



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|------------------|---|
| <p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61J 1/00</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: WO 90/07319 (43) Date de publication internationale: 12 juillet 1990 (12.07.90)</p> |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH89/00225 (22) Date de dépôt international: 27 décembre 1989 (27.12.89) (30) Données relatives à la priorité: 4805/88-2 27 décembre 1988 (27.12.88) CH 3920/89-4 30 octobre 1989 (30.10.89) CH (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): MEDI-CORP HOLDING S.A. [LU/LU]; 11, boulevard du Prince-Henri, L-2014 Luxembourg (LU). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): MEYER, Gabriel [CH/CH]; 10A, chemin des Princes, CH-1222 Vesenz (CH). (74) Mandataire: NITHARDT, Roland; Cabinet Roland Nithardt, 15, rue Edouard-Verdan, CH-1400 Yverdon-les-Bains (CH).</p> | | <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> |
| <p>(54) Title: STORAGE AND TRANSFER BOTTLE DESIGNED FOR STORING TWO COMPONENTS OF A MEDICAL SUBSTANCE</p> | | |
| <p>(54) Titre: FLACON DE STOCKAGE ET DE TRANSFERT CONÇU POUR STOCKER DEUX COMPOSANTS D'UNE SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE</p> | | |
| <p>(57) Abstract The bottle (10) includes a narrowed neck (12) closed by a sealing body (29) provided with a radial channel (31) mounted on a capsule (32) sitting on said neck (12). Said capsule (32) includes a connecting piece (34) protected by a cap (39). The bottle (10) is of the type with two compartments separated by an intermediate mobile stopper (18). The connecting piece (34) is conical and enables a Luer-lock type connection to be made with another bottle or with an apparatus for using the medicamental substance obtained after mixing the substances contained in the two compartments.</p> | | |
| <p>(57) Abrégé Le flacon (10) comporte un col rétréci (12) qui est fermé par un organe d'obturation (29) pourvu d'un canal radial (31) monté sur une capsule (32) engagée sur ce col (12). Cette capsule (32) comporte un embout de raccordement (34) protégé par un capuchon (39). Le flacon (10) est du type à deux compartiments séparés par un bouchon intermédiaire mobile (18). L'embout de raccordement (34) est conique et permet une connexion du type Luer avec un autre flacon ou un appareil d'utilisation de la substance médicamenteuse obtenue après mélange des substances contenues dans les deux compartiments.</p> | | |
| | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | |
|----|-----------------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Autriche | ES | Espagne | MG | Madagascar |
| AU | Australie | FI | Finlande | ML | Mali |
| BB | Barbade | FR | France | MR | Mauritanie |
| BE | Belgique | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GB | Royaume-Uni | NL | Pays-Bas |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | NO | Norvège |
| BJ | Bénin | IT | Italie | RO | Roumanie |
| BR | Bразил | JP | Japon | SD | Soudan |
| CA | Canada | KP | République populaire démocratique de Corée | SE | Suède |
| CF | République Centrafricaine | KR | République de Corée | SN | Sénégal |
| CG | Congo | LI | Liechtenstein | SU | Union soviétique |
| CH | Suisse | LK | Sri Lanka | TD | Tchad |
| CM | Cameroun | LU | Luxembourg | TG | Togo |
| DE | Allemagne, République fédérale d' | MC | Monaco | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark | | | | |

**FLACON DE STOCKAGE ET DE TRANSFERT CONCU POUR STOCKER
DEUX COMPOSANTS D'UNE SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE**

La présente invention concerne un flacon de stockage et de transfert à double compartiment, conçu pour stocker deux composants d'une substance médicamenteuse, à savoir une substance solide et un solvant, et pour transférer cette substance directement ou après l'avoir mélangée à une autre substance, dans un dispositif d'utilisation, ce flacon comportant un col rétréci ouvert et un dispositif d'obturation engagé dans ce col.

Les substances médicamenteuses, qu'elles soient utilisables directement ou qu'elles constituent les composants d'un mélange, sont habituellement stockées dans des récipients qui peuvent être soit des ampoules en verre scellées à la flamme, soit des flacons obturés par un bouchon d'obturation.

Un flacon de ce type est par exemple décrit par le brevet américain No. 3,674,028 et comporte un corps pourvu d'un col rétréci et d'un étranglement central qui définit deux compartiments contenant respectivement un lyophilisat et un solvant destinés à être mélangés. Le col est obturé par un bouchon spécial permettant l'évacuation des vapeurs lors de la lyophilisation de la substance déposée dans le compartiment inférieur. Après la lyophilisation le bouchon est repoussé dans la zone centrale du corps comportant l'étranglement et sépare ainsi de manière étanche les deux compartiments. Un obturateur est mis en place à l'extrémité du col pour fermer le compartiment supérieur après remplissage de ce dernier. Cet obturateur comporte une zone centrale de moindre épaisseur, destinée à être percée par une aiguille en vue du prélèvement du mélange à injecter à un patient.

Ces flacons ainsi que les ampoules qui contiennent une substance médicamenteuse liquide destinée à être injectée posent un problème important lors du transfert de leur contenu dans un dispositif d'utilisation qui est habituellement une seringue. En effet, le soignant doit, dans tous les cas, utiliser une aiguille pour transférer le liquide de l'ampoule. Or l'aiguille utilisée pour effectuer ce transfert est contaminée sur ses parois extérieures par la solution médicamenteuse. Cette contamination externe de l'aiguille est responsable de douleurs, d'hématomes ou d'autres lésions des tissus qui ne doivent en principe pas être en contact avec la substance médicamenteuse. En outre, le transfert ne permet pas d'éviter une contamination bactérienne et particulaire. En raison des règles d'hygiène, on impose une non-réutilisation de l'aiguille de transfert et son remplacement par une aiguille neuve stérile, et cela pour chaque opération de transfert.

Cependant, rien ne garantit que le soignant respecte cette règle. Il existe de ce fait un véritable danger pour le patient, en particulier lorsque l'aiguille de transfert est également utilisée pour procéder à l'injection. La mise en contact des tissus avec la substance médicamenteuse et les contaminants, bactéries, et particules transportés par l'aiguille est alors inévitable.

Le problème est sensiblement identique lorsque la substance est contenue dans un flacon, mais dans ce cas s'ajoutent les inconvénients connus de la perforation de bouchons.

Parmi les systèmes qui sont actuellement commercialisés couramment, figure un dispositif appelé "Transfer set" qui comporte une double aiguille ou un double trocart, et

qui est utilisé pour connecter directement un flacon obturé par un bouchon en élastomère avec une poche ou une bouteille à perfusion. Le flacon peut contenir une substance médicamenteuse liquide ou sèche. Le dispositif de transfert est toutefois fourni indépendamment du flacon auquel on est censé le raccorder, et présenté dans un emballage stérile. De ce fait, rien n'empêche sa réutilisation sur un autre flacon après une première utilisation, même si les règles d'hygiène hospitalière proscrivent un tel réemploi.

Le coût relativement élevé de ce système accentue la tendance à une réutilisation.

Le seul moyen d'empêcher à la fois les erreurs de manipulation lors de la mise en place d'un dispositif de transfert et sa réutilisation, est de prévoir un flacon équipé d'un dispositif de transfert inamovible.

Pour qu'un système de transfert réponde à toutes les exigences en matière de sécurité il est indispensable qu'il soit inviolable, inactivable pendant le stockage, solidaire du flacon, résistant à une contrainte radiale, stérile et garantissant la stérilité de l'espace intérieur du flacon et de tous les canaux, cavités intérieures et orifices permettant de faire communiquer cet espace avec un autre espace délimité par un autre récipient pouvant contenir un autre composant destiné à être mélangé à la substance contenue dans le flacon.

La présente invention se propose de pallier les inconvénients ci-dessus en réalisant un flacon de stockage pouvant être connecté à toutes sortes de récipients ou conteneurs du marché, sans augmentation notable du coût de fabrication et sans complications techniques.

Dans ce but, le flacon selon l'invention est caractérisé en ce que le dispositif d'obturation est conçu pour être déplacé entre une première position, dite de stockage, dans laquelle il constitue un obturateur étanche, et une seconde position, dite d'utilisation, dans laquelle il constitue une vanne ouverte pour permettre l'évacuation de ladite substance médicamenteuse, et en ce que ce dispositif est solidaire d'un dispositif de raccordement du flacon avec un récipient contenant un autre composant de la substance médicamenteuse et/ou avec le dispositif d'utilisation.

Selon une forme de réalisation préférée, le dispositif d'obturation peut comporter un organe d'obturation souple en élastomère comportant une cavité centrale et un canal radial débouchant dans la cavité centrale, et il est monté sur une capsule ajustée sur le col du flacon et mobile axialement entre ladite position de stockage et ladite position d'utilisation.

De préférence, la capsule est pourvue d'un embout de raccordement conique et d'un élément raidisseur engagé à l'intérieur d'une cavité de l'organe d'obturation.

L'embout de raccordement peut être un embout du type "Luer" ou un embout du type "Luer Lock".

Selon les variantes, l'embout de raccordement est un embout conique mâle ou un embout conique femelle.

Selon une forme de réalisation avantageuse, les deux compartiments sont séparés par un bouchon intermédiaire mobile entre une position de stockage dans laquelle il constitue une cloison étanche entre les deux compartiments et une position de préparation à

l'utilisation dans laquelle les deux compartiments sont reliés entre eux pour permettre au solvant de dissoudre le composant solide.

De préférence, la position de préparation à l'utilisation du bouchon intermédiaire mobile est une position transitoire se situant entre la position de stockage et la position d'utilisation du dispositif d'obturation.

