

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2007 (22.02.2007)

PCT

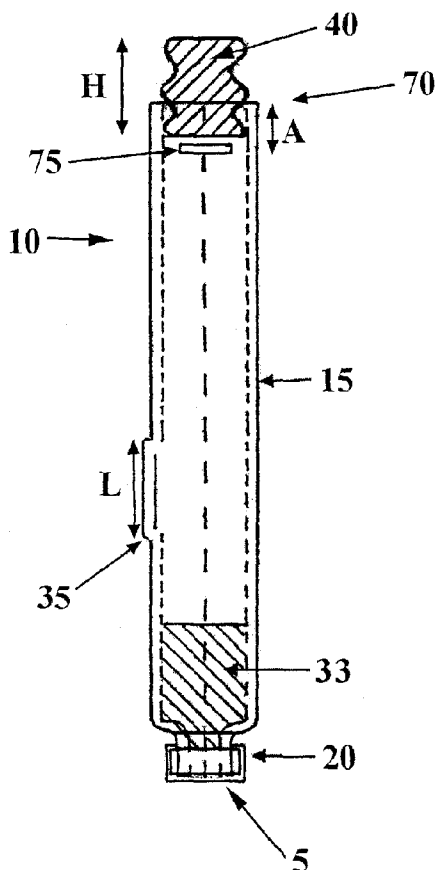
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/020239 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61M 5/28 (2006.01) A61M 5/24 (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/065240
- (22) Internationales Anmeldedatum:
11. August 2006 (11.08.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2005 038 495.1 13. August 2005 (13.08.2005) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BASSARAB, Stefan** [DE/DE]; Fünf-Linden 59, 88400 Biberach (DE). **BAUER, Alexander** [DE/DE]; Königsbergallee 9/1, 88400 Biberach (DE). **DENKINGER, Nicole** [DE/DE]; Birkendorfer Str. 45/4, 88400 Biberach (DE). **GARIDEL, Patrick** [LU/DE]; Ulzburgerstr. 365, 22846 Norderstedt (DE). **HEMMINGER, Markus** [DE/DE]; Uferstrasse 12, 88400 Biberach (DE). **KERN, Hans-Joachim** [DE/DE]; Ayestrasse 41, 88441 Mittelbiberach (DE). **LANGER, Andreas** [DE/DE]; Schubertweg 35, 88437 Maselheim

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TWIN-CHAMBER RECEPTACLE AND METHOD FOR FILLING THE SAME

(54) Bezeichnung: DOPPELKAMMER-BEHÄLTER UND VERFAHREN ZU DESSEN BEFÜLLUNG



(57) Abstract: The invention relates to a twin-chamber receptacle for separately accommodating and combining a solid lyophilisate and a liquid reconstitution medium therefor. Said twin-chamber receptacle comprises a cylindrical member (15) with one respective closure (20, 60) at each of the two ends (5, 70) of the member (15), a top movable closure, particularly a plug (60), towards the reconstitution medium and a bottom closure (20) towards the lyophilisate. A separating plug (40) which can be displaced by applying pressure is located in the cylindrical member (15) and is used as a seal between the top chamber (50) and the bottom chamber (30). The separating plug (40) is provided with a lateral surface, a top face, and a bottom. The inventive twin-chamber receptacle further comprises a bypass (35) that is arranged below the separating plug (40). Preferably, the length L is greater than the height H of the separating plug (40). Means for partially connecting the interior of the cylindrical member (15) to the environment during the lyophilization process are provided at the top end (70) in the wall of the cylindrical member (15) and/or in the separating plug (40).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft einen Doppelkammer-Behälter für die getrennte Aufnahme und Kombination von einem festen Lyophilisat und einem flüssigen Rekonstitutionsmedium hierfür, umfassend einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen verschiebbaren Verschluss, insbesondere einem Stopfen (60) zur Seite des Rekonstitutionsmediums und einem unteren Verschluss (20) zur Seite des Lyophilisats, einem unter Druckausübung verschiebbaren Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen der oberen Kammer (50) und der unteren Kammer (30), wobei der Trennstopfen eine Seitenfläche, eine Oberseite und einen Boden aufweist, und einem Bypass (35), angeordnet unterhalb des Trennstopfens (40), mit einer bevorzugt größeren Länge L als der Höhe H des Trennstopfens (40), wobei am oberen Ende (70) in der Wand des zylindrischen Körpers (15) und/oder im Trennstopfen (40) Mittel (75, 45) vorgesehen sind, die eine teilweise Verbindung des Innenraums des zylindrischen Körpers (15) mit der Umgebung während der Lyophilisation er-

WO 2007/020239 A1

möglichen.



(DE). **PRESSER, Ingo** [DE/DE]; Widdersteinstr. 162,
88400 Biberach (DE).

(74) **Anwälte: HAMMANN, Heinz** usw.; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Doppelkammer-Behälter und Verfahren zu dessen Befüllung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft einen Doppelkammer-Behälter, der insbesondere zur Lyophilisation geeignet ist, ein Verfahren zum Befüllen des Doppelkammer-Behälters, ein Verfahren zum Vermischen der beiden enthaltenen Komponenten sowie die Verwendung des Behälters.

10

Hintergrund der Erfindung

Es gibt Arzneimittel, die in flüssigem Zustand sehr schnell ihre Wirksamkeit verlieren. Um diese Arzneimittel trotz ihrer kurzen Haltbarkeit verwenden zu können, wurden spezielle Vorrichtungen und Verfahren zur Lyophilisation entwickelt. So lassen sich pharmazeutische Präparate, die nicht über längere Zeit in Lösung verwendet werden können, durch Lyophilisation haltbar machen und gegebenenfalls unter Luftausschluss aufbewahren. Die Trockensubstanz wird erst unmittelbar vor Gebrauch wieder gelöst, d.h. rekonstituiert. Hierzu sind Zweikomponenten-Systeme bekannt geworden, um das Lyophilisat unmittelbar vor Gebrauch wieder zu lösen.

Bekanntermaßen werden Lyophilisate auch in Fertigspritzen mit Zweikammersystemen verwendet, wobei Lyophilisat und Lösungsmittel getrennt aufbewahrt und erst kurz vor der Verwendung vereinigt werden. Derartige Zweikammer-Fertigspritzen wurden bereits in „Die Lyophilisierung von Arzneimitteln in Fertigspritzen“, H. Vetter, Die Pharmazeutische Industrie, Jg. 46, 1984, Nr. 10, S. 1045-1049 beschrieben. Im Einzelnen sind derartige Fertigspritzen so aufgebaut, dass jede der Komponenten in einer eigenen Kammer untergebracht ist, wobei die Kammern axial hintereinander angeordnet sind und erst unmittelbar vor Gebrauch miteinander in Verbindung gebracht

werden, so dass die flüssige Komponente der einen Kammer zur trockenen Komponente der anderen Kammer übertreten kann.

5 Im Stand der Technik wurde nach weiteren Lösungen gesucht, um mit derartigen Doppelkammersystemen bereits eine Lyophilisation der in Lösung vorliegenden festen Substanz vorzunehmen, die anschließend oder nach entsprechender Lagerung vor der Anwendung wieder in Lösung überführt werden kann, d.h. ein Vermischen der Zweikomponentensysteme zu ermöglichen, wobei die Sterilität der beiden Komponenten erhalten bleibt. Die
10 Lyophilisation von Lösungen in einer Spritze ist nur unter speziellen Voraussetzungen möglich, wobei ein Problem darin besteht, dass während der Lyophilisation nur ein sehr geringer Querschnitt für den Gasaustausch vorliegt. Es gibt zahlreiche Vorschläge im Stand der Technik, diese Probleme zu lösen:

15 Bekannt ist zum Beispiel eine Mehrkammer-Einmalspritze gemäß der DE 33 11 525, in der das Lyophilisat im Spritzenzylinder, insbesondere in der an den Spritzenhals anschließenden ersten Spritzenkammer, die durch den Spritzenkolben von der zweiten Spritzenkammer getrennt wird, vorliegt. Die Gefriertrocknung, die insbesondere für ein Gefäß mit enger Öffnung ausgelegt
20 ist, wird über 2 Öffnungen durchgeführt, beispielsweise mittels einer durch den Spritzenhals in die erste Spritzenkammer geführten Hohlneedle, die mit einem Eiskondensator und einer Unterdruckpumpe verbunden ist, wobei eine zweite Öffnung durch den freien Ringraum zwischen Hohlneedle und Spritzenhals vorgesehen ist, durch die trockenes Gas eingeleitet wird. Es können auch zwei
25 Hohlneedeln vom hinteren Ende des Spritzenzylinders durch den elastischen Kolbenkörper hindurchgestochen werden, und somit das flüssige Produkt in der ersten Spritzenkammer gefriergetrocknet werden.

Nach der Offenbarung der US 5 788 670 wird eine in zwei Teile zerlegbare
30 Doppelkammer-Spritze beschrieben, wobei zwei medizinische Komponenten jeweils in die getrennten Zylinder gefüllt, das Medikament im unteren

Zylinderteil einer Lyophilisation unterzogen werden kann, beide Zylinderteile dann verschlossen und miteinander verbunden werden.

In ähnlicher Weise beschreibt die EP 0 718 002 A2 eine Zweikammer-Spritze mit einem aus zwei Teilzylindern bestehenden Spritzenzylinder. Zur Lyophilisation kann der Spritzenkopf mit einer Verschlusskappe mit axial verlaufenden Ausnehmungen versehen sein, die in nicht völlig aufgesetztem Zustand eine Verbindung mit der Umgebung darstellen. Die Lyophilisation erfolgt mit einem Teilzylinder. Schwachstelle eines solchen Aufbaus ist die Verbindung zwischen den beiden Kammern, die bei ungenügender Dichtigkeit nicht nur eine mögliche Kontaminationsstelle darstellt, sondern auch ein Auslaufen der flüssigen Substanz beim Vermischen bedeutet. Ein zusätzlicher Verfahrensschritt zur Verbindung beider Teilzylinder ist notwendig, der extrem hohen Anforderungen gerecht werden muss. Ferner hat die Verschlusskappe den Nachteil, dass eine exakte Justierung vorgenommen werden muss, damit die Ausnehmungen in der Verschlusskappe nach außen Verbindung haben, was nicht ohne weiteres möglich ist, da die Ausnehmungen aufgrund der Form der Kappe von dieser verdeckt werden und daher nicht ohne weiteres festzustellen ist, welche Position die Ausnehmungen haben. Auch ist an eine derartige Ausnehmung kein Anschluss möglich, der beispielsweise während der Lyophilisation Vorteile haben kann. Der Verschluss muss ferner an die spezielle Form eines Spritzenkopfs angepasst sein.

