

(11) *Número de Publicação:* PT 87794 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61M005/24 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.06.22	(73) <i>Titular(es):</i> KABI PHARMACIA AKTIEBOLAG HOFMANNSTRASSE, 26 D-91052 ERLANGEN SE
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.07.02 SE 8702735 1988.04.15 SE 8801405	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> BIRGER HJERTMAN SE LINDA FRYKLUND SE ANDERS STROM SE EBBA FLORIN-ROBERTSON SE BO AHLSTRAND SE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/93 1993.03.24	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO E DISPOSITIVO PARA INJECCÃO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

12

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 794

REQUERENTE: KABIVITRUM AB, sueca, com sede em S-112 87 Estocolmo, Suécia.

EPÍGRAFE: " PROCESSO E DISPOSITIVO PARA INJEÇÃO".

INVENTORES: Birger Hjertman, Anders Ström, Ebba Florin-Robertson, Bo Ahlstrand e Linda Fryklund ,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Suécia, em 2 de Julho de 1987 com o nº.8702735-5, e em 15 de Abril de 1988 sob o nº.8801405-5.

"Processo e dispositivo para
injecção"

para que
KABIVITRUM AB, pretende obter
privilégio de invenção em Por-
tugal.

R E S U M O

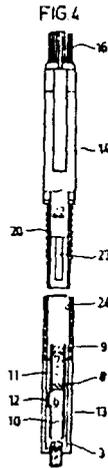
O presente invento refere-se a um processo e a um dispositivo para a preparação de uma emulsão, suspensão ou solução de um medicamento sensível num meio aquoso e, subsquentemente a sua injecção.

No processo do invento uma âmpola cilíndrica de câmara dupla (1) conhecida per se é usada para a mistura do meio aquoso (11) e do medicamento (10), sendo o meio aquoso (11) feito circular calmamente de baixo para cima, através do medicamento (10) de modo a evitar qualquer agitação e mistura com ar. A mistura é preferivelmente realizada a uma pressão acima da atmosférica.

Além disso, o invento refere-se a um dispositivo de injecção para a preparação de uma solução para injecção e subsquente injecção da referida solução. Os meios referidos compreendem um elemento frontal (13) encerrando um cilindro de câmara dupla (1), no qual o medicamento seco (10) está separado da fase líquida (11), e um elemento posterior (14) encerrando um mecanismo de doseamento e administração (22). Quando os dois elementos são enroscados um no outro, a fase líquida (11) mistura-se com o medicamento seco (10) e dissolve-o, e a solução acabada pode em seguida ser injectada por meio do mecanismo de dosagem e administração (22) através da uma agulha (17) disposta na extremidade frontal do elemento frontal (13).

O invento permite, para medicamentos sensíveis à influência mecânica, que a mistura da substância seca e do meio aquoso, assim como o manuseamento posterior do agente preparado

possam realizar-se de um modo tão suave que se minimiza a deterioração da qualidade do medicamento por influência mecânica.



-3-

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a um processo e a um dispositivo para injeção, especialmente para ser utilizado em tratamento ambulatorio. Mais especialmente, o invento refere-se a um processo e a um dispositivo por meio dos quais se prepara uma solução para injeção de uma substância imediatamente antes da injeção, ou, na preparação de várias doses, antes da primeira injeção.

São conhecidos dispositivos de injeção para serem utilizados em tratamento ambulatorio em que o medicamento está presente numa solução, e estes dispositivos têm sido amplamente utilizados, por exemplo, no tratamento de diabetes com insulina. Esses dispositivos são geralmente construídos de maneira que o próprio paciente pode montar facilmente uma ampola cilíndrica para uma ou mais doses, uma agulha de injeção e um dispositivo de dosagem num suporte apropriado, e, seguidamente, dar a si próprio, com facilidade, a injeção necessária. No dispositivo, é também fácil trocar ampolas e agulhas usadas por novas. Em estado montado, esses dispositivos de injeção têm muitas vezes a forma de uma caneta de tinta permanente e podem ser facilmente transportados pelo paciente.

Além disso, também se conhecem recipientes denominados de câmara dupla ou de mistura ou ampolas cilíndricas, para a preparação de soluções de substâncias sensíveis imediatamente antes da injeção. Esses recipientes são divididos em duas câmaras separadas por uma parede móvel ou êmbolo. O medicamento sensível está presente na câmara frontal num estado seco, em geral liofilizado, e a extremidade frontal da câmara dianteira é vedada por uma parede penetrável por uma agulha de injeção. O líquido destinado a dissolver a substância sensível antes da injeção está presente na câmara posterior. As duas câmaras estão separadas por uma parede móvel frontal e a extremidade posterior da câmara posterior está vedada por meio de uma parede móvel posterior. Além disso, na parede do recipiente há uma passagem de ligação que pode ligar as câmaras frontal

-4-

e posterior.

Numa posição de armazenamento antes da injeção, não há comunicação entre as câmaras frontal e posterior. A entrada assim como a saída da passagem de ligação terminam na câmara frontal.

Quando se pretende preparar o recipiente para injeção, a parede móvel posterior da câmara posterior é deslocada para diante e, devido à incompressibilidade do líquido, a parede móvel frontal também se desloca para diante, até atingir uma posição exactamente oposta à passagem de ligação da parede do recipiente. Quando seguidamente a parede móvel posterior volta a ser deslocada para diante, o líquido é comprimido através da passagem de descarga para dentro da câmara frontal, onde é posto em contacto com o medicamento e o dissolve. Na injeção, as duas paredes actuam conjuntamente como um êmbolo e comprimem a solução para injeção preparada, obrigando-a a sair por uma agulha introduzida através da parede da extremidade frontal da câmara frontal.

Em certos casos, o medicamento pode ser tão sensível que se devem tomar medidas especiais para proteger a substância contra influência mecânica no momento da dissolução, assim como na manipulação subsequente da solução. Isto aplica-se, por exemplo, a hormonas de crescimento no estado liofilizado, em que mesmo uma simples sacudidela da substância e do líquido pode dar origem a uma mudança bioquímica não aceitável. O aprontamento do recipiente para injeção deve então ser efectuado com a maior cautela.

Seria muito desejável poder dispor de um dispositivo de injeção que fosse tão fácil de levar de um lado para o outro e de manejar como os dispositivos anteriormente conhecidos para ampolas cilíndricas simples nas quais o medicamento está presente em estado líquido como uma solução, suspensão ou emulsão, beneficiando ao mesmo tempo das vantagens de poderem ser utilizados recipientes de mistura na injeção de substâncias sensíveis. Este objecto é agora atingido pelo presente invento.

-5-

De acordo com o invento, proporciona-se um processo e um dispositivo para a preparação de uma solução para injeção de uma ou mais substâncias sensíveis à degradação, e, subseqüentemente, uma injeção desta solução.

