128** geschlossen, der einen interne Stiel **129** hat, um den Verabreichungsdurchgang **114** zu verschließen. Der wegnehmbare Verschluss **128** schließt vorzugsweise auch einen äußeren Ansatz oder Flansch **108** ein, um das weibliche Gewinde **106** an dem ringförmigen Kragen **104** am Verabreichungsende des ersten Spritzenzylinders **110** schraubend in Eingriff zu bringen.

[0054] Der erste Spritzenzylinder **110** hat ein entgegengesetztes offenes Ende **116** mit einem transversalen Flansch **117**. Der erste Spritzenzylinder **110** ist vorzugsweise zylindrisch und hat vorzugsweise eine zylindrische innere Oberfläche **118**. Der am offenen Ende **116** angrenzende Spritzenzylinder **110** hat einen Abschnitt größeren Durchmessers oder Lüftungsabschnitt **120** (**Fig.** 7), der mindestens einen Längskanal **122** bestimmt. Es gibt vorzugsweise eine Reihe von Längskanälen **122** im Lüftungsabschnitt

des Spritzenzylinders **110**. Die Kanäle **122** bestimmen Rippenabschnitte **124** zwischen den Kanälen **122**.

[0055] Wie z. B. in der **Fig.** 14 gezeigt, kann alternativ der primäre Spritzenzylinder **110** zweiteilig aufgebaut sein. Ein vorderer Zylinderabschnitt **110A** ist mit einem hinteren Zylinderabschnitt **110B** vereinigt. Der vordere Zylinderabschnitt **110A** kann Glas sein, während der hintere Zylinderabschnitt **110B** ein gegossenes Kunstoffteil sein kann. Auch können entweder im einteiligen primären Spritzenzylinder- **110** oder im zweiteiligen primären Spritzenzylinderaufbau, wie in der **Fig.** 14 gezeigt, erhöhte Rippenabschnitte **124A** am Abschnitt **120** größeren Durchmessers die Kanäle **122A** dazwischen bestimmen. In jeder Anordnung liegen die innere Oberflächen der Rippenabschnitte **124** oder **124A** in einer kreisförmigen Ortskurve, die denselben Durchmesser wie die innere Oberfläche **118** des primären Spritzenzylinders unter den Kanälen **122** hat. Ein Abschnitt größeren Durchmessers **121** ohne Rippen oder Kanäle wird über dem Lüftungsabschnitt **120** bestimmt.

[0056] Wenn der wegnehmbare Verschluss **128** passend am ersten Spritzenzylinder **110** gesichert ist, funktioniert der primäre Spritzenzylinder **110** als ein Behälter, der eine erste Mischkammer **130** bestimmt, die mit einer vorbestimmten Menge einer medizinischen Lösung oder eines flüssigen Arzneimittels **132** gefüllt werden kann, die eine vorbestimmte Arzneimittelkonzentration hat.

[0057] Ein hin- und herbewegbarer Stöpsel **134** ist innerhalb des ersten Spritzenzylinders **110** an einer ersten Stelle angrenzend an den Kanälen **122** angeordnet. Der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** kann auch als verschiebbarer Kolben oder eine Gummitülle oder eine verschiebbare Dichtung beschrieben werden, und diese Begriffe können austauschbar verwendet werden.

[0058] Der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** hat eine Außenseite **135**, die dem ersten offenen Spritzenzylinderende **116** gegenüberliegt, und eine Innenseite **137**, die dem ersten Spritzenzylinder-Verabreichungsdurchgang **114** gegenüberliegt. Die Länge des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** ist kürzer als die Länge der Kanäle **122**.

[0059] Wie am besten in der **Fig.** 11 dargestellt, hat der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** einen elastischen mittleren Abschnitt, der vorzugsweise hohl ist und der mindestens einen Längsschlitz **141** hat, der elastische Lippen **142** bestimmt, die zu einer für gewöhnlich geschlossenen Stellung vorgespannt werden. Die elastischen Lippen **142** können sich an der Innenseite **137** des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** in Richtung des ersten Spritzenzylinder-Verabreichungsdurchgangs **114** öffnen, wenn sie von der Außenseite **135** des hin- und herbewegbaren Stöpsels Druckbeaufschlagt werden (wie durch Wasserdruck aus einem hiernach beschriebenen zweiten Verdünnungsmittel-Spritzenaufbau). Vorzugsweise bestimmt die Innenseite **137** des hin- und herbewegbaren Stöpsels eine allgemein kegelige Fläche, wenn der Schlitz **141** und die elastischen Lippen **142** geschlossen sind.

[0060] Der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** hat einen vergrößerten aufnehmenden Hohlraum **143**, der im mittleren Abschnitt des hin- und herbewegbaren Stöpsels an den elastischen Lippen **142** angrenzend bestimmt ist. Der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** hat einen kleineren Eingangsdurchgang **146** zwischen der Außenseite **135** des hin- und herbewegbaren Stöpsels und dem vergrößerten aufnehmenden Hohlraum **143**, damit um den kleineren Eingangsdurchgang **146** herum eine Rückhalteschulter **148** bestimmt wird.

[0061] Unter anhaltendem Bezug auf die **Fig.** 11 ist der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** ausgebildet, um am Ende einer Sterilitätshaltemanschette **150** angebracht zu werden. Die Sterilitätshaltemanschette **150** hat ein Auslassende, das einen vergrößerten Kopf **152** bestimmt, der im vergrößerten aufnehmenden Hohlraum **143** des elastischen hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** pressgepasst wird. Die Sterilitätshaltemanschette **150** schließt einen Hals **154** kleineren Durchmessers ein, der im kleineren Eingangsdurchgang **146** des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** aufgenommen wird. Ein Stützflansch **156** ragt von der Oberseite des Halses **154** der Sterilitätshaltemanschette an der hin- und herbewegbaren Stöpselaußenseite **135** angrenzend radial außen vor. Der Flansch **156** funktioniert als Stütze, die den hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** vor dem Zusammenfallen oder vor einer andersartigen übermäßigen Verformung schützt, die einen unerwünschten Flüssigkeitauslauf aus dem primären Spritzenzylinder **110** erlauben würde.

[0062] Wie in der **Fig.** 7 dargestellt, bestimmt der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** vorzugsweise einen Zwischenraum **157** oder eine Zwischenkammer zwischen den elastischen Lippen **142** des hin- und herbewegbaren Stöpsels und der distalen Bodenfläche des vergrößerten Kopfes **152** am Auslassende der Sterilitätshaltemanschette **150**. Der Zwischenraum **157** gewährleistet, dass die elastischen Lippen **142** immer in der Lage sein werden, in Abwesenheit eines Druckdifferentials, das ausreicht, um sie wie hiernach detailliert beschrieben zu öffnen, dicht zu verschließen.

[0063] Das Auslassende der Sterilitätshaltemanschette **150** bestimmt einen Auslassdurchgang **158**, aus dem ein Fluid in den Zwischenraum **157** zwischen dem Sterilitätshaltemanschetten-Auslassende und den elastischen Lippen **142** des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** strömen kann. Wie in der **Fig.** 9 dargestellt, steht das obere Ende des Sterilitätshaltemanschetten-Auslassdurchgangs **158** mit dem Inneren einer weiblichen Luer-Buchse **160** in Verbindung, die sich oben durch und über den Stützflansch **156** der Sterilitätshaltemanschette erstreckt. Die Luer-Buchse **160** ist ausgebildet, um, wie detailliert hiernach erläutert, eine Luer-Düse einer Verdün-

nungsmittelspritze aufzunehmen.

[0064] Unter anhaltendem Bezug auf die **Fig.** 9 hat die Sterilitätshaltemanschette **150** einen Körperabschnitt **162** großen Durchmessers, der ein inneres weibliches Gewinde **164** hat. Wie in der **Fig.** 7 dargestellt, hat das obere Ende des Sterilitätshaltemanschetten-Körperabschnitts **162** mindestens eine ablenkbare Anti-Rotations-Lasche **166** oder flexible Lasche, die nach außen ragt. Wie in der **Fig.** 10 dargestellt, gibt es vorzugsweise eine Mehrzahl von voneinander beabstandeten Anti-Rotations-Laschen **166**, die in einer kreisfrömigen Ortskurve an der Oberseite des Körperabschnitts größeren Durchmessers **162** von der Sterilitätshaltemanschette ausgerichtet sind.