Selon une forme de réalisation particulièrement avantageuse, le flacon comporte au moins un filtre monté dans le dispositif de raccordement ou le dispositif d'obturation, dans une zone de passage obligatoire de la substance médicamenteuse ou du mélange de cette substance avec une autre substance, avant son utilisation. De préférence ce filtre est un filtre à membrane.

Le dispositif d'obturation peut être lié au flacon par une étiquette d'inviolabilité, lorsque ledit dispositif se trouve dans sa première position dite de stockage.

Le dispositif de raccordement peut avantageusement comporter une aiguille, agencée pour perforer un bouchon d'obturation d'un récipient vide ou prérempli.

Selon une autre forme de réalisation préférée, l'organe d'obturation se compose d'au moins deux parties, une tête et un joint annulaire. De préférence, la tête et le joint de cet organe d'obturation sont réalisés en des matériaux différents.

L'invention sera mieux comprise en référence à la description d'exemples de réalisation et du dessin annexé dans lequel :

les figures 1 à 5 illustrent les phases de remplissage d'un flacon à deux compartiments selon l'invention,

la figure 6 représente la phase de mise en place de l'organe d'obturation,

la figure 7 représente la phase de mise en place d'une forme de réalisation du dispositif d'obturation complet et du dispositif de transfert,

la figure 8 représente la phase de mise en place d'une étiquette d'inviolabilité,

les figures 9 et 10 représentent une autre forme de réalisation du dispositif d'obturation,

la figure 11 illustre un dispositif de transfert prévu pour être accouplé à une seringue traditionnelle,

la figure 12 représente l'accouplement du flacon à une poche souple pourvue d'un embout obturé par un bouchon à percer,

la figure 13 représente la connexion du dispositif de transfert avec un robinet à trois voies,

la figure 14 représente le flacon de l'invention connecté à un flacon souple à un seul compartiment,

la figure 15 représente un dispositif de transfert constitué d'un embout prévu pour être mis en bouche par le patient,

la figure 16 représente le flacon de l'invention raccordé à une micropompe,

la figure 17 illustre un embout de raccordement conique du type dit Luer-Lock,

la figure 18 illustre un dispositif de raccordement du type infusions,

la figure 19 correspond à une utilisation particulière du flacon selon l'invention, en combinaison avec un dispositif de nébulisation sans gaz propulseur pour inhalations, et

la figure 20 représente une vue en perspective d'une forme de réalisation particulière du bouchon intermédiaire mobile séparant les deux compartiments du flacon.

En référence à la figure 1, un flacon 10 pourvu d'un fond fermé 11 et d'un col 12, ouvert, de section rétrécie par rapport à celle du corps du flacon, présente un rétrécissement central 13 qui sépare un premier compartiment inférieur 14 d'un deuxième compartiment supérieur 15. Dans une première phase, illustrée par cette figure, on remplit partiellement le compartiment inférieur 14 au moyen d'une solution aqueuse 16 qui est introduite à travers une tubulure de remplissage 17.

La phase de lyophilisation est représentée par la figure 2. Cette opération se fait à l'intérieur d'un appareil comportant essentiellement une enceinte reliée à une pompe à vide et des moyens de cryogénéation. Avant de pénétrer dans cette enceinte, le flacon 10 est équipé d'un bouchon 18, appelé par la suite bouchon intermédiaire mobile, qui comporte à son extrémité inférieure un embout 19 pourvu d'au moins une ouverture latérale 20 permettant à la vapeur d'eau 21 de s'échapper hors du flacon.

On notera que cette opération est faite dans des conditions stériles étant donné que le flacon est stérile au moment de son remplissage, le bouchon intermédiaire mobile est stérile au moment de sa mise en place sur le col du flacon et l'enceinte de lyophilisation est une enceinte stérile.

La phase suivante, représentée par la figure 3 consiste à enfoncer le bouchon intermédiaire mobile 18 à l'intérieur du col 12 pour assurer une obturation étanche du flacon. Pour amener le bouchon intermédiaire mobile 18 de sa position de lyophilisation représentée par la figure 2 dans une position de fermeture étanche du flacon, on enfonce ce bouchon comme le montrent les flèches A au moyen d'un poussoir 22. Dans la pratique, ce poussoir est constitué par le plafond de l'enceinte de lyophilisation qui s'abaisse. Selon d'autres formes de réalisation, le plafond de l'enceinte de lyophilisation est fixe et c'est le plancher supportant les flacons qui se déplace vers le haut pour provoquer la pénétration du bouchon intermédiaire mobile à l'intérieur du col. Cette façon de procéder permet la fermeture aseptique et étanche du flacon sous atmosphère contrôlée.

La position du bouchon intermédiaire mobile telle que représentée par la figure 3 est transitoire. En effet, ce bouchon est destiné à séparer d'une manière étanche le compartiment inférieur 14 du compartiment supérieur 15. La phase qui consiste à amener ce bouchon dans sa position de stockage est représentée par la figure 4. Le bouchon intermédiaire mobile 18 est poussé à travers le col, puis à travers le compartiment supérieur 15 dans l'étranglement 13 par un poussoir 23 monté à l'extrémité d'une tige 24 mobile axialement. Ce bouchon 18 est enfoncé de telle manière que l'embout 19 comportant au

moins une ouverture latérale 20 soit entièrement situé à l'intérieur du compartiment inférieur 14 et que la partie supérieure assure une étanchéité parfaite entre les deux compartiments.

Au cours de la phase représentée par cette même figure 4, on assure le dégazage du compartiment supérieur 15 en injectant, comme le montrent les flèches B, un gaz 25 à travers la tige 24 du poussoir 23, cette tige étant pourvue d'au moins une ouverture radiale 26 permettant au gaz d'envahir le compartiment supérieur 15. Ce gaz est un gaz neutre n'ayant aucune réaction avec le solvant destiné à être introduit par la suite dans le compartiment supérieur.

La figure 5 représente la phase de remplissage du compartiment supérieur 15 au moyen d'un solvant 27 qui est déversé à travers une tubulure d'amenée 28 engagée dans le col 12 du flacon.

Comme le montre la figure 6, après cette phase de remplissage du compartiment supérieur, le flacon est équipé d'un organe d'obturation souple 29 qui est engagé à l'intérieur du col 12 et qui comporte une cavité intérieure 30 et au moins un conduit radial 31 dont le rôle sera défini par la suite.

La figure 7 illustre la mise en place complète du dispositif d'obturation qui se compose de l'organe d'obturation 29 et d'une capsule 32 pourvue d'un élément raidisseur 33, de forme sensiblement cylindrique, qui s'engage à l'intérieur de la cavité 30 de l'organe d'obturation 29 et d'un embout de raccordement 34 destiné à assurer la connexion avec un dispositif d'utilisation (non représenté). Cet embout de raccordement 34 est

conique et, dans l'exemple représenté par la figure, est un embout du type Luer femelle.

La capsule 32 comporte par ailleurs une collerette 35 périphérique qui est engagée par-dessus le rebord 36 du col 12 du flacon 10 et qui porte des protubérances intérieures 37 et 38 ayant pour objet de coopérer avec le rebord 36 pour définir, d'une part la position de stockage et d'autre part la position d'utilisation définies précédemment.

Un capuchon de protection 39 ayant une forme sensiblement cylindrique, est monté par-dessus la capsule. On notera que le diamètre du capuchon 39 est sensiblement égal au diamètre du flacon 10 et que l'extrémité libre des parois latérales du capuchon 39 est en appui sur la paroi extérieure du flacon 10 à la base du col 12. Cet appui constitue une sécurité permettant d'éviter une activation accidentelle du dispositif d'obturation et du dispositif de transfert.

La figure 8 illustre la phase ultime de mise en place d'une étiquette d'inviolabilité 41 qui s'étend au-dessus de la zone d'appui du bord libre du capuchon 39 sur la paroi extérieur du flacon 10.

Pour utiliser le flacon représenté dans sa position de stockage par la figure 8, on enlève tout d'abord le capuchon 39 en déchirant l'étiquette d'inviolabilité 41. On enfonce ensuite l'organe d'obturation 29 à l'intérieur du col 12. Au cours de cette pénétration, le canal radial 31 reste obturé étant donné que son orifice reste en appui contre la paroi intérieure du col 12. Cette pénétration a par ailleurs pour effet d'engendrer une pression qui se transmet, par l'intermédiaire du liquide contenu dans le compartiment supérieur 15, au bouchon

intermédiaire mobile 18 qui est repoussé à l'intérieur du compartiment inférieur 14. Ce bouchon tombe dans ce compartiment ce qui permet d'assurer la communication entre les deux compartiments et provoque l'écoulement du liquide dans le compartiment inférieur. Le solvant dissout le lyophilisat et forme une substance médicamenteuse liquide prête à l'emploi. Pour activer le dispositif de transfert préalablement raccordé soit à un autre récipient, soit à un dispositif d'utilisation quelconque connu en soi, équipé d'un embout conique, par exemple du type Luer, complémentaire à l'embout conique 34, on enfonce la capsule vers l'intérieur du flacon jusqu'au moment où la protubérance 38 dépasse le rebord 36 du col 12. Dans cette position, l'organe d'obturation 29 est suffisamment enfoncé vers l'intérieur du flacon pour que le conduit radial débouche dans le compartiment supérieur. La communication avec le dispositif d'utilisation est assurée à travers le dispositif de transfert.