Com o processo de acordo com o invento pretende-se preparar uma solução, emulsão ou suspensão em água de um ou mais medicamentos sensíveis para uma ou mais injeções subseqüentes, utilizando uma ampola cilíndrica de várias câmaras conhecida per se, que compreende um espaço frontal que contém o medicamento sensível e que é vedado na sua extremidade frontal por meio de uma membrana penetrável por uma agulha de injeção, e delimitada na sua extremidade posterior por uma parede móvel frontal, um espaço posterior que contém uma fase aquosa e que é delimitado na sua extremidade frontal pela parede móvel frontal e é delimitado na sua extremidade posterior por uma parede móvel posterior, e uma passagem de ligação disposta na parede da ampola entre o espaço posterior e o espaço frontal, sendo a parede móvel posterior deslocada para diante e arrastando por este meio a fase aquosa e a parede móvel frontal até esta estar precisamente em frente da passagem de descarga, de maneira que a fase aquosa, se houver prosseguimento da deslocação da parede móvel posterior para diante, passa para além da parede móvel frontal, para o espaço frontal e dissolve, emulsiona ou suspende o medicamento. O que caracteriza o processo é que a fase aquosa é levada a circular calmamente de baixo para cima através do medicamento, evitando qualquer agitação e mistura de ar.

Por outro lado, o invento compreende um dispositivo para a realização do presente processo. O que caracteriza o dispositivo é compreender:

a) um recipiente para os constituintes da solução para injeção, no qual os constituintes são mantidos separados mas podem ser postos em contacto por meio de acção externa, para serem misturados e dissolvidos e que é conformado como um tubo que é vedado na sua extremidade frontal por meio de uma

-6-

membrana penetrável, contendo num espaço entre a membrana penetrável e uma parede móvel frontal os constituintes sólidos da solução para injeção, contendo num espaço entre a parede móvel frontal e uma parede posterior móvel os constituintes líquidos da solução para injeção e tendo na parede tubular uma passagem de ligação disposta de maneira que quando a parede posterior móvel é deslocada para diante, juntamente com o líquido e a parede móvel frontal, o líquido pode circular para além da parede móvel frontal e ser misturado com os constituintes sólidos numa solução;

b) meio de suporte no qual o recipiente pode ser mantido de maneira que os constituintes da solução de injeção são postos em contacto e misturados e que é formado por dois elementos tubulares que podem ser enroscados um no outro e encerram o recipiente de maneira que quando os elementos são enroscados conjuntamente, a extremidade frontal do recipiente com a membrana penetrável é exposta na extremidade frontal do meio de suporte para ser penetrada por uma agulha de injeção e na extremidade posterior do recipiente a parede móvel posterior é deslocada para a frente conjuntamente com o líquido e a parede móvel frontal, de maneira que o líquido é obrigado a circular através da passagem de ligação para o espaço dos constituintes sólidos, para ser misturado com estes numa solução;

c) meio de suporte para uma agulha de injeção disposto de modo a ser aplicado na extremidade frontal do meio de suporte do recipiente de modo que a agulha possa ser ligada com o interior do recipiente através da membrana penetrável; e

d) um dispositivo de dosagem ligado ao meio de suporte do recipiente, cujo accionamento permite que a parede móvel posterior do recipiente seja deslocada para diante para a administração controlada de determinadas doses da solução para injeção, sendo o referido dispositivo de dosagem conduzido até uma posição inicial para dosagem quando é enroscado com os meios de suporte do recipiente.

O invento compreende também um dispositivo utilizável mais

-7-

universalmente para a preparação de uma solução de injeção de constituintes colocados num recipiente de acordo com o ponto a) acima.

A seguir, a invenção vai ser descrita de maneira mais por menorizada com referência aos desenhos anexos.

Uma forma de realização de um dispositivo de acordo com o invento está representada nos desenhos. A Figura 1 dos desenhos representa uma ampola cilíndrica de câmara dupla com duas câmaras para utilização num dispositivo de injeção. A Figura 2 é uma vista geral de um dispositivo de injeção de acordo com o invento e a Figura 3 representa o mesmo dispositivo em estado desmontado. A Figura 4 é uma vista em corte do dispositivo em estado desmontado e a Figura 5 representa o dispositivo pronto para injeção. A Figura 6 é uma vista esquemática de uma primeira variante de realização do dispositivo de acordo com o invento, numa posição antes da preparação da solução para injeção. A Figura 7 é uma vista esquemática do dispositivo da Figura 6 depois da preparação da solução para injeção. A Figura 8 é uma vista esquemática do dispositivo representado nas Figuras 6 e 7 quando se extrai a solução preparada para dentro de uma seringa hipodérmica. A Figura 9 é uma vista esquemática de uma segunda variante de realização do dispositivo de acordo com o invento numa posição antes da preparação da solução para injeção, e a Figura 11 é uma vista esquemática do dispositivo de acordo com as Figuras 9 e 10 com cânula aplicada e pronto para injeção.

A Figura 1 representa uma vista em corte de uma ampola cilíndrica de câmara dupla para ser utilizada num dispositivo de injeção de acordo com o invento. A ampola é constituída por um tubo 1, preferivelmente de vidro ou material plástico, que tem a forma de um gargalo com um rebordo 2 na sua extremidade frontal. A extremidade frontal é vedada por meio de uma membrana 3 de borracha ou material plástico apropriado, que está fixada por meio de uma cápsula metálica 4. A cápsula 4 tem uma abertura 5 na sua porção central, de maneira que a membrana

-8-

3 está descoberta nessa porção central. A porção de borda da cápsula está novamente dobrada em volta do rebordo 2, de maneira que a membrana 3 está presa na abertura frontal da ampola.

A ampola está dividida num espaço frontal 6 e num espaço posterior 7 por meio de uma divisória móvel 8. A extremidade posterior da ampola está vedada pela parede móvel 9 que, assim, veda também a câmara posterior 7. As duas paredes móveis 8 e 9 podem ser deslocadas para diante na ampola com vedação na parede de ampola, tendo a referida ampola uma forma essencialmente cilíndrica-circular para este fim.

A câmara frontal 6 da ampola contém um ou mais medicamentos 10 em estado seco, preferivelmente liofilizado. Nesta forma, as substâncias sensíveis têm também uma estabilidade relativamente boa. A câmara posterior 7 contém uma fase líquida 11 que se destina a dissolver a substância de injeção seca. Esta fase líquida é geralmente constituída por água ou uma solução salina fisiológica, e podem adicionar-se-lhe as substâncias auxiliares usuais na prática farmacológica.

