

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609902-5 A2**

(22) Data de Depósito: 26/04/2006

(43) Data da Publicação: 11/05/2010
(RPI 2053)



(51) *Int.Cl.:*

A61F 2/46 (2010.01)

B01F 11/00 (2010.01)

A61M 5/315 (2010.01)

(54) Título: **DISPOSITIVOS DE ENVIO DE FÁRMACO E COMPONENTES RELACIONADOS, SISTEMA E MÉTODOS**

(57) Resumo: DISPOSITIVOS DE ENVIO DE FÁRMACO E COMPONENTES RELACIONADOS, SISTEMAS E MÉTODOS. A presente invenção refere-se a dispositivos de envio de fármaco, assim como a componentes relacionados, sistemas e métodos.

(30) Prioridade Unionista: 29/04/2005 US 60/675,995

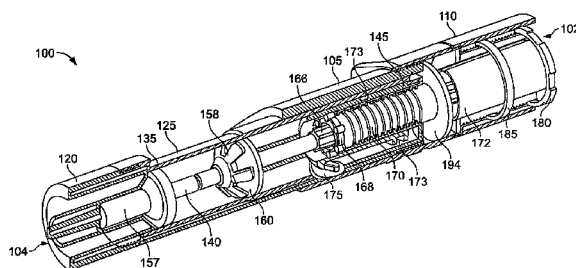
(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): COLIN TURNER, DARREN SEYMOUR,
MARTIN HUGHES, PAUL HARMER, YANNICK HOURMAND

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015709 de 26/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/118884 de 09/11/2006



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISPOSITIVOS DE ENVIO DE FÁRMACO E COMPONENTES RELACIONADOS, SISTEMAS E MÉTODOS**".

Campo técnico

- 5 A presente invenção refere-se a dispositivos de envio de fármacos, assim como aos componentes relacionados, sistemas e método.

Antecedentes

- Cimento com base em fosfato de cálcio é comumente usado em muitos procedimentos cirúrgicos ortopédicos e anaplásticos. Diversos dispositivos foram desenvolvidos para preparar e/ou enviar cimento ósseo nos referidos procedimentos.
- 10

Sumário

- A presente invenção refere-se a dispositivos de envio de fármaco, assim como aos componentes relacionados, sistemas e métodos.
- 15 Nas diversas modalidades, os dispositivos de envio de fármaco, sistemas e métodos podem oferecer um envio confiável, capaz de ser repetido, e/ou consistente de um volume predeterminado de um líquido contendo um agente terapêutico, tal como um agente osteogênico. Antes da dissolução no líquido, o agente terapêutico pode ser proporcionado (armazenado)
- 20 no dispositivo de envio, por exemplo, na forma sólida (por exemplo, pó). Exemplos de agentes terapêuticos incluem proteínas, tais como um membro da família de um fator de crescimento β transformante (TGF- β), pelo menos uma proteína a partir da família das proteínas morfogênica óssea (BMP), ou pelo menos uma proteína da família de proteínas de fator de crescimento/diferenciação (GDF). Em algumas modalidades, o agente terapêutico inclui combinações de proteínas, por exemplo, combinações de qualquer uma das proteínas anteriores.
- 25

- O composto pode ser fixado no dispositivo até que seja reconstituído e administrado ao paciente para ajudar a controlar (por exemplo, proibir) o uso não pretendido. Os componentes para a reconstituição, a mistura e agitação e o envio da mistura podem ser assepticamente contidos dentro de um sistema unitário, deste modo minimizando ou eliminando a contami-
- 30

nação. O dispositivo de envio pode também proporcionar maior força para misturar e preparar os compostos de injeção reconstituídos que exibem propriedades substancialmente viscosas.

Em um aspecto, o sistema de envio de fármacos caracteriza um dispositivo de envio de fármaco que inclui um corpo principal incluindo uma extremidade proximal, uma extremidade distal, e uma câmara de mistura posicionada entre ambas as extremidades, um acionador giratório disposto na extremidade proximal do corpo principal, um êmbolo principal operacionalmente ligado ao acionador giratório, o eixo do acionador operacionalmente ligado ao embolo principal de modo que a rotação do acionador giratório proporciona movimento axial ao agitador, e uma extremidade de êmbolo operacionalmente ligada ao êmbolo principal.

Em um outro aspecto, o sistema de envio de fármacos caracteriza um dispositivo de envio, uma tubulação de reconstituição e uma bomba de ar. A tubulação de reconstituição inclui um primeiro frasco para conter uma primeira substância, um segundo frasco, em comunicação fluida com o primeiro frasco, para conter a segunda substância. A bomba de ar está em comunicação fluida com os primeiro e segundo frascos e configurada para operar em pelo menos um primeiro e segundo modo. Enquanto em operação em um primeiro modo, pelo menos parte da primeira substância é combinada com a segunda substância para formar uma mistura resultante. Enquanto em operação em um segundo modo, a mistura é transferida a partir ou do primeiro ou do segundo frasco para o dispositivo de envio.

Em um outro aspecto, um método de preparar cimento com base em fosfato de cálcio inclui a reconstituição de um pó de BMP para formar uma mistura de BMP em uma tubulação, enviar a mistura de BMP a partir da tubulação ao dispositivo de envio liberavelmente fixado à tubulação, misturar a mistura com a CPM (matriz de fosfato de cálcio) contida dentro do dispositivo de envio para formar uma terceira substância, e deslocar o êmbolo disposto de forma deslizável dentro do dispositivo de envio para ejetar a terceira substância a partir do dispositivo de envio.

Características e vantagens serão aparentes a partir da descri-

ção, desenhos e reivindicações.

Descrição dos Desenhos

As figuras 1A e 1B são vistas em perspectiva e lateral de uma modalidade do dispositivo de envio de fármaco, respectivamente.

5 As figuras 2A e 2B são vistas em perspectiva e lateral de uma modalidade do dispositivo de envio de fármaco, respectivamente.

A figura 3 é uma vista em perspectiva em seção parcial do dispositivo das figuras 1A e 1B.

10 A figura 4 é uma vista seccionada explodida e parcial do dispositivo das figuras 1A e 1B.

As figuras 5 e 6 são vistas em perspectiva detalhadas dos componentes dispostos na extremidade distal do dispositivo das figuras 1A e 1B.

A figura 7 é uma vista em perspectiva detalhadas dos componentes dispostos na extremidade distal do dispositivo das figuras 2A e 2B

15 A figura 8A é uma vista em seção transversal do dispositivo das figuras 1A e 1B.

A figura 8B é uma vista detalhada da área 8B da figura 8A.

A figura 9 é uma vista em seção transversal do dispositivo das figuras 2A e 2B.

20 A figura 10 é uma ilustração gráfica do movimento axial e de rotação dos componentes dos dispositivos das figuras 1A a 2B.

A figura 11 é uma vista detalhada do agitador dos dispositivos das figuras 1A a 2B.

25 A figura 12 é uma vista esquemática do sistema de envio de fármaco incluindo o dispositivo de envio de fármaco das figuras 1A e 1B e uma tubulação de reconstituição.

A figura 13 é uma vista em perspectiva do sistema de envio de fármaco.

30 As figuras 14A e 14B são vistas em perspectiva seccionadas parciais do sistema de envio de fármaco da figura 13.

A figura 15 é uma vista em perspectiva dos componentes internos da tubulação de reconstituição da figura 13.

A figura 16 é uma vista em seção transversal dos componentes internos da tubulação de reconstituição da figura 13.

Símbolos de referência similares nos diversos desenhos indicam elementos similares.

5 Descrição Detalhada

Em determinadas modalidades, o sistema de envio de fármaco reconstitui uma primeira substância, mistura e agita a primeira substância reconstituída com uma segunda substância para formar uma terceira substância e envia, por injeção, a terceira substância ao paciente.

10 Em algumas modalidades, a primeira substância é um agente terapêutico, tal como um agente osteogênico. O agente terapêutico pode ser proporcionado, por exemplo, na forma de sólido (por exemplo, pó). Exemplos de agentes terapêuticos incluem proteínas, tais como um membro da família TGF- β , (por exemplo, um ou mais membros da família das proteínas
15 BMP, um ou mais membros da família das proteínas GDF). Exemplos de agentes osteogênicos são descritos, por exemplo, nos documentos de patentes U.S. Nºs 6.719.968, 6.027.919, 5.658.882, 5.618.924 e 5.013.649, os quais se encontram aqui incorporados por referência. Em determinadas modalidades, o agente osteogênico é BMP-2, BMP-12 ou MP52. Em algumas
20 modalidades, a segunda substância é um pó de CPM.

