



(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 173001

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 M 5/24

NORGE

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	882743	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(22) Inn. dag	21.06.88	(85) Videreføringsdag
(24) Lepedag	21.06.88	(30) Prioritet
(41) Alm. tilgj.	03.01.89	02.07.87, SE, 8702735
(44) Utlegningsdato	05.07.93	15.04.88, SE, 8801405

(71) Patentsøker Kabi Pharmacia Aktiebolag, S-112 87 Stockholm, SE
(72) Oppfinner Birger Hjertman, Vällingby, SE

Anders Ström, Saltsjöbo, SE
Ebba Florin-Robertsson, Stockholm, SE
Bo Ahlstrand, Djursholm, SE

(74) Fullmektig Linda Fryklund, Sollentuna, SE
Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Fremgangsmåte og anordning for tilberedelse av en injeksjonsløsning

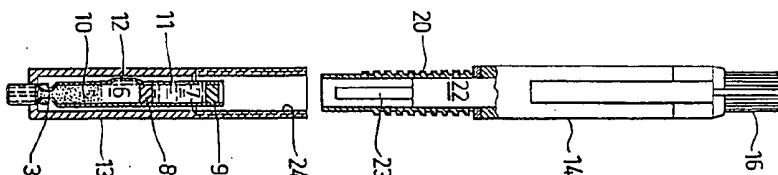
(56) Anførte publikasjoner US 2549417, 2607344, 2717601, 1709691, 4592745.

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte og en anordning for behandling av en løsning, emulsion eller suspension av en følsom legemiddelsubstans i et vannholdig medium og en deretter følgende injeksjon.

Med fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen benyttes en i og for seg kjent sylinderisk tokammerampulle (1) for blandingen av det vannholdige medium (11) med legemiddelsubstansen (10), hvor det vannholdige medium (11) bringes til langsomt å strømme nedenfra og opp gjennom legemiddelsubstansen (10), idet enhver rystelse og luftinnblanding hindres. Fortrinnvis gjennomføres blandingen ved et trykk over det atmosfæriske trykk.

Videre angår oppfinnelsen en injeksjonsanordning for tilberedelse av en injeksjonsløsning og følgende injeksjon av løsningen. Anordningen omfatter en fremre del (13) som omslutter en tokammersylinder (1) i hvilken den tørre legemiddelsubstans (10) foreligger adskilt fra en væskefas (11) og en bakre del (14) som omslutter en doserings- og tilkomstmekanisme (22). Ved sammenskriving av de to deler kommer væskefasen (11) til å blandes med den tørre legemiddelsubstans (10) og oppløser denne, og den ferdige løsning kan deretter injiseres ved hjelp av doserings- og tilkomstmekanismen (22), gjennom en i den fremre dels (13) fremre ende anordnet kanyle (17).



Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for å tilberede en løsning, emulsjon eller suspensjon og en anordning for å tilberede en injeksjonsløsning av nedbrytningsfølsomme substanser, ifølge kravinnledningene.

Injeksjonsanordninger for bruk ved ambulatorisk behandling når legemidlet foreligger i løsning, er allerede tidligere kjent og har fått stor anvendelse ved eksempelvis insulinbehandling av diabetes. Slike anordninger er vanligvis oppbygd slik at pasienten selv lett kan sammenmontere en sylinderampull for en eller flere doser, en injeksjonskanyle og en doseringsanordning i en hensiktsmessig holder og deretter lett selv gi den nødvendige injeksjon. I anordningen er det likeledes enkelt å utbytte benyttede ampuller og kanyler med nye. I sammensatt tilstand er slike injeksjonsanordninger ofte utformet lik en reservoarpenn og kan lett medføres av pasienten.

Videre er også såkalte tokammer- eller blandingsbeholdere eller sylinderampuller for tilberedning av løsninger av følsomme substanser umiddelbart før injeksjonen. Slike beholdere er oppdelt i to kamre som atskilles av en forskyvbar vegg eller stempel. I det fremre kammer befinner den følsomme legemiddelsubstans seg i tørr, vanligvis frysetørket tilstand, og den fremre ende av det fremre kammer lukkes av en vegg som er gjennomtrengelig for en injeksjonskanyle. I det bakre kammer befinner den væske seg som er tiltenkt å oppløse den følsomme substans før injeksjonen. De to kamre atskilles av en fremre forskyvbar vegg og den bakre ende av det bakre kammer er forbundet med en bakre forskyvbar vegg. Videre er det i beholderveggen anordnet en overstrømningskanal som forbinder de fremre og bakre kamre. I lagringsstillingen før injeksjonen foreligger ingen forbindelse mellom det fremre og bakre kammer. Både innløp og utløp av overstrømningskanalen munner ut i det fremre kammer.

Når beholderen skal bringes i orden for injeksjon føres den bakre, forskyvbare vegg i det bakre kammer fremover og på grunn av væskens inkompressibilitet vil da også den fremre forskyvbare vegg føres fremover inntil den oppnår en stilling rett ovenfor overstrømningskanalen i beholderens vegg. Når deretter den bakre forskyvbare vegg føres ytterligere fremover

vil væskens presses gjennom overstrømningskanalen inn i det fremre kammer hvor den kommer i kontakt med legemiddelsubstansen og oppløser denne. Ved injeksjonen vil de to veggene sammen virke som et stempel og presse den forberedte injeksjonsløsning ut gjennom en kanyle som er ført gjennom det fremre kammers fremre endevegg.

I visse tilfeller kan legemiddelsubstansen være så følsom at spesielle tiltak må gjennomføres for å beskytte substansen mot mekanisk påvirkning både under oppløsningsoperasjonen og ved løsningens senere håndtering. Dette gjelder eksempelvis frysetørkede veksthormoner hvor til og med en enkel risting av substansen og væskan kan føre til en ikke godtakbar biokjemisk forandring. Tilberedning av beholderen for injeksjon må da foregå med ytterste forsiktighet.

Det skulle være meget ønskelig å ha tilgjengelig en injeksjonsordning som er like enkel å medføre og håndtere som de tidligere kjente for enkle sylinderampuller hvor legemiddelsubstansen foreligger i væskeform som løsning, suspensjon eller emulsjon, samtidig som at fordelene ved blandebeholdere ved injeksjon av følsomme substanser skulle kunne utnyttes. Ved foreliggende oppfinnelse oppnås nå dette målet.