Les figures 9 et 10 représentent un flacon 10 identique à celui des figures précédentes et dont le col est obturé par un organe d'obturation 50. Cet organe d'obturation comporte une partie inférieure 51 dont le diamètre extérieur est légèrement supérieur au diamètre intérieur du col, de manière à assurer une fermeture du flacon, et une partie supérieure 52 dont le diamètre est plus étroit. Une cavité intérieure 53 est ménagée dans cet organe d'obturation et est fermée à son extrémité supérieure par une paroi 54 de relativement faible épaisseur. La partie supérieure 52 de l'organe d'obturation 50 est engagée dans une ouverture centrale d'une capsule 55 dont le rebord extérieur est monté sur le col du flacon.

Comme le montre la figure 10, un capuchon de protection 56 est de préférence disposé par-dessus la capsule 55 et l'organe d'obturation 50. Une étiquette d'inviolabilité 57 est fixée de manière à recouvrir la ligne de jonction du capuchon et du flacon.

Pour activer le flacon et repousser le bouchon intermédiaire mobile 18 dans le compartiment inférieur, il suffit, dans l'exemple illustré par la figure 9, de pousser la capsule sur le col et, dans l'exemple de la figure 10 d'effectuer cette manipulation après avoir préalablement enlevé le capuchon et l'étiquette.

Le flacon de la figure 11 est original par la construction de la capsule 60 qui coiffe le col 12 du flacon 10. Cette capsule 60 est pourvue d'un dispositif de raccordement constitué d'un embout de raccordement 61 qui définit une cavité intérieure 62 aux parois coniques. Cette cavité intérieure est dimensionnée pour pouvoir recevoir un embout porte-aiguille 63 d'une seringue 64 classique. L'activation du flacon s'effectue d'une manière identique à celle qui a été décrite en référence aux figures 7 et 8. La solution contenue à l'intérieur du flacon, après mélange du lyophilisat et du solvant, peut être transférée à l'intérieur de la seringue 64 par simple aspiration au moyen du piston 65 de cette seringue.

Le flacon de la figure 12 comporte une capsule 70 qui se prolonge par un élément tubulaire 71 permettant de protéger une aiguille 72 solidaire d'un élément porte-aiguille 73 monté sur un embout conique 74 solidaire de la capsule 70. L'aiguille 72 est destinée à perforer un bouchon d'obturation 75 qui assure la fermeture étanche d'une poche souple 76 pouvant contenir une solution médicamenteuse, un liquide physiologique ou de l'eau

distillée etc., à laquelle le soignant doit mélanger la solution obtenue après activation du flacon 10. Le transfert peut s'effectuer alternativement dans les deux sens, c'est-à-dire de la poche vers le flacon et du flacon vers la poche jusqu'à ce que la quantité totale du liquide contenu dans le flacon soit transféré dans la poche.

L'organe d'obturation 76 peut, d'une manière classique, comporter un canal radial pour l'écoulement du liquide. Toutefois, dans la réalisation représentée, il se compose de deux parties, une tête 77 réalisée en un matériau compatible avec les substances contenues dans le flacon, et un joint 78 qui peut être fait en un matériau élastomère quelconque puisqu'il n'est pas constamment en contact avec le solvant contenu dans la chambre supérieure du flacon 10.

La figure 13 illustre une forme d'utilisation du flacon 10 dans laquelle on assure une connexion de ce flacon avec une vanne 80 à trois voies. Cette connexion s'effectue au moyen d'un dispositif de raccordement 81 du type Luer-Lock, c'est-à-dire au moyen d'un raccordement conique à verrouillage. Ce raccordement s'effectue sur un embout de raccordement 82 qui est solidaire de la capsule 83 montée sur le col 12 du flacon.

Dans l'exemple de réalisation de la figure 14, la vanne à trois voies a été remplacée par un flacon souple 90. On notera que les moyens de raccordement de ce flacon à l'embout de la capsule sont identiques à ceux décrits en référence à la figure 13 et portent par conséquent les mêmes numéros de référence.

Dans l'exemple illustré par la figure 15, la capsule 100 est prolongée par un élément tubulaire 101 qui est

destiné à une absorption par voie buccale de la solution contenue à l'intérieur du flacon 10.

La figure 16 illustre une connexion du flacon 10 à une pompe 110, par exemple à une micropompe péristaltique, par l'intermédiaire d'un conduit souple 111 qui est connecté au moyen d'un organe de raccordement 112 du type Luer-Lock à un embout 113 prolongeant la capsule 114 montée sur le col 12 du flacon 10.

La figure 17 illustre un dispositif de transfert qui est constitué par un embout 120 prolongeant la capsule 121, cet embout étant coiffé par un élément d'obturation 122 basé sur le principe du Luer-Lock. Un capuchon 123 coiffe cet ensemble et une étiquette d'inviolabilité 124 recouvre la zone de jonction entre l'extrémité libre du capuchon et le corps du flacon 10.

La figure 18 illustre un flacon 10 équipé d'une capsule 130 qui est prolongée par un élément tubulaire 131 destiné à protéger une aiguille 132 montée sur un porte-aiguille 133 qui est engagé sur l'embout conique 134 solidaire du fond de la capsule 130.

On notera que tous ces flacons peuvent être équipés d'un filtre qui est, dans ce cas, monté à l'intérieur de la capsule. Dans l'exemple de la figure 18, ce filtre 135 est soudé par ultrasons ou collé au fond de la capsule en travers du canal radial par lequel doit obligatoirement s'écouler la solution contenue dans le flacon.

On notera également que le col du flacon 10 est obturé par un organe d'obturation 136 réalisé en deux parties, la partie 137 qui constitue la tête de l'organe d'obturation et un joint 138 qui en constitue la base. L'avantage de cette construction réside dans le fait que

les deux parties peuvent être réalisées en des matériaux différents. La tête 137 peut être réalisée en un matériau compatible avec la substance médicamenteuse, alors que le joint 138, qui n'est en contact avec cette substance que pendant un laps de temps très court, peut être réalisé en un matériau qui ne supporterait pas le contact avec cette substance pendant une période de stockage qui peut être relativement longue.

La figure 19 illustre une utilisation particulière d'un flacon tel que décrit. Ce flacon 10 est logé à l'intérieur d'un boîtier 140 qui contient un dispositif de vaporisation ou de nébulisation qui comprend un générateur à ultrasons (non représenté) destiné à pulvériser sous forme de gouttelettes très fines la substance médicamenteuse initialement contenue dans le flacon. Cette substance est aspirée à travers un conduit 141 par une micropompe 142 puis refoulée vers un embout buccal 143. Tout d'abord, le flacon 10 doit être activé, c'est-à-dire que le bouchon intermédiaire mobile 18 doit être repoussé dans le compartiment le plus éloigné du col du flacon et l'organe d'obturation souple 29 doit être repoussé partiellement dans l'autre compartiment pour dégager le canal radial et permettre l'écoulement du liquide. Cette activation s'effectue à l'extérieur du boîtier et le flacon est monté à l'intérieur de ce boîtier après avoir été activé. Le flacon 10 est porté par un support 144 solidaire du boîtier et qui comporte une cavité cylindrique destinée à recevoir un bouchon 145 pourvu d'un conduit axial pour le passage d'une aiguille 146 permettant le passage de l'air à l'intérieur du flacon et garantissant le fonctionnement de la micropompe qui aspire le liquide du flacon, le volume prélevé étant remplacé par un volume équivalent d'air. Une membrane élastique 147 est disposée au-dessus du bouchon 145. Elle assure la fermeture étanche du circuit d'écoulement du

liquide, en dessous de la zone de raccordement au conduit 141. L'aiguille 146 est portée par un embout 148 qui est pourvu d'un filtre stérilisant 149. Le support 144 est monté sur une porte 150 pivotant autour d'un axe 151 et permettant de mettre en place un flacon après activation et après avoir évacué un flacon vide. La pulvérisation du liquide est commandée par un poussoir 152.

La figure 20 représente une vue en perspective d'une forme de réalisation particulière du bouchon intermédiaire mobile. Il se compose d'une partie supérieure 160 de forme cylindrique et d'une partie inférieure 161 ayant une section sensiblement elliptique, la plus grande dimension étant égale au diamètre de la partie cylindrique 160. Lors de la lyophilisation, le bouchon est mis en place sur le flacon de telle manière que la partie inférieure 161 soit partiellement engagée dans le col, ce qui permet l'évacuation des gaz et vapeurs contenus dans le flacon. Dès que la partie supérieure 160 est engagée dans le col, le flacon est étanche.

Le flacon décrit ci-dessus répond en tout point aux contraintes imposées en matière de conservation et d'utilisation de substances médicamenteuses. Il est inviolable. Il dispose d'un système de blocage qui le rend inactivable pendant le stockage. Il comporte un dispositif de transfert solidaire du flacon proprement dit qui est stable et ne craint pas une pression ou contrainte radiale. Il garantit la stérilité du contenu et de l'espace intérieur y compris les volumes du dispositif de transfert qui sont mis en communication avec l'espace intérieur au flacon au moment de l'utilisation.

En outre, au moment de l'utilisation, le verrouillage dû à l'étiquette d'inviolabilité et au système de sécurité au stockage est éliminé d'un seul geste. L'activation du flacon et de son dispositif de transfert s'effectue de manière simple, sans effort, et sans percement d'un bouchon d'obturation. L'activation est irréversible et aucun moyen n'autorise le retour dans la position de stockage. Cette activation peut se faire sans appareillage extérieur, à côté du patient. Le transfert s'effectue en vase clos, sans contact avec l'extérieur. L'accouplement du flacon et d'un autre récipient s'effectue au moyen d'organes standards dont les caractéristiques sont parfaitement connues.