[0065] Wie in der **Fig.** 7 dargestellt, wird ein entnehmbarer Pfropfen **170** bereitgestellt, um anfangs in das Innere der Sterilitätshaltemanschette **150** gesteckt zu werden und sie abzudichten. Der Pfropfen **170** schließt ein düsenförmiges distales Ende **172** ein, um den Auslassdurchgang **158** und die Luer-Buchse **160** der Sterilitätshaltemanschette **150** abzudichten. Das distale Ende **172** des Pfropfens wird geschlossen und erlaubt daher keine Fluidverbindung in den Auslassdurchgang **158** der Sterilitätshaltemanschette. Das distale Ende **172** des Pfropfens dichtet das Innere der Mischkammer **130** von der Außenumgebung ab.

[0066] Der entnehmbare Pfropfen **170** schließt auch einen zylindrischen Körperabschnitt **174** ein, der an seinem unteren Ende ein äußeres Eingriffsglied **176** hat, um in das innere weibliche Gewinde **164** am Körperabschnitt größeren Durchmessers **162** der Sterilitätshaltemanschette **150** schraubend einzugreifen. Das obere Ende des Pfropfens **170** schließt eine äußere Dichtungswand **178** ein, um das sterile Innere des primären Spritzenzylinders **110** und die Sterilitätshaltemanschette **150** abzudichten, wie hiernach detailliert beschrieben wird.

[0067] Wie in der in Einzelteile aufgelösten Ansicht der **Fig.** 14 zu sehen, hat alternätiv eine modifizierte Sterilitätshaltemanschette **150A** einen Körperabschnitt großen Durchmessers **162**; jedoch befindet sich die innere weibliche Gewindeform **164A** an einem erweiterten Abschnitt der schmaleren Luer-Buchse **160A**. Der entnehmbare Pfropfen **170A** aus **Fig.** 14 schließt eine männliche Gewindeform **176A** am erweiterten, düsenförmigen, distalen Ende **172A** ein. Das distale Ende **172A** des Pfropfens dichtet das Innere der Mischkammer **130** von der Außenumgebung ab.

[0068] Der entnehmbare Pfropfen **170** schließt auch einen greifbaren Abschnitt **180** ein. Vorzugsweise hat der greifbare Abschnitt **180** einen vergrößerten Querschnitt und eine Außenfläche, die leicht gegriffen werden kann, um den Pfropfen **170** zu drehen, damit er von der Sterilitätshaltemanschette **150** losgeschraubt werden kann, wie hiernach detailliert beschrieben wird.

[0069] Die bevorzugte Ausführungsform des Spritzensystems schließt ein, wie in der **Fig.** 11A dargestellt, auch eine zweite Verdünnungsmittelspritze **182**. Die Verdünnungsmittelspritze **182** schließt einen Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** ein, der ein flüssiges Verdünnungsmittel **186** enthält. Der untere Abschnitt des Verdünnungsmittelspritzenzylinders **183** hat ein äußeres Eingriffsglied **188**, um, wie hiernach detailliert beschrieben, in das innere weibliche Gewinde **164** der Sterilitätshaltemanschette **150** einzugreifen. Der Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** hat ein Verabreichungsende **190** in Form einer Luer-Düse **192**, die einen Verabreichungsdurchgang bestimmt. Vorzugsweise wird ein entnehmbarer Verschluss **194** bereitgestellt, um den Verabreichungsdurchgang **192** der Verdünnungsmittelspritze abdichtend zu verschließen. Der entnehmbare Verschluss **194** kann eine Reibungspassung benutzen. Alternativ kann der entnehmbare Verschluss eine Schnappassung oder eine Schraubverbindung benutzen.

[0070] In einer in der **Fig.** 14 gezeigten alternativen bevorzugten Ausführungsform schließt eine modifizierte, zweite Verdünnungsmittelspritze **182A** einen erweiterten Abschnitt **192A** der schmaleren Luer-Düse **192** am unteren Abschnitt des Verdünnungsmittelspritzenzylinders **183** ein. Die schmale Erweiterung **192A** schließt eine männliche Gewindeform **188A** ein, um in die schmalere, innere weibliche Gewindeform **164A** an der modifizierten Sterilitätshaltemanschette **150A** einzugreifen.

[0071] In beiden Ausführungsformen schließt der Verdünnungsmittelspritzenaufbau **182** oder **182A** auch einen beweglichen Plungerkolben **184** und einen Plungerstiel **185** ein. Der bewegliche Plungerkolben **184** ist vorzugsweise aus Elastomer und beweglich und abdichtend im Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** angeordnet. Der bewegliche Plungerkolben **184** wird verwendet, um das flüssige Verdünnungsmittel **186** durch die Verabreichungsdurchgang-Luer-Düse **192** aus dem Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** herauszudrücken, wenn die Luer-Düse abdichtend in die Luer-Buchse **160** der Sterilitätshaltemanschette des primären Spritzenzylinders **110** gesetzt wird.

[0072] Die bevorzugte Ausführungsform des Spritzensystems kann dem Benutzer als eine Packung von zwei getrennten Baugruppen bereitgestellt werden. Eine Baugruppe schließt, wie beispielsweise in der **Fig.** 11A dargestellt, den gefüllten und mit Deckel versehenen Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** ein. Die andere Baugruppe schließt, wie in der **Fig.** 8 dargestellt, den primären Spritzenzylinder **110** ein, der ein lyophilisiertes Arzneimittel **40** enthält, wobei die restlichen Bestandteile vom entnehmbaren Verschluss **128** und entnehmbaren Pfropfen **170** zusammengefügt und abgedichtet werden.

[0073] Das Spritzensystem der vorliegenden Erfindung bringt die Lyophilisierung eines flüssigen Arzneimittels durch den Hersteller unter, wenn anfänglich eine Arzneimittellösung 132 im ersten Spritzenzylinder **110** bereitgestellt wird. Für diesen Zweck

montiert der Hersteller anfangs, wie in der **Fig.** 7 gezeigt, die primären Spritzenbestandteile in einer ersten Ausrichtung. Der primäre Spritzenzylinder **110** wird dann mit einer vorbestimmten Menge einer medizinischen oder flüssigen Arzneimittellösung **132** gefüllt, die eine vorbestimmte Arzneimittelkonzentration hat. Der hin- und herbewegbare Stöpsel **134**, der die befestigte Sterilitätshaltemanschette **150** einschließt, die vom entfernbaren Propfen **170** abgedichtet wird, befindet sich anfänglich im primären Spritzenzylinder **110** angrenzend an den Lüftungskanälen **122** an einer ersten Stelle (**Fig.** 7). Die erste Lüftungsstellung des hin- und herbewegbaren Stöpsels erlaubt das Durchgehen von Dampf um den hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** herum durch die Lüftungskanäle **122**. Die Lüftung erlaubt, dass die Lösung im primären Spritzenzylinder **110**, wie zuvor beschrieben, lyophilisiert wird.

[0074] Das Lyophilisierungsverfahren schließt das Einschließen des primären Spritzenzylinders **110** in einer abgedichteten Lyophilisierungskammer (nicht gezeigt) ein. Die Temperatur der Lyophilisierungskammer wird dann schnell gesenkt, so dass die flüssige Arzneimittellösung **132** gefriert. Die Lyophilisierungskammer wird dann einem Vakuum unterzogen, und Wärmeenergie wird an die gefrorene Flüssigkeit geführt, um für die Sublimierung Energiebereitzustellen, so dass die gefrorene Flüssigkeit direkt in einen Dampf umgewandelt wird. Der Dampf wird durch die Längskanäle **122** im primären Spritzenzylinder **110** herausgezogen, um lediglich eine Pulverform oder ein trockenes Arzneimittelkonzentrat **40** des lyophilisierten Arzneimittels zurückzulassen (**Fig.** 8).