Ifølge oppfinnelsen frembringes en fremgangsmåte og en ordning for tilberedning av en injeksjonsoppløsning av en eller flere nedbrytningsfølsomme substanser som definert med de i kravene anførte trekk.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen angår å tilberede en løsning, emulsjon eller suspensjon i vann av en eller flere følsomme legemiddelsubstanser for en eller flere følgende injeksjoner, med bruk av en som sådan kjent flerkammer sylinderampull omfattende et fremre rom som inneholder den følsomme legemiddelsubstans og som i sin fremre ende er lukket med et av en injeksjonskanyle gjennomtrengelig membran og ved sin bakre ende er avgrenset av en fremre, bevegelig vegg, et bakre rom som inneholder en vannholdig fase og som i sin fremre ende er avgrenset av den fremre bevegelige vegg og i sin bakre ende er avgrenset av en bakre bevegelig vegg, samt en i ampullens vegg anordnet overstrømningskanal mellom bakre og fremre rom, idet den bakre bevegelig vegg føres fremover og derved medfører den vannholdige fase og den fremre, bevegelig vegg inntil denne

befinner seg midt overfor overstrømningskanalen slik at den vannholdige fase ved fortsatt forskyvning fremover av den bakre bevegelige vegg, strømmer forbi den fremre bevegelige vegg inn i det fremre rom og løser, emulgerer eller suspenderer legemid-
5 delsubstansen. Det for fremgangsmåten karakteristiske er at den vannholdige fase bringes til å strømme stille nedenfra og opp gjennom legemiddelsubstansen slik at enhver omristing og luftinnblanding unngås.

Videre omfatter oppfinnelsen en anordning for gjennom-
10 føring av foreliggende fremgangsmåte. Det for anordningen karakteristiske er at den omfatter en beholder for injeksjonsløsningens bestanddeler, i hvilken bestanddelene holdes adskilt, men gjennom en ytre påvirkning sammenføres slik at de blandes og oppløses, og som er utført som et rør hvis fremre ende er lukket
15 med et gjennomtrengelig membran, i et rom mellom den gjennomtren- gelige vegg og en fremre bevegelig vegg inneholder injeksjonsløs- ningens faste bestanddeler, i et rom mellom den fremre bevegelige vegg og en bakre bevegelig vegg inneholder injeksjonsløsningen væskeformede bestanddeler, og i rørveggen har en overstrøm-
20 ningskanal som er slik at anordnet at når den bakre bevegelige forskyves fremover sammen med væskeren og den fremre bevegelige vegg, vil væskeren strømme forbi den fremre bevegelige vegg og blandes med de faste bestanddeler til en løsning, en holde-
25 anordning i hvilken beholderen kan fikseres slik at injek- sjonsløsningens bestanddeler sammenføres og blandes, og som er utført i to rørformede, med hverandre sammenskrubare deler som omslutter beholderen slik at når delene skrus sammen vil beholderens fremre ende med det gjennomtrenelige membran blottlegges i holdeanordningens fremre ende for å gjennomtenges
30 av en injeksjonskanyle, og ved beholderens bakre ende vil den bakre bevegelige vegg føres fremover sammen med væskeren og den fremre bevegelige vegg slik at væskeren bringes til å strømme gjennom overstrømningskanalen over til rommet for de faste bestanddeler og blandes med disse til en løsning, en holde-
35 anordning for en injeksjonskanyle innrettet til anbringelse i den fremre ende av holdeanordningen for beholdere slik at kanylen gjennom det gjennomtrenelige membran bringes i forbindelse med det indre av beholderen, og en til holdeanordningen for beholderen tilkoplet doseringsanordning, slik innrettet at den bakre

bevegelige vegg i beholderen ved betjening av doseringsanordningen bringes til regulert å forskyves fremover under avgivelse av bestemte doser av injeksjonsløsningen, slik at doseringsanordningen ved sammenskruingen av holdeanordningen for beholderen
5 bringes til en utgangsstilling for dosering.

Oppfinnelsen omfatter likeledes en mer universielt brukbar anordning for tilberedelse av en injeksjonsløsning av bestanddeler som er mottatt i en beholder ifølge ovenstående.

Oppfinnelsen beskrives i det etterfølgende mer detaljert under henvisning til tegningen, som viser en utførelse av en anordning ifølge oppfinnelsen, idet figur 1 viser en tokammer-sylinderampull med to rom for bruk i en injeksjonsanordning, figur 2 viser et sideriss av en injeksjonsanordning ifølge oppfinnelsen, figur 3 viser samme anordning i demontert tilstand, figur 4 viser et snitt i seksjoner av anordningen demontert, figur 5 viser anordningen ferdig for injeksjon, figur 6 viser skjematisk et riss av en første utforming av anordningen ifølge oppfinnelsen i en stilling før tilberedning av injeksjonsløsningen, figur 7 viser skjematisk anordningen på figur 6 etter tilberedning av injeksjonsløsningen, figur 8 viser skjematisk et riss av anordningen på figur 6 og 7 ved uttrekking av den forberedte injeksjonsløsning til en injeksjonssprøyte, figur 9 viser skjematisk en andre utførelse av anordningen ifølge oppfinnelsen i en stilling før tilberedelse av injeksjonsløsningen, figur 10 viser skjematisk et riss av anordningen på figur 9 etter tilberedning av injeksjonsløsningen og figur 11 viser skjematisk et riss av anordningen på figur 9 og 10 med påsatt kanyle og klar for injeksjon.

Figur 1 viser et snitt av en tokammersylinderampull for bruk i en injeksjonsanordning ifølge oppfinnelsen. Ampullen består av et rør 1, fortrinnsvis av glass eller plast, i hvis fremre ende er utformet en flaskehals med en halsring 2. Den fremre ende er lukket med et membran 3 av gummi eller hensiktsmessig plastmateriale og fastholdes av en metallkapsel 4.
35 Kapselen 4 har i sin midte en åpning 5 slik at membranet 3 her blottlegges. Kapslenes kanter er videre bøyd omkring halsringen 2 slik at membranet 3 holdes sikkert fast mot ampullens fremre åpning.

Ampullen er med en bevegelig skillevegg 8 oppdelt i et

fremre rom 8 og et bakre rom 7. Den bakre ende av ampullen lukkes av en bevegelig vegg 9 som således likeledes lukker det bakre rom 7. De to bevegelige veggene 8 og 9 kan med tetning mot ampullvegen føres frem i ampullen som med dette formål har en i det vesentlige sirkelsylindrisk form.