REVENDEICATIONS

1. Flacon de stockage et de transfert à double compartiment, conçu pour stocker deux composants d'une substance médicamenteuse, à savoir une substance solide et un solvant, et pour transférer cette substance directement, ou après l'avoir mélangée, à une autre substance, dans un dispositif d'utilisation, ce flacon comportant un col rétréci ouvert et un dispositif d'obturation engagé dans ce col, caractérisé en ce que ce dispositif d'obturation est conçu pour être déplacé entre une première position, dite de stockage, dans laquelle il constitue un obturateur étanche et une seconde position, dite d'utilisation, dans laquelle il constitue une vanne ouverte pour permettre l'évacuation de ladite substance médicamenteuse, et en ce que ce dispositif est solidaire d'un dispositif de raccordement du flacon avec un récipient contenant un autre composant de la substance médicamenteuse et/ou avec le dispositif d'utilisation .

2. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif d'obturation comporte un organe d'obturation souple en élastomère comportant une cavité centrale et un canal radial débouchant dans la cavité centrale, et en ce qu'il est monté sur une capsule ajustée sur le col du flacon et mobile axialement entre ladite position de stockage et ladite position d'utilisation.

3. Flacon selon la revendication 2, caractérisé en ce que la capsule est pourvue d'un embout de raccordement conique et d'un élément raidisseur engagé à l'intérieur d'une cavité de l'organe d'obturation.

4. Flacon selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'embout de raccordement est un embout du type "Luer".

5. Flacon selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'embout de raccordement est un embout du type "Luer Lock".

6. Flacon selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'embout de raccordement est un embout conique mâle.

7. Flacon selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'embout de raccordement est un embout conique femelle.

8. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce que les deux compartiments sont séparés par un bouchon intermédiaire mobile entre une position de stockage dans laquelle il constitue une cloison étanche entre les deux compartiments et une position de préparation à l'utilisation, dans laquelle les deux compartiments sont reliés entre eux pour permettre au solvant de dissoudre le composant solide.

9. Flacon selon la revendication 8, caractérisé en ce que la position de préparation à l'utilisation du bouchon intermédiaire mobile est une position transitoire se situant entre la position de stockage et la position d'utilisation du dispositif d'obturation.

10. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un filtre monté dans le dispositif de raccordement ou le dispositif d'obturation, dans une zone de passage obligatoire de la substance médicamenteuse ou du mélange de cette substance avec une autre substance, avant son utilisation.

11. Flacon selon la revendication 10, caractérisé en ce que le filtre est un filtre à membrane.

12. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif d'obturation est lié au flacon par une étiquette d'inviolabilité, lorsque ledit dispositif se trouve dans sa première position dite de stockage.

13. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif de raccordement comporte une aiguille, agencée pour perforer un bouchon d'obturation d'un récipient vide ou prérempli.

14. Flacon selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'organe d'obturation se compose d'au moins deux parties, une tête et un joint annulaire.

15. Flacon selon la revendication 14, caractérisé en ce que la tête et le joint de l'organe d'obturation sont réalisés en des matériaux différents.