Em geral, a primeira substância é reconstituída e transferida a um dispositivo de envio contendo a segunda substância, onde o pó de BMP reconstituído e CPM são misturados para formar uma terceira substância. A terceira substância é então injetada a partir do dispositivo de envio e administrada ao paciente, por exemplo, por injeção.

Em algumas modalidades, o sistema de envio de fármaco é configurado para preparação de uma terceira substância homogênea que inclui as primeira e segunda substâncias, e apresenta propriedades físicas tais como viscosidade, densidade e gravidade específica bem adequada para o
30 envio ao paciente, por exemplo, por injeção. Em algumas modalidades, o dispositivo é configurado para uso com BMP-2.

As figuras 1A e 1B mostram o dispositivo de envio 100 dotado

de uma extremidade proximal 102 e de uma extremidade distal 104 e inclui uma porção dianteira de corpo principal 105 unida a uma porção traseira de corpo principal que se estende axialmente 110. O dispositivo de envio pode ser dimensionado para administrar uma quantidade adequada tal como 5 mL ou 1 mL de um material, tal como um cimento ósseo, a um paciente. Um acionador giratório 115 é roscadamente fixado à extremidade proximal 102 da porção traseira de corpo principal 110 e uma porção dianteira externa 120 é roscadamente fixada à porção dianteira de corpo principal 105. A porção dianteira externa 120 inclui uma conexão Luer 123, configurada para receber uma agulha ou tubulação de reconstituição (abaixo descrita). Em determinadas modalidades, a porção dianteira de corpo principal 105 inclui uma janela 125 para exibir a posição dos componentes internos do dispositivo 100 e os conteúdos dos mesmos. Em algumas modalidades, a porção traseira de corpo principal 115 inclui aletas que se estendem lateralmente 130.

Em algumas modalidades, como mostrado nas figuras 2A e 2B, o dispositivo de envio 100 pode incluir uma extremidade de êmbolo 132 que se estende ao longo do orifício concêntrico no acionador giratório 115 e se salienta adiante da extremidade proximal 133 do acionador 115.

As figuras de 3 a 9 mostram os componentes internos do dispositivo de envio 100 incluindo um cilindro de seringa 135 disposto dentro da porção dianteira de corpo principal 105. Um eixo de êmbolo 140 se estende axialmente ao longo do comprimento do dispositivo entre as extremidades proximal e distal 102, 104. Um eixo agitador 145 recebe concentricamente uma porção do eixo de êmbolo 140. O cilindro da seringa 135 inclui uma parede frustocônica 147 (figuras 8A e 8B) para definir uma câmara de mistura 150 através da qual o eixo de êmbolo 140 se estende. O cilindro da seringa 135 pode incluir uma ventilação que se estende circunferencialmente (não mostrada) para permitir que os gases que se desenvolvem dentro do cilindro escapem enquanto a câmara de mistura 150 é preenchida e/ou durante a mistura e/ou ejeção dos conteúdos no interior da mesma (abaixo descrito). A ventilação pode ser formada a partir do material sinterizado envolto com um polietileno de alta densidade, tal como, por exemplo, politetrafluoroetileno

(PTFE).

O eixo do êmbolo 140 inclui uma cabeça de êmbolo 151 e um orifício central axial 152 que se estende ao longo do eixo do êmbolo 140 a partir do orifício 153 localizado na extremidade distal da cabeça do êmbolo 151, em direção da câmara de mistura 150, quando o eixo do êmbolo 140 está em sua posição completamente distal. O orifício central 152 pode incluir orifícios transversais 154, de modo que quando a cabeça de embolo 151 se encontra em sua posição completamente distal, a conexão Luer 123 está em comunicação fluida com a câmara de mistura 150.

A porção de frente dianteira 120 pode incluir uma câmara de ejeção substancialmente cilíndrica 155 que recebe uma vedação dianteira 157. A câmara de ejeção 155 e a vedação dianteira 157 são dimensionadas para receber a cabeça de êmbolo 151 do eixo do êmbolo 140. Em algumas modalidades, a câmara de mistura 150 é pré-abastecida com um segundo componente, tal como, por exemplo, um pó de CPM, para mistura com o primeiro componente, tal como, por exemplo, um líquido de BMP reconstituído que é introduzido através de uma conexão Luer 123, ao longo do orifício central 152, fora dos orifícios transversos 154 e para dentro do cilindro de seringa 135.

Em algumas modalidades, os orifícios transversos 154 incluem uma vedação circular (não mostrada) tal como um anel em O, por exemplo, que permite a passagem de fluido a partir do orifício central 152 para a câmara de mistura 150 mas impede substancialmente o fluxo reverso de fluido a partir da câmara de mistura 150 para o orifício central 152. Em determinadas modalidades, as vedações circulares permitem que um líquido BMP-2 reconstituído flua para dentro da câmara de mistura 150 por meio dos orifícios de transversos 154 e evitam que o líquido BMP-2 flua de volta para dentro do orifício central 152 durante a mistura e a ejeção do líquido BMP-2 com a CPM. O orifício 153 na extremidade distal da cabeça de êmbolo 151 pode também incluir um plugue (não mostrado) de material sinterizado que é configurado para permitir a passagem de um líquido, tal como, por exemplo, o fluxo de BMP-2 reconstituído através da conexão Luer 123 e para dentro do

orifício central 152, mas impede substancialmente o fluxo de uma pasta, tal como, por exemplo, uma mistura de BMP-2 reconstituído e CPM.

Um agitador 158 e uma vedação de agitador 160 que se assentou proximalmente ao agitador 158 e pode ser frustocônico, por exemplo, são contidos dentro da câmara de mistura 150 e são fixados ao eixo do êmbolo 140. A extremidade de êmbolo 132 (figuras 8A e 8B) é fixada à extremidade proximal do eixo do êmbolo 140 com um dispositivo de fixação 134.

Em determinadas modalidades, mostradas na figura 9, um agitador e uma vedação de agitador formam integralmente um conjunto agitador 163. O conjunto agitador 163 engata a parede frustocônica 147 do cilindro de seringa 135 para formar a vedação com o mesmo. A extremidade proximal 164 do eixo do êmbolo 140 se estende e conecta com o dispositivo de fixação 134. Uma extremidade de mola de êmbolo 165a e a mola de êmbolo principal 165b orientam o eixo do êmbolo 140 distalmente para aprimorar o contato entre a cabeça de êmbolo 151 com a vedação dianteira 157 durante a mistura.

A extremidade do êmbolo 132 é configurada para movimento axial (translacional) e o acionador giratório 115 é configurado para movimento rotacional. O êmbolo principal 166, uma catraca interna 168, um acionador interno 170 e um acionador externo 172 são concêntricamente dispostos ao longo do eixo do êmbolo 140 entre o eixo agitador 145 e a porção traseira de corpo principal 110 para passar o movimento giratório do acionador giratório 115 ao agitador 158 e o movimento axial da extremidade de êmbolo 132 para o êmbolo principal 166 como descrito abaixo.

Uma pista de came 173 se estende em torno do eixo agitador 145 e recebe o seguidor de came 175 montado em uma superfície interna do cilindro de seringa 135. O acionador giratório 115 é chaveado diretamente ao êmbolo principal 166 próximo à extremidade de êmbolo (figuras 8A e 8B). Assim, a rotação do acionador giratório 115 gira o êmbolo principal 166. o êmbolo principal 166 é chaveado ao eixo agitador 145, de modo que na medida em que o êmbolo principal 166 gira, o engate do seguidor de came 175 com a pista de came 173 proporciona o movimento axial do eixo agitador

145 e o agitador fixado 158 dentro da câmara de mistura 150. A pista de came 173 pode ser descrita como um trajeto helicoidal, por exemplo, sobre o eixo agitador 145. Um anel de retenção 177, um acionador de roldana 180 e um anel batente de acionador de roldana 185 são concentricamente dispostos ao longo do acionador externo 172 entre a porção traseira de corpo principal 110 e o acionador giratório 115.