Gemäß der US 4 254 768 besteht eine Doppelkammer-Spritze ebenfalls aus zwei getrennten Zylindern, die zusammengesteckt werden können. Im oberen Zylinder kann in der Seitenwand ein Lüftungsschlitz vorgesehen sein, der durch Zusammenschieben beider Zylinder und durch Vorsehen eines elastomeren Rings wieder verschlossen wird. Der Zusammenbau der beiden Spritzenhälften muss demnach sehr exakt erfolgen, wobei die Gefahr besteht, dass bei unzureichender Sicherung gegenüber einem Verschieben beider Zylinder gegeneinander der Lüftungsschlitz wieder freiliegt und das System undicht und

kontaminiert wird. Daher müssen besondere aufwendige Maßnahmen getroffen werden, um dies zu verhindern.

Schließlich offenbart die EP 0 295 337 B1 eine Doppelkammer-Spritze für ein festes und flüssiges Arzneimittel, wobei sich in der ersten, unteren Kammer a zum Spritzenkopf eine flüssige Substanz befindet, die über einen doppelseitigen Bypass und einen Stopfen von einer zweiten oberen Kammer b getrennt ist, in der eine Lösung lyophilisiert werden kann, wobei die Wand der Kammer b eine kleine Öffnung aufweist, damit während der Lyophilisation das Lösungsmittel entweichen kann. Nachteilig an diesem Vorschlag ist, dass zwischen der Öffnung und der Lyophilisatlösung ein relativ geringer Abstand besteht, so dass bei Anlegen von Vakuum die Gefahr besteht, dass ein Teil der Lösung aus dem Zylinder herausgezogen wird. Daher ist die Öffnung auch entsprechend klein ausgelegt, wodurch wiederum viel weniger Gas pro Zeiteinheit entweichen kann. Problematisch ist auch, dass sich nach dem Lyophilisieren und Verschließen der Feststoff in der Doppelkammerspritze oben und die Flüssigkeit unten befindet, so dass der obere Stopfen auf den Feststoff gedrückt wird, wo dieser wahrscheinlich haften bleiben wird. Nach Verschieben des Stopfens in den Doppelbypass muss die sich in der unteren Kammer befindende Flüssigkeit veranlasst werden, sich nach oben zum Feststoff in der oberen Kammer zu bewegen, was nicht ohne weiteres möglich ist. Hierzu muss die Spritze beispielsweise mehrfach gedreht bzw. geschüttelt werden, um den Feststoff aus der oberen Kammer herauszuspülen und in die untere Kammer zu befördern, wo sich der Anschluss für die Injektionsnadel befindet. Es kann hierbei nicht ausgeschlossen werden, dass Feststoffreste am oberen Stopfen kleben bleiben, so dass eine unvollständige Rekonstitution stattfindet.

Die oben geschilderten Nachteile zeigen, dass nach wie vor ein Bedarf für eine einfach handhabbare Vorrichtung zum verlässlichen Lagern und Mischen von Zweikomponentensystemen besteht, von denen eine Komponente ein Feststoff, insbesondere Lyophilisat und die andere ein Lösungs-/Dispergiermittel hierfür darstellt. Insbesondere soll es möglich sein, direkt in der Vorrichtung eine

Lyophilisation durchzuführen, wobei die Nachteile des Standes der Technik vermieden werden sollen. Dabei soll eine Kontamination von außen möglichst ausgeschlossen sein. Insbesondere soll das spätere Mischen ohne Herausnehmen der Komponenten aus dem sterilen Innenbereich der

5 Vorrichtung und ohne Eingriff von außen in das System unter Verlust der sterilen Bedingungen erfolgen. Die Vorrichtung soll auch einfach lagerfähig sein. Ferner soll ein Verfahren zur einfachen Befüllung einer derartigen Vorrichtung bereitgestellt werden. Die Vorrichtung und das Verfahren sollen großindustriell einsetzbar sein.

10

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorstehend genannte Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1

15 gelöst. Hiernach wird ein Doppelkammer-Behälter für die getrennte Aufnahme und Kombination von einem festen Lyophilisat und einem flüssigen Rekonstitutionsmedium hierfür bereitgestellt, umfassend einen zylindrischen Körper mit jeweils einem Verschluss an jedem der beiden Enden des Körpers, einem oberen verschiebbaren Verschluss, insbesondere

20 einem Stopfen, zur Seite des Rekonstitutionsmediums und einem unteren Verschluss zur Seite des Lyophilisats, einem unter Druckausübung verschiebbaren Trennstopfen im zylindrischen Körper als Abdichtung zwischen der oberen Kammer und der unteren Kammer, wobei der Trennstopfen eine Seitenfläche, eine Oberseite und einen Boden

25 aufweist, und einem Bypass, angeordnet unterhalb des Trennstopfens, mit einer bevorzugten größeren Länge L als der Höhe H des Trennstopfens, wobei

am oberen Ende in der Wand des zylindrischen Körpers und/oder im

30 Trennstopfen Mittel vorgesehen sind, die eine teilweise Verbindung des Innenraums des zylindrischen Körpers mit der Umgebung während der Lyophilisation ermöglichen.

Die vorliegende Erfindung stellt demnach einen speziell für die Lyophilisation angepassten und ausgelegten einstückigen Behälter mit einem Doppelkammersystem zur Verfügung. Es sind spezielle Mittel vorgesehen, mit denen eine zumindest teilweise Verbindung vom Innenraum des Behälters mit der äußeren Umgebung hergestellt werden kann. Die Mittel sind dabei derart angeordnet, dass ein Stopfen am oberen Ende des Behälters zwei Positionen einnehmen kann. In einer ersten Position eines Stopfens kann während der Lyophilisation gasförmiges Lösungsmittel aus dem zylindrischen Behälter nach außen entweichen. Dieser Stopfen ist erfindungsgemäß der Trennstopfen. In einer zweiten Position verschließt dieser Stopfen das obere Ende des zylindrischen Körpers dicht.

Die erfindungsgemäßen Mittel können ausgewählt sein aus

- (a) mindestens einer Öffnung in der Wand des zylindrischen Körpers, angeordnet mit einer definierten Größe vom oberen Ende des zylindrischen Körpers;
- (b) mindestens einer innerhalb des Trennstopfens durchgängig verlaufenden Öffnung, die sich von der Seitenfläche des Trennstopfens bis zu dessen Boden erstreckt, wobei die Öffnung in der Seitenfläche des Trennstopfens in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand vom Boden des Trennstopfens angeordnet ist.

Durch Vorsehen von (a) mindestens einer Öffnung am oberen Ende des Behälters und/oder (b) mindestens einer Öffnung im Trennstopfen als Verbindung zur äußeren Umgebung kann eine Lyophilisatlösung in den Behälter gefüllt und dort lyophilisiert werden, wobei das Lösungsmittel während der Lyophilisierung durch die Öffnung(en) entweicht.

Der Behälter dient im befüllten Zustand ferner zur Aufbewahrung bzw. Lagerung des Lyophilisats sowie eines Rekonstitutionsmediums hierfür in getrennten Kammern. Beide Komponenten können unmittelbar vor Gebrauch

vermischt werden, ohne dass der Behälter geöffnet werden muss.

Die Erfindung ist hinsichtlich der Art der beiden Komponenten nicht beschränkt, sofern die feste Komponente ein Lyophilisat und die andere flüssige

5 Komponente ein Rekonstitutionsmedium für das Lyophilisat darstellt.

Beispielsweise kann als Lyophilisat ein festes Arzneimittel verwendet werden.

Unter Lyophilisation oder Gefriertrocknen wird vorliegend das bekannte

Gefrieren eines flüssigen Produkts verstanden, woraufhin das gefrorene

Produkt durch Sublimation und anschließende Desorption getrocknet wird. Das

10 Rekonstitutionsmedium ist ein Lösungs- oder Dispergiermedium für das

Lyophilisat. Durch Vereinigen beider Komponenten kann zum Beispiel eine

Injektionslösung entweder in Lösung oder dispergierter Form hergestellt

werden. Das Rekonstitutionsmedium stellt vorzugsweise Wasser dar, kann aber

auch ein anderes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch sein.

15

Beim erfindungsgemäßen zylindrischen Körper handelt es sich um einen im

wesentlichen länglichen, hohlen Körper mit zwei offenen Enden, der

vorzugsweise einstückig ist, d.h. in einem Stück hergestellt wurde. Der

„zylindrische“ Körper muss nicht unbedingt zylindrische Form haben – auch

20 wenn dies die gängigste Form darstellt. Es ist auch jede andere geometrische

Form für einen länglichen Hohlkörper möglich, wie beispielsweise eckig oder

oval, wobei die Verschlüsse und Trennstopfen und dergleichen dann an die

gewählte Form jeweils angepasst sind. Das Material aus dem der zylindrische

Körper besteht oder das er enthält, ist erfindungsgemäß nicht besonders

25 beschränkt. Der Behälter kann z. B. ausgewählt sein aus Kunststoffen oder

Glas. Glas ist aufgrund seiner Transparenz, und Kompatibilität mit vielen

medizinischen Formulierungen bevorzugt. Der zylindrische Körper besteht

daher vorzugsweise aus Glas oder enthält dieses, da hierdurch die geringste

Beeinträchtigung der enthaltenen Komponenten resultiert und der Körper

30 vorzugsweise transparent ist. Für besondere Anforderungen sind aber auch

andere Materialien geeignet, wie spezielle Kunststoffe oder dergleichen. Hierbei

spielt insbesondere die medizinische Unbedenklichkeit eine Rolle, da eine

möglichst geringe Wechselwirkung mit dem enthaltenen Medium anzustreben ist.

Der Doppelkammer-Behälter umfasst weiterhin 2 Verschlüsse, von denen einer
5 am feststoffseitigen (unteren) Ende und der andere am flüssigkeitsseitigen
(oberen) Ende des Behälters vorgesehen ist. Die Verschlusseinrichtungen sind
nicht weiter beschränkt, sofern die flüssigkeitsseitige Verschlusseinrichtung es
erlaubt, zur Vermischung beider Komponenten Druck auf die Flüssigkeit
auszuüben, damit der Trennstopfen seine Position verlässt und in den Bypass
10 verschiebbar ist.

Der obere Verschluss ist vorzugsweise ein Stopfen, der eine entsprechende
Dichtigkeit bereitstellt, gegenüber dem einzufüllenden Medium inert ist und die
Sterilitätsbedingungen erfüllt. Der obere Verschluss, insbesondere Stopfen,
15 sollte derart dimensioniert bzw. geformt sein, dass die gegebenenfalls
vorliegenden Öffnungen, in der zweiten Position des Stopfens durch diesen
ebenfalls verschlossen werden.

Der untere Verschluss ist bevorzugt eine durchstoßbare Membran mit einer
20 Bördelkappe. Es kann auch ein abnehmbarer Verschluss, wie eine
Abdichtscheibe, vorgesehen werden. Wenn es sich bei dem Behälter um eine
Karpule handelt, so kann ein Gummiverschluss vorgesehen werden, der mittels
einer Injektionsnadel durchstechbar ist. Es kann aber auch jeder andere dem
Fachmann bekannte Verschluss verwendet werden.