[0075] Wie in der **Fig.** 8 gezeigt, wird der entfernbare Pfropfen **170** nach der Lyophilisierung nach unten gestoßen, um die Sterilitätshaltemanschette **150** und den hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** zusammen nach unten in eine zweite Dichtungs-Lagerungsstelle zu bewegen. Vorzugsweise werden mechanische Kräfte sowie ein Vakuum, das ebenfalls am abgedichteten hin- und herbewegbaren Stöpselaufbau **134** gezogen wird, am Pfropfen **170** angelegt. Die äußere Dichtungswand **178** des Pfropfens dichtet das Innere vergrößerten Durchmessers **121** des ersten Spritzenzylinders **110** über den oberen Enden der Kanäle **122** und Rippen **124** ab.

[0076] Wenn die Sterilitätshaltemanschette **150** nach unten bewegt wird, werden die nach außen ragenden Anti-Rotations-Laschen 166 am oberen Ende der Sterilitätshaltemanschette **150** in den Kanälen **122** des ersten Spritzenzylinders **110** aufgenommen. Falls nötig, können die Bestandteile etwas gedreht werden, um den passenden Eingriff der flexiblen Laschen **166** in den Kanälen **122** zu gewährleisten. Der vergrößerte, greifbare Abschnitt **180** des Pfropfens stößt, wie in der **Fig.** 8 gezeigt, gegen das Ende des primären Spritzenzylinders. Der vergrößerte Abschnitt **180** begrenzt das Ausmaß der Einfügung des zusammengesetzten hin- und herbewegbaren Stöpsels **134**, des Pfropfens **170** und der Sterilitätshaltemanschette **150** in den primären Spritzenzylinder **110**, wenn sich die Bestandteile in der in der **Fig.** 8 dargestellten Lagerungsausrichtung befinden. Das lyophilisierte, trockene Arzneimittel **40** verschließt den ersten Spritzen-Verabreichungsdurchgang **114** nicht, da der Verabreichungsdurchgang **114** vom innen vorragenden Stiel **129** am entnehmbaren Verschluss **128** verschlossen wird.

[0077] Die in der **Fig.** 8 dargestellte Baugruppe der primären Spritze **110** und die in **Fig.** 11A dargestellte Baugruppe der Verdünnungsmittelspritze **182** können dem Benutzer in einer einzigen Verpackung oder in zwei getrennten Verpackungen bereitgestellt werden, die für die spätere Verwendung gelagert werden können. Zum Verwendungszeitpunkt wird der entnehmbare Pfropfen **170** aus der Sterilitätshaltemanschette **150** des ersten Spritzenzylinders **110** genommen, indem der Pfropfen gegen den Uhrzeigersinn (oder im Uhrzeigersinn) gedreht wird, um den Pfropfen **170** aus der Sterilitätshaltemanschette **150** zu schrauben. Die flexiblen Laschen **166** der Sterilitätshaltemanschette bleiben im Eingriff mit den Kanälen **122** und verhindern, dass sich die Sterilitätshaltemanschette **150** in Bezug auf den primären Spritzenzylinder **110** dreht. Dies erlaubt, dass der entnehmbare Pfropfen **170** ohne weiteres aus der Sterilitätshaltemanschette **150** geschraubt wird. Vorzugsweise hat der greifbare Abschnitt **180** des Pfropfens eine gerändelte Fläche, um für einen Benutzer des Pflegepersonals das Greifen des Endabschnitts **180** zwischen dem Daumen und den Fingern unterzubringen.

[0078] Als nächstes wird die Verdünnungsmittelspritze **182** (**Fig.** 11A) zur Einfügung in die Sterilitätshaltemanschette **150** vorbereitet. Die Verdünnungsmittelspritze **182** kann umgestülpt und der entnehmbare Verschluss **194** entfernt werden. Der ersten Spritzenzylinder **110** kann ebenfalls umgestülpt und mit dem umgestülpten Spritzenzylinder **183** ausgerichtet werden. Die relative Längsbewegung kann dann so durchgeführt werden, dass der Verdünnungsmittel-Spritzenzylinder **183** teleskopisch in die Sterilitätshaltemanschette **150** im primären Spritzenzylinder **110** gesteckt wird. Das äußere Eingriffsglied **188** am Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** steht, wie in der **Fig.** 11 gezeigt, mit dem inneren weiblichen Gewinde **164** der Sterilitätshaltemanschette im Eingriff. Der Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** wird in die Sterilitätshaltemanschette **150** geschraubt, bis er die in der **Fig.** 11 dargestellte vollständig zugeschraubte und abgedichtete Stellung erreicht.

[0079] Wie in der **Fig.** 14 gezeigt, ist alternativ der Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183A** auf ähnliche Weise aufgebaut, jedoch mit der männliche Gewindeform **188A** am erweiterten Abschnitt der schmaleren Luer-Düse **192A**. Die männliche Gewindeform **188A** steht solchermaßen mit der inneren Gewindeform **164A** in der Sterilitätshaltemanschette **150** des primären Spritzenzylinders **110** im Eingriff.

[0080] Nimmt man jetzt auf die **Fig.** 11 und 12 Bezug, wird das flüssige Verdünnungsmittel **186** im Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** in den primären Spritzenzylinder **110** gedrückt. Dies wird erreicht, indem der Plungerstiel **185** in Bezug auf den Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** nach innen gestoßen wird.

[0081] Der Schlitz **141** im hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** öffnet sich unter dem erhöhten Druck, der aus der Bewegung des beweglichen Plungerkolbens **184** hervorgeht. Das flüssige Verdünnungsmittel **186** wird solchermaßen, wie in der **Fig.** 11 gezeigt, in die Mischkammer **130** des primären Spritzenzylinders **110** gezwungen. Das flüssige Verdünnungsmittel **186** wird solchermaßen mit dem lyophilisierten Arzneimittel **40** vereinigt, um das Arzneimittel in Lösungsform **200** rückzubilden. Wenn das flüssige Verdünnungsmittel **186** die Mischkammer **130** im primären Spritzenzylinder **110** füllt, wird der hin und herbewegbare Stöpsel **134** gezwungen, nach außen in den primären Spritzenzylinder **110** zu gleiten, und das Volumen der Mischkammer **130** nimmt zu. Wenn der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** nach außen gleitet, bewegen sich die Sterilitätshaltemanschette **150** und der Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** mit dem hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** nach außen.

[0082] Anstatt nur den Plungerstiel **185** in Bezug auf den Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** nach innen zu stoßen, um das flüssige Verdünnungsmittel **186** in den ersten primären Spritzenzylinder **110** zu zwingen, kann der Benutzer alternativ oder gleichzeitig den Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** in Bezug auf den primären Spritzenzylinder **110** herausziehen oder -zerren. Das Ziehen des Verdünnungsmittelspritzenzylinders wird ein Druckdifferential erzeugen, wenn sich die Mischkammer **130** ausdehnt, was dann bewirken wird, dass das flüssige Verdünnungsmittel **186** in die Unterdruck-Mischkammer **130** strömen wird.

[0083] Die Sterilitätshaltemanschette **150** hält die Sterilität der inneren Oberfläche **118** des primären Spritzenzylinders **110** vor und während der Nach-außen-Bewegung des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134** mit dem primären Spritzenzylinder **110** aufrecht. Wenn das flüssige Verdünnungsmittel **186** aus dem Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** in die sich ausdehnende Mischkammer **130** des primären Spritzenzylinders **110** abgegeben wird, vermischen sich das sterile, trockene Arzneimittel **40** und das sterile, flüssige Verdünnungsmittel **186** in einer sich ausdehnenden und nicht kontaminierten Mischkammer **130**.

[0084] Wie in der **Fig.** 12 gezeigt, bewegt sich das obere Ende der Sterilitätshaltemanschette **150** schließlich weit genug nach außen, so dass die flexiblen Laschen **166** das offene Ende **116** des ersten Spritzenzylinders **110** frei machen. Wenn das ganze flüssige Verdünnungsmittel **186** aus dem Verdünnungsmittelspritzenaufbau **182** gedrückt wurde, schlägt auch der bewegliche Plungerkolben **184** in den Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** durch. Vorzugsweise hat das obere, distale Ende des Plungerstiels **185** der Verdünnungsmittelspritze einen radialen Flansch **196** und das obere, distale Ende des Verdünnungsmittelspritzenzylinders **183** eine Schnapppassung-artige Vertiefung **198**. Die Schnapppassung-Vertiefung **198** empfängt und hält den radialen Flansch **196** des Plungerstiels in einem Schnapppassung-Eingriff. Die Schnapppassung-Vertiefung und der radiale Flansch halten den Plungerstiel **185** und den zweiten Spritzenzylinder **183** in einem Zusammenschnappzustand **199**. Dies verhindert, dass der Plungerstiel **185** aus dem Verdünnungsmittelspritzenzylinder **183** herausgezogen wird, wenn einmal das flüssige Verdünnungsmittel aus dem Verdünnungsmittelspritzenaufbau **182** verabreicht wurde.