Em operação, em determinadas modalidades, o eixo agitador 145 e o agitador fixado 158, segue um movimento alternado no interior da câmara de mistura 150 para misturar a pasta. Com referência à figura 10, um movimento prescrito inclui uma rotação de 120 graus do acionador giratório 150; um movimento helicoidal de 240 graus com um movimento axial de 30 mm em direção da extremidade distal 104; uma rotação de 120 graus; e um movimento helicoidal de 240 graus com um movimento axial de 30 mm em direção da extremidade proximal 102. O agitador 159 assim retorna para a sua posição de partida a cada duas revoluções do acionador giratório 115.

Em determinadas modalidades, como mostrado na figura 11, o agitador 158 inclui uma pluralidade de laminas 186 que se estendem substancialmente radialmente a partir do eixo agitador 145. As laminas 186 podem ser produzidas a partir de uma variedade de materiais incluindo, por exemplo, policarbonato Santoprene® (Monsanto Corporation, Delaware), elastômero poliéster, polipropileno, ou polietileno. As laminas 186 podem ser formadas a partir de um material flexível e configuradas para misturar e agitar os conteúdos da câmara de mistura 150 para formar uma pasta homogênea. As laminas 186 podem ser configuradas para se deformar quando o eixo agitador 145 é movido rotacionalmente e permanece radialmente estendido quando o eixo agitador 145 é movido axialmente.

Na medida em que o eixo agitador 158 ou o conjunto agitador 163 (figura 9) opera, o componente acionador interno 170 e acionador externo 172 irão girar também dentro da porção dianteira de corpo principal 105. O acionador giratório 115 é chaveado à sapata acionadora 180, que engata as roscas 187 na porção traseira de corpo principal 110. Na medida em que o acionador giratório 115 é girado, a sapata acionadora 180 se move ao lon-

go da porção traseira de corpo principal até que entra em contato com o anel de batente de sapata acionadora 185. O anel retentor 177 inclui duas abas 188 configuradas para engatar as fendas 189 dispostas na porção traseira de corpo principal 110 proximal as aletas 130, para evitar que o acionador giratório 115 se mova axialmente com relação à porção traseira de corpo principal 110. O anel de batente de sapata acionadora 185 é preso por pinos à porção traseira de corpo principal 110 e firmada no lugar.

O anel de batente de sapata acionadora 185 inclui chanfraduras circunferencialmente localizadas 190 dimensionadas e configuradas para engatar as reentrâncias circunferencialmente localizadas 193 na sapata acionadora 180. Na medida em que o acionador giratório 115 e o agitador 158 são girados para misturar os conteúdos da câmara de mistura 115, a sapata acionadora 180 avança axialmente ao longo dos fios 187 uma distância predeterminada até que a sapata acionadora esteja próxima do anel de batente de sapata acionadora 185. As chanfraduras 190 ao longo do anel de batente de sapata acionadora 185 engatam a reentrância 193 ao longo da sapata acionadora 180 travando a sapata acionadora 180 contra rotação adicional. Em algumas modalidades, após cerca de 16 voltas do acionador giratório 115 e uma mistura satisfatória dos conteúdos da câmara de mistura 150 é alcançada, a sapata acionadora 180 é travada ao anel de batente de sapata acionadora 185.

Após os conteúdos da câmara de mistura 150 serem significativamente misturados, o acionador giratório 115 é travado contra rotação pelo anel de batente de sapata acionadora 185. O eixo agitador 145 é portado evitado de girar na porção dianteira de corpo principal 105. A extremidade de êmbolo 132 é liberada ao se girar a mesma no sentido horário com relação ao acionador giratório 115 (quando visto a partir da extremidade proximal 102), que destrava a disposição do tipo baioneta (não mostrada) entre as referidas duas partes. A extremidade de êmbolo 132 e o êmbolo principal 166 são então lançados de volta (em direção da extremidade proximal) em cerca de 30 mm sob a ação de uma mola (não mostrada).

O acionador interno 170 é configurado para girar e ser fixado

axialmente por uma borda que se estende radialmente 194 disposta entre a porção dianteira de corpo principal 105 e o acionador giratório 115. O acionador interno 170 conecta o êmbolo principal 166 por uma rosca de passo de 120 mm de duas partidas, e portanto gira em 90 graus no sentido anti-horário na medida em que o êmbolo principal 166 se move de volta. O acionador externo 172 porta um conjunto de braços de catraca 195 (figura 4) que permitem apenas a rotação no sentido horário dentro da porção dianteira de corpo principal 105 e é roscado ao acionador interno 170 por meio de uma rosca de passo de 3 mm em uma via única. Portanto, na medida em que o acionador interno 170 gira no sentido anti-horário, o acionador externo 172 é forçado para girar em 90 graus com relação ao acionador interno 170, e é impulsionado 0,75 mm em direção da extremidade distal do dispositivo.

Após a extremidade do êmbolo 132 ser pressionada um passo completo pelo usuário (na direção distal), a extremidade de êmbolo 132 então se move de volta em direção de sua posição original (na direção proximal) para completar um passo de retorno sob a ação de uma mola (não mostrada) localizada em uma região anular entre a extremidade de êmbolo 132 e o acionador giratório 115. Na medida em que a extremidade de êmbolo 132 é pressionada pelo operador, o acionador externo 172 se apóia diretamente no cilindro de seringa 135 de modo que o cilindro de seringa 135 é forçado em cerca de 0,75 mm em direção da extremidade distal 140 do dispositivo. O operador pode usar as aletas que se estendem lateralmente 130 (figuras 1A a 2B) para nivelamento aprimorado em pressionar para baixo a extremidade de êmbolo 132.

Em algumas modalidades, um passo de retorno completo da extremidade de êmbolo 132 na direção proximal, 30 mm, por exemplo, se transforma em um movimento axial do cilindro de seringa 135 de apenas 0,75 mm, e ainda aumenta a força axial transmitida em um fator de 40 (30/0,75 mm). O referido aumento de força reduz as necessidades de força estática e dinâmica para a mistura e deslocamento dos conteúdos do cilindro de seringa. Isto é em particular vantajoso quando o cilindro de seringa 135 contém um fluido substancialmente viscoso. O aumento da força correspon-

de ao avanço axial do cilindro de seringa 135 que pode ser modificado para se adequar às diversas necessidades de força do operador e às viscosidades de fluido.

5 A extremidade de êmbolo 132 é impulsionada contra a carga da mola (não mostrada) e o acionador interno 170 gira em 90 graus no sentido horário. O acionador externo 172 é conectado ao acionador interno 170 por meio de um conjunto de braços de catraca que permite que o acionador externo 172 gire apenas no sentido horário com relação ao acionador interno 170. Portanto, na medida em que o acionador interno 170 gira no sentido
10 horário o mesmo porta o acionador externo 172 com ele, girando a porção dianteira de corpo principal 105.

O cilindro de seringa 135 permanece estacionário com relação à porção dianteira de corpo principal 105 durante o passo para frente do êmbolo principal 166, e a frente do êmbolo principal 166 se move em uma seção de diâmetro reduzido da frente externa 120, que serve como uma seringa
15 de dispensar pasta de pequeno diâmetro.

Em determinadas modalidades, o volume ocupado pela pasta misturada contida dentro da câmara de mistura 150 é menor do que aquele ocupado pelo pó CPM, de modo que há um espaço dentro da câmara de
20 mistura no final do processo de mistura. Os primeiro 10 a 15 golpes da extremidade de êmbolo 132 e o êmbolo principal 166 servem para captar o espaço vazio.

Após o espaço ser preenchido pelo movimento do cilindro de seringa 135 com relação à frente externa 120, o volume reduzido da câmara de mistura 150 faz com que os conteúdos da câmara de mistura 150, tal como uma pasta por exemplo, flua para dentro do orifício de diâmetro reduzido na vedação dianteira externa 157, na medida em que o êmbolo principal 166 é retirado. No avanço subsequente do êmbolo principal 166, a referida pasta é forçada para fora da conexão Luer 123 na frente da porção dianteira externa 120, e para dentro da agulha de injeção fixada à conexão Luer 123. Em
25 30 determinadas modalidades, o volume da pasta ejetada a partir do dispositivo é de cerca de 0,1 mL a cerca de 0,3 mL por golpe do êmbolo principal 166.