25 Der im zylindrischen Körper angeordnete Trennstopfen definiert die Größe/das
Volumen/die Dimensionen der beiden Kammern und fungiert als
Flüssigkeitssperrvorrichtung für die flüssige Komponente, die an ihrem Übertritt
in die andere Kammer gehindert wird. Die Form des Trennstopfens ist hierbei
30 nicht besonders beschränkt. Dieser weist eine geeignete dreidimensionale
Form auf, damit die beiden Kammern gegenseitig abgedichtet sind. Der
Trennstopfen kann jede geeignete Form aufweisen, bevorzugt sind eine

zylindrische Form, eine zylindrische Form mit abgerundeten Seitenflächen, eine hantelförmige, quader-, kegelförmig, abgestumpfte Kegel- oder konische Form.

In jedem Fall soll der Trennstopfen bei Ausübung einer Kraft, insbesondere
5 einer manuellen Kraft, auf den Verschluss, insbesondere Stopfen, am oberen Ende der Kammer und damit auf die flüssige Komponente verschiebbar sein.

Der Trennstopfen ist zweckmäßigerweise ein elastisches und flexibles Material und vorzugsweise aus Gummi, Kautschuk, wie natürlichem oder synthetischem
10 Kautschuk, Kunststoffen, wie Elastomeren, Thermoplasten, thermoplastischen Elastomeren oder dergleichen aufgebaut. Das Material des Trennstopfens soll eine Abdichtung beider Kammern voneinander, beispielsweise während der Lagerung, gewährleisten.

15 Nach einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform weist der Trennstopfen eine geeignete Form, Dimension und/oder ein Material auf, wodurch einerseits ein ungewolltes Verschieben aus seiner zunächst festgelegten und definierten Position im zylindrischen Körper im wesentlichen verhindert, aber andererseits ein beabsichtigtes Verschieben des
20 Trennstopfens in den Bypass erleichtert wird. Zweckmäßigerweise kann durch das entsprechende Vorsehen einer geeigneten Form mit (Haft-)Noppen, Lippen, Wülsten oder ähnlichem und/oder durch die Wahl eines geeigneten Durchmessers eine ausgewogene Lösung bereitgestellt werden.

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

Der Trennstopfen hat bevorzugt einen größeren Außendurchmesser als den
30 Innendurchmesser des zylindrischen Körpers, so dass ausreichender Druck zwischen Innenwand und Formkörper aufgebaut wird, um die Grenzfläche zu verschließen, aber dieser im Behälter unter Krafteinwirkung bewegbar ist. Der

Trennstopfen ist daher bewegbar bzw. verschiebbar und flüssigkeitsdicht innerhalb des Behälters angeordnet.

Damit mit dem Behälter eine Lyophilisation durchgeführt werden kann, sind
5 Mittel vorgesehen, die ein Entweichen des Lösungsmittels aus dem Behälter ermöglichen. Gemäß der Variante (a) ist mindestens eine Öffnung in der Wand am oberen Ende des zylindrischen Körpers in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand vorgesehen. Ein definierter Abstand vom oberen Ende bzw. in einer definierten Größe bedeutet, dass diese Parameter derart
10 gewählt werden, dass die Öffnung(en) in der ersten Position, die der Stopfen einnehmen kann, nicht verschlossen sind, d.h. eine Verbindung mit der äußeren Umgebung vorliegt, die Öffnung(en) aber in einer zweiten Position des Stopfens verschlossen werden können. Die Öffnung(en) am oberen Ende des Behälters sind daher so positioniert bzw. dimensioniert, dass diese durch Aufbringen bzw.
15 Aufstecken eines Stopfens (erste Position) offen bleiben, so dass während der Lyophilisation ein Lösungsmittel aus dem Lyophilisat problemlos entweichen kann, aber das offene Ende des Behälters verschlossen ist, damit keine Fremdsubstanzen eindringen können. In der ersten Position deckt der Stopfen daher nach dieser Ausführungsform nur das obere Ende des zylindrischen
20 Behälters ab, lässt aber die vorhandenen Öffnungen offen. In der zweiten Position verschließt der Stopfen sowohl das untere Ende als auch die Öffnung(en) vollständig dicht gegen die äußere Umgebung z. B. am Ende der Lyophilisation.

25 Nach der anderen Variante (b) weist der Trennstopfen mindestens eine Öffnung auf, die eine Verbindung zwischen dem Innenraum des Behälters und der äußeren Umgebung herstellt, wobei der Trennstopfen während der Lyophilisation derart aufgebracht wird (in einer ersten Position), dass das obere Ende des Behälters verschlossen wird, aber die Öffnung(en) im Trennstopfen
30 offen bleiben und ein Lösungsmittel aus dem Lyophilisat problemlos entweichen kann. Beispielsweise können ein, zwei, drei, vier oder mehr Öffnungen am oberen Ende des zylindrischen Körpers in einer definierten Größe und/oder in

einem definierten Abstand vom oberen Ende des zylindrischen Körpers angeordnet sein (Variante a) bzw. in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand vom unteren Ende oder Boden des Trennstopfens in dessen Seitenfläche angebracht sein, wobei sich die Öffnung, entweder
5 beginnend in der Seitenfläche des Trennstopfens, in das Innere des Trennstopfens erstreckt und durchgängig bis zum Boden des Trennstopfens reicht oder in einem definierten Abstand vom unteren Ende oder Boden des Trennstopfens bzw. in einer definierten Größe mindestens ein Teil der Seitenfläche des Trennstopfens ausgespart wurde (Variante b). Der definierte
10 Abstand bzw. die definierte Größe ist in beiden Varianten derart gewählt, dass der Trennstopfen das obere Ende des zylindrischen Körpers verschließen kann, ohne die Öffnung(en) am oberen Ende des Zylinders (Variante a) und/oder die Öffnung(en) (oder Aussparung(en)) in der Seitenfläche des Trennstopfens (Variante b) zu verschließen (erste Position des Trennstopfens).
15 Erfindungsgemäß können Öffnungen gleichzeitig am oberen Ende des Behälters als auch im/am Trennstopfen vorgesehen sein.

Bei Durchführung der Lyophilisation kommt dem Trennstopfen demnach eine wesentliche Funktion zu. Bei der Lyophilisation der sich in dem zylindrischen
20 Körper befindlichen Lösung kann das zu verdampfende Lösemittel daher über mindestens eine Öffnung am oberen Ende des Behälters und/oder des Trennstopfens seitlich aus dem Packmittel entweichen.

Erfindungsgemäß kann bevorzugt mindestens eine Öffnung an entgegen
25 gesetzten Seiten des oberen Endes des Behälters und/oder des Trennstopfens angeordnet sein. Die Öffnungen können auch paarweise vorliegen und/oder beispielsweise symmetrisch über einen Teil oder den gesamten Bereich des oberen Endes und/oder des Trennstopfens vorgesehen sein.

30 Die Öffnung(en) können ausgewählt werden aus runden, ovalen, länglichen, dreieckigen oder viereckigen Öffnungen, insbesondere Schlitzten oder Löchern und können untereinander und/oder nebeneinander angeordnet sind. Hierunter

sollen auch Aussparungen in der Seiten- oder Mantelfläche des Trennstopfens verstanden werden, die dann mit der Gefäßwand eine „Öffnung“ bilden. Durch eine derartige Öffnung(en) wird ein ausreichend großer Querschnitt für den Gasaustausch bei der Lyophilisation gewährleistet.

5

Im zylindrischen Körper ist ferner ein Bypass in Form einer Umgehungsleitung entlang des zylindrischen Körpers vorgesehen, der sich unterhalb des Trennstopfens befindet, d.h. in der Kammer des Lyophilisats. Der Bypass ist nicht besonders beschränkt, solange seine Länge größer ist als die Höhe des Trennstopfens, damit der Stopfen, wenn dieser in den Bypass hineingedrückt wird, den Zutritt für das Rekonstitutionsmedium in die Kammer mit dem Lyophilisat freigibt. Mit anderen Worten ist der Bypass ein Bereich im zylindrischen Körper, der eine Bypass-Zone definiert, die entlang der Längsachse vorzugsweise länger ist als die Länge des Trennstopfens entlang der Längsachse, wobei der Bypass derart angeordnet ist und eine derartige Dimension aufweist, dass, sobald der Trennstopfen in die Bypass-Zone hinein geschoben wird und sich dann dort befindet, die flüssige Komponente den Stopfen umfließen kann. Der Bypass, der unterhalb des Trennstopfens angeordnet ist, weist demnach vorzugsweise eine größere Länge L in der Längsachse auf als die Höhe H des Trennstopfens in der Längsachse ist. Der Bypass ist daher bevorzugt länger als der Stopfen, wodurch ein Flüssigkeitsstrom außen bzw. durch den Stopfen erfolgt, wenn der Stopfen sich in „Bypass“-Position befindet. Wenn sich der Trennstopfen in der Bypass-Zone befindet, wird dieser demnach vorzugsweise von beiden Enden des Bypasses in gesamter Länge überragt.

30

Der Bypass kann mit und ohne Änderung des Innendurchmessers vorgesehen werden, wie eine Erweiterung des Innendurchmessers des Zylinders, d.h. eine Ausstülpung oder Querschnittserweiterung, der sich beispielsweise radial nach außen erstreckt und den Innendurchmesser des Behälters verändert. Im anderen Fall weist die Innenwand eine Vertiefung in Längsrichtung auf, wie eine Rille oder Nut ohne Änderung des Innendurchmessers.

Der Bypass kann ein- oder mehrseitig vorgesehen sein, d.h. an einer oder mehreren Seiten des Behälters vorliegen. Vorzugsweise ist er nur an einer Seite der Innenwand des Behälters vorgesehen.

5

Im befüllten Zustand zur Lagerung befindet sich der Trennstopfen oberhalb der Bypass-Zone und wird zum Vermischen in die Bypass-Zone hinein verschoben. Vorzugsweise sind in der Bypass-Zone daher (Haft-)Noppen, Wülsten oder Lippen vorgesehen, um den Trennstopfen dort festzuhalten und den ungehinderten Zutritt des Rekonstitutionsmediums zur festen Komponente sicherzustellen.

10

Wird die Flüssigkeit unter Druck gesetzt, so haftet der Trennstopfen auf Grund der Reibungskräfte zunächst weiterhin an der Innenwand des zylindrischen Körpers. Reicht die Haftreibung des Trennstopfens an der Wand des zylindrischen Körpers für eine spezielle Anwendung nicht aus, um eine ungewollte Verschiebung zu verhindern, so kann dieser zusätzlich mit Vorsprüngen, wie kleinen Wülsten, Lippen oder Noppen zur Haftung an der Innenwand des zylindrischen Körpers festgehalten werden. Der Druck nimmt daher in der anderen Kammer nicht zu. Dadurch entsteht ein Differenzdruck zwischen den beiden Kammern. Durch Druckausübung wird der Trennstopfen schließlich in Richtung des Bypasses verschoben, wodurch, sobald sich der Trennstopfen vollständig im Bypass befindet, die flüssige Komponente in die andere Kammer strömen kann und beide Komponenten vermischt werden.