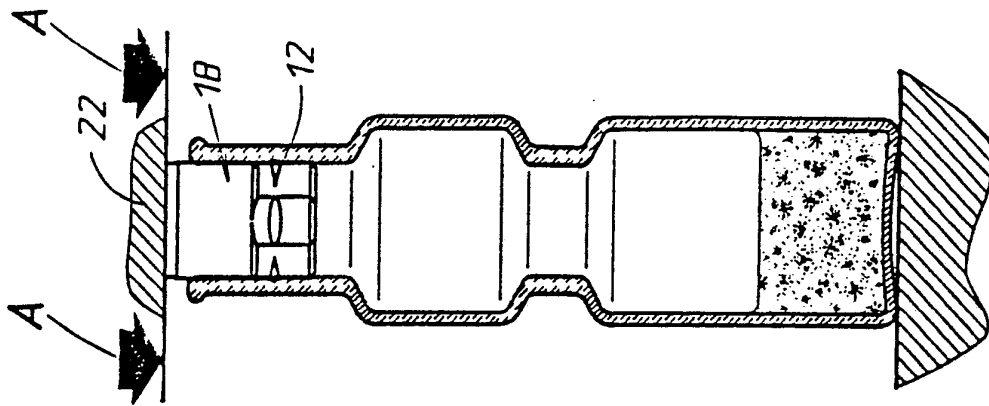


FIG. 3

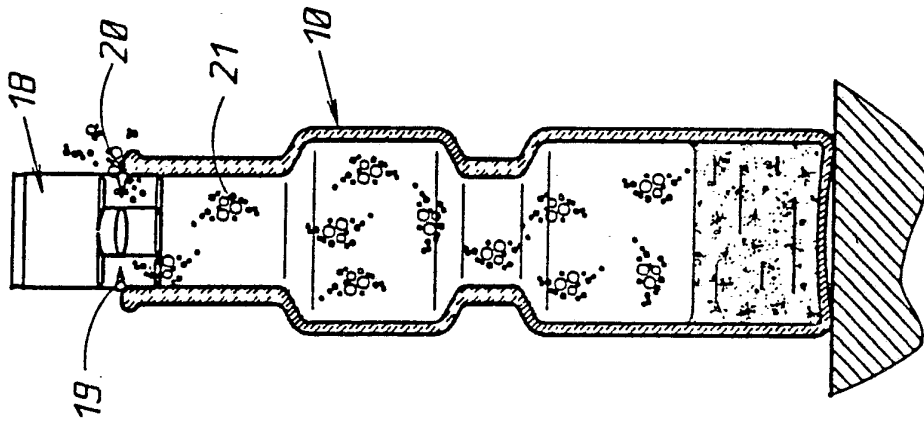


FIG. 2

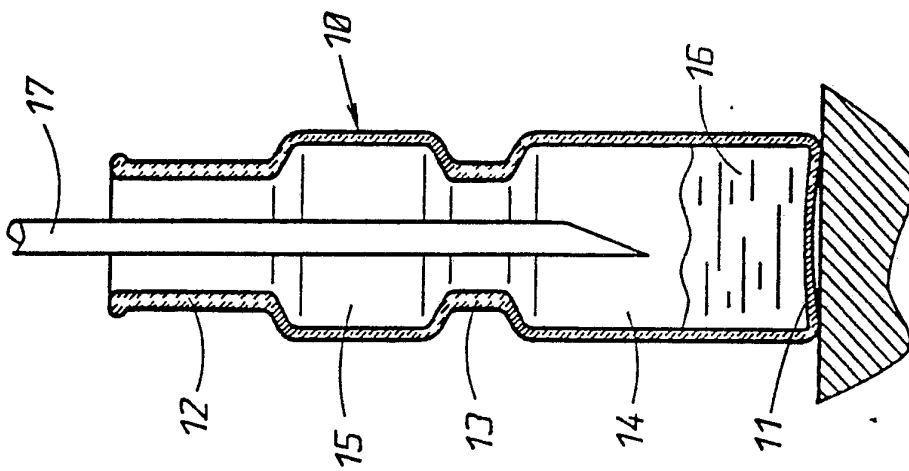


FIG. 1

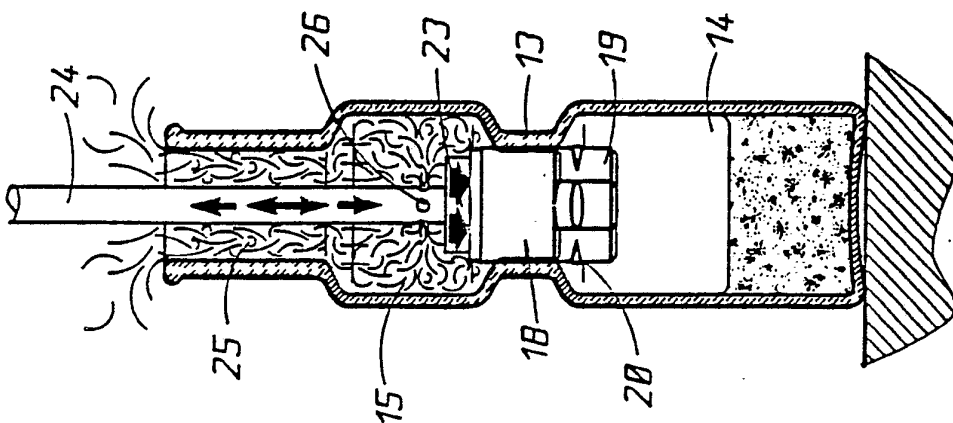


FIG. 4

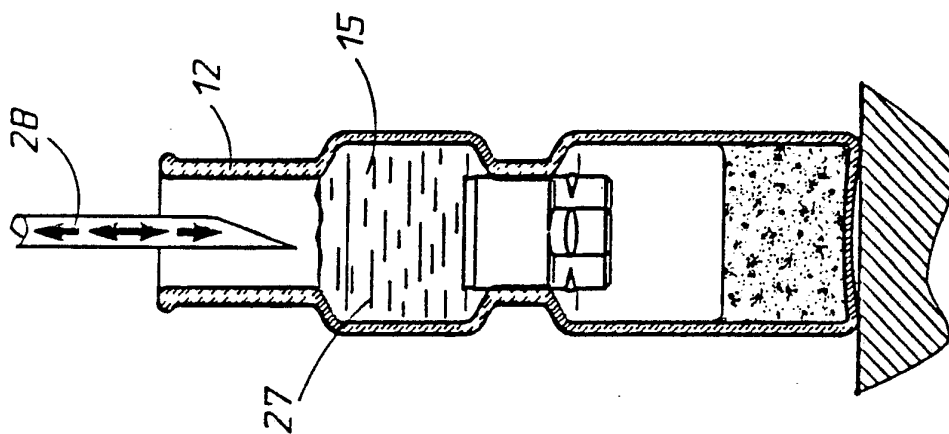


FIG. 5

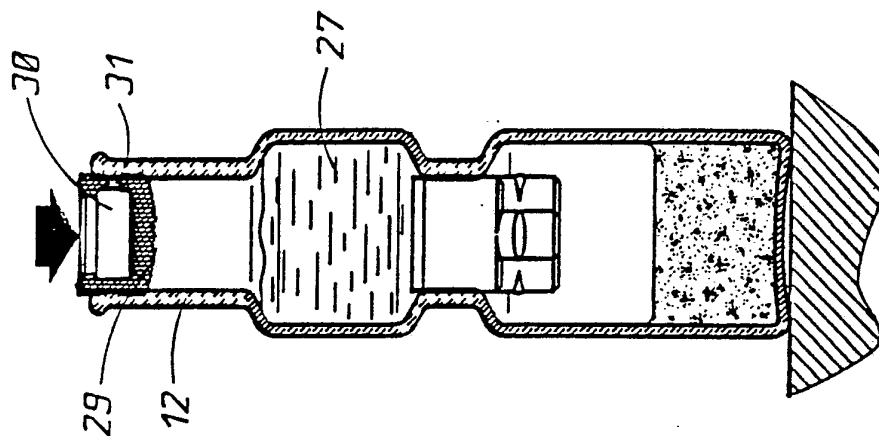


FIG. 6

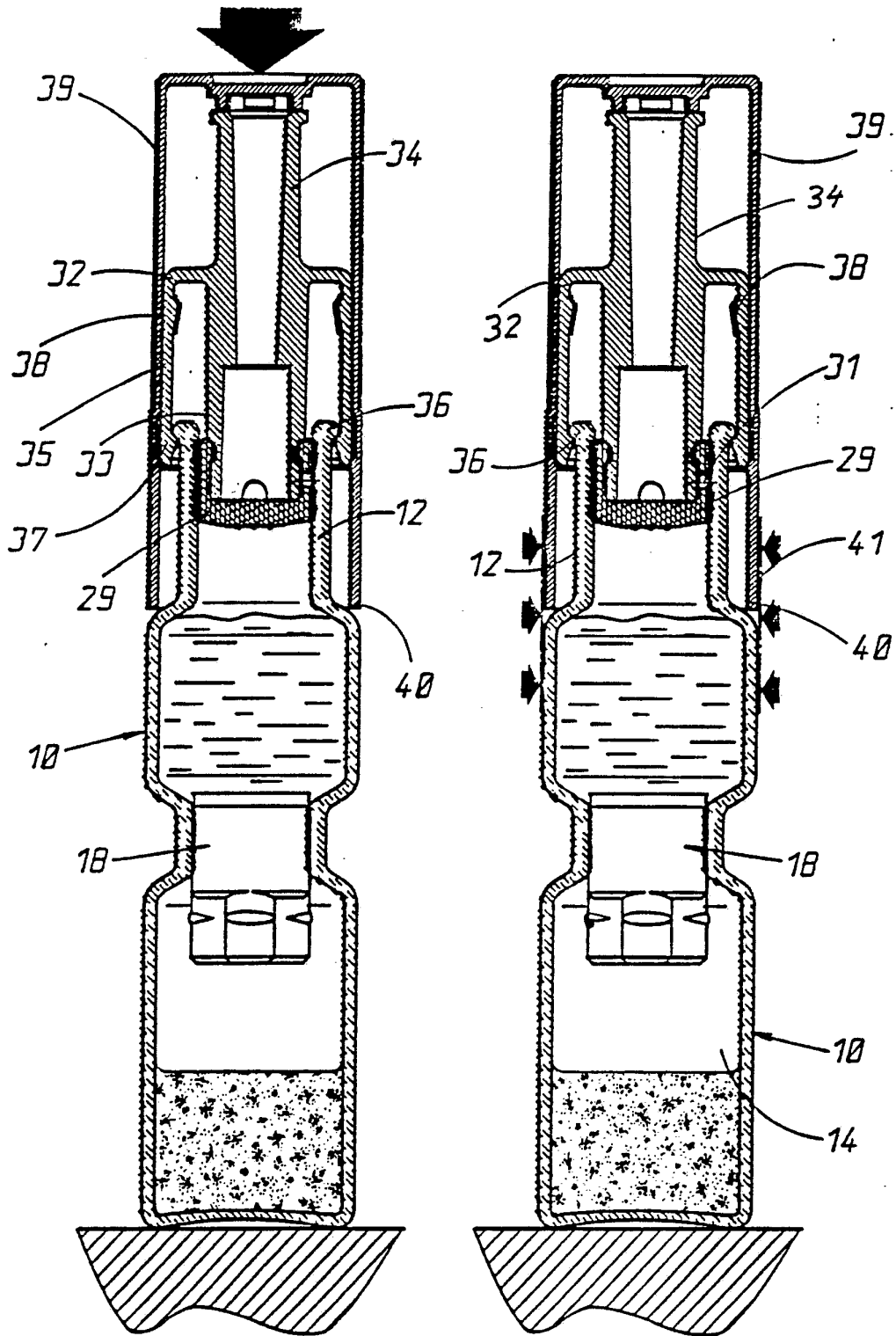


FIG. 7

FIG. 8

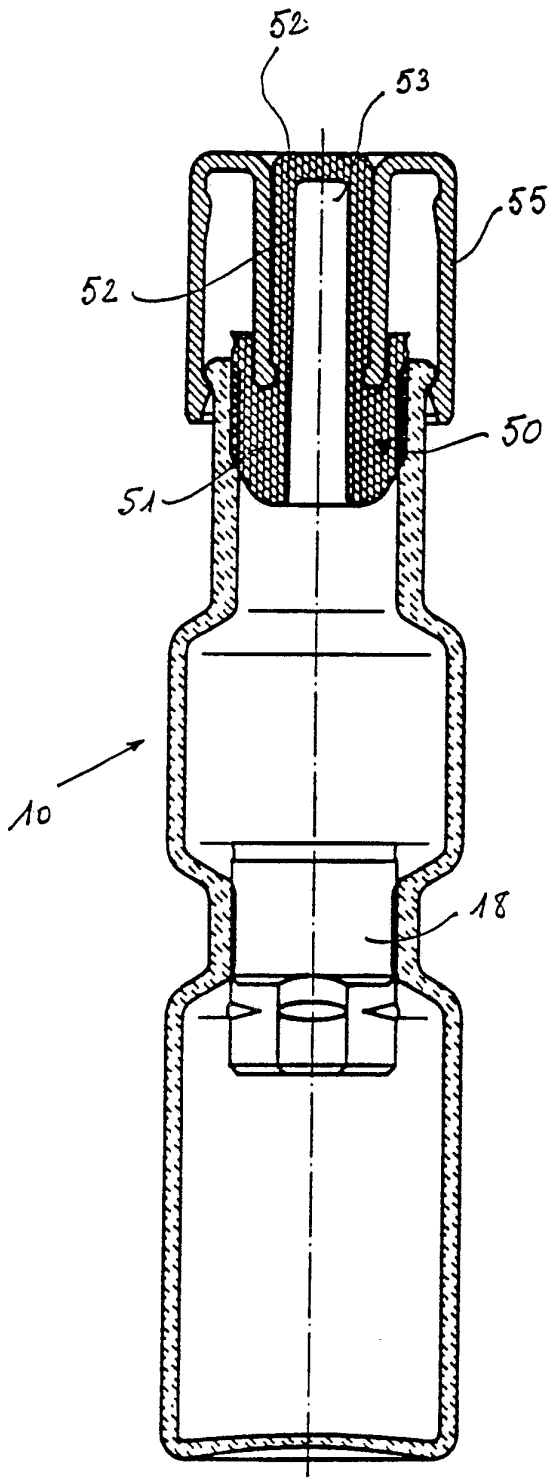


Fig. 9

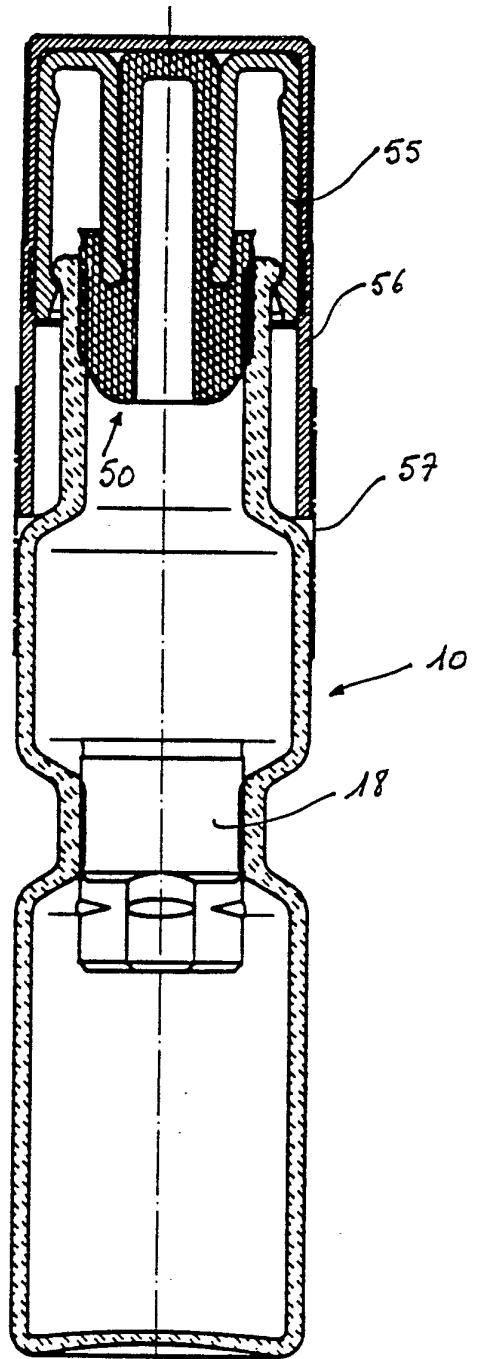


Fig. 10

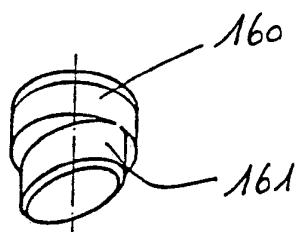


Fig. 20

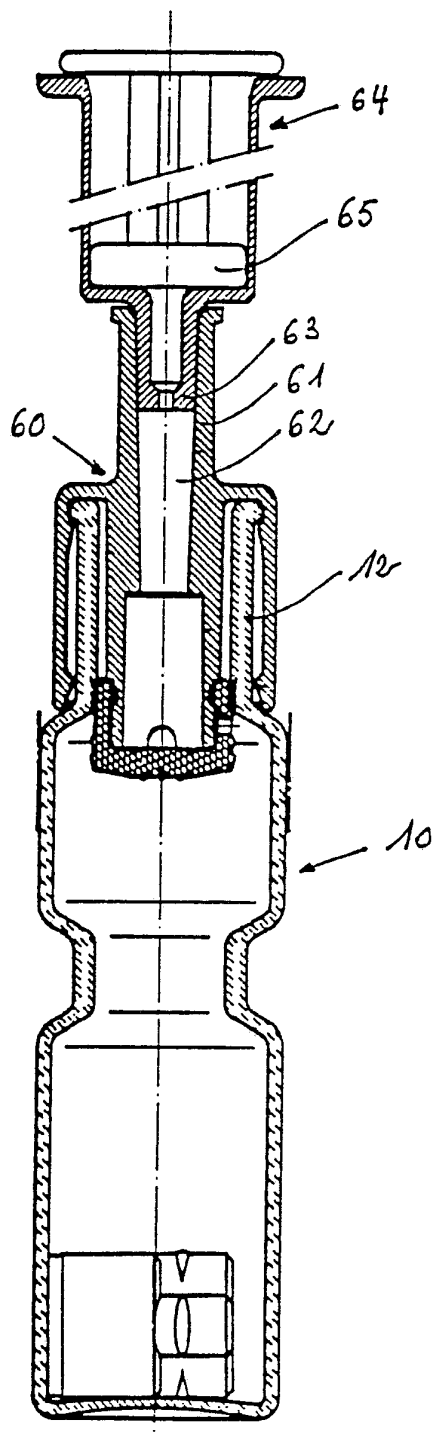


Fig. 11

Ε/10

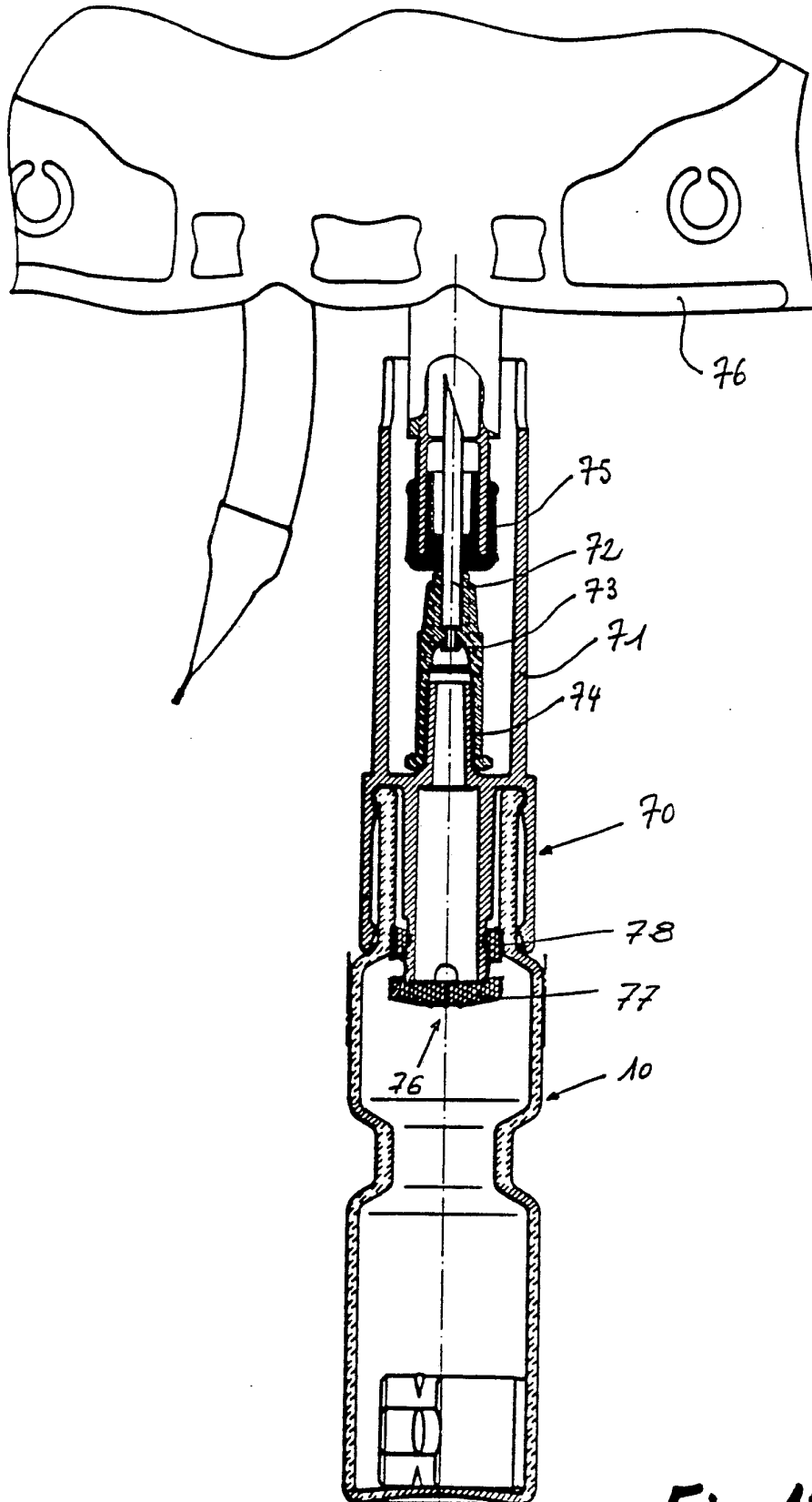


Fig. 12

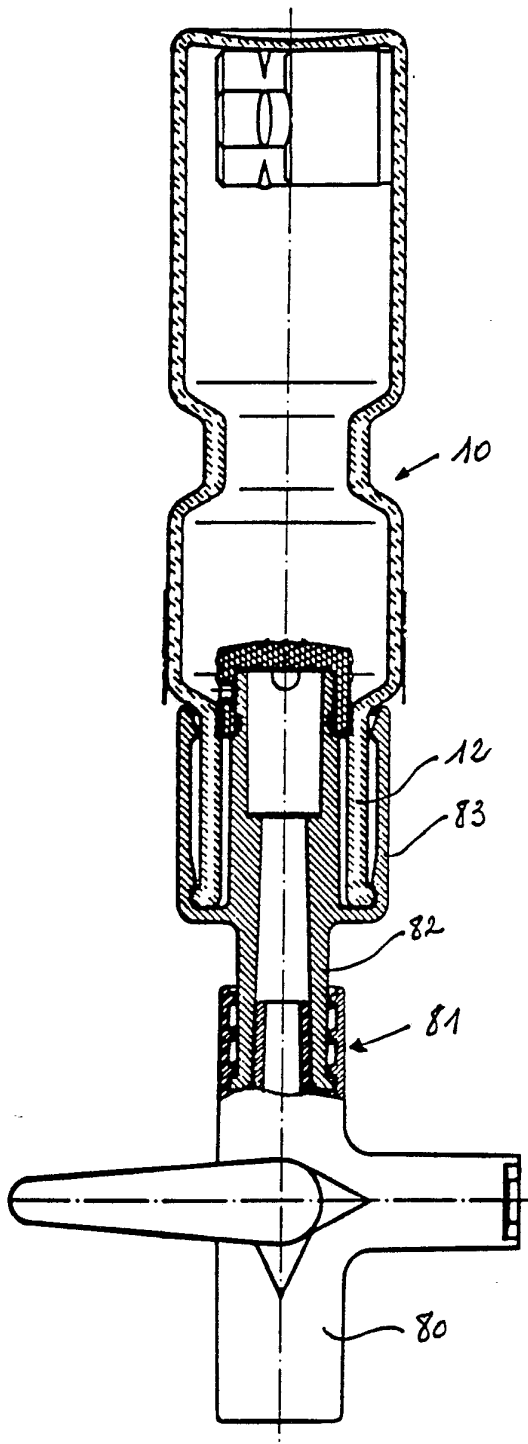


Fig. 13

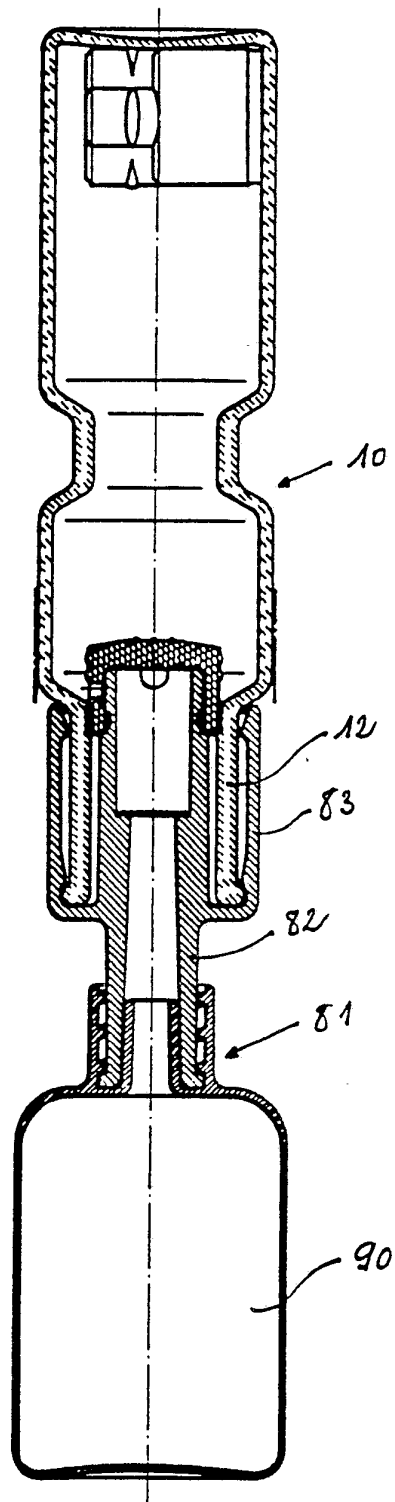


Fig. 14

8/10

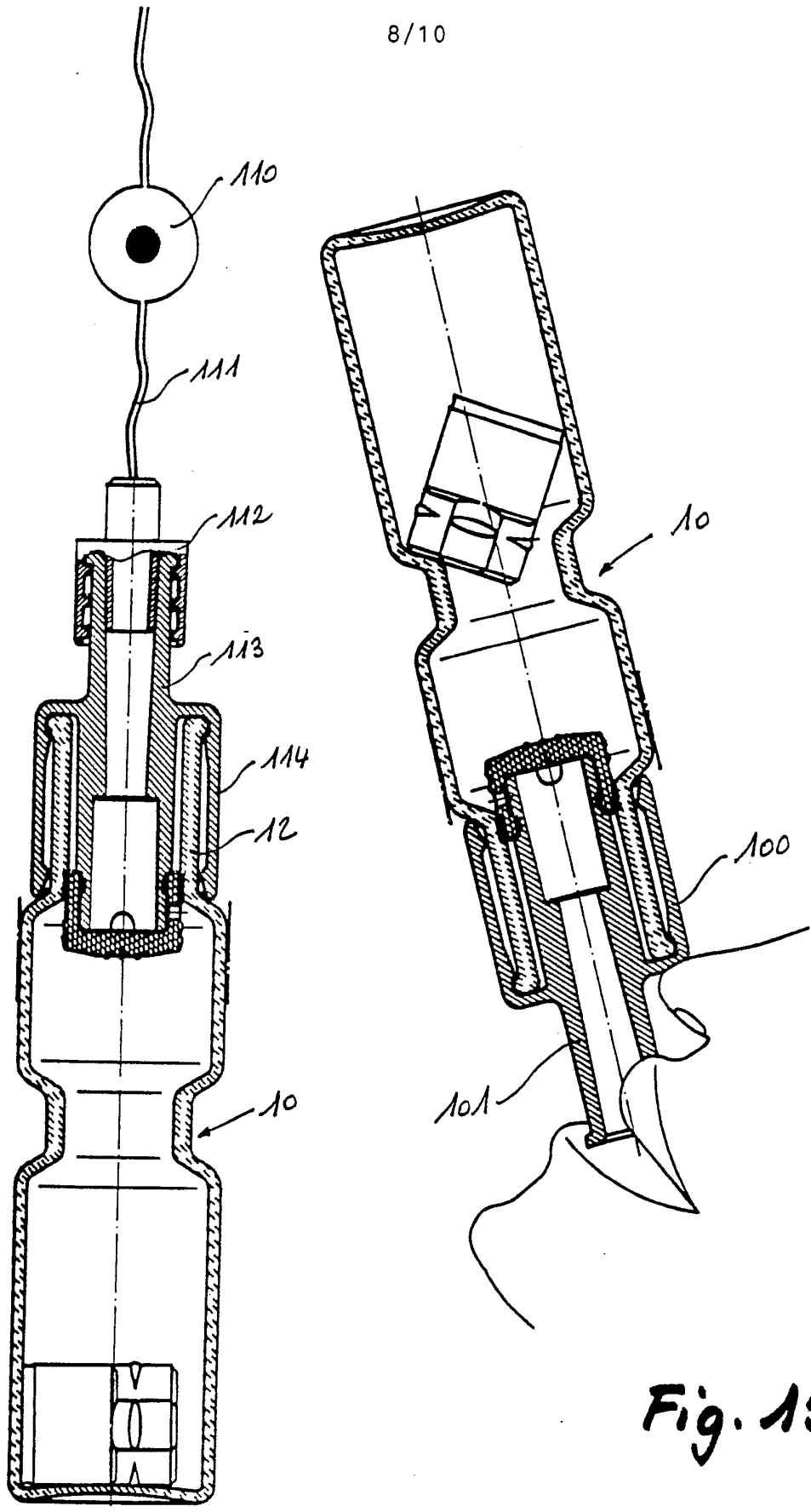


Fig. 16

Fig. 15

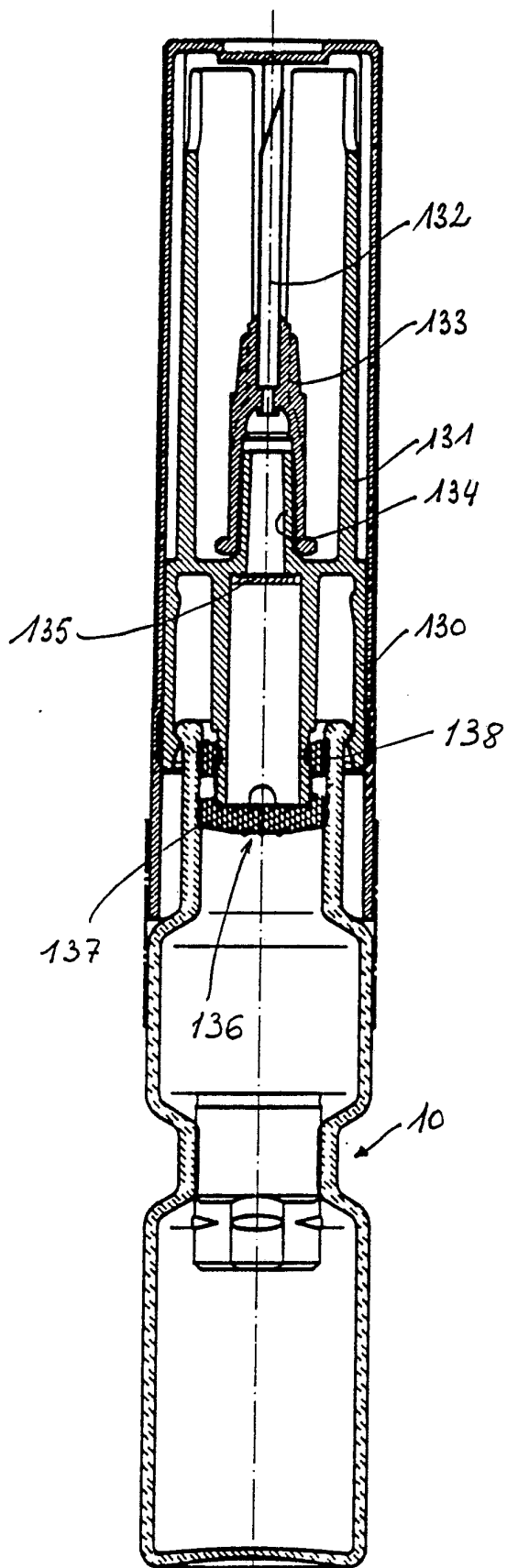


Fig. 18

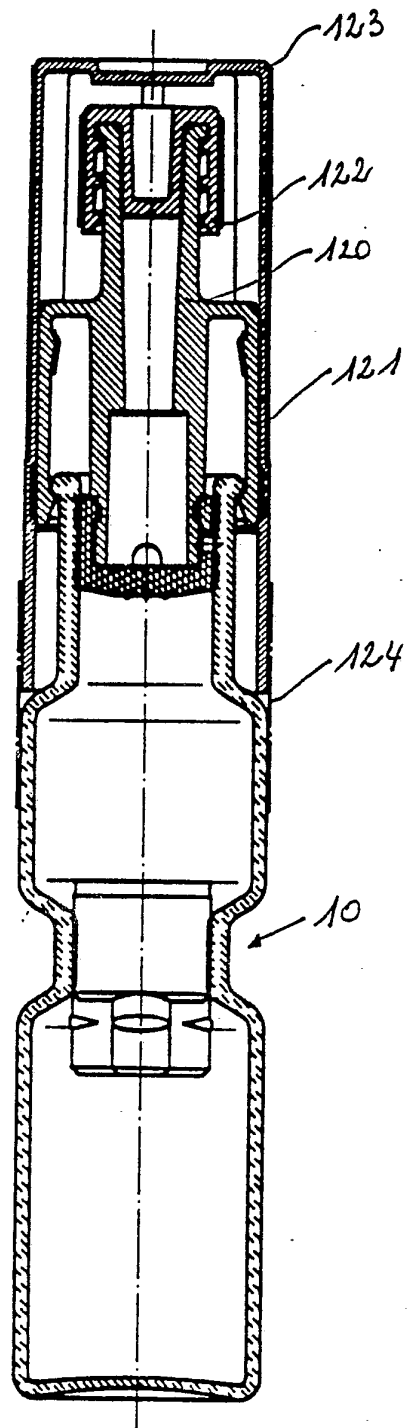


Fig. 17

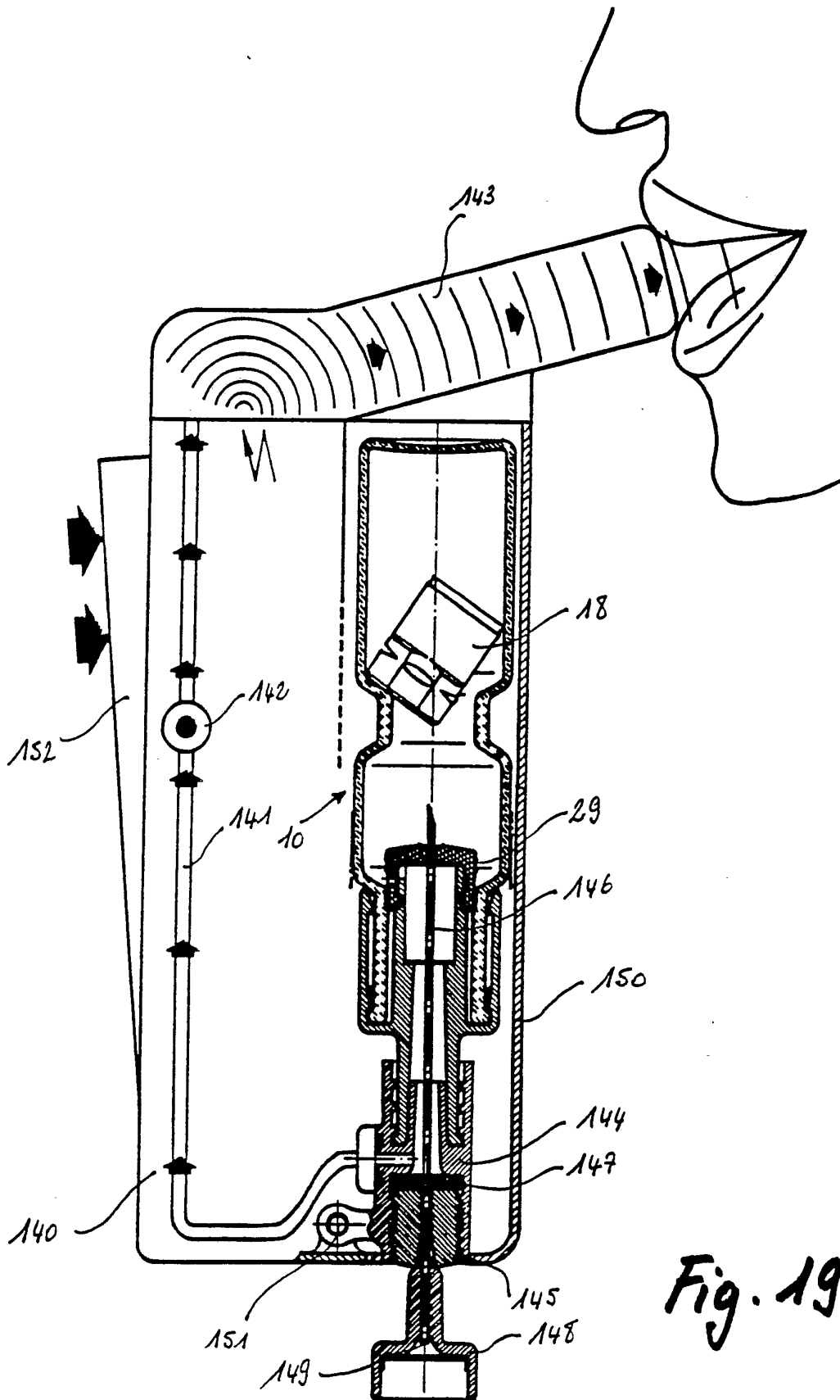


Fig. 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 89/00225

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.Cl. ⁵ A61J 1/00 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int.Cl. ⁵ | A61J, B65D, A61M | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | |
| Category [*] | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| X | US, A, 2813649 (LIPARI) 19 November 1957 see the whole document | 1,8 |
| A | -- | 2,9 |