A porção dianteira externa 120 é conectada à porção dianteira de corpo principal 105 e desliza dentro do cilindro de seringa 135, de modo que o efeito do movimento do cilindro de seringa 135 é de reduzir o comprimento axial da câmara de mistura 150. O movimento da porção dianteira externa 120 na extremidade distal da câmara de mistura 150, vai de encontro a um fenômeno referido como um filtro de pressão, com o que o líquido em uma composição multifásica, tal como cimento de fosfato de cálcio, por exemplo, se separa do sólido em um ponto onde a carga é aplicada, desta forma deixando a porção sólida atrás, durante, por exemplo, a ejeção a partir do cilindro de seringa. Em determinadas modalidades, a aplicação de uma carga pelo movimento do cilindro de seringa 135 com relação a porção dianteira externa 120 proximal à saída da câmara de mistura 150, isto é, a conexão Luer 123, ajuda a porção da pasta próxima à conexão Luer 123 a permanecer seca e o corpo geral da pasta retém um teor de água significativo para a ejeção e o envio subsequente através da conexão Luer 123.

Com referência em geral às figuras 12 - 16, o dispositivo de envio 100 pode ser usado como um componente em um sistema de envio de fármaco 200 que inclui também uma tubulação de reconstituição 205 e uma seringa 210 que pode ainda incluir uma bomba de ar ou outra fonte de pressão. Em determinadas modalidades, a tubulação 205 inclui dois frascos, um frasco de água para injeção (WFI) 215 e um frasco de concentrado 220. Os conteúdos dos frascos 215, 220 formam uma mistura a ser enviada através do orifício de saída 223 que é liberavelmente fixado à conexão Luer 123 da porção dianteira externa 120 do dispositivo 100. O frasco de WFI 215 inclui uma ventilação 225 que se estende em geral para cima e termina em um pote de coleta (não mostrado) que é aberto ao ambiente e apresenta uma capacidade volumétrica substancialmente igual ao volume da ventilação 225.

A figura 13 ilustra um sistema urinário 300 incluindo componentes do sistema de envio de fármaco 200. O dispositivo de envio de fármaco 100 e/ou a seringa 210 pode ser liberavelmente fixada à tubulação de reconstituição 205 durante os estágios variáveis de uso do sistema de envio de fármaco 200.

Com referência específica às figuras 14A a 15, a tubulação 205 pode incluir uma cobertura 230 deslizavelmente disposta dentro da tubulação 205 e configurada para posicionar os frascos 215 e 220 acima de agulhas concêntricas 235 em uma posição elevada. Em uma modalidade, os frascos 215, 220 são travados dentro da cobertura 230 para limitar acesso e o uso não pretendido do conteúdo dos frascos, antes de transferir o dispositivo de envio 200 como abaixo descrito. A cobertura 230 pode ser substancialmente transparente para revelar os frascos embutidos 215 e 220. Quando a cobertura 230 é impulsionada em direção da posição inferior, os frascos 215 e 220 são perfurados pelas agulhas concêntricas 235 para evacuação do conteúdo dos frascos durante a operação da tubulação 205.

A cobertura 230 pode incluir guias 232, 234 (figura 15) para centralizar os frascos 215, 220 nas agulhas concêntricas 235. A tubulação 205 pode incluir um conjunto de tubulação 305 para suportar os frascos 215, 220 na medida em que a cobertura é movida para a posição mais baixa. O dispositivo de envio 100 é fixado à tubulação 205 no dispositivo conector 310 (figuras 14A, 14B). A seringa 210 é fixada à tubulação 205 em um conector de bomba de ar 315. Em determinadas modalidades, todos os componentes na tubulação 205, incluindo os frascos 215, 220 são autocontidos por um alojamento externo 320 que pode ser configurado para ser dotado de evidência contra violação ou ser a prova de violação. Um obturador de conexão 325 é deslizavelmente disposto próximo ao conector de dispositivo 310 e configurado para ser normalmente mantido aberto contra a orientação de uma mola (não mostrada) por uma conexão Luer 123 quando o dispositivo de envio 100 engata a tubulação 205. Quando o dispositivo de envio 100 é removido a partir da tubulação 205, o obturador de conexão 325 se fecha e passa para dentro de uma ranhura (não mostrada) configurada de modo que o obturador 325 não possa ser subsequenteiramente reaberto. A referida configuração minimiza a possibilidade de extração dos conteúdos dos frascos 215, 220 a partir da tubulação 205 por remoção prematura do dispositivo de envio 100.

Como mostrado na figura 16, as agulhas concêntricas 235 po-

dem incluir uma agulha de núcleo 330 substancialmente envolvida por uma bainha externa 335 para definir um espaço anular entre a agulha de núcleo 330 e a bainha 335 para a passagem dos conteúdos dos frascos para a tubulação 205. A agulha de núcleo 330 é aberta em uma ponta de agulha 340 e conectada a um conduto de ar 345 para proporcionar a passagem de ar entre o frasco 215 e a bomba de ar 210 e entre o frasco 220 e a ventilação 225. Os orifícios transversos 340 se estendem a partir da bainha 335 para proporcionar comunicação fluida entre os frascos 210, 215 e a tubulação 205.

10 Em uso, um operador impulsiona a cobertura 230 da tubulação 205 para baixo deste modo penetrando os frascos 215, 220 com agulhas concêntricas 235. A seringa 210 é primeiro puxada para fora para arrastar o WFI do frasco 215 através de uma primeira válvula de uma via 227 e para dentro do frasco concentrado 220, facilitado pela ventilação 225. A tubulação 15 205 é então gentilmente agitada para reconstituir os conteúdos do frasco concentrado 220. A seringa 210 é então impulsionada para dentro para forçar a mistura reconstituída a partir do frasco concentrado 220 através de uma segunda válvula de uma via 229 e para dentro do dispositivo de envio 100. O dispositivo de envio 100 pode ser removido da tubulação 205 por rotação do dispositivo de envio 100, por exemplo, e destacando a conexão 20 Luer 123 do dispositivo conector 310. O obturador de conexão 325 fecha para limitar o acesso aos conteúdos restantes do frasco concentrado 220. Ambas as válvulas de retorno 227, 229 e a conexão Luer 123 podem ser contidas com uma tubulação de válvula 350.

25 O operador então gira o acionador giratório 115 no sentido horário (como visto a partir da extremidade proximal 102) em cerca de 15 a 16 rotações completas, por exemplo, para formar uma pasta na câmara de mistura 150 do dispositivo de envio 100 e travar o acionador giratório 115. Assim, a pasta pode ser consistentemente, uniformemente e assepticamente 30 misturada dentro da câmara de mistura 150 antes do envio para a câmara de ejeção 155 e a passagem através da conexão Luer 123. Uma agulha de envio (não mostrada), tal como uma agulha Tuohy com um obturador, por

exemplo, é conectada à conexão luer 123 do dispositivo de envio 100. a agulha de envio pode ser posicionada dentro do paciente antes ou após a conexão com o dispositivo de envio 100, usando um fluoroscópio, por exemplo, e direcionado no campo de tratamento, tal como um punho ou quadril, para o envio dos conteúdos da câmara de mistura 150 do dispositivo de envio 100.

O acionador giratório 115 ou a extremidade do êmbolo 132 se salientando a partir do acionador giratório 115 (figuras 8A, 8B e 9) é girado no sentido horário (como visto a partir da extremidade proximal 102) de 15 a 20 graus, por exemplo, para liberar a baioneta e forçar a extremidade de êmbolo 132 em uma direção proximal sob a orientação de molas 165a e 165b (figuras 7 e 9). A extremidade de êmbolo 132 gira independentemente do acionador giratório 115.

O operador então pressionar a extremidade de êmbolo 132 na direção distal entre 10 a 15 golpes completos, por exemplo, antes da pasta estar disponível para ejeção a partir da câmara de ejeção 155, através da conexão Luer 123 e da agulha de envio conectada, e injeção ao campo de tratamento. Em algumas modalidades, o dispositivo de envio 100 é configurado para uso uma única vez.

Embora determinadas modalidades tenham sido descritas, outras são possíveis.

Como um exemplo, embora determinadas dimensões tenham sido descritas, em geral quaisquer dimensões desejadas podem ser usadas.

Um outro exemplo, embora a formulação e o envio do cimento ósseo tenha sido descrito, outras misturas podem também ser formadas e/ou enviadas.