Det fremre rom 6 i ampullen inneholder en eller flere legemiddelsubstanser 10 i tørr form, fortrinnsvis frysetørket. I denne form har også følsomme substanser en relativt god holdbarhet. Det bakre rom 7 inneholder en væskefase 11 som er innrettet til å løse den tørre injeksjonssubstansen. Denne væskefase utgjøres vanligvis av vann eller fysiologiske saltløsning og kan være tilsatt slike hjelpestanser som er vanlig innenfor farmakologisk praksis.

I ampullens vegg er anordnet en overstrømningskanal 12 i form av en utsparing som går i det vesentlige i ampullens lengderetning. Overstrømningskanalen 12 er slik anordnet at den befinner seg helt i det fremre rom 6 før ampullen er brakt i orden for injeksjon og har en slik lengde at den muliggjør strømning forbi den bevegelige vegg 8. Figur 2 viser injeksjonsanordningen ifølge oppfinnelsen i sammensatt stilling slik den lett kan medføres av pasienten. Anordningen er generelt utformet som en reservoarpenn og består av en fremre hylsedel 13 som omslutter en tokammersylinderampull ifølge figur 1 for det middel som skal injiseres, en bakre hylsedel 14 som omslutter en mekanisme for dosering og styring midlet, og en beskyttelseskappe 15 over injeksjonskanylen. Mekanismen for dosering og styring av midlet er utført på en av flere i og for seg kjente måter og beskrives her ikke nærmere. Vanligvis arbeider den slik at manøverknappen 18 på anordningens bakre ende vris slik at en indeks mot en skala hvorpå en hensiktsmessig dose fastlegges. Ved styring trykkes senere manøverknappen inn slik at den innstilte dose avgis gjennom kanylen. Flere ulike utførelser av en slik mekanisme for dosering og styring er tidligere kjent og kan benyttes i injeksjonsanordningen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Figur 3 viser injeksjonsanordningen i demontert stilling. Her er også beskyttelseskappen 15 fjernet slik at kanylens fremre del 17 vises med sin holdeanordning 18. Ved hjelp av holdeanordningen kan kanylen skrus fast til den fremre ende av den fremre hylsedel 13 og lett byttes. Beskyttelseskappen 15

bør derved være påsatt hele tiden slik at sterilitet opprettholdes og bør først fjernes umiddelbart før injeksjonen. I den fremre hylsedel 13 er likeledes anordnet en åpning 19 gjennom hvilken brukeren lett kan kontrollere om en ampull er innsatt og
5 hvor mye som gjenstår av injeksjonsløsningen.

Den bakre hylsedel 14 ved hjelp av gjenger 20 skrus inn i den fremre hylsedel 13. Ved denne sammenskruing tilrettelegges samtidig en innlagt tokammersylinderampull for injeksjon slik det beskrives i det etterfølgende.

10 Figur 4 viser et riss delvis i lengdesnitt av den demonterte injeksjonsanordning ifølge figur 3. Herav fremgår at en tokammersylinderampull av den type som er vist på figur 1, er innlagt i den fremre hylsedel 13 og er ført så langt frem at dens membran 3 er blottlagt for å kunne gjennomtrenget av kanylen. I
15 den bakre hylsedel 14 antydes doserings- og styringsmekanismen skjematiske med 22. Denne mekanisme har en fremadrettet manøverstang 23 med hvilken tokammersylinderampullen først gjøres klar for injeksjon og deretter innstiller dosen av injeksjonsmidlet som skal avgis ved betjening av manøverknappen 16. Den bakre
20 hylsedel 14 kan skrus inn i den fremre hylsedel 13 ved at ytre gjenger 20 griper inn i indre gjenger 24.

Figur 5 viser anordningen satt sammen og ferdig for injeksjon. Her er en bakre bevegelig vegg 9 ført frem så langt at den kommer i kontakt med den fremre bevegelige vegg 8. Denne
25 er ført så langt frem at den er kommet midt overfor overstrømningskanalen 12 og væskefasen 11 har da strømmet forbi den fremre bevegelige vegg 8 og er sammenblandet med den tørre legemiddelsubstansen. Kanylens spisse bakre ende 21 er likeledes ført gjennom membranet 3. De to bevegelige veggene 8 og 9 er i kontakt med
30 hverandre og er ført så langt frem at all luft i det fremre rommet 6 er presset ut gjennom kanylen. Anordningen er nå ferdig for injeksjon.

Anordningens funksjon ved tilretteleggelse for injeksjon er følgende.

35 I den bakre hylsedel 14 innstilles først manøverstangen 23 og manøverknappen 16 på doserings- og styringsmekanismen 22, til utgangs- eller nullstilling. Dette foregår slik det må gjennomføres på bakgrunn av den benyttede, i og for seg kjente mekanismers konstruksjon. Deretter skrus den bakre hylsedel 14

inn i den fremre hylsedel 13 inntil manøverstangen 23 hviler lett mot den bakre bevegelige vegg 9 i tokammersylinderampullen.

Når den bakre hylsedel skrus ytterligere inn kommer manøverstangen til å presse den bakre bevegelige vegg 9 frem i sylinderampullen og ettersom væske 11 i det bakre rom 7 er i det vesentlige inkompresibelt, vil også den fremre bevegelige vegg 8 presses fremover. Et visst overtrykk i det fremre kammer 6 oppstår da luft ikke kan utslippe.

Når den fremre bevegelige vegg 8 er presset så langt frem at den befinner seg rett overfor overstrømningskanalen 12, kommer en væskeforbindelse til å oppstå mellom det fremre og det bakre rom. Gjennom den bakre bevegelige veggs 9 ytterligere bevegelse fremover kommer da væskan 11 til å presses inn i det fremre rom 6 gjennom overstrømningskanalen 12. I dette stadium forflyttes ikke den fremre bevegelige vegg 8.

Når all væske er presset inn i det fremre rom kommer den bakre bevegelige vegg 9 til å komme i mekanisk kontakt med den fremre bevegelige vegg 8. Væskan oppløser nå den tørre legemiddelsubstans 10 idet det dannes en bruksferdig injeksjonsløsning. Deretter skrus holderen 18 med den fastsittende kanyle 17 på den fremre hylsedel 13 slik at sylinderampullens membran 3 gjennomtrenges av den bakre kanylspiss 21 og å overtrykket i det fremre kammer utjevnes.

Ved at manøverknappen 16 trykkes i bunnen påvirkes manøverstangen 23 slik at veggene 9 og 10 forskyves ytterligere fremover og luft i sylinderampullen strømmer ut gjennom kanylen 17. Anordningen er nå ferdig for injeksjon, slik det er vist på figur 5.