15

20

25

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

- (1) Verschliessen eines zylindrischen Körpers am unteren Ende;
- (2) Befüllen des zylindrischen Körpers mit einer Lyophilisationslösung über das offene obere Ende des zylindrischen Körpers;
- (3) Aufsetzen eines Trennstopfens auf das offenen obere Ende in

30

einer ersten Position, damit das Entweichen von gasförmigem Lösungsmittel aus dem zylindrischen Körper nach außen durch geeignete Mittel möglich wird;

- (4) Lyophilisieren der Lyophilisationslösung im Lyophilisator unter Entweichen des gasförmigen Lösungsmittels durch die Mittel aus dem zylindrischen Körper und Erhalten eines Lyophilisatkuchens;
- (5) Eindrücken und Setzen des Trennstopfens in den zylindrischen Körper oberhalb des Lyophilisatkuchens und oberhalb des Bypasses;
- (6) Befüllen des zylindrischen Körpers mit Rekonstitutionsmedium oberhalb des Trennstopfens und
- (7) Verschließen des oberen Endes des zylindrischen Körpers und der gegebenenfalls vorhandenen Mittel zum Entweichen von Lösungsmittel mit einem Verschluss.

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

In einem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Befüllungsverfahrens wird das untere Ende oder die Mündung des zylindrischen Körpers verschlossen. Dieses kann beispielsweise nach außen verjüngt sein. Als Verschluss kann beispielsweise ein Stopfen, eine Membran, eine Scheibe, insbesondere eine Dichtscheibe gegebenenfalls mit Abdeckung, wie eine Abdeck- oder Bördelkappe, oder ähnlichem dienen. Der Verschluss ist nicht besonders beschränkt, solange dieser eine entsprechende Dichtigkeit bereitstellt, gegenüber dem einzufüllenden Medium inert ist und die Sterilitätsbedingungen erfüllt. Der untere Verschluss ist ganz besonders bevorzugt eine durchstoßbare Membran mit einer Bördelkappe. Es kann auch ein abnehmbarer Verschluss vorgesehen werden. Wenn es sich bei dem Behälter um eine Karpule oder Ampulle handelt, so kann ein Gummiverschluss vorgesehen werden, der mittels

einer Injektionsnadel durchstechbar ist. Es kann aber auch jeder andere dem Fachmann bekannte Verschluss verwendet werden.

5 Es erfolgt dann in Schritt (2) das Befüllen des zylindrischen Körpers mit einer Lyophilisationslösung über das offene obere Ende des zylindrischen Körpers. Hierbei kann es sich um eine beliebige Lösung handeln, die lyophilisiert werden soll. Beispielsweise um ein Arzneimittel, das durch Lyophilisieren eine größere Haltbarkeit hat.

10 Anschliessend wird in Schritt (3) ein Trennstopfen auf das offene nach oben gerichtete Ende, in einer ersten Position aufgebracht, wobei das Entweichen von gasförmigem Lösungsmittel aus dem zylindrischen Körper nach außen durch geeignete Mittel erfolgen kann. Diese geeigneten Mittel sind diejenigen entsprechend den erfindungsgemäßen Varianten (a) oder (b) oder einer
15 Kombination beider Varianten.

Gemäß der Variante (a) wird mindestens eine Öffnung am oberen Ende des zylindrischen Körpers in einem definierten Abstand und/oder einer definierten Größe vorgesehen. Dieser Abstand/diese Größe wird so gewählt, dass ein
20 Stopfen zur Lyophilisation in der Art und Weise auf das obere Ende des zylindrischen Behälters aufgebracht werden kann, dass die vorhandene(n) Öffnung(en) nicht vom Stopfen abgedeckt werden, sondern zumindest teilweise nach außen offen bleiben. Dieser Stopfen stellt den späteren Trennstopfen dar, der den zylindrischen Körper in zwei Kammern aufteilt, d.h. der Trennstopfen,
25 der das Lyophilisat vom Rekonstitutionsmedium trennt. Wesentlich für die Variante (a) der vorliegenden Erfindung ist dabei, dass dieser Trennstopfen nur teilweise in das untere Ende des Glaskörpers gesetzt wird, so dass durch die Öffnung(en) im zylindrischen Körper das Lösemittel während der Lyophilisation seitlich entweichen kam. Eine seitliche Öffnung ist bereits
30 ausreichend, mehrere seitliche Öffnungen sind bevorzugt.

Gemäß der Variante (b) wird die mindestens eine Öffnung direkt im Stopfen

vorgesehen. Die Öffnung(en) sind im Trennstopfen nach dieser Variante derart mit definiertem Abstand vom Boden des Trennstopfens angeordnet bzw. in einer derart definierten Größe vorgesehen, dass der Stopfen zwar das offene Ende des Behälters verschließt, aber die eine, zwei, drei oder mehrere
5 Öffnungen im Trennstopfen zumindest teilweise offen bleiben, die eine Verbindung zwischen dem Innenraum des zylindrischen Körpers und der äußeren Umgebung darstellen. Die Öffnung(en) verlaufen seitlich von der Mantel- oder Seitenfläche des Trennstopfens in das Innere des Stopfens bzw. an der Außenseite des Trennstopfens bis zur Unterseite oder dem Boden des
10 Trennstopfens. Wesentlich für die Variante (b) der vorliegenden Erfindung ist dabei, dass dieser Trennstopfen nur teilweise in das untere Ende des zylindrischen Körpers gesetzt wird, so dass durch die Öffnung im Stopfen das Lösungsmittel während der Lyophilisation entweichen kann. Eine derart seitlich angeordnete Öffnung in der Mantel- oder Seitenfläche des Stopfens ist bereits
15 ausreichend, mehrere seitliche Öffnungen sind bevorzugt.

Die Öffnungen sind hinsichtlich ihrer Größe und Form nicht besonders beschränkt. Diese können beliebig ausgewählt werden und entsprechend dem abzuziehenden Lösungsmittel und dem zu entfernenden Volumen gestaltet
20 sein. Mögliche Ausgestaltungen der Öffnungen am unteren Ende des zylindrischen Körpers nach der erfindungsgemäßen Variante (a) sind ein oder mehrere runde, ovale, längliche, drei- oder viereckige Öffnungen, die untereinander und/oder nebeneinander angeordnet sein können, insbesondere Schlitz- oder Löcheröffnungen. Die Öffnungen können auch in definierten Abständen
25 voneinander angeordnet sein, wie beispielsweise bestimmten Perforationen.

Mögliche Ausgestaltungen der Öffnungen im Trennstopfen nach der erfindungsgemäßen Variante (b) sind ein oder mehrere Öffnungen, wie Kanäle, die sich von einer oder mehreren Seiten des Trennstopfens bis zum Boden
30 erstrecken, wie runde, ovale, längliche drei- oder viereckige Öffnungen in Form von Schlitz- oder Löcheröffnungen oder Perforationen, die an den Seiten des Trennstopfens vorgesehen werden, die beispielsweise in einen innenliegenden

Kanal des Trennstopfens münden, der eine oder mehrere Öffnungen im Boden des Trennstopfens darstellt oder außen auf der Seiten- oder Mantelfläche des Stopfens verlaufen.

- 5 Der Stopfen und der Trennstopfen sind vorzugweise zur Mittelachse rotationssymmetrisch.

Das Lyophilisieren erfolgt gemäß Schritt (4) des Verfahrens in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise, wobei das Lösungsmittel durch die eine
10 oder mehreren Öffnungen am oberen Ende/Trennstopfen entweicht. Der Lyophilisator ist handelsüblich, dessen Verfahrensparameter beispielsweise automatisch geregelt werden.

Nach der Lyophilisation erfolgt in Verfahrensschritt (5) das Verschließen des
15 zylindrischen Körpers im Lyophilisator durch Eindrücken des Stopfens, der zunächst als Verschluss für das obere Ende diente und nunmehr zum Trennstopfen im zylindrischen Körper wird. Dieses Eindrücken kann beispielsweise bereits teilweise dadurch erfolgen, dass die Platten, auf denen die zylindrischen Körper stehen, zusammen geschoben werden. Das
20 Verschließen des zylindrischen Körpers durch Eindrücken und Setzen des Trennstopfens oberhalb des Lyophilisatkuchens wird besonders bevorzugt unter Vakuum durchgeführt, so dass es möglich ist, den Trennstopfen ohne weiteres an der gewünschten Stelle im Behälter zu positionieren. Dies kann bereits zusammen mit dem Eindrücken oder anschließend erfolgen,
25 beispielsweise auf einer Abfüllmaschine. Hierfür kann eine spezielle Mechanik zum Eindrücken und Setzen des Stopfens eingerichtet sein. Hierdurch kann der Trennstopfen weit genug in den zylindrischen Körper hineingedrückt werden, ohne dass ein Überdruck in der bereits verschlossenen Kammer entsteht. Der zylindrische Körper, der nun das Lyophilisat in der unteren Kammer enthält, die
30 bereits im Lyophilisator verschlossen wurde, wird dann aus dem Lyophilisator entnommen.

Die im oder am Trennstopfen gegebenenfalls vorhandene(n) Öffnung(en) (bzw. Aussparung(en)) werden durch Eindrücken und Positionieren im Behälter durch dessen Innenwand automatisch verschlossen, so dass auch kein unbeabsichtigter Übertritt einer der Komponenten durch den Trennstopfen
5 möglich ist.

Anschliessend wird der verschlossene Behälter zu einer Abfüllanlage befördert, wo in Schritt (6) die Befüllung mit Rekonstitutionsmedium über das jetzt wieder offene obere Ende des zylindrischen Körpers erfolgt, d.h. das Lösungs- oder
10 Dispergiermedium wird in die Kammer oberhalb des Trennstopfens gefüllt. Nach dem Befüllen des Behälters mit Rekonstitutionsmedium, d.h. einem Lösungs- oder Dispergiermedium für das Lyophilisat, wird der Behälter mit einem Verschluss versehen (Schritt (7)). Vorzugsweise wird als oberer Verschluss ein Stopfen verwendet. Es kann aber auch jeder andere dem
15 Fachmann bekannte Verschluss zum Einsatz kommen, sofern dieser unter Druckausübung verschiebbar ist. Besonders zweckmäßig ist es, wenn der obere Verschluss am flüssigkeitsseitigen Ende einen Stopfen darstellt, der ein elastisches Material enthält oder aus diesem besteht, wie Kunststoff, Gummi oder gummiartige, elastische Material, wie Elastomere, Thermoplaste,
20 elastomere Thermoplaste oder ähnlichem.

Der obere Verschluss ist derart ausgestaltet, dass er auch die gegebenenfalls am oberen Ende vorhandene(n) Öffnung(en) verschließt, so dass eine vollständige Abdichtung des Behälters erreicht wird.