Como um exemplo adicional, embora determinadas aplicações de sistemas e dispositivos tenham sido descritos em geral, os dispositivos e sistemas podem ser usados em qualquer aplicação desejada. Como um exemplo, os dispositivos e sistemas podem ser usados em tratamento e/ou reparo de tecido (por exemplo, osso, cartilagem, tendão, menisco, ligamento). Em algumas modalidades, os dispositivos e sistemas podem ser usados

em um reparo de osso a osso. Em determinadas modalidades, os dispositivos e sistemas podem ser usados em regeneração de cartilagem. Em determinadas modalidades, os dispositivos e sistemas podem ser usados em reparo de fratura de osso. Adicional ou alternativamente, os dispositivos e sistemas podem ser usados em tratamento e/ou implante de reparo. Como um exemplo, os dispositivos e sistemas podem ser usados para cimentar um ou mais implantes.

Outras modalidades se encontram nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de envio de fármaco, compreendendo:

5 um conjunto agitador disposto dentro da câmara de mistura definida por um membro tubular do dispositivo de envio de fármaco, o conjunto agitador sendo configurado para axialmente alternar dentro da câmara de mistura.

10 2. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo de envio é configurado para evitar a alternância axial adicional do conjunto agitador após um número predeterminado de ciclos de alternância axial.

3. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o conjunto agitador é operacionalmente conectado ao acionador giratório de modo que a rotação do acionador giratório promove a alternância axial do conjunto agitador.

15 4. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 3, em que a rotação do acionador giratório em uma única direção promove a alternância axial do conjunto agitador.

20 5. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 3, em que o acionador giratório é configurado para travar de forma giratória após um número predeterminado de rotações.

25 6. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 5, em que o acionador giratório compreende uma projeção que se estende a partir do mesmo, a projeção sendo disposta para corresponder com uma reentrância definida em um componente rotacional substancialmente fixo do dispositivo de envio de fármaco após o número predeterminado de rotações.

30 7. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 6, em que a projeção se estende a partir da sapata acionadora conectada ao acionador giratório, e o componente giratório substancialmente fixo compreende um anel de extensão sobre o dispositivo de envio de fármaco.

8. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o conjunto agitador é adicionalmente configurado para girar

dentro da câmara de mistura.

9. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o conjunto agitador é configurado para alternar em um movimento substancialmente helicoidal dentro da câmara de mistura.

5 10. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o conjunto agitador compreende um eixo agitador e um agitador fixado ao eixo agitador.

10 11. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 10, em que o agitador compreende uma pluralidade de projeções que se estendem radialmente a partir do eixo agitador.

15 12. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que o membro tubular do dispositivo de envio de fármaco compreende uma projeção radial, e o eixo de agitador compreende um canal helicoidal que se estende em torno da superfície exterior do mesmo e configurado para receber a projeção.

13. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 12, em que a projeção se estende radialmente para dentro a partir da superfície interna do membro tubular.

20 14. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que adicionalmente compreende um agente terapêutico disposto dentro da câmara de mistura.

15. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 14, em que o agente terapêutico compreende uma substância em pó.

25 16. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 14, em que o agente terapêutico compreende um agente osteogênico.

30 17. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, em que adicionalmente compreende um conjunto de êmbolo operacionalmente conectado ao membro tubular e configurado para axialmente deslocar o membro tubular com relação ao membro distal axialmente fixo do dispositivo de envio de fármaco.

18. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o conjunto de êmbolo é configurado de modo que uma força

axial aplicada ao conjunto de êmbolo faz com que uma força axial atue no membro tubular, a força axial agindo no membro tubular sendo superior a força axial aplicada ao conjunto de êmbolo.

5 19. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 18, em que a força axial que atua no membro tubular é superior à força axial aplicada à extremidade de êmbolo por um fator de cerca de 40.

10 20. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o conjunto de êmbolo é configurado de modo que um deslocamento axial do conjunto de êmbolo promove o deslocamento axial do membro tubular, o deslocamento axial do conjunto de êmbolo sendo superior ao deslocamento axial do membro tubular.

21. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 20, em que o deslocamento axial do conjunto de êmbolo é superior ao deslocamento axial do membro tubular em um fator de cerca de 40.

15 22. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o conjunto de êmbolo é configurado para converter o deslocamento axial de um primeiro componente em um deslocamento rotacional de um segundo componente.

20 23. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o membro distal axialmente fixo compreende um espaço anular disposto para receber a região de extremidade distal do membro tubular no mesmo.

25 24. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o membro distal axialmente fixo compreende uma conexão Luer.

25. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o membro distal axialmente fixo forma uma câmara de ejeção que é fluidicamente conectada à câmara de mistura.

30 26. Dispositivo de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 17, em que o conjunto de êmbolo forma uma luz central que está em comunicação fluida com a câmara de mistura.

27. Sistema de envio de fármaco, compreendendo:

um dispositivo de envio de fármaco que forma a câmara de mistura no mesmo;

uma tubulação liberavelmente fixável ao dispositivo de envio, a tubulação compreendendo um primeiro frasco configurado para conter uma primeira substância e um segundo frasco configurado para conter uma segunda substância, os primeiro e segundo frascos estando em comunicação fluida um com o outro de modo que quando o primeiro frasco contém a primeira substância e o segundo frasco contém a segunda substância, as primeira e segunda substâncias podem ser combinadas para formar uma terceira substância; e

um dispositivo de movimentação de fluido em comunicação fluida com a tubulação e disposto para combinar as primeira e segunda substâncias quando ativadas em um primeiro modo e para enviar a terceira substância à câmara de mistura do dispositivo de envio de fármaco quando ativada em um segundo modo.

28. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que adicionalmente compreende um agente terapêutico disposto dentro da câmara de mistura.

29. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 28, em que o agente terapêutico compreende uma substância em pó.

30. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 28, em que o agente terapêutico compreende um agente osteogênico.

31. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que pelo menos uma das primeira e segunda substâncias compreende um líquido.

32. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que uma de primeira substância compreende água e a segunda substância compreende um concentrado.

33. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que o dispositivo de envio de fármaco adicionalmente compreende um conjunto agitador disposto dentro da câmara de mistura, o conjunto agitador sendo configurado para axialmente alternar dentro da câmara de mis-

tura.

34. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que o dispositivo de envio de fármaco adicionalmente compreende um conjunto de êmbolo operacionalmente conectado ao membro tubular que define uma câmara de mistura, o conjunto de êmbolo sendo configurado para axialmente deslocar o membro tubular para reduzir o volume da câmara de mistura.

35. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que a tubulação compreende uma cobertura para a qual os primeiro e segundo frascos são capazes de serem fixos, a cobertura sendo disposta de forma deslizável dentro da cavidade da tubulação.

36. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 35, em que a tubulação compreende primeira e segunda agulhas que se estendem a partir da superfície oposta da cobertura, as primeira e segunda agulhas sendo capazes de penetrar nos primeiro e segundo frascos, respectivamente, quando a cobertura é deslizada dentro da cavidade em direção das agulhas.

37. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que o dispositivo de movimento de fluido compreende uma seringa.

38. Sistema de envio de fármaco, de acordo com a reivindicação 27, em que a ativação do dispositivo de movimento de fluido no primeiro modo faz com que o fluido seja retirado a partir de um dos frascos, e a ativação do dispositivo de movimentação de fluido no segundo modo faz com que o fluido seja introduzido em um dos frascos.

39. Método, compreendendo:

alternar axialmente um conjunto agitador dentro da câmara de mistura de um dispositivo de envio de fármaco para misturar uma pluralidade de substâncias dentro da câmara de mistura; e

após misturar a pluralidade de substâncias, ejetar a pluralidade de substâncias misturadas a partir da câmara de mistura.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a alternância axial do conjunto agitador compreende girar o acionador giratório a-

coplado ao conjunto agitador.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, em que a rotação do acionador giratório compreende girar o acionador giratório em um número predeterminado de revoluções.

5 42. Método, de acordo com a reivindicação 41, em que o número predeterminado de revoluções é igual a cerca de 16 revoluções.

43. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que a ejeção da composição líquida compreende axialmente deslocar o conjunto de êmbolo que se estende dentro do dispositivo de envio de fármaco.

10 44. Método, de acordo com a reivindicação 43, em que o deslocamento axial do conjunto de êmbolo promove o deslocamento axial de um membro tubular que define a câmara de mistura com relação a um membro distal axialmente fixo do dispositivo de envio de fármaco.

15 45. Método, de acordo com a reivindicação 44, em que o deslocamento axial do membro tubular reduz o volume da câmara de mistura.

46. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que adicionalmente compreende pelo menos uma pluralidade de substâncias dentro da câmara de mistura.

20 47. Método, de acordo com a reivindicação 46, em que introduzir pelo menos um de uma pluralidade de substâncias dentro da câmara de mistura compreende acionar um dispositivo de movimento de ar que é fluidicamente conectado à câmara de mistura.