Na parede da ampola, está disposta uma passagem de ligação 12 com a forma de uma concavidade, passagem que se prolonga essencialmente na direcção longitudinal da ampola. A passagem de descarga 12 está localizada de maneira que se encontra completamente no espaço frontal 6 antes da ampola ter sido preparada para injeção e tem um comprimento que permite uma passagem para além da parede móvel 8.

A Figura 2 representa o dispositivo de injeção do invento em estado montado, o qual pode ser facilmente transportado pelo paciente. O dispositivo tem geralmente a forma de uma caneta de tinta permanente, e é constituído por uma porção de invólucro frontal 13 que encerra uma ampola cilíndrica de câmara dupla de acordo com a Figura 1 para o agente a ser injectado, uma porção de invólucro posterior 14 que encerra um mecanismo para dosagem e administração do agente e uma tampa protectora 15 sobre a agulha de injeção. O mecanismo para dosagem e adm

-9-

nistração do agente é feito de qualquer de diversas maneiras conhecidas per se e não é descrito na presente de maneira mais pormenorizada. Em geral, funciona de maneira que o botão 16 de controlo da extremidade posterior do dispositivo é rodado de forma a colocar um índice numa escala, sendo determinada uma dose apropriada. Quando se procede à administração, o botão de controlo é seguidamente introduzido, pelo que a dose estabelecida é administrada através da agulha. São conhecidas muitas formas de realização diferentes de um mecanismo deste género para dosagem e administração, e podem ser utilizadas no dispositivo de injeção do presente invento.

A Figura 3 representa o dispositivo de injeção em estado desmontado. Neste caso, a tampa protectora 15 também foi retirada, pelo que está representada a porção frontal 17 da agulha com o seu meio de suporte 18. A agulha pode ser enroscada na extremidade frontal da porção de invólucro frontal 13 por meio do dispositivo de suporte e pode ser facilmente substituída. A tampa protectora 15 deve ser depois mantida no seu lugar sem interrupção, para manter a esterilização, e não deve ser retirada até imediatamente antes da injeção. Faz-se também uma abertura 19 na porção de invólucro frontal 13 através da qual o utente pode controlar facilmente se qualquer ampola está ou não introduzida e que quantidade resta da solução para injeção.

A porção de invólucro traseira 14 pode ser enroscada na porção de invólucro frontal 13 por meio da rosca 20. Ao mesmo tempo que este enroscamento se processa, prepara-se para injeção uma ampola cilíndrica de câmara dupla, inserida, conforme será descrito de maneira mais pormenorizada no que se segue.

A Figura 4 é uma vista parcialmente em corte longitudinal do dispositivo para injeção desmontado de acordo com a Figura 3. Neste caso, observa-se que se introduziu uma ampola cilíndrica de câmara dupla do tipo representado na Figura 1 na porção de invólucro frontal 13, ampola que foi deslocada

-10-

até a sua membrana 3 ter sido descoberta para ser penetrada pela agulha. Na porção de invólucro posterior 14, o mecanismo de dosagem e administração está indicado esquematicamente em 22. Este mecanismo tem uma haste 23 de accionamento dirigida para diante. Fazendo actuar esta haste, a ampola cilíndrica de câmara dupla é primeiramente preparada para injeção, e, em seguida, podem administrar-se doses determinadas do agente para injeção, utilizando o botão de controlo 16.

A porção de invólucro posterior 14 pode ser enroscada na porção de invólucro frontal 13 por meio da rosca exterior 20 em contacto com a rosca interior 24.

A Figura 5 representa o dispositivo montado e pronto para injeção. Neste caso, a parede móvel posterior 9 foi deslocada até ficar em contacto com a parede móvel frontal 8. Esta foi conduzida até ter ficado exactamente diante da passagem de ligação 12 e a fase líquida 11 circulou depois, para além da parede móvel frontal 8 e foi misturada com o medicamento seco. A extremidade posterior pontiaguda 21 da agulha foi também introduzida através da membrana 3. As duas paredes móveis 8 e 9 estão em contacto uma com a outra e foram deslocadas até todo o ar que estava no espaço frontal 6 ter sido expelido através da agulha. O dispositivo está agora pronto para injeção.

O funcionamento do dispositivo quando está preparado para injeção é o seguinte.

Na porção de invólucro posterior 14, a haste de accionamento 23 e o botão de controlo 16 do mecanismo de dosagem e administração 22 são primeiramente reguladas para uma posição de partida ou posição zero. Isto é feito de uma maneira determinada pelo desenho do mecanismo conhecido per se. A porção de invólucro posterior 14 é seguidamente enroscada na porção de invólucro frontal 13 até a haste de accionamento 23 assentar levemente na parede móvel posterior 9 da ampola cilíndrica de câmara dupla.

Quando a porção de invólucro posterior é de novo enroscada até mais adiante, a haste de accionamento impele a parede

-11-

móvel posterior 9 para diante na ampola cilíndrica, e visto que o líquido 11 que se encontra no espaço posterior 7 é essencialmente incompressível, a parede móvel frontal 8 é também comprimida para diante. Forma-se alguma sobrepressão na câmara frontal 6, visto que não pode sair ar.

Quando a parede móvel frontal 8 é impelida até se encontrar exactamente diante da passagem de descarga 12, estabelece-se uma ligação líquida entre as câmaras frontal e posterior. Devido ao novo movimento para diante da parede móvel posterior 9, o líquido 11 será impelido então para dentro da câmara frontal 6 através da passagem de descarga 12. Nesta fase, a parede móvel frontal 8 não se desloca.

Quando todo o líquido foi impelido para o espaço frontal, a parede móvel posterior 9 entra em contacto mecânico com a parede móvel frontal 8. O líquido dissolve agora o medicamento seco 10, formando uma solução para injeção pronta para ser utilizada. O suporte 18 com a agulha 17 nele aplicada é seguidamente enroscado na porção de invólucro frontal 13, sendo a membrana 3 da ampola cilíndrica penetrada pela ponta posterior da agulha 21, eliminando-se assim a sobrepressão na câmara frontal.

Impelindo por completo o botão de controlo 16, a haste de accionamento é accionada de maneira que as paredes 9 e 8 são novamente deslocadas para diante, e da ampola cilíndrica sai ar pela agulha 17. O dispositivo está agora pronto para injeção, conforme está representado na Figura 5.

Quando se prepara o dispositivo para funcionamento, é necessário segurá-lo verticalmente com a extremidade da agulha voltada para cima, e o enroscamento conjunto não deve ser efectuado com demasiada rapidez. Desta maneira, o líquido sobe calmamente através da substância seca, dissolvendo-a, e não há mistura vigorosa. Essa mistura vigorosa não é apropriada para muitas substâncias sensíveis, porque pode prejudicar a substância.