[0085] Der mit **199** in der **Fig.** 12 bezeichnete Zusammenschnapp-Verdünnungsmittelspritzenaufbau kann jetzt in Verbindung mit der Sterilitätshaltemanschette **150** und dem hin- und herbewegbaren Stöpsel **134**, die daran angebracht sind, als Plunger für den primären Spritzenzylinder **110** funktionieren. Um das rückgebildete flüssige Arzneimittel **200** zu dispensieren, kann der in der **Fig.** 12 gezeigte primäre Spritzenaufbau zuerst geschüttelt werden, um das gute Mischen zu gewährleisten, und dann umgestülpt werden. Der Verschluss **128** wird dann vom umgestülpten Aufbau entfernt. Der Zusammenschnapp-Verdünnungsmittelspritzenaufbau **199** (d. h. der Spritzenzylinder **183** und der Plungerstiel **185**) wird dann gestoßen, um Luft aus dem primären Spritzenzylinder **110** zu entfernen oder um diesem vorzufüllen. Die Düse **102** des primären Spritzenaufbaus kann dann mit einer passenden intravenösen Verabreichungsanordnung oder einer anderen Leitung verbunden werden. Dann wird der zweite Zusammenschnapp-Spritzenaufbau **199** weiter in den primären Spritzenzylinder **110** nach innen gedrückt, um das flüssige Arzneimittel **200** aus dem primären Spritzenzylinder **110** herauszudrücken. Der Gegendruck des flüssigen Arzneimittels **200** im ersten Spritzenzylinder **110** erzwingt, dass sich der Schlitz **141** im hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** (wenn die elastischen Lippen **142** nicht bereits verschlossen haben) schließt, und dass er geschlossen bleibt. Der Stützflansch **156** an der Sterilitätshaltemanschette verhindert die ungewollte Verformung des hin- und herbewegbaren Stöpsels **134**. Diese Stütze verhindert eine Undichtigkeit um den hin- und herbewegbaren Stöpsel **134** herum zwischen dem hin- und herbewegbaren Stöpsel und der inneren Oberfläche **118** des ersten Spritzenzylinders **110**. Weiterhin erlaubt der Zwischenraum **157** zwischen dem vergrößerten Kopf am unteren Ende der Sterilitätshaltemanschette **150** und dem Inneren der Lippen **142** des hin- und herbewegbaren Stöpsels, dass sich die elastischen Lippen **142** an jeder Seite des Schlitzes **141** ganz schließen.

[0086] Wenn der Zusammenschnapp-Spritzenauf-

bau **199** weiter nach innen in den primären Spritzenzylinder **110** gestoßen wird, werden die ablenkbaren Laschen. **166** am oberen Ende der Sterilitätshaltemanschette **150** nach innen an den unteren Enden der Kanäle **122** abgelenkt, so dass sich die Sterilitätshaltemanschette **150** vollständig an den Kanälen **122** vor beibewegen kann, wenn sich der hin- und herbewegbare Stöpsel **134** zum Unterseitenende des ersten primären Spritzenzylinders **110** bewegt.

[0087] Die Verwendung des Spritzensystems der vorliegenden Erfindung für die IV-Arzneimittelverabreichung fördert die effiziente und wirkungsvolle Lyophilisierung, Verpackung, Rückbildung und Verabreichung eines lyophilisierten Arzneimittels aus einem einzigen Spritzensystem ohne die Überführung aus einem anderen dazwischenliegenden Mischbehälter. Das oben beschriebene System reduziert oder erübrigt solchermaßen die Vorbereitungszeit, die Kontaminationsmöglichkeit und die meisten medizinischen Wegwerf-Nebenprodukte, die nicht das Spritzensystem selbst darstellen. Höchstens die Hilfs-Verpackungsbestandteile wie der entnehmbare Verschluss und der entnehmbare Pfropfen für die Spritze sowie irgendeine Hülle für das System müssen weggeworfen werden.

[0088] Aus dem Vorherigen wird man beobachten, dass zahlreiche Modifikationen und Änderungen durchgeführt werden können, ohne sich vom Schutzumfang der vorliegenden Erfindung zu lösen. Die vorliegende Offenbarung ist im weitesten Sinne aufzufassen und keine Einschränkung in Bezug auf die spezifischen Ausführungsformen hierin ist beabsichtigt oder sollte abgeleitet werden. Die Offenbarung ist dazu vorgesehen, durch die anliegenden Ansprüche, all diese Modifikationen, sofern sie in den Schutzumfang der Ansprüche fallen, abzudecken.

[0089] Wenn technische Merkmale in den Ansprüchen mit Bezugszeichen versehen sind, so sind diese Bezugszeichen lediglich zum besseren Verständnis der Ansprüche vorhanden. Dementsprechend stellen solche Bezugszeichen keine Einschränkungen des Schutzumfangs solcher Elemente dar, die nur exemplarisch durch solche Bezugszeichen gekennzeichnet sind.

Patentansprüche

1. Ein Spritzensystem, das folgendes umfasst:

einen ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) zur anfänglichen Aufnahme eines flüssigen Medikaments (**132**) in einer inneren Oberfläche (**118**) und der einen Verabreichungsdurchgang (**114**) und einen Lüftungsabschnitt (**120**) hat, der mindestens einen Längskanal (**122**; **122A**) am proximalen Ende des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) bestimmt;

einen entnehmbaren Verschluss (**128**), der den Verabreichungsdurchgang (**114**) abdichtend verschließt; und

einen einzigen hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) der ursprünglich im ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) angrenzend zum Längskanal (**122**; **122A**) an einer ersten Stelle anbringbar ist, die den Durchgang von Dampf um den hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) herum durch den Längskanal (**122**; **122A**) aus dem ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) hinaus, während der Lyophilisierung des flüssigen Medikaments (**132**), gestattet, wobei der hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) anschließend in Stellungen im Inneren des Kanals (**122**; **122A**) bewegbar ist, worin die innere Oberfläche (**118**) abdichtend mit dem hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) in Eingriff steht, um das lyophilisierte Medikament (**40**) im ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) abzudichten,

dadurch gekennzeichnet, dass der hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) ein Fluidüberführungsverbindungsmittel (**141**, **142**) umfasst, um die Fluidverbindung durch den hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) von der äußeren Seite des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) zu der inneren Seite des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) zu gestatten, und wobei das Spritzensystem weiterhin eine Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) umfasst, die die Sterilität der inneren Oberfläche (**118**) des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) erhält, wobei die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) an der äußeren Seite des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) für Bewegung mit dem hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) angeordnet ist und ein Auslassende hat, das einen Auslassdurchgang (**158**) in Fluidverbindung mit dem Fluidüberführungsverbindungsmittel (**141**; **142**) bestimmt, ein entgegengesetztes offenes Ende, ein inneres weibliches Gewinde (**164**; **164A**), und mindestens eine ablenkbare, die Drehung verhindernde Lasche (**166**), die

(a) in den Längskanal (**122**; **122A**) des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) ragt, um die Drehung der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) relativ zum ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) zu verhindern, wenn die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) in einer vorherbestimmten Längsstellung in dem ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) angeordnet ist, und

(b) nach außen vom Längskanal (**122**; **122A**) abgelenkt wird, wenn die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) nach innen über den Längskanal (**122**; **122A**) hinweg, während der nachfolgenden Verabreichung der Medikamentenlösung, bewegt wird.