25 48. Método, de acordo com a reivindicação 39, em que adicionalmente compreende combinar as primeira e segunda substâncias para formar uma terceira substância, e introduzir a terceira substância dentro da câmara de mistura.

49. Método para preparar um cimento ósseo, o método compreendendo:

30 proporcionar um sistema de envio de fármaco compreendendo uma tubulação e um dispositivo de envio configurado para liberavelmente fixar a tubulação;

reconstituir a proteína morfogênica óssea em pó para formar

uma mistura de proteína morfogênica óssea na tubulação;

enviar a mistura de proteína morfogênica óssea a partir da tubulação para o dispositivo de envio;

- 5 misturar a mistura de proteína morfogênica óssea com uma matriz de fosfato de cálcio contida dentro do dispositivo de envio para formar a pasta de cimento ósseo; e

 ejetar a pasta de cimento ósseo a partir do dispositivo de envio.

50. Sistema de envio de fármaco, compreendendo:

- 10 uma tubulação configurada para conter uma proteína morfogênica óssea na mesma; e

- um dispositivo de envio configurado para conter uma matriz de fosfato de cálcio no mesmo, e configurado para liberar a fixação da tubulação de modo que a proteína morfogênica óssea pode ser enviada ao dispositivo de envio quando a tubulação contém a proteína morfogênica óssea, o
- 15 dispositivo de envio compreendendo:

 um conjunto agitador configurado para misturar a matriz de fosfato de cálcio e a proteína morfogênica óssea quando o dispositivo de envio contém a matriz de fosfato de cálcio e a proteína morfogênica óssea é enviada ao dispositivo de envio; e

- 20 uma abertura definida na extremidade distal do dispositivo de envio para permitir que os conteúdos sejam ejetados a partir do dispositivo de envio.