Numa forma de realização preferida, a ampola cilíndrica

-12-

de câmara dupla 1 está colocada na primeira porção de invólucro frontal 13 e o medicamento sólido é dissolvido antes de a agulha 21 penetrar na membrana 3 da ampola. Devido à sobrepressão que se forma, a tendência para a formação de espuma e bolhas diminui quando o líquido e o material sólido são misturados, o que prejudica menos o medicamento. No entanto, para medicamentos que não são tão sensíveis, o suporte de agulha 18 com a agulha pode ser enroscado na porção de invólucro frontal 13 antes da ampola cilíndrica ser introduzida, e as duas porções de invólucro serem enroscadas conjuntamente. A ponta posterior da agulha penetra então na membrana 3 antes da substância sólida e do líquido serem misturados, e não se forma sobrepressão na câmara de mistura.

Quando o dispositivo se destina a ser utilizado para a administração de uma injeção, a tampa protectora aplicada na agulha é primeiro retirada. Estabele-se a seguir a dose desejada por meio do botão de controlo 16 e, fazendo descer o botão de controlo, a dose é administrada através da agulha. Podem ser administradas ulteriormente outras doses, enquanto restar solução para injeção na ampola cilíndrica. Depois de cada administração, a agulha é geralmente substituída por outra agulha esterilizada. Isto pode ser feito com facilidade desenroscando o dispositivo de suporte 18 com a agulha aplicada da extremidade frontal do dispositivo de injeção, e enroscando outro dispositivo de suporte com agulha. Ao mesmo tempo, a extremidade posterior pontiaguda penetra na membrana 3 e proporciona uma ligação líquida com o interior da ampola.

A variante de realização do dispositivo representada na Figura 6 compreende um meio de suporte no qual o recipiente 1 pode ser colocado. O meio de suporte é constituído por dois elementos essencialmente tubulares que podem ser enroscados conjuntamente, isto é, um elemento tubular frontal 24 e um elemento tubular posterior 28. O elemento tubular frontal 24 tem um recorte afunilado 25 na sua extremidade frontal, na qual o anel de gargalo 2 da ampola 1 pode entrar. Na sua ex-

-13-

tremidade posterior, o elemento tubular frontal tem uma rosca interior 26 na qual pode ser enroscada uma rosca exterior 27 existente no elemento tubular posterior 28. Na sua extremidade traseira, o elemento tubular traseiro 28 tem uma parede posterior fechada 29, na qual está ligado internamente um êmbolo fixo no elemento tubular posterior 28, êmbolo que tem um diâmetro menor que o diâmetro interior da ampola e se prolonga em direcção à ampola 1.

Na preparação da solução para injeccção, o elemento tubular posterior 28 é enroscado no elemento tubular frontal 24, sendo o meio de suporte mantido preferivelmente na vertical com a concavidade afunilada 25 voltada para cima. Quando o elemento tubular posterior 28 é enroscado no elemento tubular frontal 24, o êmbolo fixo 30 deslocará a parede móvel posterior para cima, comprimindo o líquido 11 no espaço posterior 7. O líquido exerce então pressão na parede frontal 8 de maneira que esta é deslocada para cima para uma posição exactamente diante da passagem de ligação 12, posição na qual o líquido pode circular calmamente através da passagem de ligação 12 para o espaço frontal 6, e ser misturado com a substância de medicamento 10. À medida que os dois elementos tubulares 24 e 28 são enroscados conjuntamente, forma-se um fluxo muito calmo do líquido para o espaço frontal 6, espaço que, por outro lado, está fechado pela membrana na extremidade frontal da ampola. Quando o líquido circula para o espaço frontal 6, forma-se uma pressão superior à atmosférica neste espaço e forma-se uma pequena bolsa 31 com gás comprimido no cimo da ampola, como se pode observar na Figura 7, a qual mostra o meio de suporte na posição em que os dois elementos tubulares 24 e 28 estão completamente enroscados um no outro e todo o líquido passou para o espaço frontal 6. Devido à entrada calma do líquido no espaço superior 6 e à pressão formada acima da atmosférica evita-se a formação de espuma na mistura. Claro que o dispositivo pode ser seguidamente virado algumas vezes, se for necessário, para dissolver a substância de medi

-14-

camento completamente no líquido.

Quando se extrai a solução para injeção preparada desta maneira, o dispositivo é voltado para a posição representada na Figura 8, portanto com a extremidade frontal da ampola 1 voltada para baixo, sendo o gás que se encontra no espaço frontal 6 da ampola 1 recolhido no cimo e não junto da membrana. A solução para injeção pode ser depois extraída com a ajuda de uma cânula 32, que é introduzida através da membrana e transferida para uma seringa hipodérmica 33 normal, da maneira conhecida. É mais fácil extrair a solução para injeção da ampola 1, devido à pressão acima da atmosférica que se forma no espaço frontal 6 da ampola, pelo que a solução, pelo menos no momento da introdução, circula pela sua própria pressão através da cânula 32 para dentro da seringa hipodérmica 33.

Conforme se mencionou anteriormente, outra variante de realização do dispositivo de acordo com o invento está representada nas Figuras 9-11, a qual, no entanto, tem essencialmente os mesmos constituintes que o dispositivo representado nas Figuras 6 e 7. A diferença principal é que o dispositivo de acordo com as Figuras 9-11 se destina a ser directamente munido com uma cânula na concavidade afunilada 25 do elemento tubular frontal 24. Por outro lado, a parede posterior 29 do elemento tubular posterior 28 não é fechada, mas tem um furo central 34 através do qual passa uma haste de accionamento 35. A haste de accionamento 35 está ligada de maneira integral com o êmbolo 30 dentro do elemento tubular posterior 28, não estando o êmbolo, no entanto, fixado ao elemento tubular posterior 28, mas sim móvel limitadamente na sua direcção longitudinal com a ajuda da haste de funcionamento 35. Como no dispositivo representado nas Figuras 6-8, o diâmetro exterior do êmbolo 30 é menor que o diâmetro interior da ampola 1, mas, ao mesmo tempo, é maior que o diâmetro do furo 34 aberto na parede traseira 29, pelo que o êmbolo 30 não pode ser extraído do elemento tubular traseiro 28. Os dois elementos tubulares 24 e 28 são enroscados conjuntamente a partir da posição represen-

-15-

tada na Figura 9, na qual os constituintes da solução para injeção estão completamente separados um do outro, da mesma maneira que a descrita em ligação com a primeira variante de realização de acordo com as Figuras 6-8, até se ter obtido uma mistura completa e o dispositivo estar na posição representada na Figura 10. Nesta posição, coloca-se uma cobertura 36 sobre a concavidade afunilada 25 do elemento frontal tubular 24. Por outro lado, liga-se uma cânula 32 à cobertura 35 que penetra na membrana da ampola 1 quando a cobertura é colocada sobre a concavidade afunilada 25. Faz-se isto numa posição substancialmente vertical com a concavidade 25 voltada para cima. O dispositivo fica então pronto para ser utilizado como seringa hipodérmica, efectuando-se a injeção por meio de pressão na haste de accionamento 35, pelo que o êmbolo 30 desloca as duas paredes móveis 8 e 9 para diante no espaço frontal 6 no interior da ampola, e o gás que está na ampola é primeiramente retirado, e pelo que, seguidamente, a solução para injeção é fornecida através da cânula 32 de maneira conhecida.