Ved klargjøring av anordningen er det nødvendig at den holdes vertikalt med kanylens ende rettet oppad og at sammen-skruingen ikke foregår for hurtig. Herved stiger væskan langsomt opp gjennom den tørre substans idet denne løses og kraftig blanding foregår ikke. En slik kraftig blanding er uhensiktsmessig for mange følsomme substanser da den kan medføre en påvirkning av substansen.

Det utgjør en foretrukken utførelse at tokammer-sylinderampullen 1 anbringes på plass i den fremre hylsedel 13 og den faste legemiddelsubstans løses før kanylen 21 føres gjennom ampullens membran 3. På grunn av det oppståtte overtrykk

minskes nemlig tendensen til skumming og bobledannelse når væsken og det faste materiale blandes, noe som gir større skånsomhet i forhold til legemiddelsubstansen. For legemiddelsubstanser som ikke er så følsomme kan imidlertid kanyleholderen 18 med kanylen 5 skrus på den fremre hylsedel 13 før sylinderampullens føres inn og de to hylsedeler kan skrus sammen. Herved kommer kanylens bare spiss til å trenge gjennom membranet 3 før den faste substans og væsken blandes og overtrykk oppstår ikke i blanderommet.

Når anordningen skal benyttes for avgivelse av en 10 injeksjon, fjernes først beskyttelseskappen over kanylen. Deretter innstilles den ønskede dose ved hjelp av manøverknappen 16 og ved inntrykking av manøverknappen styres dosen gjennom kanylen. Ytterligere doser kan deretter styres så lenge det foreligger injeksjonsløsning i sylinderampullen. Etter hver 15 styring byttes vanlig kanylen ut mot en ny, steril kanyle. Dette kan lett foregå ved at holdeanordningen 18 med en fastsittende kanyle skrus av fra injeksjonsanordningens fremre ende og en ny holdeanordning med kanylen skrus på. Herved kommer samtidig den nye kanyles bare spisse ende til å trenge gjennom membranet 3 og 20 danne væskeforbindelse med ampullens indre.

Utformingsvarianten av anordningen på figur 6 omfatter en holdeanordning i hvilken beholderen kan opptas. Holdeanordningen er dannet av to i det vesentlige rørformede, med hverandre sammenskrubare deler, nemlig en fremre rørformet del 24 og en 25 bakre rørformet 28. Den fremre rørformede del 24 har i sin fremre ende en avsmalnende mottaksdel 25 i hvilken ampullens 1 halsring 2 kan opptas. Den fremre rørdelen er i sin bakre ende utstyrt med en innvendig gjenge 26 i hvilken en utvendig gjenge 27 på den bakre rørdelen 28 kan skrus inn. Den bakre rørdelen 28 har ved sin 30 bakre ende en tett bakvegg 29, idet et fast stempel 30 er festet i den bakre rørdelen 28 og strekker seg mot ampullen 1 med en diameter som er mindre enn ampullens 1 indre diameter.

Ved forberedelse av injeksjonsløsningen skrus den bakre rørdelen 28 inn i den fremre rørdelen 24, idet holdeanordningen 35 hensiktsmessig holdes vertikalt med den avsmalnende mottaksdel 25 vendt oppad. Når deretter den bakre rørdelen 28 skrus inn i den fremre rørdelen 24 kommer det faste stempel 30 til å forskyve den bakre bevegelige vegg 9 opp og derved komprimere væsken 11 i det bakre rom 7. Herved vil væsken utøve trykk mot den fremre vegg

8 slik at denne forskyves oppad til en stilling rett overfor overstrømningskanalen 12 hvor væskan 11 langsomt kan strømme gjennom overstrømningskanalen 12 inn i det fremre rom 6 og blandes med legemiddelsubstansen 10. Ved at de to rørdeler 24 og 5 28 skrus sammen med hverandre, foregår en meget langsom strømning av væskan i det fremre rom 6 som i tillegg er lukket av membranet i ampullens fremre ende. Når væskan strømmer inn i det fremre rom 6 dannes et overtrykk i dette og en liten lomme 31 med komprimert gass dannes øverst i ampullen 1, slik det fremgår av figur 7 som 10 viser holdeanordningen i den stilling hvor begge rørdeler 24 og 28 er skrudd helt sammen med hverandre og all væske er strømmet inn i det fremre rom 6. På grunn av den langsomme innstrømning av væskan i det øvre rom 6 og det overtrykk som dannes, hindres en skumdannelse ved blandingen. Anordningen kan deretter 15 naturligvis vendes noen ganger dersom dette skulle kreves, for fullt ut å løse legemiddelsubstansen i væskan.

Når den på denne måte forberedte injeksjonsløsning skal tas ut, vendes anordningen til den stilling som er vist på figur 8, med ampullens 1 fremre ende vendt ned, slik at gassen i 20 ampullens 1 fremre rom 6 samles øverst og ikke mot membranet. Injeksjonsløsningen kan da tas ut ved hjelp av en kanyle 32 som føres gjennom membranet og overføres til en vanlig injeksjonssprøyte 33 på kjent måte. Uttrekkingen av injeksjonsløsningen fra ampullen 1lettes av overtrykket som foreligger i 25 ampullens fremre rom 6 slik at løsningen i det minste i det første øyeblikk, av eget trykk strømmer gjennom kanylen 32 og inn i injeksjonssprøyten 33.

Figur 9-11 viser som tidligere nevnt en ytterligere utforming av anordningen ifølge oppfinnelsen, imidlertid i det 30 vesentlige med samme bestanddeler som anordningen på figur 6 og 7. Den største forskjell er at anordningen ifølge figur 9-11 er utformet for direkte å kunne utstyres med en kanyle ved den fremre rørdels 24 avsmalnende mottaksdel 25. Videre er den bakre rørdels 28 bakvegg 29 ikke lukket, men har et sentralt hull 34 35 gjennom hvilket en manøvreringsstang 35 passerer. Manøvreringsstangen 35 er utformet i et stykke med stemplet 30 i den bakre rørdel 28 slik at stemplet ikke er festet til den bakre rørdel 28, men begrenset bevegelig i sin lengderetning ved hjelp av manøvreringsstangen 35. Stemplets 30 ytre diameter er på samme