| X | US, A, 4657534 (ALCON LAB. INC.) 14 April 1987 see column 3, lines 17-54; figures 1-3 | 1,8,13 |
| A | -- | 3,4,6 |
| X | US, A, 3206080 (SCISLOWICZ) 14 September 1965 see column 5, line 66 - column 6, line 39; figures 10-12 | 1 |
| A | -- | 2,3,13 |
| A | GB, A, 2111029 (EXTRA CORP. MEDICAL SPEC INC.) 29 June 1983 see page 2, lines 23-33; figures 4,5 | 4-7 |
| A | -- | |
| A | US, A, 2908274 (ABBOTT LAB.) 13 October 1959 see claims; figures | 8 |
| A | -- | |
| A | US, A, 3563415 (MULTI-DROP ADAPTER CORP.) 16 February 1971 see abstract; figures | 1 |
| | -- | ./. |
| <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| 30 March 1990 (30.03.90) | 27 April 1990 (27.04.90) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | | |

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category * | Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to Claim No

A

US, A, 3674028 (IMS LTD) 4 July 1972
see abstract; figures (cited in the application) 1

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

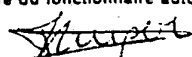
CH 8900225
SA 33005

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 24/04/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| US-A- 2813649 | | None | |
| US-A- 4657534 | 14-04-87 | None | |
| US-A- 3206080 | | None | |
| GB-A- 2111029 | 29-06-83 | US-A- 4402420 BE-A- 895260 CA-A- 1187530 DE-A- 3245040 FR-A, B 2517638 JP-A- 58103464 | 06-09-83 06-06-83 21-05-85 09-06-83 10-06-83 20-06-83 |