Um instrumento muito prático e simples para a preparação de uma solução para injeção é obtido com o dispositivo de acordo com o presente invento. Conforme se mencionou anteriormente, o dispositivo proporciona uma mistura segura, muito calma, dos constituintes da solução para injeção. Se a mistura for feita com demasiada rapidez, o resultado é a formação de partículas e opalescência. Ambas são manifestações de agregação. O dispositivo é preferivelmente feito de um material plástico e, nesse caso, os custos de fabricação do dispositivo serão muito pequenos e o dispositivo pode ser utilizado para uso não recorrente. O passo dos elementos enroscáveis não é decisivo, mas está preferivelmente na gama de 0,5-10 mm.

O dispositivo de acordo com o invento é preferivelmente utilizado para injeção subcutânea, mas são também possíveis outros processos de acordo com a prática médica corrente, por exemplo injeção intramuscular.

Quando se despeja a ampola cilíndrica, o dispositivo de

-16-

injecção é desenroscado e retira-se a ampola despejada. Coloca-se o mecanismo de dosagem na posição zero, e, depois disto, o dispositivo pode ser preparado novamente para injecção, conforme indicado acima. O dispositivo enroscado conjuntamente e preparado pode ser transportado facilmente pelo utente, a fim de ser utilizado em ocasiões apropriadas.

Pode ser necessário proteger medicamentos sensíveis, especialmente do tipo polipeptídeo, contra a acção mecânica quando estão numa forma dissolvida. Os momentos especialmente críticos são a reconstituição de um pó seco, por um lado, e, por outro lado, a manipulação subsequente da solução preparada. A última será particularmente importante quando se tratar de preparações em doses múltiplas, as quais têm de ser forçosamente manipuladas várias vezes.

A utilização de embalagens e seringas hipodérmicas convencionais não proporciona nenhuma ajuda per se contra esforços mecânicos. O presente invento, pelo contrário, proporciona essa ajuda. Como a reconstituição do pó seco por meio do invento se efectua de maneira muito cautelosa, determinada pelo desenho do presente invento, o medicamento sensível é poupado. Visto que a solução é preparada com alguma sobrepressão, evita-se também nesta fase a formação de espuma e bolhas. A manipulação subsequente da solução preparada será também muito branda no presente invento. Praticamente, todo o ar que esteve em contacto com a solução é extraído quando o dispositivo de injecção é preparado para proporcionar uma primeira injecção, a partir de uma ampola cilíndrica de câmara dupla acabada de introduzir. Desta maneira, elimina-se a entreface, que na manipulação do recipiente com solução, dá origem aos efeitos negativos sobre o medicamento sensível, e o recipiente pode ser, seguidamente, manipulado sem cuidado especial em relação à natureza sensível da solução.

Assim, é possível, com o presente invento, preparar uma solução para ser utilizada durante muito ou pouco tempo de maneira cautelosa, e transportar uma solução preparada sem

-17-

degradar a qualidade do medicamento sensível devido a esforço mecânico. Portanto, o presente invento permite que também se utilizem medicamentos sensíveis num tratamento ambulatorio confortável.

Os medicamentos que podem ser utilizados no presente dispositivo, podem ser constituídos por qualquer substância ou mistura de substâncias, utilizadas em ampolas de câmara dupla conhecidas anteriormente ou que são apropriadas para esta utilização. No entanto, as substâncias sensíveis que não podem ser armazenadas durante muito tempo em solução e que têm também tendência para se alterar quando dissolvidas, são especialmente apropriadas. Os exemplos dessas substâncias são várias polipeptídeos como hormonas e interferão. Observou-se que o invento é particularmente apropriado na preparação e injeção de soluções de hormonas de crescimento. Estas são muito sensíveis e são facilmente alteradas quando se prepara uma sua solução. Utilizando o presente invento neste caso, essa influência diminui muito. Isto é muitíssimo surpreendente e não previsível por um técnico da especialidade.

Os medicamentos secos estão geralmente presentes em estado seco a vácuo ou liofilizado antes da preparação da solução de injeção. O líquido utilizado para a solução é constituído, em geral, por água à qual se adicionam frequentemente agentes para ajustamento da pressão osmótica, agentes preservantes, etc., de acordo com a prática farmacológica corrente. É também possível que a própria fase líquida possa conter substâncias dissolvidas com um efeito farmacológico que é depois exercido conjuntamente com o efeito do agente que é dissolvido ulteriormente no líquido.

Outra forma de realização consiste em líquido constituído por uma emulsão gorda injectável, por exemplo como a descrita nas patentes EU 4 073 943 e 4 168 308. Neste caso, a substância de injeção seca contém um agente solúvel em água ou hidrófilo que é dissolvido ou disperso na fase aquosa da emulsão na mistura.

-18-

O dispositivo de injeção é feito de um material apropriado como metal, por exemplo aço inoxidável ou metal leve ou um material plástico apropriado. A escolha de material pode ser feita pelos técnicos da especialidade.

Além disso, deve observar-se que o processo e dispositivo do invento representados nos desenhos e na descrição pormenorizada são apenas um exemplo, e sendo também possíveis outras formas de realização no âmbito das reivindicações.

O

-19-

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para preparar uma solução, emulsão ou suspensão em água, de um ou mais medicamentos sensíveis para uma ou mais injeções subsequentes usando uma ampola cilíndrica (1) com várias câmaras, conhecida per se, compreendendo um espaço frontal (6) contendo o medicamento sensível (10) e vedada na sua extremidade frontal por meio de uma membrana (3), penetrável por uma agulha de injeção (17) e delimitado na sua extremidade posterior por uma parede móvel frontal (8), um espaço posterior (7) contendo uma fase aquosa (11) e delimitado na sua extremidade frontal por uma parede frontal móvel (8) e delimitado na sua extremidade posterior por uma parede posterior móvel (9), e uma passagem de ligação (12) disposta na parede da ampola, entre os espaços posterior e frontal, movendo-se a referida parede posterior móvel (9) para a frente e arrastando, em consequência, a fase aquosa (11) e a parede frontal móvel (8) até que esta esteja exactamente oposta à passagem de ligação (12), de modo que a fase aquosa (11), com o deslocamento contínuo da parede posterior móvel (9), circulará, passando a parede frontal móvel, para o espaço frontal e dissolverá, suspenderá ou emulsionará o medicamento (10), caracterizado por a fase aquosa (11) ser feita circular calmamente de baixo para cima, através do medicamento (10), evitando qualquer agitação e mistura com ar.