måte som ved anordningen på figur 6-8 mindre enn ampullens 1 indre diameter, men samtidig større enn diameteren i hullet 34 i den bakre vegg 29, slik at stemplet 30 ikke kan føres ut av den bakre rørdel 28. Fra stillingen vist på figur 9 hvor injeksjonsløsningens bestanddeler er helt atskilte fra hverandre, skrus de to rørdeler 24 og 28 sammen på samme måte som beskrevet i sammenheng med den første utførelse ifølge figur 6-8, inntil en fullstendig blanding er gjennomført og anordningen befinner seg i stillingen vist på figur 10. I denne stilling påsettes da 10 en kappe 36 på den fremre rørdels 24 avsmalnende mottaksdel 25. I kappen 36 er videre festet en kanyle 32 som når kappen settes på den avsmalnende mottaksdel 25, trenger gjennom ampullens 1 membran. Dette utføres i en i det vesentlige vertikal stilling med mottaksdelen 25 vendt oppad. Anordningen er da ferdig til å 15 kunne benyttes som injeksjonssprøyte, idet injeksjonen foregår ved inntrykking av manøvreringsstangen 25 slik at stemplet 30 forskyver de to bevegelige veggene 8 og 9 fremre i rommet 6 i ampullen og hvor gassen i ampullen først føres ut og deretter injeksjonsløsningen, gjennom kanylen 32 på kjent måte.

20 Med anordningen ifølge oppfinnelsen oppnås et meget praktisk og enkelt redskap for tilberedning av en injeksjonsløsning. Anordningen gir, som nevnt ovenfor, en meget langsom og sikker blanding av injeksjonsløsningens bestanddeler. Dersom blandingen foregår for hurtig, får man partikkelllanding og 25 opalessens. Begge deler er uttrykk for aggregering. Anordningen fremstilles hensiktsmessig av plastmateriale, idet kostnadene for fremstillingen av anordningen blir meget små og anordningen kan benyttes for engangsbruk. Stigningen i de sammenskrubare deler er ikke kritisk, men kan hensiktsmessig ligge i området 0,5 til 30 10 mm.

Fortrinnsvis benyttes anordningen ifølge oppfinnelsen for subkutan injeksjon, men også andre injeksjonsmåter ifølge vanlig medisinsk praksis er mulig, eksempelvis intramuskulær injeksjon.

35 Når sylinderampullen er tømt, skrus injeksjonsanordningen fra hverandre og den tomme ampull tas ut. Doseringsmekanismen nullstilles og deretter kan anordningen igjen forberedes for injeksjon som angitt foran. Den sammenskrudde og forberedte anordning kan lett medføres av brukeren for å benyttes til

hensiktsmessige tider.

Følsomme legemiddelsubstanser, fortrinnsvis av polypeptidtypen, kan behøve beskyttelse mot mekanisk påvirkning da de befinner seg i oppløst tilstand. De moment som da er spesielt kritiske er dels selve rekonstitueringen av et tørket pulver og dels den etterfølgende håndtering av den forberedte løsning. Det siste blir spesielt betydningsfullt da det gjelder flerdosetilberedninger som nødvendig må håndteres flere ganger.

Bruk av konvensjonelle forpakninger og inkjeksjonssprøyter gir ikke som sådan hjelp til beskyttelse mot mekaniske påkjenninger, noe derimot foreliggende oppfinnelse gjør. Ved at rekonstitueringen av det tørkede pulver med oppfinnelsens hjelp foregår på en av konstruksjonen styrt og meget forsiktig måte, skånes den følsomme legemiddelsubstans. Ved at løsningen tilberedes under et visst overtrykk hindres også skumdannelse og bobledannelse i denne fase. Den etterfølgende håndtering av den forberedte løsning blir også meget mild i foreliggende oppfinnelse. I og med at injektoren forberedes til å avgi en første injeksjon fra en nyinnsatt dobbeltkammer-sylinderampull, fjernes praktisk talt all luft som har stått i kontakt med løsningen. Derved fjernes den grenseflate som ved håndteringen av beholderen med løsningen gir årsak til de negative effekter på den følsomme legemiddelsubstans og beholdere kan deretter håndteres uten spesielt hensyntagen til løsningens følsomme natur.

Foreliggende oppfinnelse gjør det derfor mulig og dels å forberede en løsning for lengre eller kortere tids bruk på en skånsom måte og dels å transportere en forberedt løsning uten at kvaliteten av den følsomme legemiddelsubstans nedsetter på grunn av mekanisk påvirkning. Oppfinnelsen medfører derfor at også følsomme legemiddelsubstanser kan gjøres tilgjengelig for lettvint ambulatorisk behandling.

De legemiddelsubstanser som kan benyttes i foreliggende anordning kan være enhver substans eller substansblanding som har vært benyttet i tidligere kjente tokammerampuller eller som egner seg for denne bruk. Spesielt hensiktsmessig er imidlertid følsomme substanser som ikke kan oppbevares lengre tid i løsning og som også ved selve oppløsningen har en tendens til å endres. Eksempler på slike substanser er ulike polypeptider, eksempelvis

hormoner og interferon. Spesielt hensiktsmessig har oppfinnelsen vist seg å være tilberedning og injeksjon av løsninger av veksthormoner. Disse er meget følsomme og modifiseres lett ved tilberedning av en løsning av disse. Ved bruk av foreliggende oppfinnelse i dette tilfelle, nedsettes påvirkningen betydelig.
5 Dette er tydelig overraskende og ikke forutsigbart for fagmannen.

De tørre legemiddelsubstanser foreligger vanligvis i frysetørket eller lyofilisert tilstand før tilberedelsen av injeksjonsløsningen. Den for løsningen benyttede væske utgjøres
10 vanligvis av vann som ofte er tilsatt midler for innstilling av det osmotiske trykk, konserveringsmiddel etc., i overensstemmelse med vanlige farmakologisk praksis. Det er likeledes mulig at væskefasen i seg selv kan inneholde oppløste emner med farmakologisk virkning som da utøves sammen med virkningen av det
15 middel som senere skal oppløses i væskeren.

En ytterligere utførelse er at væskeren kan utgjøres av en injiserbar fettemulsjon, eksempelvis en slik som beskrives i US 4 073 943 og US 4 168 408. I dette tilfelle inneholder den tørre injeksjonssubstans et vannløselig eller hydrofilt middel
20 som ved blandingen løses eller disperges i emulsionens vannfase.