25

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

Gemäß der Erfindung erfüllt der Trennstopfen somit eine Reihe verschiedenster Funktionen: Er dient zunächst während der Lyophilisation als Übergangverschluss, der eine Kontamination des Behälters von außen reduziert. Durch die gemäß der Variante (a) und/oder (b) vorgesehene
5 mindestens eine Öffnung, die der Trennstopfen zumindest teilweise offen lässt, wird das Lösungsmittel während der Lyophilisation entfernt. Danach wird der Trennstopfen in den Behälter hineingedrückt und dient somit als vorläufiger Verschluss im Inneren des zylindrischen Körpers, um das erhaltene Lyophilisat vor äußeren Einflüssen zu schützen. Gleichzeitig definiert die Position des
10 Trennstopfens die Größe der beiden Kammern im Behälter und fungiert als Abtrennung und Abdichtung der in den beiden Kammern vorliegenden Komponenten, wodurch eine getrennte Lagerung problemlos auch über längere Zeiträume möglich wird. Schließlich kann zum Vermischen beider Komponenten durch Verschieben des Trennstopfens in den Bypass hinein ein
15 Zutritt der flüssigen zur festen Komponente erfolgen, woraus die gewünschte Mischung resultiert. Dadurch dass der Trennstopfen eine Vielzahl von Funktionen wahrnimmt, kann durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung eine deutlich vereinfachte Befüllung und Handhabung erfolgen.

20 Bevorzugt ist der Doppelkammer-Behälter ein Gefäß zur getrennten Lagerung von 2 Stoffen, wie eine Karpule, die für den einmaligen oder mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

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

30 Die Erfindung ermöglicht ferner ein Verfahren zum Vermischen von einem festen Lyophilisat und einem flüssigen Rekonstitutionsmedium in einem erfindungsgemäßen Doppelkammer-Behälter, umfassend

einen zylindrischen Körper mit jeweils einem Verschluss an jedem der beiden Enden des Körpers, einem oberen verschiebbaren Verschluss, insbesondere einem Stopfen, zur Seite des Rekonstitutionsmediums und einem unteren Verschluss zur Seite des Lyophilisats,

5 einem unter Druckausübung verschiebbaren Trennstopfen im zylindrischen Körper als Abdichtung zwischen der oberen Kammer und der unteren Kammer, wobei der Trennstopfen eine Seitenfläche, eine Oberseite und einen Boden aufweist, und

einem Bypass, angeordnet unterhalb des Trennstopfens, mit einer bevorzugt

10 größeren Länge L als der Höhe H des Trennstopfens,

wobei

am oberen Ende in der Wand des zylindrischen Körpers und/oder im Trennstopfen Mittel vorgesehen sind, die eine teilweise Verbindung des Innenraums des zylindrischen Körpers mit der Umgebung während der

15 Lyophilisation ermöglichen,

mit den Schritten:

- Ausüben von Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss bis der
- 20 Trennstopfen in den Bypass verschoben wird und
- Überströmen lassen der flüssigen Komponente von der oberen Kammer in die untere Kammer unter Erhalt einer Mischung.

Zum Vermischen der beiden Komponenten wird der obere Verschluss durch

25 Ausübung einer äußeren Kraft, insbesondere manuell ausgeübter Kraft, in Richtung des Trennstopfens verschoben und gleichzeitig Druck auf die Flüssigkeitsseite ausgeübt, was dazu führt, dass der Trennstopfen in den Bypass hineingedrückt wird, so dass die flüssige Komponente Zugang zur Kammer mit der festen Komponente hat. Die beiden Komponenten können so

30 vermischt werden, ohne dass die sterilen Bedingungen des Doppelkammer-Behälters beeinträchtigt werden.

Bevorzugt handelt es sich bei dem oberen Verschluss um einen Stopfen, insbesondere um einen Gummistopfen. Das Vermischen der beiden Komponenten wird besonders bevorzugt derart durchgeführt, dass der Behälter senkrecht gehalten wird, d.h. mit dem unteren Verschluss, d.h. der

5 Feststoffseite oder Mündung nach unten. Bevorzugt weist der Verschluss an der Feststoffseite eine Dichtscheibe mit einer Bördelkappe auf, es kann aber auch jeder andere geeignete, gegebenenfalls abnehmbare, Verschluss zum Einsatz kommen.

10 Der Druck auf den oberen Verschluss oder Stopfen kann mit den Fingern oder einem beliebigen Stempel ausgeübt werden. Sowohl das Rekonstitutionsmedium als auch der Trennstopfen bewegen sich dann nach unten. Der Trennstopfen gelangt dabei in die Position „Bypass“ und dichtet somit nicht mehr ab. Der auf die flüssige Komponente durch den Stopfen

15 ausgeübte Druck lässt die Flüssigkeit durch die durch den Bypass eröffnete Passage zwischen oberer und unterer Kammer um den Trennstopfen herumfließen und in die Kammer mit dem Lyophilisat gelangen.

Das Rekonstitutionsmedium vereinigt sich mit dem Lyophilisat und Letzteres

20 geht in Lösung. Der Verschluss oder Stopfen am oberen Ende kann dabei durchaus bis zum Trennstopfen vorgedrückt werden. Die Lösung ist schließlich komplett rekonstituiert und ist bereit zum Einsatz.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung des erfindungsgemäßen

25 Behälters im human- und veterinärmedizinischen Bereich.

Die vorliegende Erfindung weist zahlreiche Vorteile auf:

Erfindungsgemäß wird ein Doppelkammer-Behälter mit einem Lyophilisat und

30 einer Rekonstitutionslösung zur Verfügung gestellt. Mit dem erfindungsgemäßen Behälter ist es möglich, eine in Lösung labile Substanz direkt im Lyophilisator zu trocknen und anschließend ein Doppelkammersystem

in dem Einkammerbehälter bereitzustellen. So ermöglicht der erfindungsgemäße Aufbau eine problemlose Lagerung des Zweikomponentensystems, ohne dass eine vorzeitige Vermischung und damit ein Verlust der Wirksamkeit der Komponenten stattfindet. Das erfindungsgemäß
5 bereitgestellte Zweikomponentensystem kann in sterilisiertem und vorgefülltem gebrauchsfertigem Zustand aufbewahrt werden. Die Vermischung der 2 Komponenten erfolgt nach der Lagerung direkt vor dem Gebrauch. Der Doppelkammer-Behälter kann nach Gebrauch wegworfen werden.

10 Mit dem erfindungsgemäßen Doppelkammer-Behälter kann unmittelbar vor Verwendung die gewünschte Lösung hergestellt werden, wobei neben Schnelligkeit und Zuverlässigkeit, einfache Herstellung und Befüllung möglich sind. Es handelt sich dabei um eine „all-in-one“ Lösung, d.h. es liegt ein Gefäß mit zwei Kammern vor, welche durch einen Stopfen voneinander getrennt sind.

15 Mit Hilfe des Doppelkammer-Behälters der Erfindung kann eine Rekonstitution eines Lyophilisates in einem geschlossenen Zweikammersystem mit einfachen Griffen durchgeführt werden, ohne dass zur Vermischung die Dichtigkeit des Gesamtsystems im Hinblick auf unerwünschte mikrobielle, chemische oder
20 physikalische äußere Einflüsse, aufgehoben wird.

Das beschriebene Doppelkammersystem erlaubt ein dichtes Verschliessen des Behälters bereits im Lyophilisator. Dadurch ergeben sich die Vorteile, dass Kontaminationen des Lyophilisats, insbesondere durch Partikel, Keime und
25 jegliche Fremdstoffe vermieden werden. Ferner wird ein Schutz des Lyophilisates vor Feuchte und Sauerstoff erreicht. Der Behälter kann als Primärverpackung verwendet und eindeutig etikettiert gelagert werden. Die Verwendung von Zweikomponentensystemen, insbesondere lyophilisierten Präparaten, kann hierdurch vereinfacht werden. Der Behälter ist nicht in irgend
30 einer Weise beschränkt, so dass er beispielsweise in sog. Pen-Systemen, die sich bereits auf dem Markt befinden, zum Einsatz kommen kann.

Die erfinderische Leistung besteht ferner darin, einen speziellen Behälter bereitzustellen, der derart konzipiert ist, dass entweder durch spezielle Öffnungen an einem Ende des Behälters und/oder Vorsehen eines speziellen Verschlusses, insbesondere Stopfens mit Öffnungen, es möglich wird, über das Behälterende zu lyophilisieren und den Behälter bereits im Lyophilisator zu verschliessen.

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

Beschreibung der Figuren

Die beigegefügteten Figuren veranschaulichen die vorliegende erfindungsgemäße Vorrichtung sowie die erfindungsgemäß durchführbaren Verfahrenslehren ohne diese darauf zu beschränken. Im Einzelnen zeigt:

Figur 1 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters mit einer seitlichen Öffnung gemäß der Variante (a) im teilweise verschlossenen Zustand (erste Position des Trennstopfens);

Figur 2 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters gemäß der Variante (a) im befüllten und verschlossenen Zustand;

Figur 3 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters mit einem Trennstopfen mit seitlicher Öffnung gemäß der Variante (b) im teilweise verschlossenen Zustand (erste Position des Trennstopfens);

Figur 4 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters mit einem Trennstopfen mit seitlicher Öffnung gemäß der Variante (b), wobei der Trennstopfen oberhalb des Lyophilisatkuchens und oberhalb des Bypass gesetzt ist;

5

Figur 5 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters mit einem Trennstopfen mit seitlicher Öffnung gemäß der Variante (b) im befüllten und verschlossenen Zustand (zweite Position des Trennstopfens) und

10

Figur 6 verschiedene Stopfenvarianten der Erfindung.

In den Figuren haben gleiche Teile die gleichen Bezugszeichen.

In den Figuren 1 und 2 ist eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters 10 gemäß der Variante (a) mit einer seitlichen Öffnung 75 im teilweise verschlossenen Zustand (erste Position des Trennstopfens 40) unmittelbar vor oder während der Durchführung einer Lyophilisation (Figur 1) und in vollständig befülltem und verschlossenem Zustand (Figur 2), d.h. mit Lyophilisat und Rekonstitutionsmedium befüllt, dargestellt. Im Einzelnen ist ein zylindrischer Körper 15 gezeigt, der beispielsweise aus Glas aufgebaut sein kann. Dieser ist an einem Ende 5 mit einem Verschluss 20 versehen. Dies kann beispielsweise eine Dichtscheibe mit Bördelhaube sein. In den zylindrischen Körper 15 wurde bereits eine Lyophilisationslösung 33 über das offene obere Ende 70 des zylindrischen Körpers 15 eingefüllt. Hierbei kann es sich um eine beliebige Lösung handeln, die lyophilisiert werden soll. Beispielsweise um ein Arzneimittel, das durch Lyophilisieren eine größere Haltbarkeit hat.