2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fase aquosa (11) e o medicamento (10) serem contactados um com o outro a uma pressão superior à atmosférica.

3ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por a agulha de injeção (17) ser feita penetrar na membrana (13) apenas depois do medicamento (10) ter sido dissolvido, emulsionado ou suspenso na fase aquosa (11).

4ª. - Dispositivo para preparar uma solução para injeção

-20-

de substâncias sensíveis à degradação e para uma injeção subsequente desta solução, caracterizado por compreender:

a) um recipiente (1) para os constituintes da solução para injeção, no qual os constituintes são mantidos separados, mas podem ser postos em contacto por meio de acção externa para serem misturados e dissolvidos, e que é conformado como um tubo (1) que é vedado na sua extremidade frontal por meio de uma membrana (3) penetrável, contendo num espaço (6), entre a membrana penetrável e uma parede móvel frontal (8), os constituintes sólidos (10) da solução para injeção, contendo num espaço (7), entre a parede móvel frontal (8) e uma parede posterior móvel (9), os constituintes líquidos (11) da solução para injeção, e tendo na parede tubular uma passagem de ligação (12) disposta de maneira que quando a parede posterior móvel (9) é deslocada para diante, juntamente com o líquido (11) e com a parede móvel frontal (8), o líquido pode circular para além da parede móvel frontal (8) e ser misturado com os constituintes sólidos (10) numa solução;

b) meio de suporte no qual o recipiente (1) pode ser mantido de maneira que os constituintes da solução para injeção são postos em contacto e misturados e que é formado por dois elementos tubulares (13, 15) que podem ser enroscados um no outro e encerram o recipiente (1) de maneira que quando os elementos são enroscados um no outro, a extremidade frontal do recipiente, com a membrana penetrável (3) é exposta na extremidade frontal do meio de suporte para ser penetrada por uma agulha de injeção (17, 21) e na extremidade posterior do recipiente, a parede móvel posterior (9) é deslocada para a frente conjuntamente com o líquido (11) e com a parede móvel frontal (8), de maneira que o líquido (11) é obrigado a circular através da passagem de ligação (12) para o espaço dos constituintes sólidos (6) para ser misturado com estes numa solução;

c) meio de suporte (18) para uma agulha de injeção (17) disposto de modo a ser aplicado à extremidade frontal do meio de suporte (13) do recipiente de maneira que a agulha (21) pos

-21-

sa ser ligada com o interior (6) do recipiente através da membrana penetrável (3); e

d) dispositivo de dosagem (22) ligado ao meio de suporte (14) do recipiente cujo accionamento obriga a parede móvel posterior (9) do recipiente a ser deslocada para diante, para a administração controlada de determinadas doses da solução para injeção, sendo o referido dispositivo de dosagem (22) conduzido para uma posição inicial para dosagem quando é enroscado com os meios de suporte (13, 14) do recipiente.

5ª. - Dispositivo para a preparação de uma solução para injeção de substâncias sensíveis à degradação, caracterizado por os constituintes da solução para injeção serem mantidos num recipiente (1) no qual os constituintes estão separados mas podem ser postos em contacto para serem misturados e dissolvidos por meio de influência externa e que tem a forma de um tubo que é vedado na sua extremidade frontal (2) por meio de uma membrana penetrável, contendo num espaço (6), entre a parede penetrável e uma parede móvel frontal (8), os constituintes sólidos (10) da solução para injeção contendo num espaço (7) entre a parede móvel frontal (8) e uma parede móvel posterior (9) os constituintes líquidos (11) da solução para injeção e tendo na parede tubular uma passagem de ligação (12) disposta de maneira que quando a parede móvel posterior (9) é deslocada para a frente conjuntamente com o líquido (11) e com a parede móvel frontal (8), o líquido (11) pode circular para além da parede móvel frontal (8) e ser misturado com os constituintes sólidos (10) numa solução, e por o dispositivo compreender um meio de suporte (24, 28) no qual o recipiente pode ser mantido de maneira que os constituintes (10, 11) da solução para injeção podem ser postos em contacto e misturados, o qual é feito de dois elementos tubulares (24, 28) que podem ser enroscados um no outro e encerrar o recipiente (1) de tal modo que quando os elementos (24, 28) são enroscados um no outro, a extremidade frontal (2) do recipiente (1) com a membrana penetrável, fica exposta à extremidade frontal (25)

-22-

do meio de suporte e na extremidade posterior do recipiente (1), a parede móvel posterior (9) é deslocada para diante conjuntamente com o líquido (11) e a parede móvel frontal (8) é deslocada por meio de um êmbolo (30) colocado na extremidade posterior (28) do meio de suporte impelindo a parede móvel posterior (9) do recipiente (1) para diante, de maneira que o líquido (11) pode ser posto em circulação através da passagem de ligação (12) para o espaço (6) dos constituintes sólidos (10) e ser misturado com estes numa solução.

6ª. - Dispositivo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o êmbolo (30) estar colocado fixamente na extremidade posterior (28) do meio de suporte e por a extremidade frontal (24) do meio suporte ter uma abertura exactamente em frente da membrana penetrável do recipiente para que se possa introduzir uma cânula (32) através da abertura e da membrana penetrável de modo a extrair uma solução para injeção preparada para uma seringa hipodérmica (33).

7ª. - Dispositivo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o êmbolo (30) ter uma haste de accionamento (35) que se projecta para além de uma parede posterior (29) na extremidade posterior (28) do meio de suporte e por na extremidade frontal (25) do meio de suporte estar colocado um acessório de cânula (32) de injeção que pode ser adaptado ao meio de suporte (24, 28) e em seguida penetrar na membrana do recipiente (1).