2. Das System gemäß Anspruch 1, worin

der erste Spritzenzylinder (**110**; **110A**) ein offenes Ende (**116**) hat, das das entgegengesetzte Ende bestimmt, und ein im wesentlichen geschlossenes Ende, das den Verabreichungsdurchgang (**114**) bestimmt; und

der hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) eine äußere Seite hat, die dem offenen Ende (**116**) des ersten Spritzenzylinder gegenüberliegt, eine innere Seite, die dem Verabreichungsdurchgang (**114**) gegenüberliegt, und eine Länge, die kürzer als der Längskanal (**122**; **122A**) ist.

3. Das System gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das System weiterhin einen entnehmbaren Pfropfen (**170**; **170A**) einschließt; für die zeitweilige Einfügung in die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) durch das offene Ende der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**), wobei der Pfropfen (**170**; **170A**) ein äußeres Eingriffsglied (**176**; **176A**) hat, um schraubend in das innere weibliche Gewinde (**164**; **164A**) der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) einzugreifen, eine düsenförmige Distalende-Abdichtung (**172**; **172A**) für die Abdichtung des Auslassdurchgangs (**158**) der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) und eine äußere Abdichtungswand (**178**) für die zeitweilige Abdichtung des offenen Endes (**116**) des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) auswärts vom Längskanal (**122**; **122A**).

4. Das System gemäß Anspruch 3, worin das System weiterhin eine Verdünnungsmittelspritze (**182**; **182A**) einschließt, um in die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) nach der Entnahme des Pfropfens eingeführt zu werden, wobei die Verdünnungsmittelspritze (**182**; **182A**) folgendes einschließt:
(1) einen Verdünnungsmittelspritzenzylinder (**183**; **183A**), der ein flüssiges Verdünnungsmittel (**186**) hält und folgendes einschließt:
(a) ein äußeres Eingriffsglied (**188**; **188A**), um schraubend in das innere weibliche Gewinde (**164**; **164A**) der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) einzugreifen, und
(b) ein Ablassende (**190**), das einen Ablassdurchgang bestimmt, und
(2) einen beweglichen Kolbenplunger (**184**), der gleitend und abdichtend im Verdünnungsmittelspritzenzylinder (**183**; **183A**) angeordnet ist, zum Ausdrücken des flüssigen Verdünnungsmittels (**186**) durch den Ablassdurchgang des Verdünnungsmittelspritzenzylinders (**183**, **183A**), durch den Auslassdurchgang (**158**) der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) und durch den hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) durch das Fluidüberführungsverbindungsmittel (**141**, **142**), um das flüssige Verdünnungsmittel (**186**) mit dem lyophilisierten Medikament (**40**) für die Wiederherstellung des Medikaments in flüssiger Form zu kombinieren, wodurch der entnehmbare Verschluss (**128**) anschließend von dem ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) entnommen werden kann und dann der bewegliche Kolbenplunger (**184**) der Verdünnungsmittelspritze (**182**; **182A**), der Verdünnungsmittelspritzenzylinder (**183**; **183A**), die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**), und der hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) zusammen nach innen bewegt werden können, so dass der hin- und herbewegbare Stöpsel (**134**) die Medikamentenlösung durch den Verabreichungsdurchgang (**114**) des ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) für die Verabreichung an einen Patienten drückt.

5. Das System gemäß den Ansprüchen 3 oder 4, worin der entnehmbare Pfropfen (**170**; **170A**) einen greifbaren Abschnitt (**180**) mit einem vergrößerten Querschnitt hat, der die Aufnahme des greifbaren Abschnitts (**180**) in das offene Ende (**116**) des ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) verhindert;
wobei der greifbare Abschnitt (**180**) ausgebildet ist, um am ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) am offenen Ende (**116**) des ersten Spritzenzylinders anzustoßen, um das Ausmaß der Einführung des entnehmbaren Pfropfens (**170**; **170A**) und der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) in den ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) zu begrenzen; und
wobei der greifbare Abschnitt (**180**) eine äußere Oberfläche bestimmt, die gegriffen werden kann, um den Pfropfen (**170**; **170A**) zu drehen und um den Pfropfen (**170**; **170A**) von der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) abzuschrauben.

6. Das System gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Fluidüberführungsverbindungsmittel (**141**, **142**) ein Fluidübertragungsmittel einschließt, das einen elastischen mittleren Abschnitt im hin- und herbewegbaren Stöpsel (**134**) umfasst, der mindestens einen Schlitz (**141**) hat, der elastische Lippen (**142**) bestimmt, die in eine normal geschlossene Stellung vorgespannt werden und die an der inneren Seite des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) zum Verabreichungsdurchgang (**114**) hin des erstens Spritzenzylinders (**110**; **110A**) geöffnet werden können, und das weiterhin ein Verbindungsmittel einschließt, das folgendes umfasst:
einen vergrößerten Aufnahmehohlraum (**143**), der im mittleren Abschnitt des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) angrenzend zu den elastischen Lippen (**142**) bestimmt wird, und einen kleineren Eingangsdurchgang (**146**) zwischen der äußeren Seite des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) und dem vergrößerten Aufnahmehohlraum (**142**), wodurch eine Rückhalteschulter (**148**) an einem Ende des vergrößerten Aufnahmehohlraum (**143**) um den kleineren Eingangsdurchgang (**146**) herum bestimmt wird; und
einen vergrößerten Kopf (**152**), der durch die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) am Auslassende der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) bestimmt wird, und der im vergrößerten Aufnahmehohlraum (**143**) des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) aufgenommen wird, wodurch Fluidverbindung durch den Auslassdurchgang (**158**) der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) normalerweise durch die elastischen Lippen (**142**) des hin- und herbewegbaren Stöpsels (**134**) verhindert wird, die in der geschlossenen Stellung vorgespannt sind, jedoch gestattet wird, wenn der bewegliche Kolbenplunger (**184**) der Verdünnungsmittelspritze (**182**; **182A**) nach innen bewegt wird, das flüssige Verdünnungsmittel (**186**) mit Druck zu beaufschlagen, und die elastischen Lippen (**142**) zu öffnen.

7. Das System gemäß Anspruch 6, das weiterhin

einen Zwischenraum (**157**) zwischen den elastischen Lippen (**142**) und dem Auslassdurchgang der Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) einschließt.

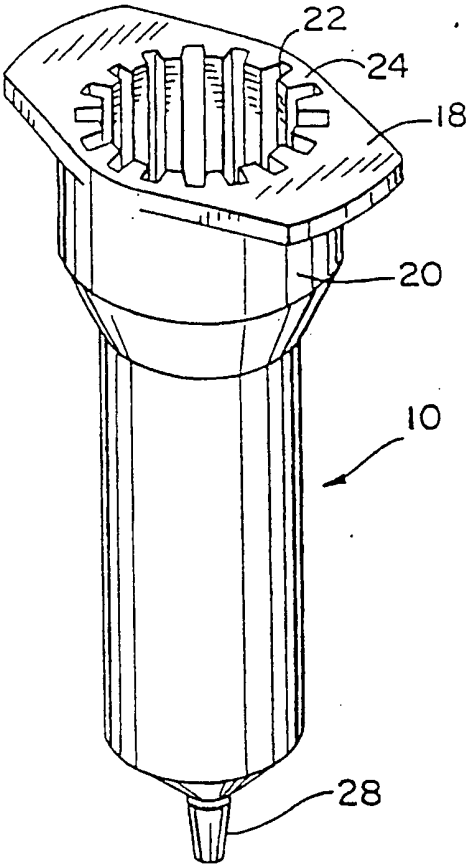
8. Das System gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, worin
der Lüftungsabschnitt (**120**) des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) durch einen versetzten und vergrößerten transversalen Querschnitt des ersten Spritzenzylinders (**110**; **110A**) bestimmt wird und eine Vielzahl von auseinander liegenden, längsgerichteten Rippenabschnitten (**124**; **124A**), eine Vielzahl von Längskanälen (**122**; **122A**), die zwischen den auseinander liegenden, längsgerichteten Rippenabschnitten (**124**; **124A**) bestimmt sind, und eine Dichtungsoberfläche (**121**) auswärts von den Kanälen (**122**; **122A**) und von den Rippenabschnitten (**124**; **124A**) des offenen Endes (**116**) des ersten Spritzenzylinders einschließt; und
wobei der entnehmbare Pfropfen (**170**; **170A**) einen vergrößerten transversalen Querschnitt hat, der eine Abdichtungswand (**178**) bestimmt, um abdichtend in die Abdichtungsoberfläche (**121**) des Lüftungsabschnitts (**120**) des ersten Spritzenzylinder (**110**; **110A**) auswärts von den Kanälen (**122**; **122A**) einzugreifen.