Im zylindrischen Körper 15 ist ferner ein Bypass 35 vorgesehen, dessen Länge L bevorzugt größer ist als die Höhe H des Trennstopfens 40. Am oberen Ende 70 ist ein Trennstopfen 40 derart in das offene Ende 70 gesteckt, dass eine seitliche Öffnung 75 am oberen Ende 70 des Behälters 10 nach außen offen

bleibt (erste Position des Stopfens 40). Die Öffnung 75 ist in Figur 1 als Schlitz dargestellt. Selbstverständlich kann jede beliebige Öffnung mit beliebiger Form vorgesehen sein, die dem Lösungsmittel während der Lyophilisation ein Verlassen des Behälters erlaubt. Die Öffnung 75 ist in definiertem Abstand A (5 (gezeigt mit dem Doppelpfeil in Figur 1) vom oberen Ende des zylindrischen Körpers 15 vorgesehen, so dass der Stopfen 40 das obere Ende 70 verschließt, aber nicht die Öffnung 75 (erste Position)).

Anschließend wird in üblicher Weise im Lyophilisator gefriergetrocknet, wobei (10 das Lösungsmittel aus der Lyophilisationslösung 33 durch die Öffnung 75 verdampft. Nach der Lyophilisation erfolgt das Verschließen im Lyophilisator durch Eindrücken des Trennstopfens 40 am oberen Ende 70. D.h. noch im Lyophilisator wird der Trennstopfen 40 in eine Position hinuntergedrückt, in der er oberhalb des erhaltenen Lyophilisatkuchens 30 und oberhalb des Bypasses (15 35 angeordnet ist. Dies kann zum Teil beispielsweise dadurch erfolgen, dass die Platten, auf denen die Behälter im Lyophilisator stehen, zusammen geschoben werden. Das Verschließen des Behälters (10 kann unter Vakuum erfolgen, so dass es möglich ist, den Trennstopfen 40 anschließend, gegebenenfalls auf einer Abfüllmaschine, weiter in den zylindrischen Körper (20 hineinzudrücken, ohne dass ein Überdruck in der bereits verschlossenen Kammer entsteht. Die Behälter 10 werden dann aus dem Lyophilisator entnommen. Anschliessend erfolgt die Befüllung mit Rekonstitutionsmedium über die jetzt freie Öffnung am wieder offenen Ende 70. Schließlich wird der Behälter 10 mit einem Verschluss 60, wie einem Endstopfen, verschlossen, (25 welcher nunmehr die Öffnung 75 ebenfalls verschließt (zweite Position)).

In den Figuren 3 bis 5 ist eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Behälters 10 gemäß der Variante (b) mit einer seitlichen Öffnung 45 im Trennstopfen 40 im teilweise verschlossenen Zustand (30 unmittelbar vor oder während der Durchführung der Lyophilisation (Figur 3), mit Lyophilisat und eingesetztem Trennstopfen 40 unmittelbar nach der Lyophilisation (Figur 4) und in vollständig befülltem und verschlossenem

Zustand (Figur 5), d.h. mit Lyophilisat und Rekonstitutionsmedium befüllt, dargestellt. Im Einzelnen ist ein zylindrischer Körper 15 gezeigt, der beispielsweise aus Glas aufgebaut sein kann. Dieser ist an einem Ende 5 mit einem Verschluss 20 versehen. Dies kann beispielsweise eine Dichtscheibe mit Bördelhaube sein. Es ist aber jeder, beispielsweise abnehmbare Verschluss möglich. In den zylindrischen Körper 15 ist eine Lyophilisationslösung 33 über das offene obere Ende 70 des zylindrischen Körpers 15 eingefüllt. Hierbei kann es sich um eine beliebige Lösung handeln, die lyophilisiert werden soll. Beispielsweise um ein Arzneimittel, das durch Lyophilisieren eine größere Haltbarkeit hat.

Im zylindrischen Körper 15 ist ferner ein Bypass 35 vorgesehen, dessen bevorzugt größer ist als die Höhe H des Trennstopfens 40. Am oberen Ende 70 ist ein Trennstopfen 40 derart in das offene Ende gesteckt, dass eine seitliche Öffnung 45 im Trennstopfen 40 eine Verbindung vom Inneren des Behälters 10 mit der äußeren Umgebung bildet. Die Öffnung 45 ist in Figur 1 als rechteckige Öffnung 45 dargestellt. Selbstverständlich kann jede beliebige Öffnung mit beliebiger Form vorgesehen sein, die dem gasförmigen Lösungsmittel während der Lyophilisation ein Verlassen des Behälters 10 erlaubt. Die Öffnung 45 ist in definiertem Abstand A (gezeigt mit dem Doppelpfeil in Figur 1) vom Boden des Trennstopfens 40 vorgesehen, so dass der Stopfen 40 das obere Ende 70 verschließt, aber nicht die Öffnung 45 (erste Position).

Anschließend wird in üblicher Weise im Lyophilisator gefriergetrocknet, wobei das Lösungsmittel aus der Lyophilisationslösung durch die Öffnung 45 verdampft. Anschliessend erfolgt nach der Lyophilisation das Verschließen im Lyophilisator durch Eindrücken und Einsetzen des Trennstopfens 40 in das obere Ende 70. Dies ist in Figur 4 gezeigt. D.h. noch im Lyophilisator wird der Trennstopfen 40 in eine Position hinuntergedrückt, in der er oberhalb des erhaltenen Lyophilisatkuchens 30 und oberhalb des Bypasses 35 angeordnet ist. Dies kann beispielsweise zum Teil dadurch erfolgen, dass die Platten, auf denen die Behälter stehen, zusammen geschoben werden. Das Verschließen

des Behälters 10 kann unter Vakuum erfolgen, so dass es möglich ist, den Trennstopfen 40 anschließend, gegebenenfalls auf einer Abfüllmaschine, weiter in den zylindrischen Körper hineinzudrücken, ohne dass ein Überdruck in der bereits verschlossenen Kammer entsteht. Durch Verschieben des

5 Trennstopfens 40 in den zylindrischen Körper 10 hinein wird die Öffnung 45 im Trennstopfen durch die Innenwände verschlossen, so dass die Abdichtfunktion des Trennstopfens 40 durch die Öffnung 45 nicht beeinträchtigt wird.

Die Behälter 10 werden dann aus dem Lyophilisator entnommen. Dann erfolgt

10 die Befüllung mit Rekonstitutionsmedium über das jetzt wieder offene Ende 70. Schließlich wird der Behälter 10 mit einem Verschluss 60, wie einem Endstopfen, verschlossen (Figur 5).

Wird zum Vermischen beider Komponenten auf den Verschluss oder

15 Endstopfen 60 Druck ausgeübt, so bewegt sich dieser in Richtung des Trennstopfens 40. Der Trennstopfen 40, der die Kammer 50 mit der flüssigen Komponente des Zweikammersystems von der Kammer 30 mit der festen Komponente trennt, ist an seiner Seitenfläche, die zur Wand des zylindrischen Körpers 15 abdichtet, vorzugsweise wie ein üblicher Trennstopfen ausgeführt.

20 Wenn die Haftreibung des Trennstopfens 40 an der Wand des zylindrischen Körpers 15 für den beabsichtigten Einsatzzweck nicht ausreichen sollte, d.h. um ein ungewolltes Verrutschen oder eine Bewegung des Trennstopfens 40 zu verhindern, kann dieser vorzugsweise zusätzlich mit kleinen Noppen (nicht gezeigt) an der inneren Oberfläche des zylindrischen Körpers 15 festgehalten

25 werden.

Bei weiterer Ausübung von Druck verschiebt sich der Trennstopfen 40 schließlich bis zum Bypass 35 und öffnet hierdurch den Zugang für die flüssige Komponente in die Kammer 30. Hierdurch findet die Rekonstitution eines

30 Lyophilisates statt.

Der Trennstopfen 40 kann jede geeignete Form und Dimension einnehmen,

solange er verschiebbar ist. Er kann beispielsweise, wie in den Figuren 1 bis 5 dargestellt, verschiedene Ausbuchtungen in Form von großen Noppen aufweisen. Jedoch kann dieser auch ein Zylinder oder ein Zylinder mit ballartiger Mantelform oder hantelförmig mit 2 Dichtflächen ausgeführt werden, wie in Figur 6 beispielhaft dargestellt.

Die vorangehende Figurenbeschreibung dient der Illustration der erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. des erfindungsgemäßen Verfahrens. Dieses ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

Bezugszeichenliste

	5	unteres Ende zur Feststoffseite
5	10	Behälter
	15	zylindrischer Körper
	20	Verschluss, Mündung
	30	Kammer mit fester Komponente
	33	Lyophilisationslösung
10	35	Bypass mit der Länge L
	40	Trennstopfen mit der Höhe H
	45	seitliche Öffnung im Trennstopfen
	50	Kammer mit flüssiger Komponente
	60	Verschluss, Stopfen
15	70	oberes Ende zur Flüssigkeitsseite
	75	seitliche Öffnung am oberen Ende

Patentansprüche

5

1. Doppelkammer-Behälter für die getrennte Aufnahme und Kombination von einem festen Lyophilisat und einem flüssigen Rekonstitutionsmedium hierfür, umfassend

10 einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen verschiebbaren Verschluss, insbesondere einem Stopfen (60) zur Seite des Rekonstitutionsmediums und einem unteren Verschluss (20) zur Seite des Lyophilisats,

15 einem unter Druckausübung verschiebbaren Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen der oberen Kammer (50) und der unteren Kammer (30), wobei der Trennstopfen eine Seitenfläche, eine Oberseite und einen Boden aufweist, und

20 einem Bypass (35), angeordnet unterhalb des Trennstopfens (40), mit einer bevorzugt größeren Länge L als der Höhe H des Trennstopfens (40),

wobei

am oberen Ende (70) in der Wand des zylindrischen Körpers (15) und/oder im Trennstopfen (40) Mittel (75, 45) vorgesehen sind, die eine teilweise Verbindung des Innenraums des zylindrischen Körpers (15) mit der Umgebung

25 während der Lyophilisation ermöglichen.

2. Doppelkammer-Behälter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel ausgewählt sind aus

30 (a) mindestens einer Öffnung (75) in der Wand des zylindrischen Körpers (15) in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand vom oberen Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) und

(b) mindestens einer innerhalb oder an der Außenseite des Trennstopfens (40) durchgängig verlaufenden Öffnung (45), die sich von der

Seitenfläche des Trennstopfens bis zu dessen Boden erstreckt, wobei die Öffnung (45) in der Seitenfläche des Trennstopfens (40) in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand vom Boden des Trennstopfens (40) angeordnet ist.

5

3. Doppelkammer-Behälter nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (75, 45) derart in einer definierten Größe und/oder in einem definierten Abstand angeordnet sind, dass ein Stopfen (40, 60) zwei Positionen einnehmen kann,

10

wobei der Stopfen (40, 60) in einer ersten Position das Entweichen von gasförmigem Lösungsmittel durch die Mittel (75, 45) aus dem zylindrischen Körper (15) nach außen ermöglicht und der Stopfen (40, 60) in einer zweiten Position das obere Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) dicht verschließt.

15

4. Doppelkammer-Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die definierte Größe und/oder der definierte Abstand derart gewählt ist, dass der Trennstopfen (40) das obere Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) verschließt, ohne die Öffnung(en) (75, 45) zu verschließen.