Lisboa, 22. JUN. 1953

Por KABIVITRUM AB

- O AGENTE OFICIAL



FIG.1

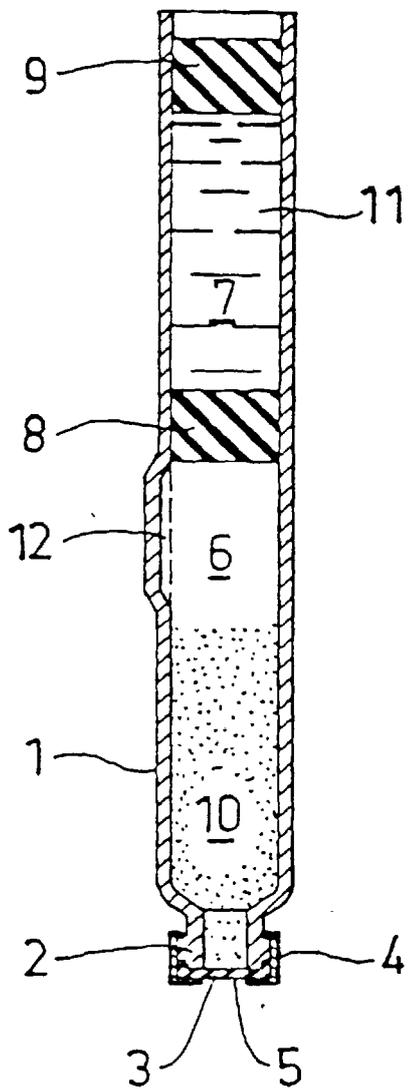


FIG.4

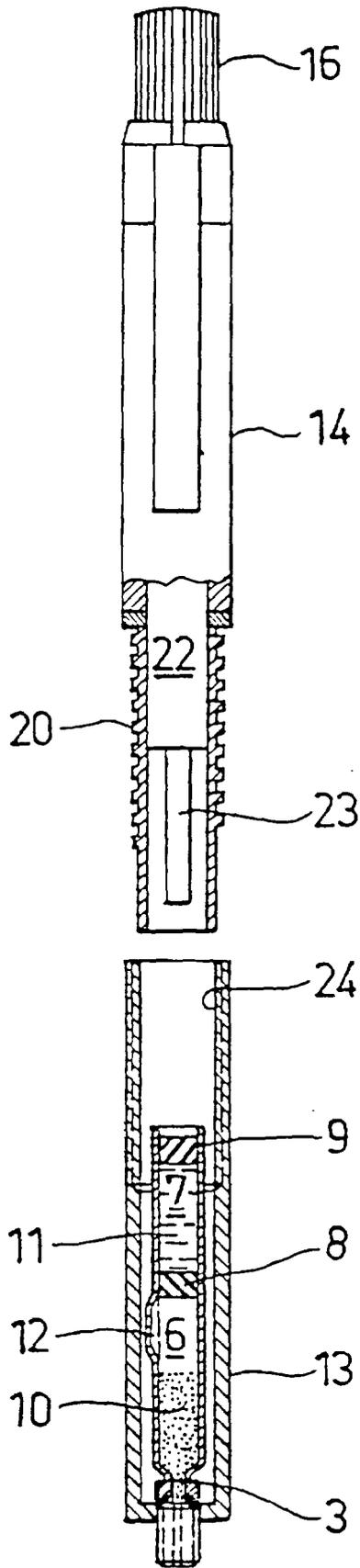


FIG.2

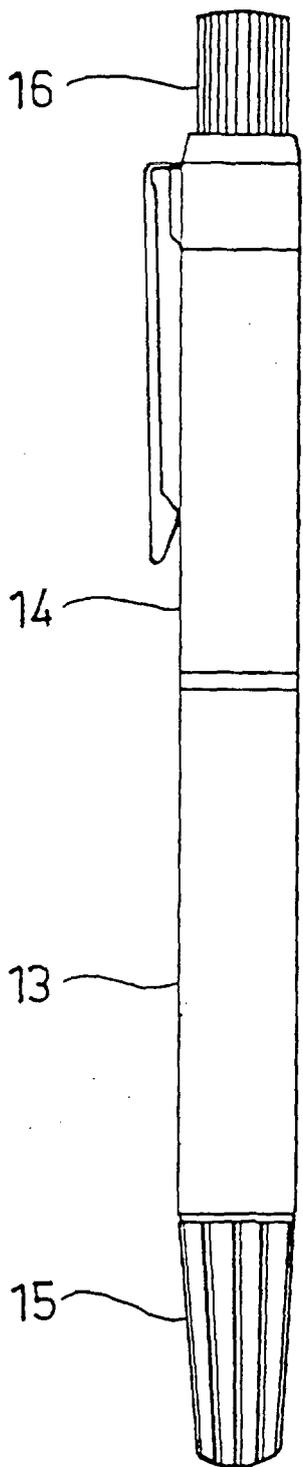


FIG.3

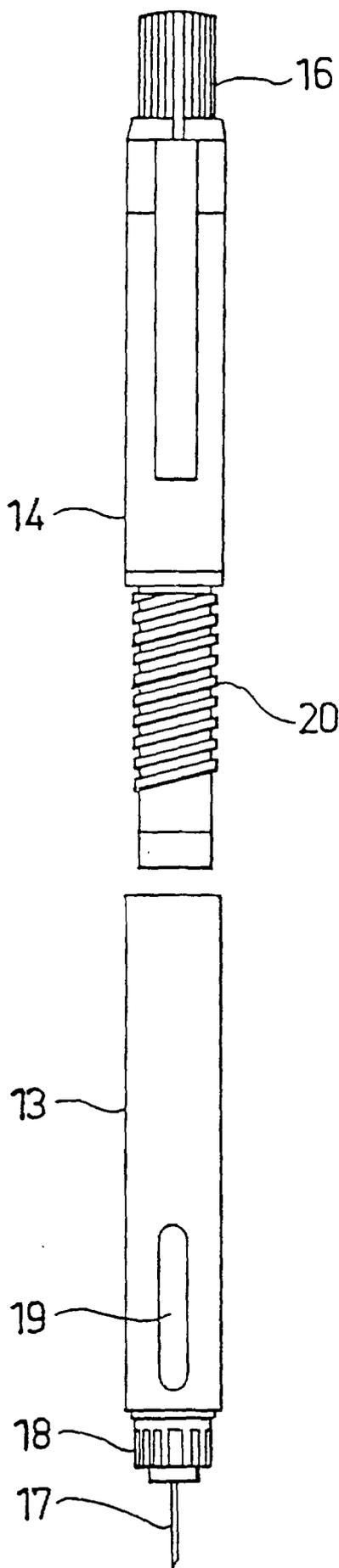


FIG.5