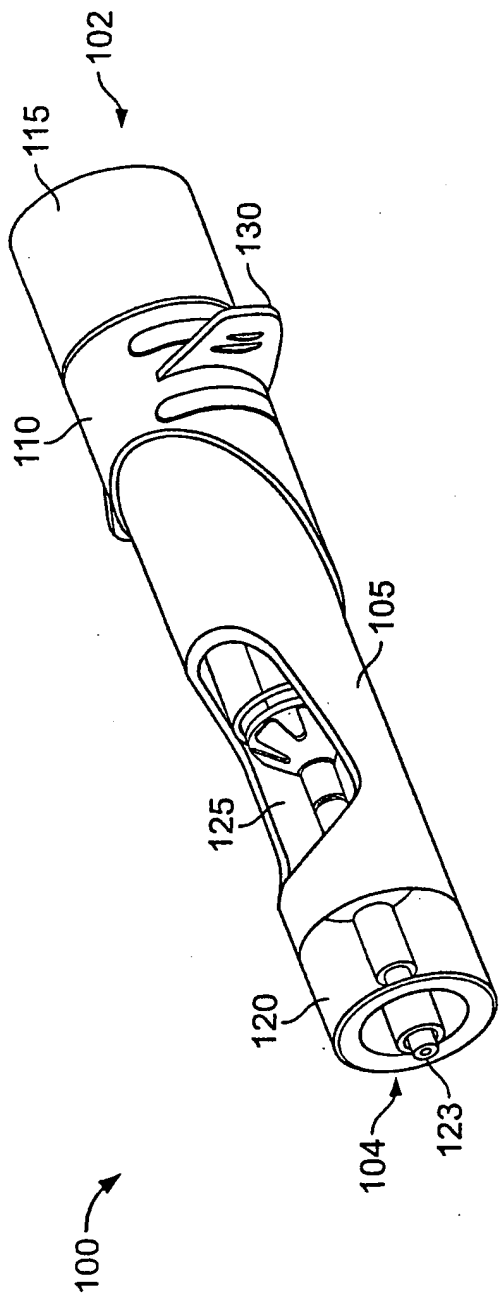


FIG. 1A

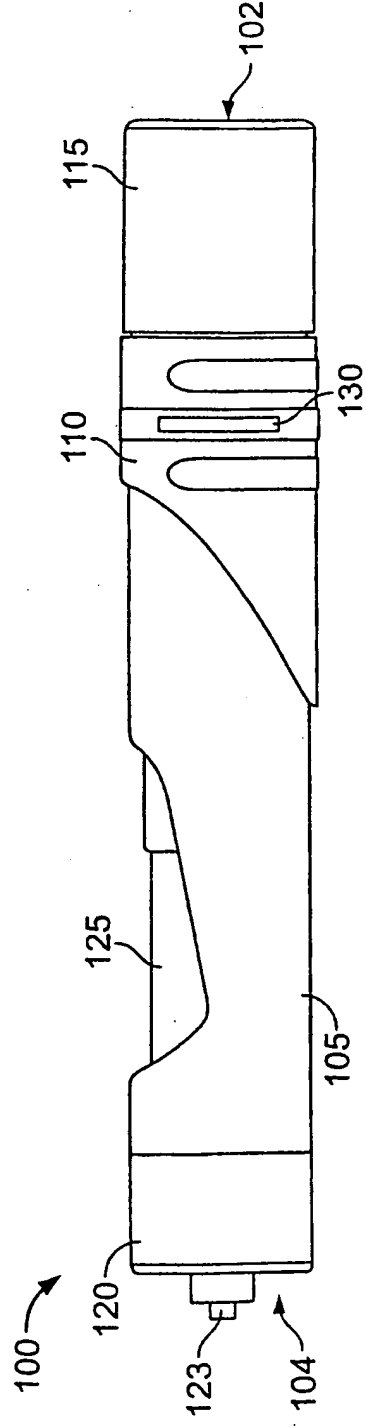


FIG. 1B

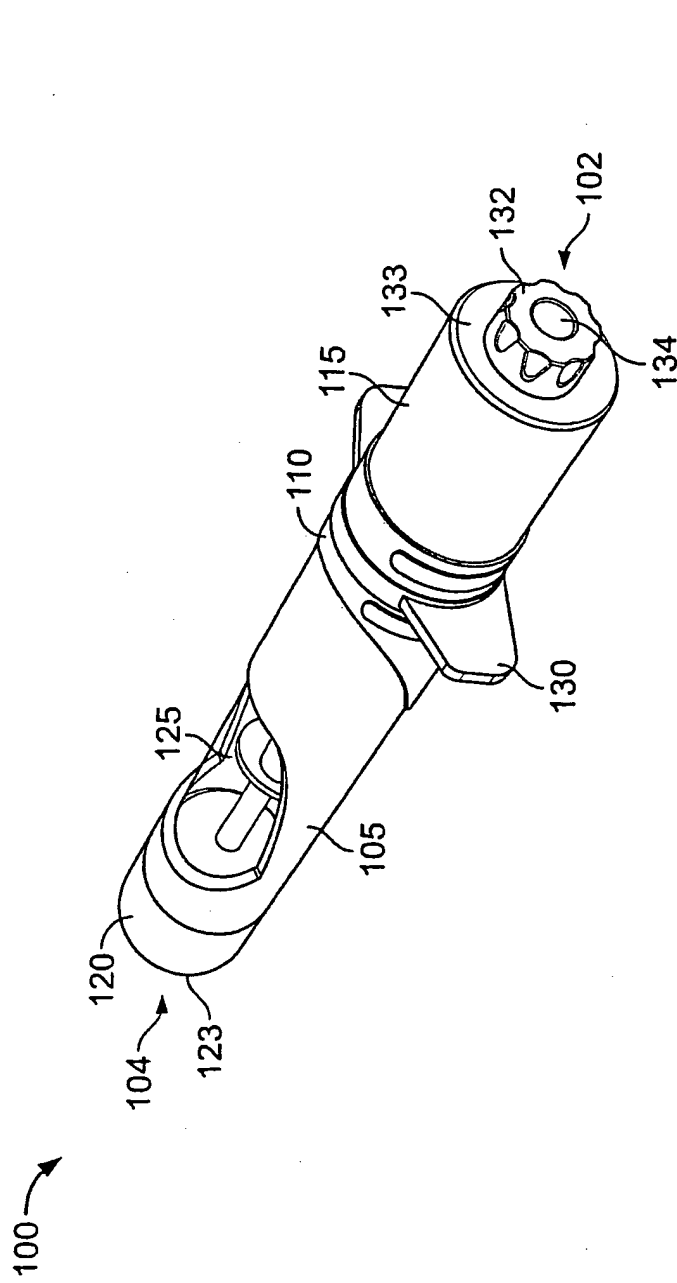


FIG. 2A

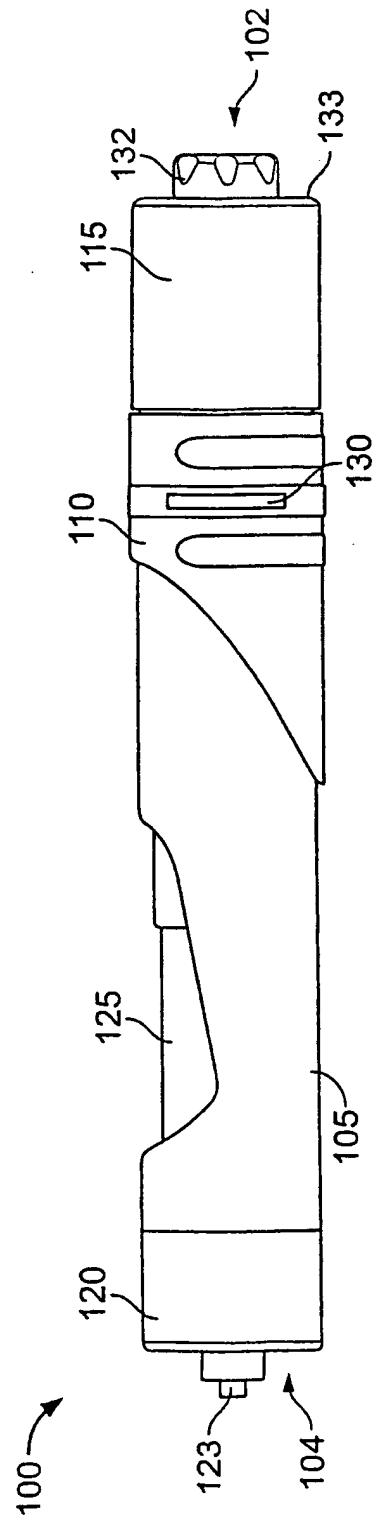


FIG. 2B

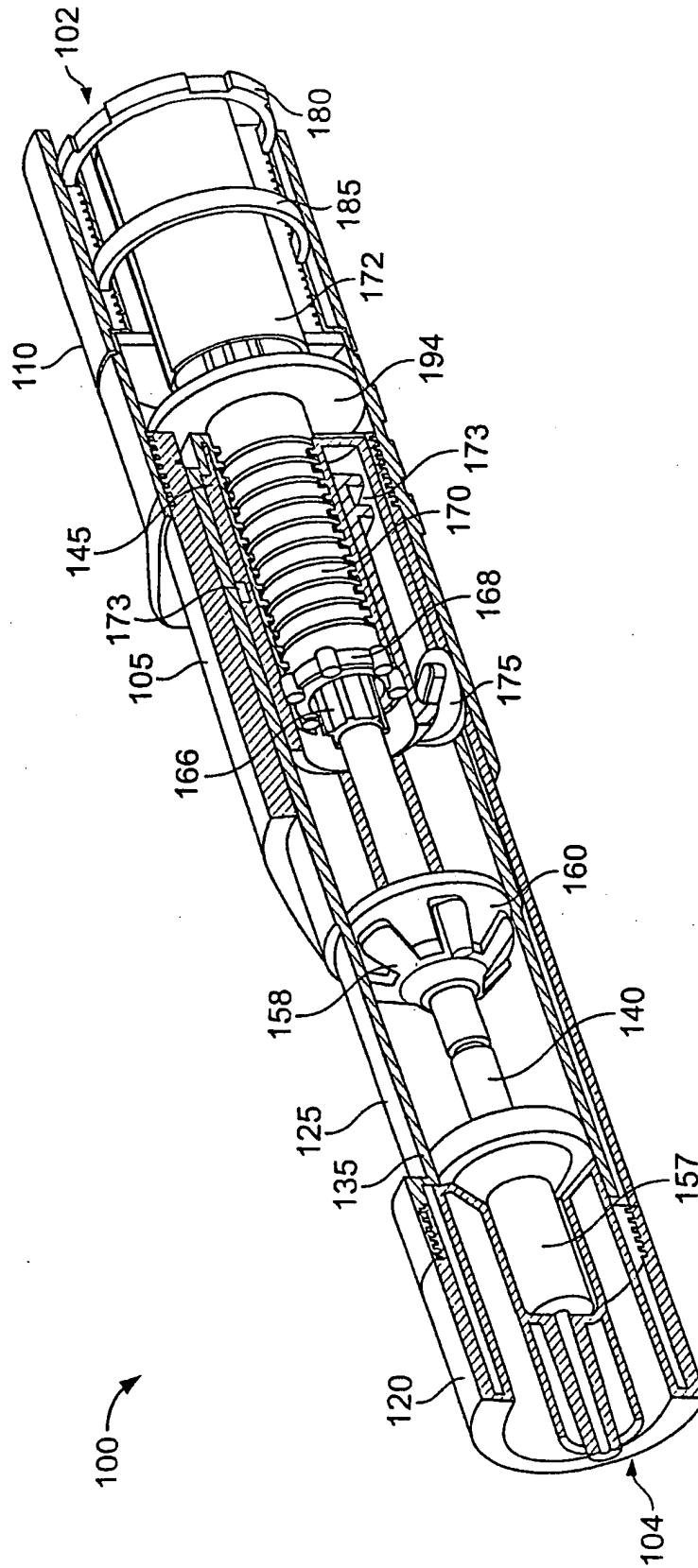
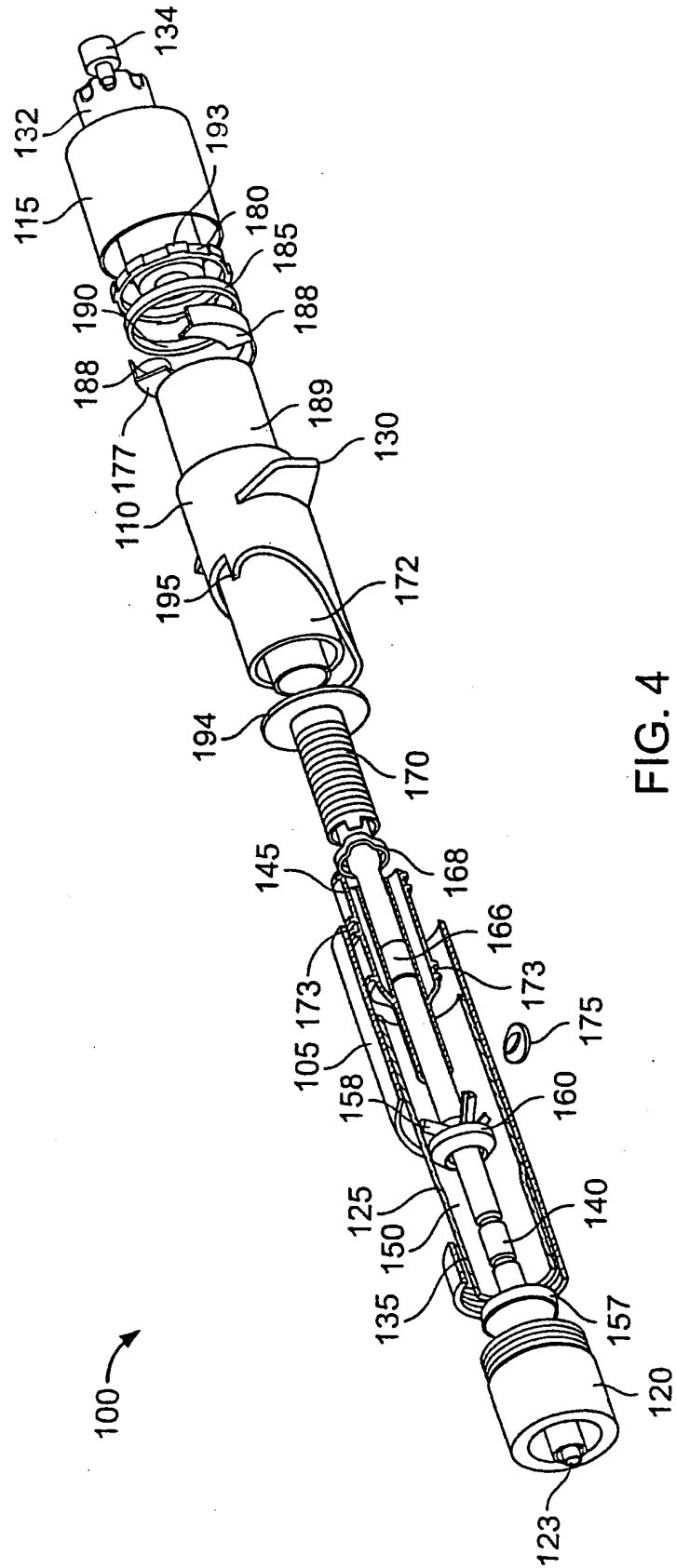