9. Das System gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, worin
der erste Spritzenzylinder (**110**; **110A**) eine Vielzahl von Längskanälen (**122**; **122A**) bestimmt; und
die Sterilitätshaltemanschette (**150**; **150A**) eine Vielzahl von ablenkbaren, die Drehung verhindernden Laschen (**166**) bestimmt, wobei jede in einem der Kanäle (**122**; **122A**) aufgenommen wird, wobei jede der Laschen (**166**) die Form eines nach außen ragenden flexiblen Fingers hat.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1



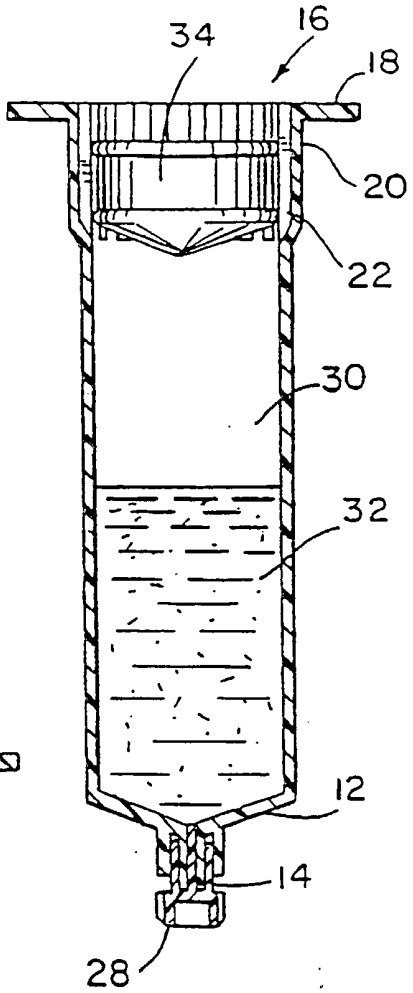


FIG. 2

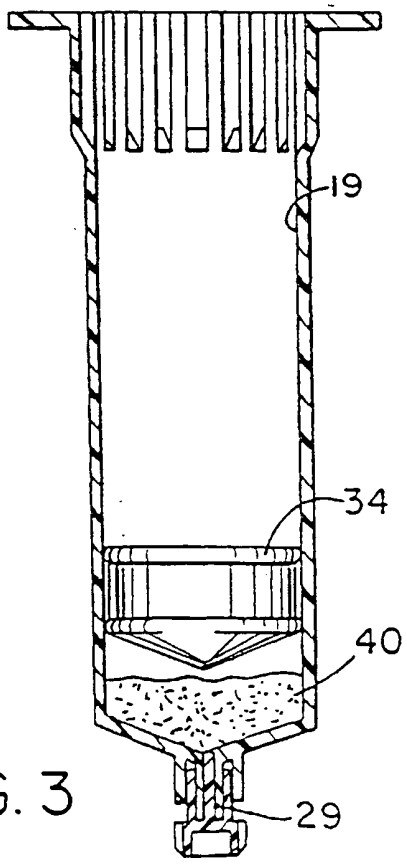


FIG. 3

FIG. 4

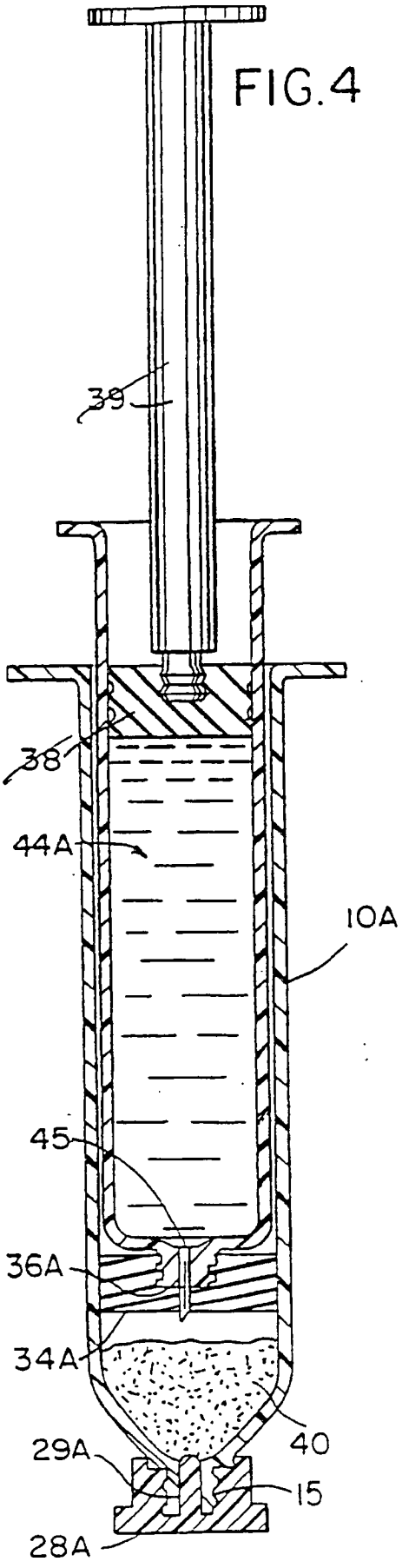
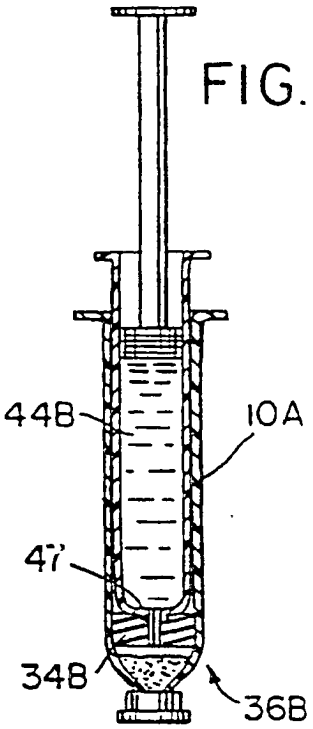


FIG. 5



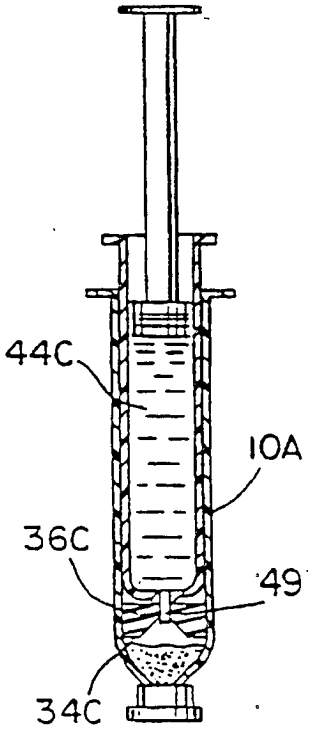
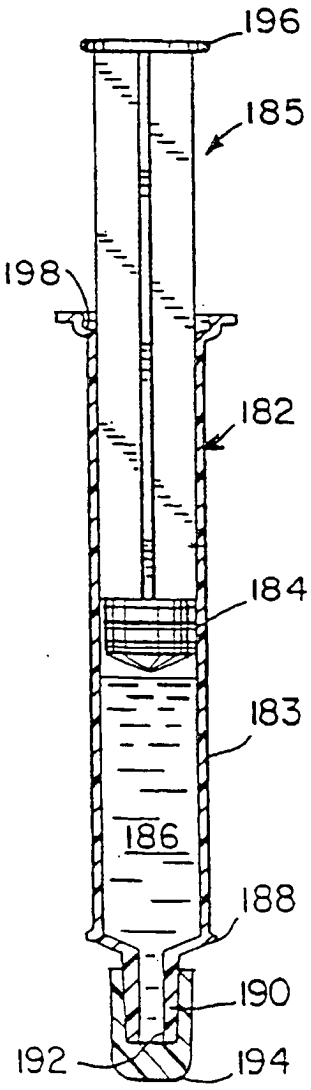