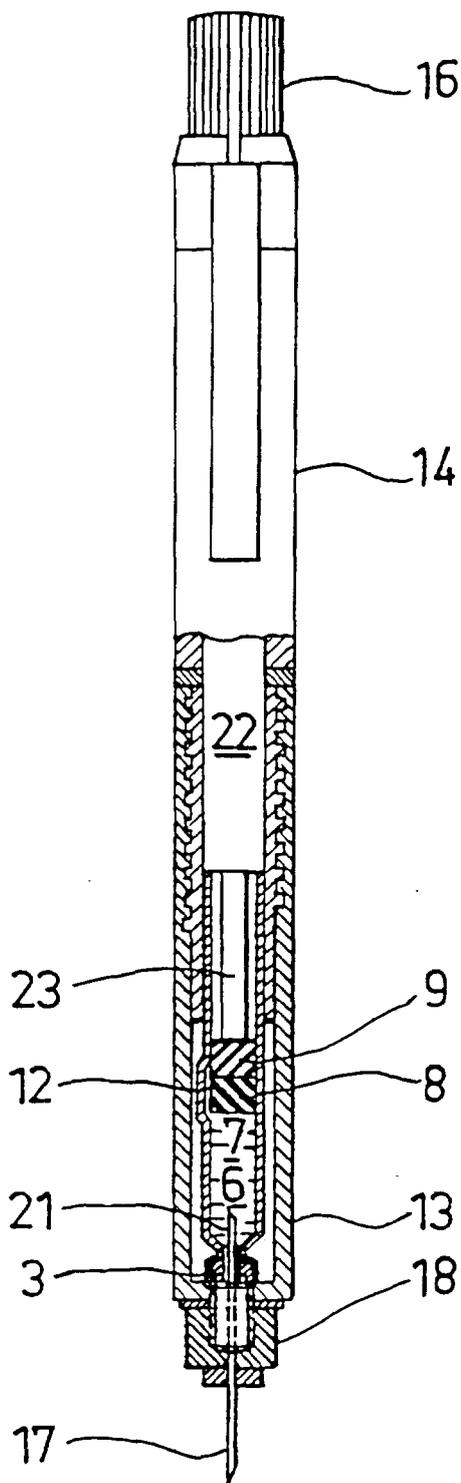


FIG. 6

FIG. 7

FIG. 8

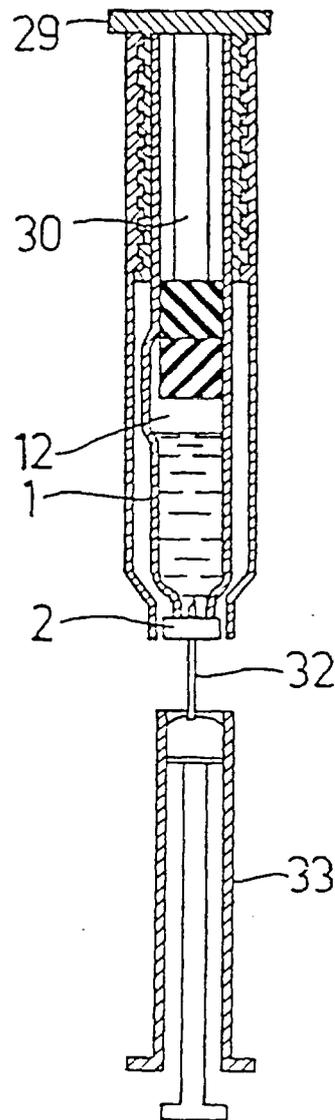
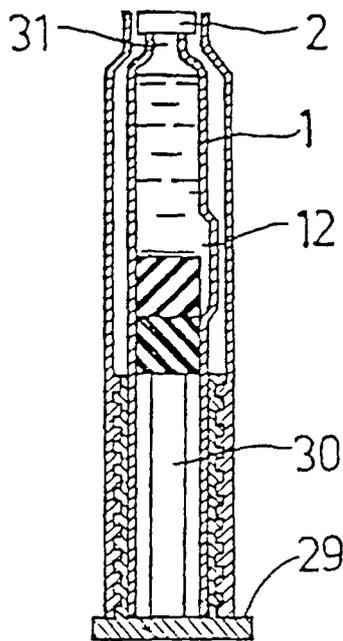
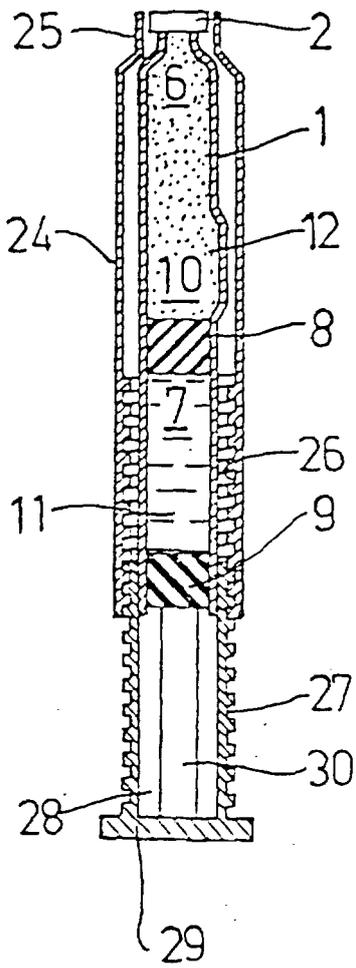




FIG.9

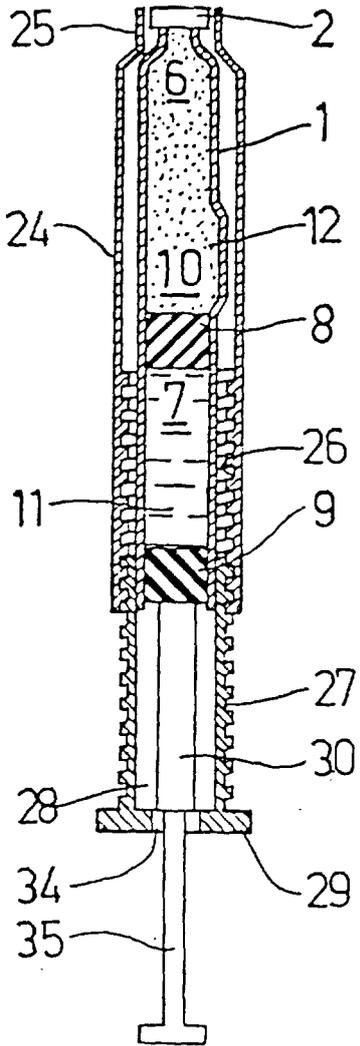


FIG.10

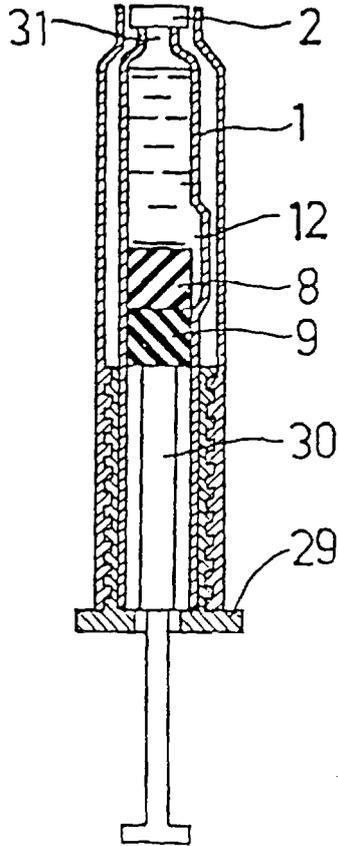


FIG.11