Injeksjonsanordningen er utført av hensiktsmessig materiale, eksempelvis metall, f.eks. rustfritt stål eller lettmetall, eller av et hensiktsmessig plastmateriale. Valg av
25 materiale ligger innenfor fagmannens kompetanse.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for å tilberede en løsning, emulsjon eller suspensjon i vann av en eller flere følsomme legemiddelsubstanser for en eller flere etterfølgende injeksjoner, ved bruk av en i og for seg kjent flerkammersylinderampull (1), omfattende et fremre rom (6) som inneholder den følsomme legemiddelsubstansen (10) og som ved sin fremre ende er lukket med et for injeksjonskanylen (17) gjennomtrengelig membran (3) og ved sin bakre ende er avgrenset av en fremre bevegelig vegg (8), et bakre rom (7) som inneholder en vannholdig fase (11) og som ved sin fremre ende er avgrenset av den fremre bevegelige vegg (8) og ved sin bakre ende er avgrenset av en bare bevegelig vegg (9), samt en i ampullens vegg anordnet overstrømningskanal (12) mellom det bakre og fremre rom, idet den bakre bevegelige vegg (9) føres fremover og derved medfører den vannholdige fase (11) og den fremre bevegelige vegg (8) inntil denne befinner seg rett overfor overstrømningskanalen (12) slik at den vannholdige fase (11) ved fortsatt forflytning av den bakre bevegelige vegg (9), strømmer forbi den fremre bevegelige vegg inn i det fremre rom og løser, suspenderer eller emulgerer legemiddelsubstansen (10), **KARAKTERISERT VED** å føre den bakre bevegelige vegg fremover ved hjelp av et stempel eller en manøvreringsstang som presser mot den bakre bevegelige vegg og en skrumekanisme som forskyver stemplet eller manøvreringsstangen mens ampullen holdes i vertikal stilling slik at den vannholdige fase (11) bringes til langsomt å strømme nedenfra og opp gjennom legemiddel-substansen (10), idet enhver risting eller luftinnblanding derved unngås.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **KARAKTERISERT VED** å bringe den vannholdige fase (11) og legemiddelsubstansen (10) i kontakt med hverandre under et trykk over det atmosfæriske trykk.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1-2, **KARAKTERISERT VED** å bringe injeksjonskanylen (17) til å trenge gjennom membranet (13) først etter at legemiddelsubstansen (10) er oppløst, emulgert eller suspendert i den vannholdige fase (11).

4. Anordning for å tilberede en injeksjonsløsning av nedbrytningsfølsomme substanser, omfattende en beholder (1) for injeksjonsløsningens bestanddeler, i hvilken bestanddelene holdes

atskilt, men ved ytre påvirkning kan sammenføres slik at de blandes og oppløses, hvor beholderen er utført som et rør hvis fremre ende (2) er lukket med et gjennomtrengelig membran og i et rom (6) mellom det gjennomtrengelige membran og en fremre 5 bevegelig vegg (8) inneholder injeksjonsløsningens faste bestanddeler (10), i et rom (7) mellom den fremre bevegelige vegg (8) og en bakre bevegelig vegg (9) inneholder injeksjonsløsningens væskeformede bestanddeler (11) og i rørveggen har en overstrømningskanal (12) som er slik innrettet at når den bakre 10 bevegelige vegg (9) forskyves frem sammen med væskeren (11) og den fremre bevegelige vegg (8), kan væskeren (11) strømme forbi den fremre bevegelige vegg (8) og blandes med de faste bestanddeler (10) til en løsning, og anordningen omfatter en holdeanordning (24, 28) i hvilken beholderen kan fastholdes slik at injeksjons- 15 løsningens bestanddeler (10, 11) føres sammen og blandes, **KARAKTERISERT VED** at holdeanordningen er utført av to rørformede, med hverandre sammenskrubare deler (13, 14, 24, 28) som omslutter beholderen (1) slik at når delene (13, 14, 24, 28) skrus sammen, vil beholderens (1) fremre ende (2) med det gjennomtrengelige 20 membran blottlegges ved holdeanordningens fremre ende (18, 25) og ved beholderens (1) bakre ende vil den bakre bevegelige vegg (9) føres frem sammen med væskeren (11) og den fremre bevegelige vegg (8) enten ved hjelp av et ved holdeanordningens bakre ende (28) anordnet stempel (30) som i denne stilling er ikke forskyvv- 25 bar i forhold til holdeanordningen, presse beholderens (1) bakre bevegelige vegg (9) fremover slik at væskeren (11) bringes til å strømme gjennom overstrømningskanalen (12) til rommet (6) for de faste bestanddeler (10) og blandes med disse til en løsning.

5. Anordning ifølge krav 4, **KARAKTERISERT VED** at den 30 omfatter en holdeanordning (18) for en injeksjonskanyle (17) innrettet til å anbringes på holdeanordningens (13) fremre ende slik at kanylen (21) gjennom det gjennomtrengelige membran (3) forbindes med beholderens indre (6), og en med holdeanordningen (14) for beholderen forbundet doseringsanordning (27) hvormed den 35 bakre bevegelige vegg (9) i beholderen ved påvirkning, bringes til regulert å forskyves fremover under avgivelse av bestemte doser av injeksjonsløsningen, idet doseringsanordningen (22) ved sammenskruing av holdeanordningen (13, 14) for beholderen, bringes til en utgangsstilling for dosering.

6. Anordning ifølge krav 4, **KARAKTERISERT VED** at stemplet (30) er fast anordnet til holdeanordningens bakre ende (28) og at holdeanordningens fremre ende (24) har en åpning midt imot beholderens gjennomtrengelige membran slik at en kanyle (32) ⁵ kan føres gjennom åpningen og det gjennomtrengelige membran for å ta ut tilberedt injeksjonsløsning til en injeksjonssprøyte (33).

7. Anordning ifølge krav 4, **KARAKTERISERT VED** at stemplet (30) har en manøvreringsstang (35) som rager ut gjennom ¹⁰ en bakre vegg (29) ved beholderanordningens bakre ende (28), og at det ved holdeanordningens fremre ende (25) er anordnet et festet for en injeksjonskanyle (32) som kan anbringes i holdeanordningen (24, 25) og da gjennomtrenge beholderens (1) membran.