| US-A- 2908274 | | None | |
| US-A- 3563415 | 16-02-71 | None | |
| US-A- 3674028 | 04-07-72 | CA-A- 958380 | 26-11-74 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/CH 89/00225

| I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ | | |
|---|---|--|
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB | | |
| CIB ⁵ : A 61 J 1/00 | | |
| II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE | | |
| Documentation minimale consultée ⁸ | | |
| Système de classification | Symboles de classification | |
| CIB ⁵ | A 61 J, B 65 D, A 61 M | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure ou de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹ | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰ | | |
| Catégorie * | Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹² | N° des revendications visées ¹³ |
| X | US, A, 2813649 (LIPARI) 19 novembre 1957 voir le document en entier | 1,8 |
| A | -- | 2,9 |
| X | US, A, 4657534 (ALCON LAB. INC.) 14 avril 1987 voir colonne 3, lignes 17-54; figures 1-3 | 1,8,13 |
| A | -- | 3,4,6 |
| X | US, A, 3206080 (SCISLOWICZ) 14 septembre 1965 voir colonne 5, ligne 66 - colonne 6, ligne 39; figures 10-12 | 1 |
| A | -- | 2,3,13 |
| A | GB, A, 2111029 (EXTRA CORP. MEDICAL SPEC. INC.) 29 juin 1983 voir page 2, lignes 23-33; figures 4,5 | 4-7 |