FIG. 6

FIG. 11A



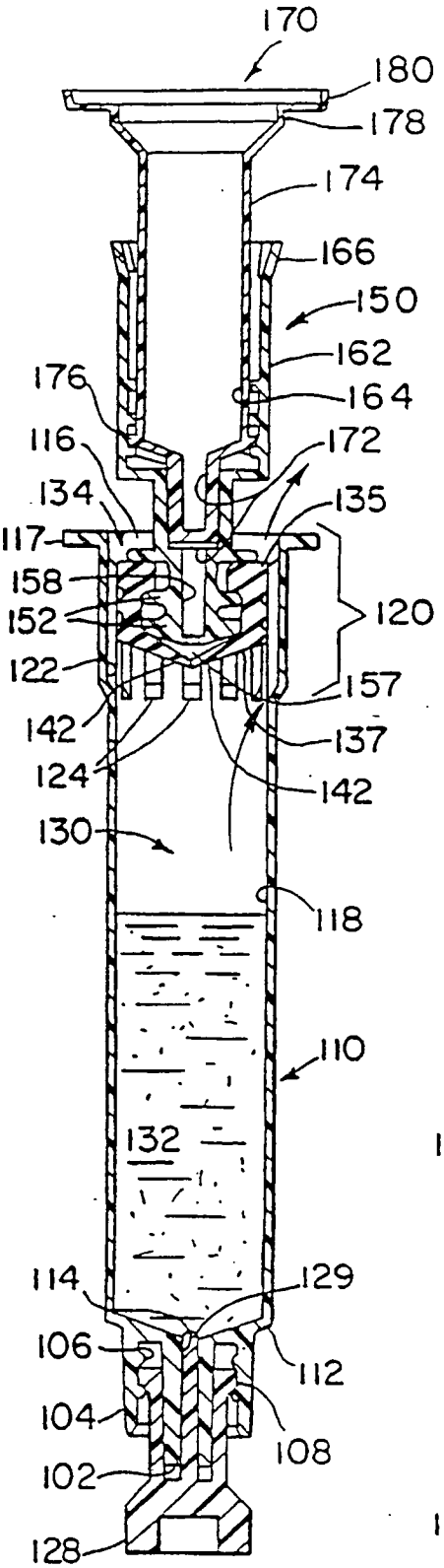


FIG. 7

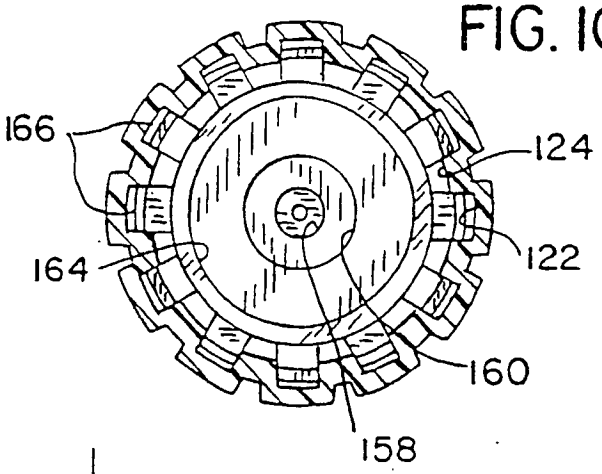


FIG. 10

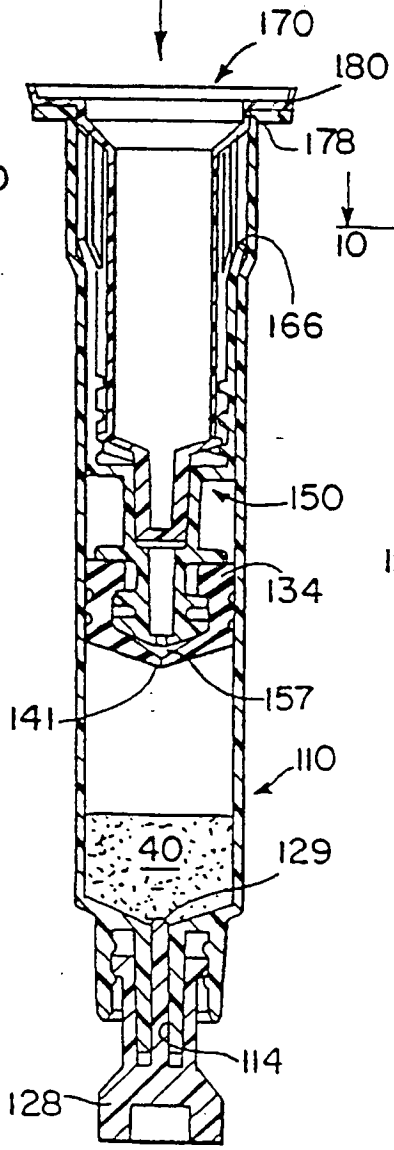


FIG. 8

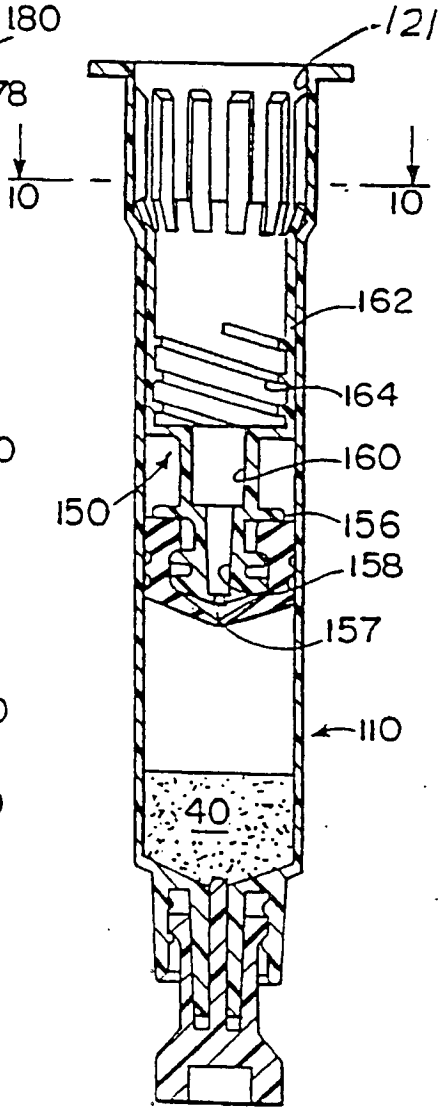


FIG. 9

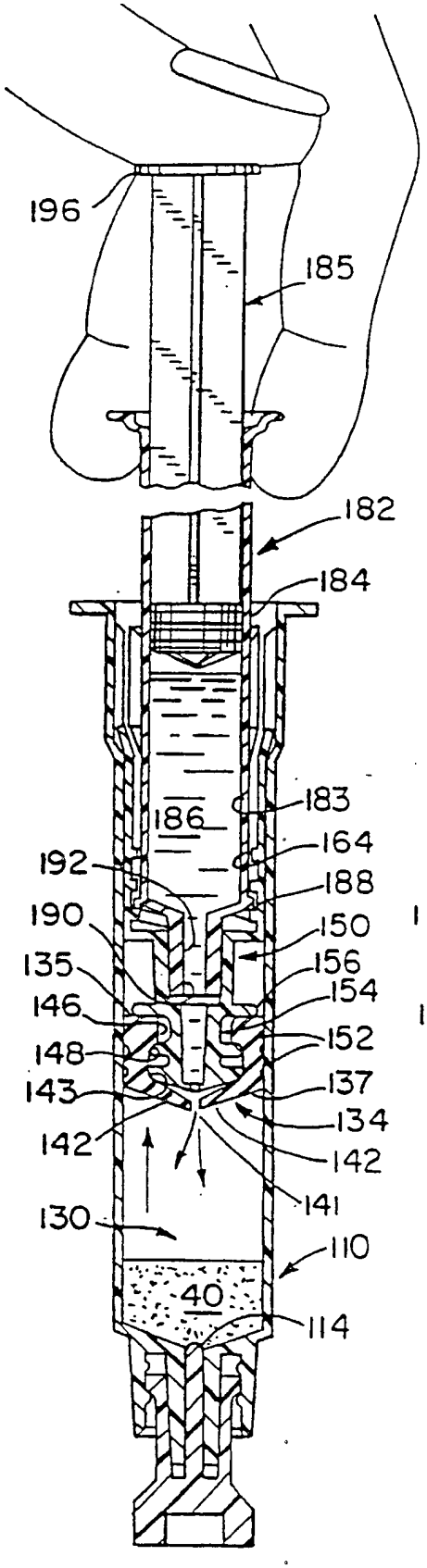


FIG. 11

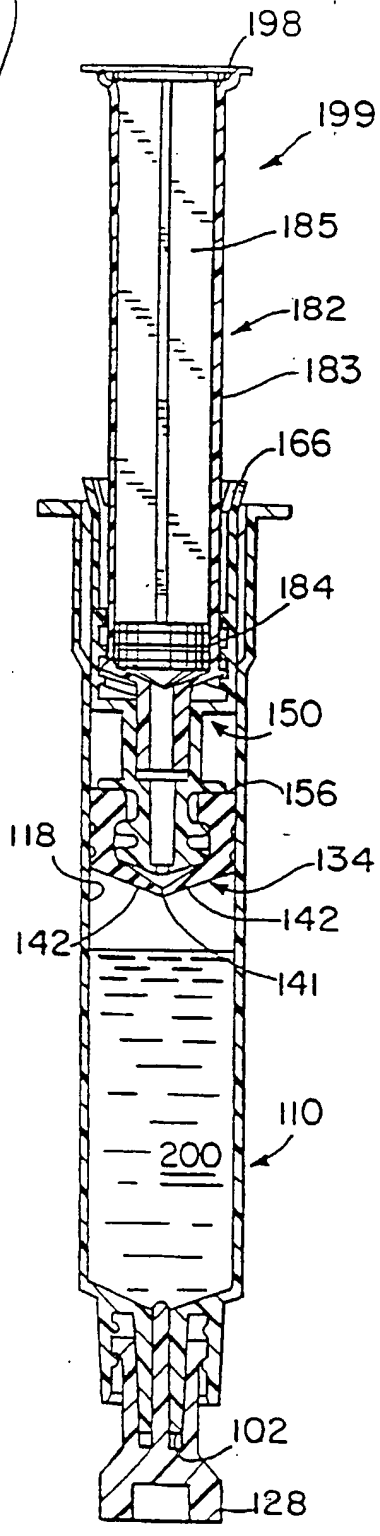