15

20

25

30

35

173001

FIG.4

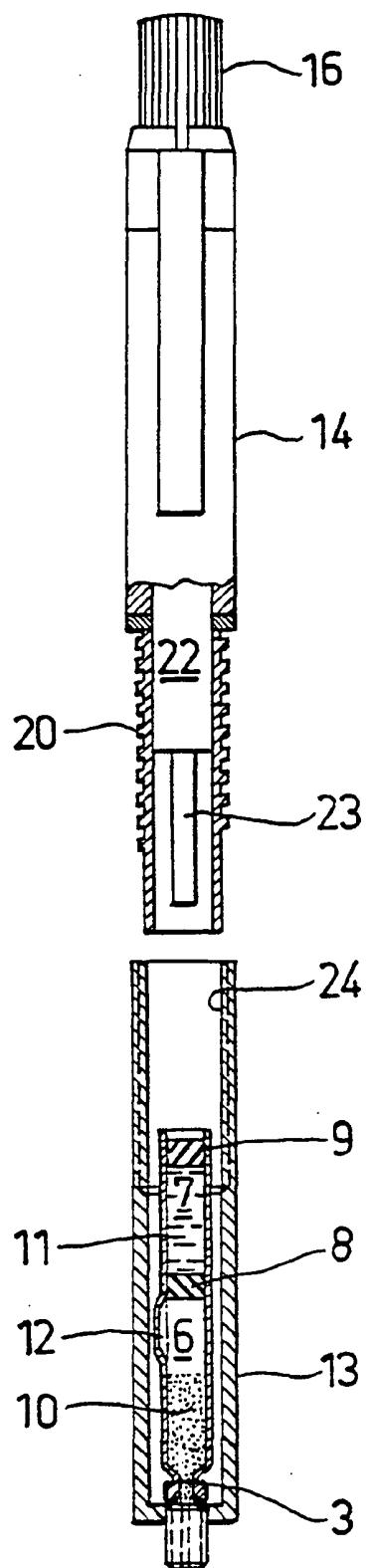
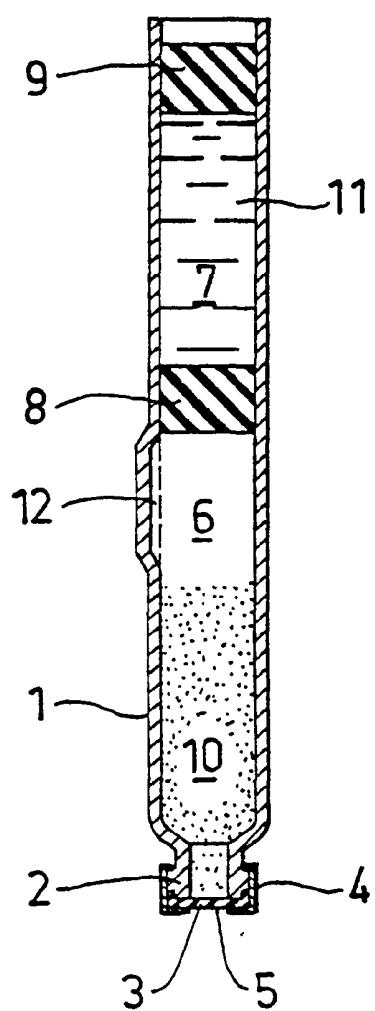


FIG.1



173001

FIG.2

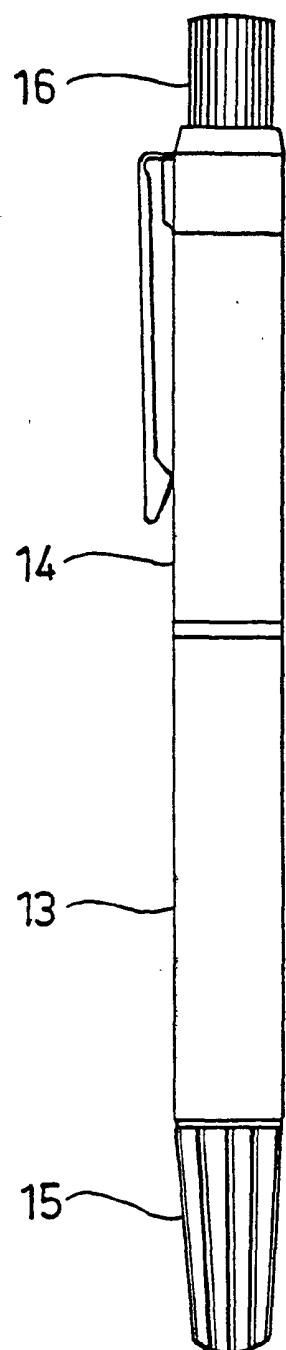
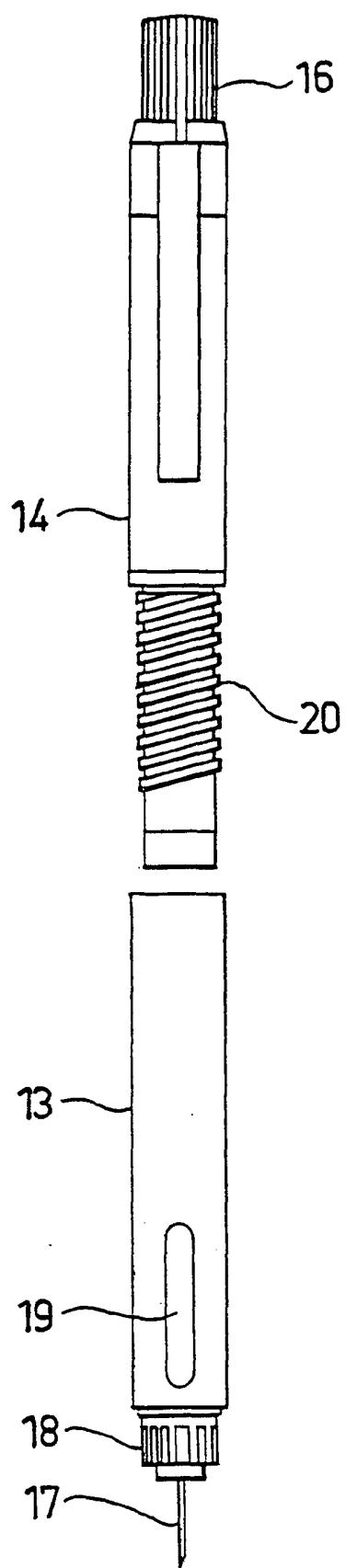
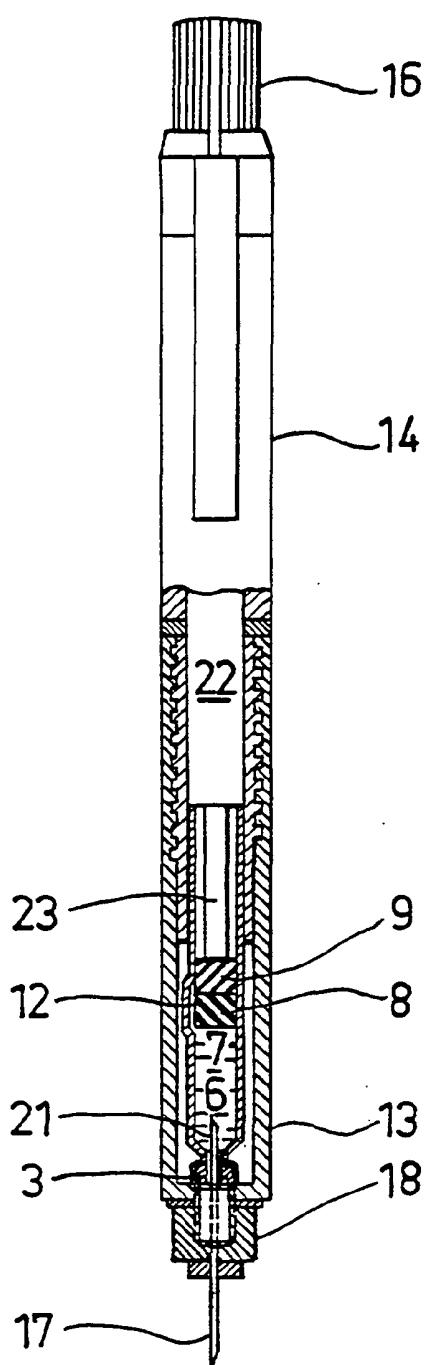