| <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale | |
| 30 mars 1990 | 27 APR 1990 | |
| Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS | Signature du fonctionnaire autorisé  Mme N. KUIPER | |

| III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS | | (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE) |
|--|---|--|
| Catégorie * | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents | N° des revendications visées |
| A | US, A, 2908274 (ABBOTT LAB.) 13 octobre 1959 voir revendications; figures -- | 8 |
| A | US, A, 3563415 (MULTI-DROP ADAPTER CORP.) 16 février 1971 voir résumé; figures -- | 1 |
| A | US, A, 3674028 (IMS LTD) 4 juillet 1972 voir résumé; figures cité dans la demande ----- | 1 |

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

CH 8900225
SA 33005

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24/04/90
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US-A- 2813649 | | Aucun | |
| US-A- 4657534 | 14-04-87 | Aucun | |
| US-A- 3206080 | | Aucun | |
| GB-A- 2111029 | 29-06-83 | US-A- 4402420 | 06-09-83 |
| | | BE-A- 895260 | 06-06-83 |
| | | CA-A- 1187530 | 21-05-85 |
| | | DE-A- 3245040 | 09-06-83 |
| | | FR-A, B 2517638 | 10-06-83 |
| | | JP-A- 58103464 | 20-06-83 |
| US-A- 2908274 | | Aucun | |
| US-A- 3563415 | 16-02-71 | Aucun | |
| US-A- 3674028 | 04-07-72 | CA-A- 958380 | 26-11-74 |

EPO FORM 10472