20

5. Doppelkammer-Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein, zwei, drei, vier oder mehr Öffnungen (75, 45) am oberen Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) oder im/am Trennstopfen (40) angeordnet sind.

25

6. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (45, 75) ausgewählt werden aus runden, ovalen, länglichen, dreieckigen oder viereckigen Öffnungen, insbesondere Schlitzten oder Löchern.

30

7. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass jeweils mindestens eine Öffnung (45, 75) an entgegengesetzten Seiten des oberen Endes (70) oder im/am Trennstopfen (40) angeordnet sind.

5

8. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung(en) (45, 75) paarweise und/oder symmetrisch über einen Teil oder den gesamten Bereich des oberen Endes (70) oder im Trennstopfen (40) angeordnet sind.

10

9. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnungen (45, 75) untereinander und/oder nebeneinander angeordnet sind.

15

10. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) eine geeignete Form, Dimension und/oder ein Material aufweist, wodurch das Verschieben aus seiner festgelegten und definierten Position im zylindrischen Körper (15) erleichtert ist.

20

11. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Material des Trennstopfens (45) ausgewählt ist aus Gummi, Kautschuk, wie natürlichem oder synthetischem Kautschuk, Kunststoffen, wie Elastomeren, Thermoplasten, thermoplastischen Elastomeren, und/oder ähnlichem Material.

25

12. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) eine zylindrische Form, eine zylindrische Form mit abgerundeten Seitenflächen, eine hantelförmige, quader-, kegelförmig, abgestumpfte Kegel- oder konische Form aufweist.

30

13. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennstopfen (40) (Haft-) Noppen, Lippen, Wülste oder ähnliches aufweist.

5 14. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Lyophilisat ein Arzneimittel darstellt.

10 15. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Rekonstitutionsmedium ein Lösungs- oder Dispergiermittel für das Lyophilisat darstellt.

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

17. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der zylindrische Körper (15) aus Glas oder Kunststoff besteht oder dieses enthält.

20

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

25 19. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der untere Verschluss (5) ausgewählt ist aus einem Stopfen, einer Membran, einer Scheibe, insbesondere einer Dichtscheibe mit Abdeckung, insbesondere einer Bördelkappe, oder Kunststoffkappe.

30

20. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Doppelkammer-

Behälter (10) eine Doppelkammer-Karpule darstellt.

21. Doppelkammer-Behälter nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Doppelkammer-Behälter (10) zum einmaligen oder mehrmaligen Gebrauch bestimmt ist.

22. Verfahren zum Befüllen des Doppelkammer-Behälters nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 21, umfassend die Schritte:

- 10 (1) Verschliessen eines zylindrischen Körpers (15) am unteren Ende (5);
- (2) Befüllen des zylindrischen Körpers (15) mit einer Lyophilisationslösung über das offene obere Ende (70) des zylindrischen Körpers (15);
- 15 (3) Aufsetzen eines Trennstopfens (40) auf das offene obere Ende (70) in einer ersten Position, damit das Entweichen von gasförmigem Lösungsmittel aus dem zylindrischen Körper (15) nach außen durch geeignete Mittel (75, 45) möglich wird;
- (4) Lyophilisieren der Lyophilisationslösung im Lyophilisator unter Entweichen des gasförmigen Lösungsmittels durch die Mittel (75, 20 45) aus dem zylindrischen Körper (15) und Erhalten eines Lyophilisatkuchens (30);
- (5) Eindrücken und Setzen des Trennstopfens (40) in den zylindrischen Körper (15) oberhalb des Lyophilisatkuchens (30) und oberhalb des Bypasses (35);
- 25 (6) Befüllen des zylindrischen Körpers (15) mit Rekonstitutionsmedium (50) oberhalb des Trennstopfens (40) und
- (7) Verschließen des oberen Endes (70) des zylindrischen Körpers (15) und der gegebenenfalls vorhandenen Mittel (75) zum
- 30 Entweichen von Lösungsmittel mit einem Verschluss (60).

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel ausgewählt werden aus

- 5 (a) mindestens einer Öffnung (75) in der Wand des zylindrischen Körpers (15), in einer definierten Größe und/oder einem definierten Abstand vom oberen Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) und
- (b) mindestens einer innerhalb oder an der Außenseite des Trennstopfens (40) durchgängig verlaufenden Öffnung (45), die sich von der Seitenfläche des Trennstopfens bis zu dessen Boden erstreckt, wobei die Öffnung (45) in der Seitenfläche des Trennstopfens (40) in einem
- 10 definierten Abstand vom Boden des Trennstopfens (40) und/oder in definierter Größe angeordnet ist.

24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass die definierte Größe und/oder der definierte Abstand derart gewählt wird, dass der

15 Trennstopfen (40) das obere Ende (70) des zylindrischen Körpers (15) verschließt, ohne die Öffnung(en) zu verschließen.

25. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindrücken des Trennstopfens (40)

20 gemäß Schritt (4) im Lyophilisator durchgeführt wird.

26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindrücken des Trennstopfens (40) durch Zusammenschieben von Platten, auf denen die zylindrischen Körper stehen, durchgeführt wird.

25

27. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Eindrücken und Setzen des Trennstopfens (40) gemäß Schritt (5) unter Vakuum durchgeführt wird.

30 28. Verfahren zum Vermischen von einem festen Lyophilisat und einem flüssigen Rekonstitutionsmedium hierfür in einem Doppelkammer-Behälter nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 21, umfassend

einen zylindrischen Körper (15) mit jeweils einem Verschluss (20, 60) an jedem der beiden Enden (5, 70) des Körpers (15), einem oberen verschiebbaren Verschluss, insbesondere einem Stopfen (60), zur Seite des Rekonstitutionsmediums und einem unteren Verschluss (20) zur Seite des Lyophilisats,

einem unter Druckausübung verschiebbaren Trennstopfen (40) im zylindrischen Körper (15) als Abdichtung zwischen der oberen Kammer (50) und der unteren Kammer (30), wobei der Trennstopfen eine Seitenfläche, eine Oberseite und einen Boden aufweist, und

einem Bypass (35), angeordnet unterhalb des Trennstopfens (40), mit einer bevorzugt größeren Länge L als der Höhe H des Trennstopfens (40), wobei

am oberen Ende (70) in der Wand des zylindrischen Körpers (15) und/oder im Trennstopfen (40) Mittel (75, 45) vorgesehen sind, die eine teilweise

Verbindung des Innenraums des zylindrischen Körpers (15) mit der Umgebung während der Lyophilisation ermöglichen,

mit den Schritten:

- Ausüben von Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss (60) bis der Trennstopfen (40) in den Bypass (35) verschoben wird und
- Überströmen lassen der flüssigen Komponente von der oberen Kammer (50) in die untere Kammer (30) unter Erhalt einer Mischung.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (75, 45) ausgewählt werden aus

(a) mindestens einer Öffnung (75) in der Wand des zylindrischen Körpers (15), in einer definierten Größe und/oder einem definierten Abstand vom oberen Ende (70) des zylindrischen Körpers (15);

(b) mindestens einer innerhalb oder an der Außenseite des Trennstopfens (40) durchgängig verlaufenden Öffnung (45), die sich von der Seitenfläche des Trennstopfens bis zu dessen Boden erstreckt, wobei

die Öffnung (45) in der Seitenfläche des Trennstopfens (40) in einer definierten Größe und/oder einem definierten Abstand vom Boden des Trennstopfens (40) angeordnet wird.

5 30. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass während des Mischverfahrens der zylindrische Körper (15) senkrecht gehalten wird mit dem Verschluss (20) nach unten.

31. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 28 bis
10 30, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck auf den verschiebbaren oberen Verschluss (60) mit einem Stempel ausgeübt wird.

32. Verfahren nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche 28 bis
15 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Verschluss, insbesondere Stopfen (60) am oberen Ende (70) bis zum Trennstopfen (40) vorgedrückt wird.

33. Verwendung des Doppelkammer-Behälters nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 21 im human- und veterinärmedizinischen Bereich.