FIG.3



173001

FIG.5



173001

FIG.6

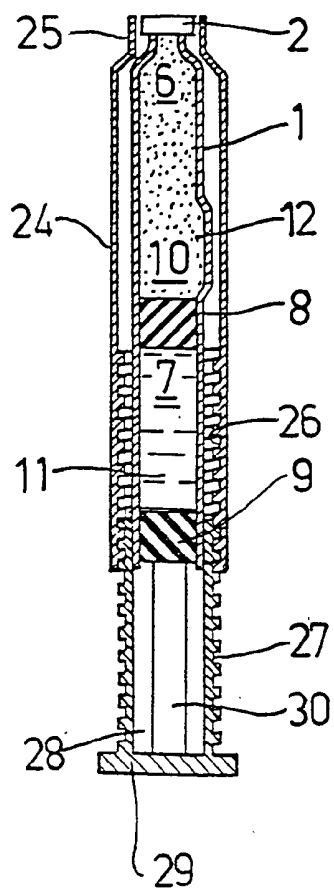


FIG.7

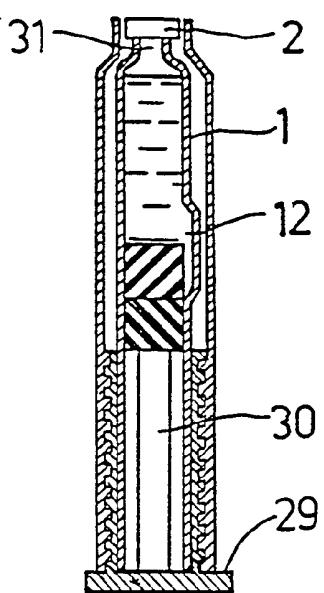
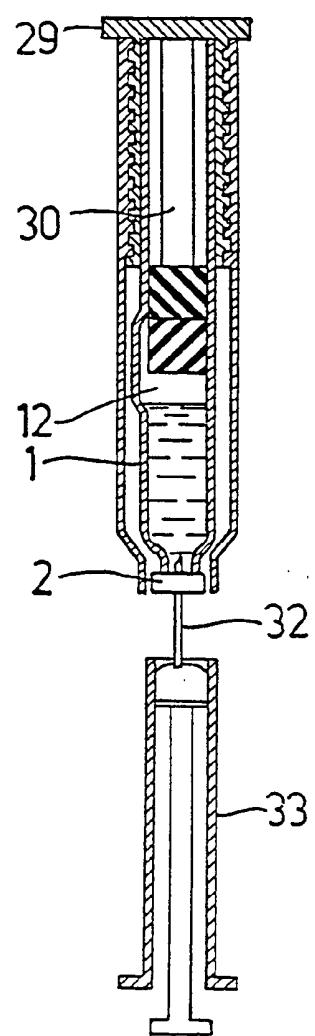


FIG.8



173001

FIG.9

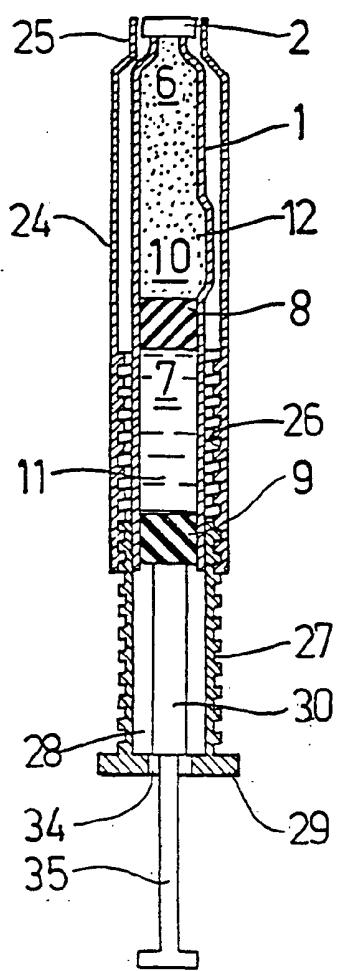


FIG.10

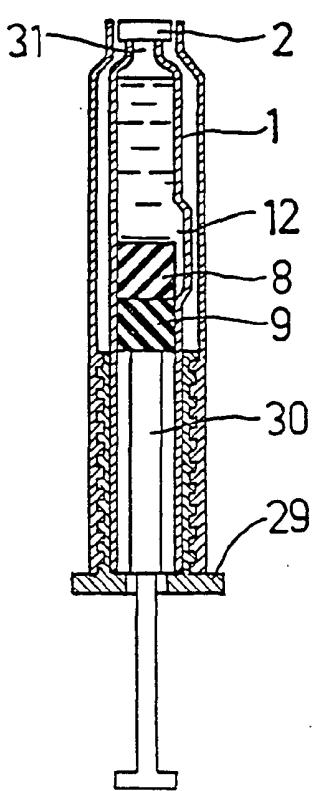


FIG.11