FIG. 12

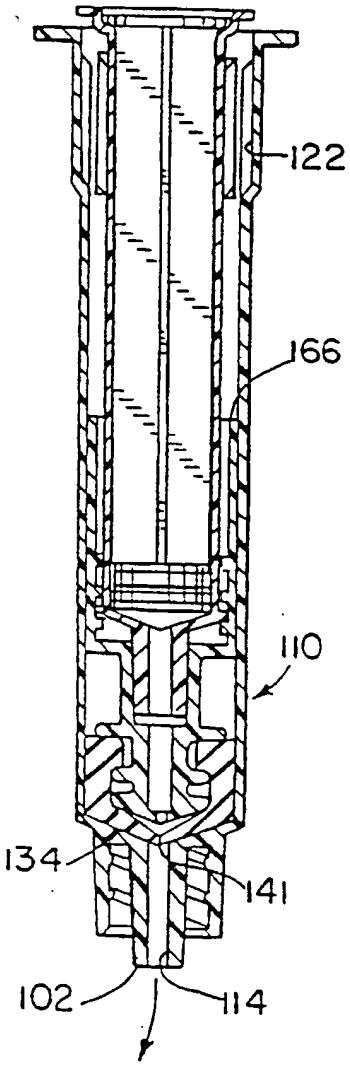


FIG. 13

FIG. 14

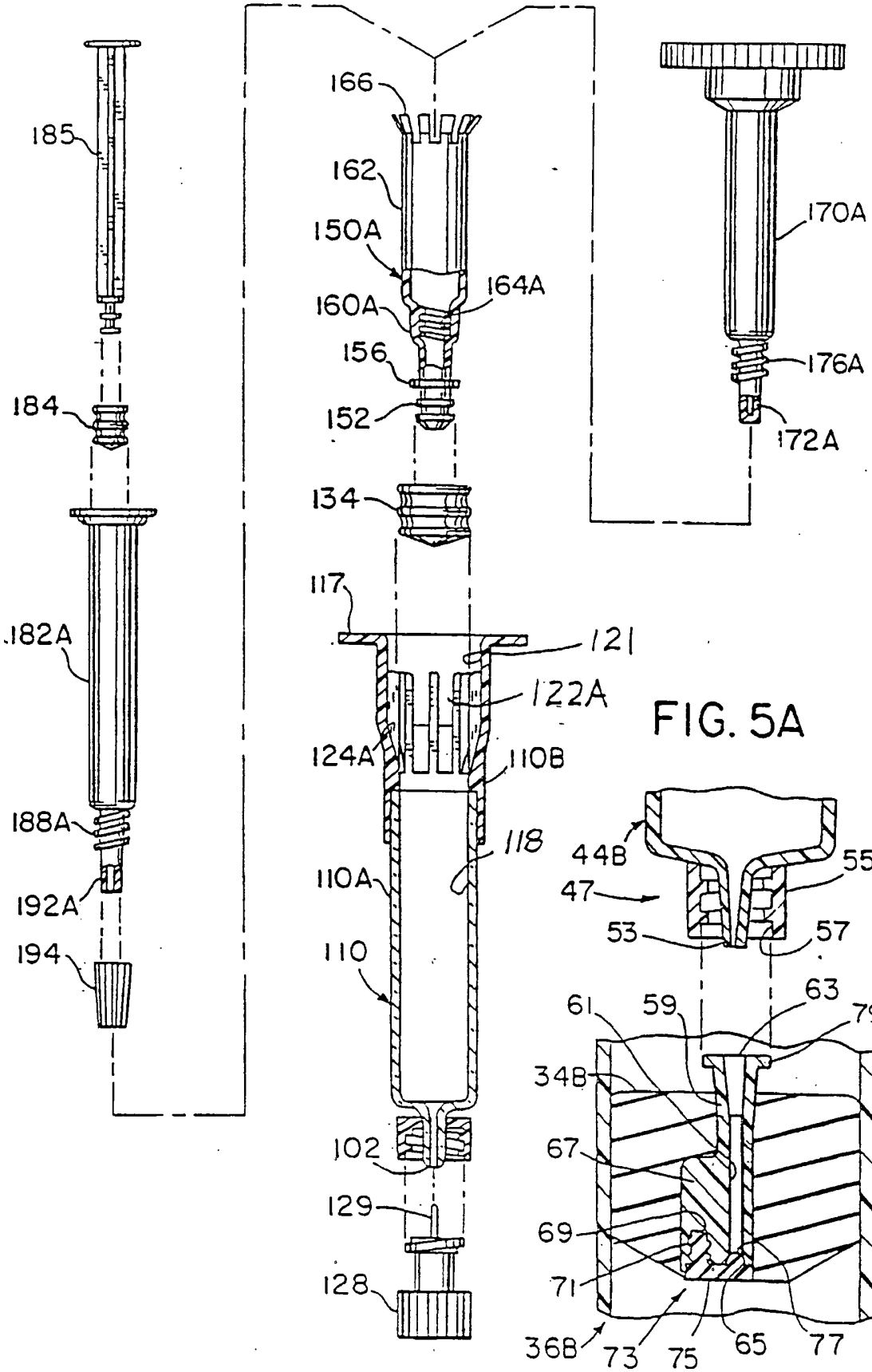

185
184
182A
188A
192A
194
166
162
150A
164A
160A
156
152
134
117
121
122A
124A
110B
118
110A
110
102
129
128
170A
176A
172A

FIG. 5A

44B
55
47
53
57
63
61
59
79
348
67
51
69
71
368
73
75
65
77