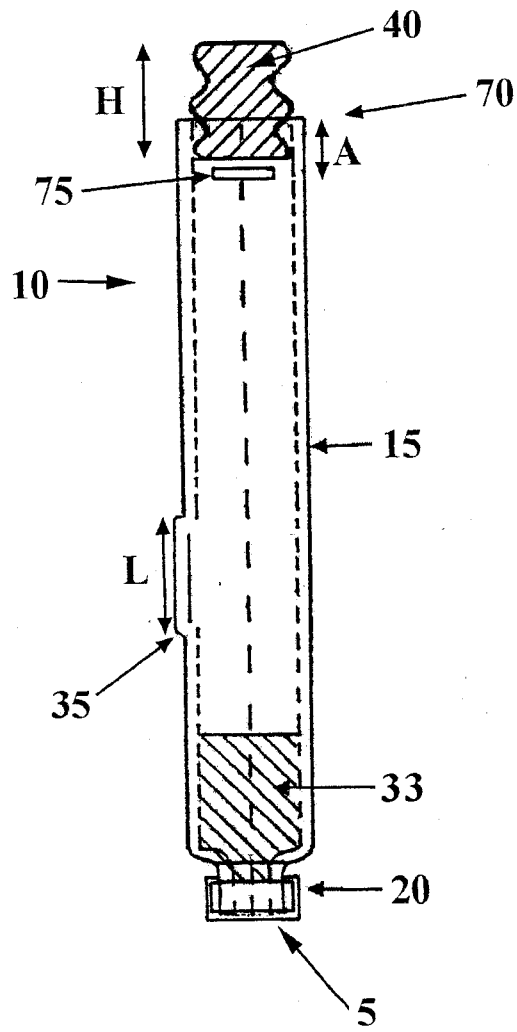


Fig. 1

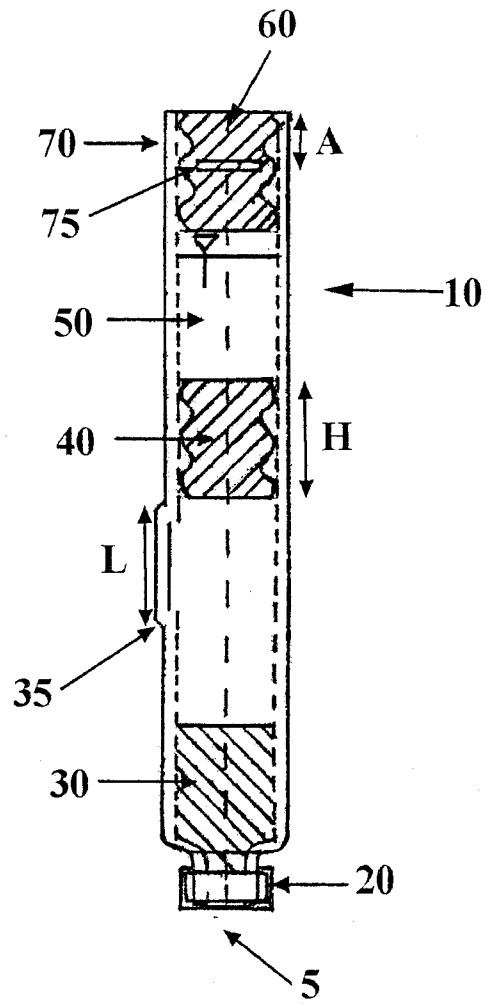


Fig. 2

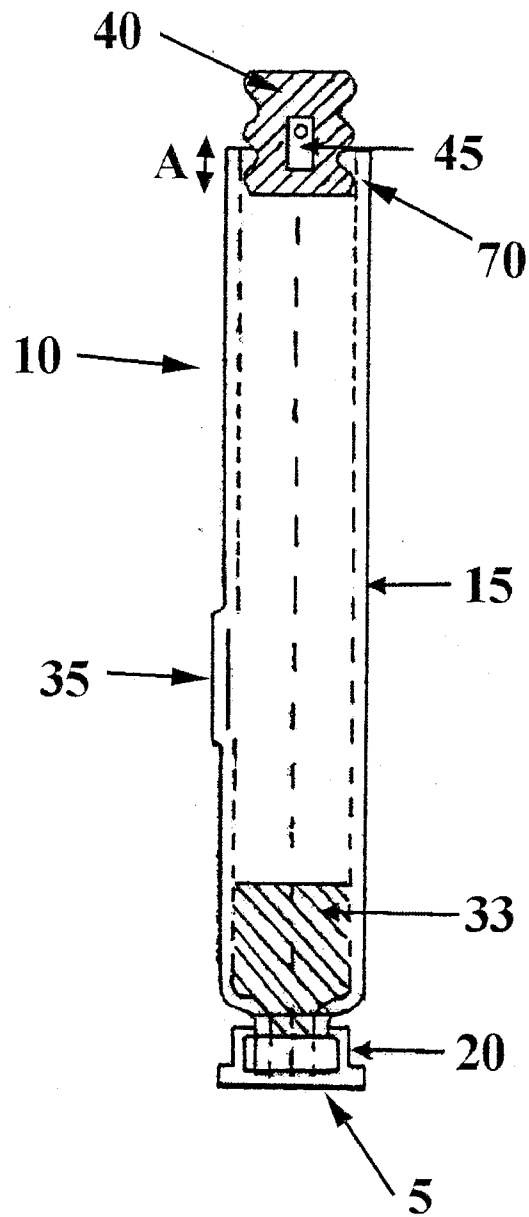


Fig. 3

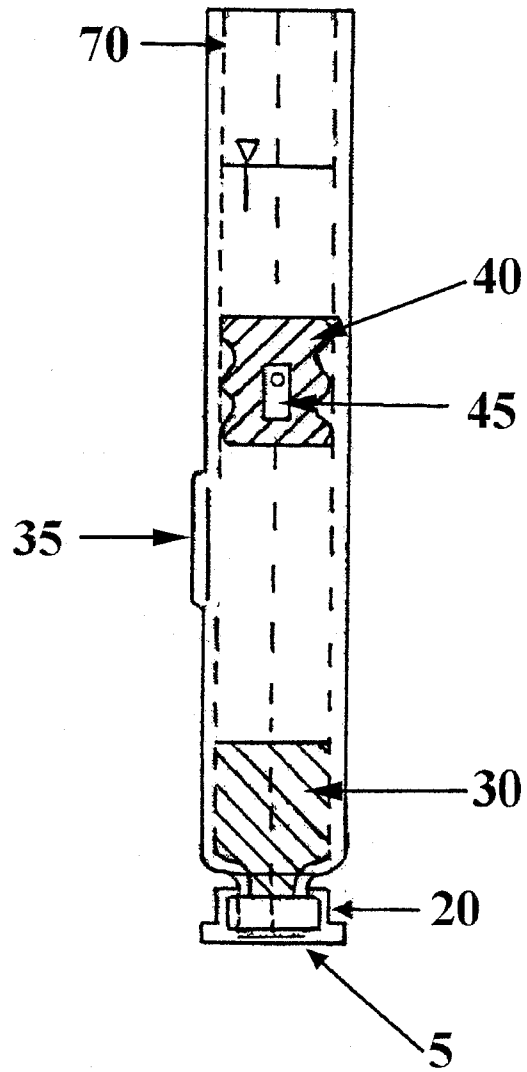


Fig. 4

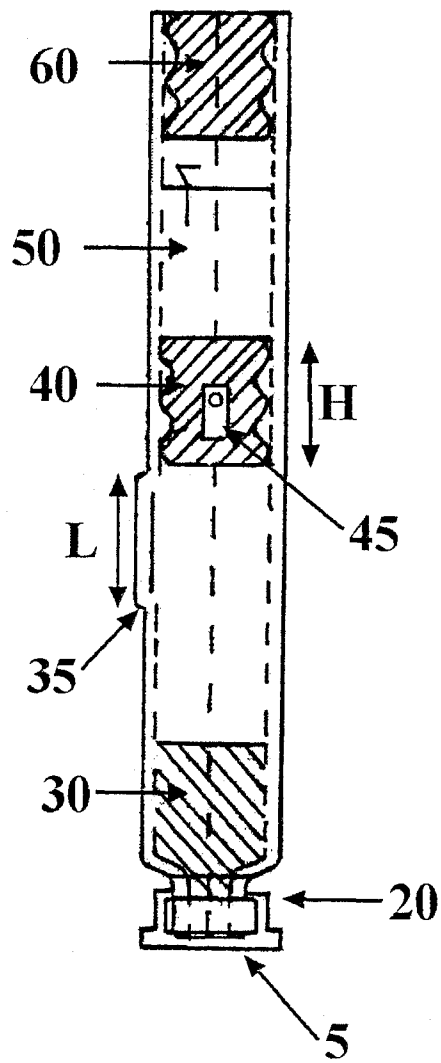


Fig. 5

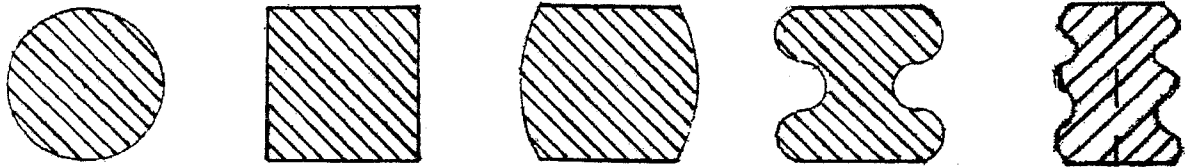


Fig. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M5/28 A61M5/315 A61M5/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 637 100 A (SUDO MORIHIRO [JP]) 10 June 1997 (1997-06-10)	1-4
Y	claims 5,7; figures	5,7-33
X	WO 95/32015 A (MEYER GABRIEL [CH]) 30 November 1995 (1995-11-30) abstract; figure 34	22
X	US 2002/198498 A1 (PORAT DAVID [US] ET AL) 26 December 2002 (2002-12-26)	1,4,7
Y	abstract; figures	5,7-33
X	EP 1 145 703 A (TORII PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 17 October 2001 (2001-10-17) abstract; figure 10	1
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">30 November 2006</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">06/12/2006</p>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Ehrsam, Fernand</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065240

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/91836 A (ABBOTT LAB [US]) 6 December 2001 (2001-12-06) abstract; figures 2,3 -----	1,22
X	DE 14 91 781 A1 (MOYLAN PATRICK DONOUGH) 2 October 1969 (1969-10-02) abstract; figure 4 -----	1-6
A	FR 1 167 766 A (PIERRE SIMON ET DANIEL LAMENDIN) 28 November 1958 (1958-11-28) abstract; figures 1,2 -----	1,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/065240

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5637100	A	10-06-1997	NONE	
<hr/>				
WO 9532015	A	30-11-1995	AU 6643994 A	18-12-1995
			CZ 9600319 A3	15-05-1996
			FI 960320 A	11-03-1996
			NO 960286 A	24-01-1996
			SK 22896 A3	01-10-1996
<hr/>				
US 2002198498	A1	26-12-2002	NONE	
<hr/>				
EP 1145703	A	17-10-2001	AU 1800000 A	31-07-2000
			WO 0038615 A1	06-07-2000
<hr/>				
WO 0191836	A	06-12-2001	AT 304380 T	15-09-2005
			AU 6490701 A	11-12-2001
			CA 2410468 A1	06-12-2001
			DE 60113410 D1	20-10-2005
			DE 60113410 T2	06-07-2006
			EP 1289583 A2	12-03-2003
			ES 2248338 T3	16-03-2006
			JP 2003535624 T	02-12-2003
			US 6440101 B1	27-08-2002
<hr/>				
DE 1491781	A1	02-10-1969	FR 1485182 A	16-06-1967
<hr/>				
FR 1167766	A	28-11-1958	NONE	
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065240

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61M5/28 A61M5/315 A61M5/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61M

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 637 100 A (SUDO MORIHIRO [JP]) 10. Juni 1997 (1997-06-10)	1-4
Y	Ansprüche 5,7; Abbildungen	5,7-33
X	WO 95/32015 A (MEYER GABRIEL [CH]) 30. November 1995 (1995-11-30)	22
X	US 2002/198498 A1 (PORAT DAVID [US] ET AL) 26. Dezember 2002 (2002-12-26)	1,4,7
Y	Zusammenfassung; Abbildungen	5,7-33
X	EP 1 145 703 A (TORII PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 17. Oktober 2001 (2001-10-17)	1
	Zusammenfassung; Abbildung 10	
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
30. November 2006	06/12/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Ehksam, Fernand

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065240

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/91836 A (ABBOTT LAB [US]) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Zusammenfassung; Abbildungen 2,3 -----	1,22
X	DE 14 91 781 A1 (MOYLAN PATRICK DONOUGH) 2. Oktober 1969 (1969-10-02) Zusammenfassung; Abbildung 4 -----	1-6
A	FR 1 167 766 A (PIERRE SIMON ET DANIEL LAMENDIN) 28. November 1958 (1958-11-28) Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 -----	1,22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/065240

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5637100	A	10-06-1997	KEINE	
WO 9532015	A	30-11-1995	AU 6643994 A	18-12-1995
			CZ 9600319 A3	15-05-1996
			FI 960320 A	11-03-1996
			NO 960286 A	24-01-1996
			SK 22896 A3	01-10-1996
US 2002198498	A1	26-12-2002	KEINE	
EP 1145703	A	17-10-2001	AU 1800000 A	31-07-2000
			WO 0038615 A1	06-07-2000
WO 0191836	A	06-12-2001	AT 304380 T	15-09-2005
			AU 6490701 A	11-12-2001
			CA 2410468 A1	06-12-2001
			DE 60113410 D1	20-10-2005
			DE 60113410 T2	06-07-2006
			EP 1289583 A2	12-03-2003
			ES 2248338 T3	16-03-2006
			JP 2003535624 T	02-12-2003
			US 6440101 B1	27-08-2002
DE 1491781	A1	02-10-1969	FR 1485182 A	16-06-1967
FR 1167766	A	28-11-1958	KEINE	