FIG. 3



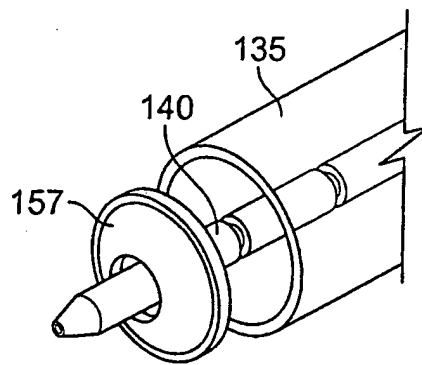


FIG. 5

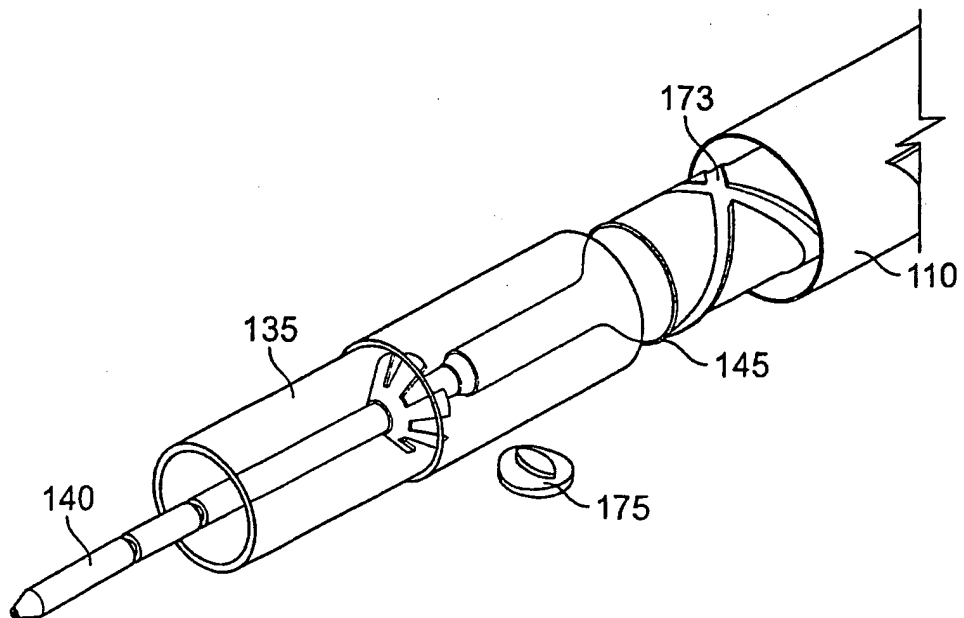


FIG. 6

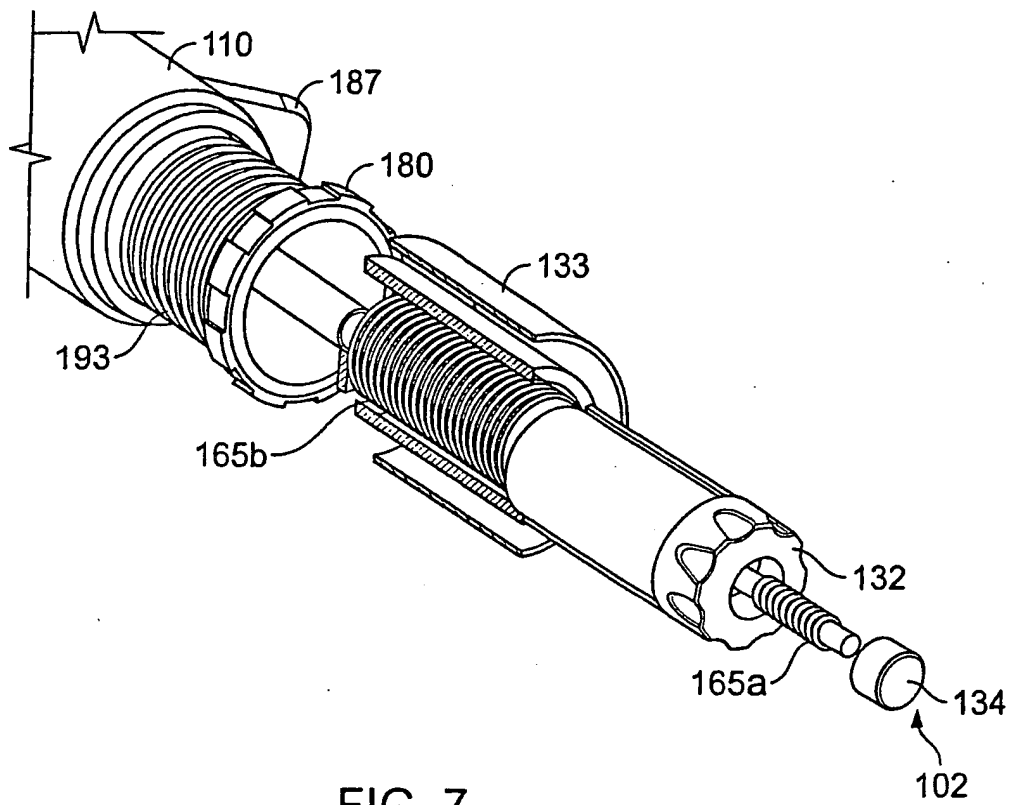


FIG. 7

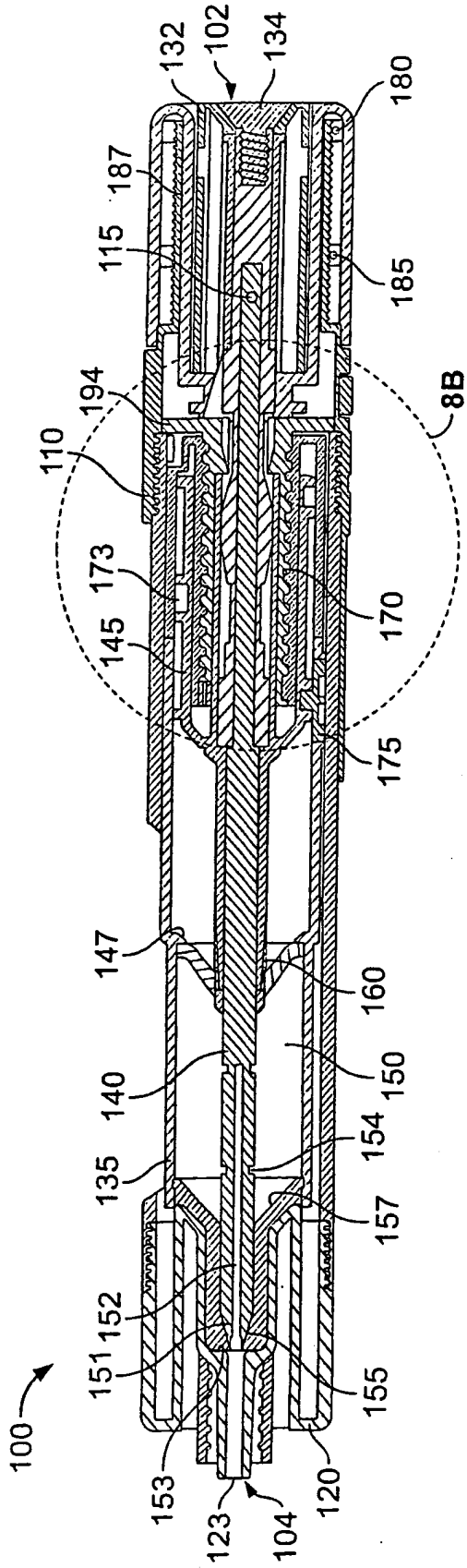


FIG. 8A

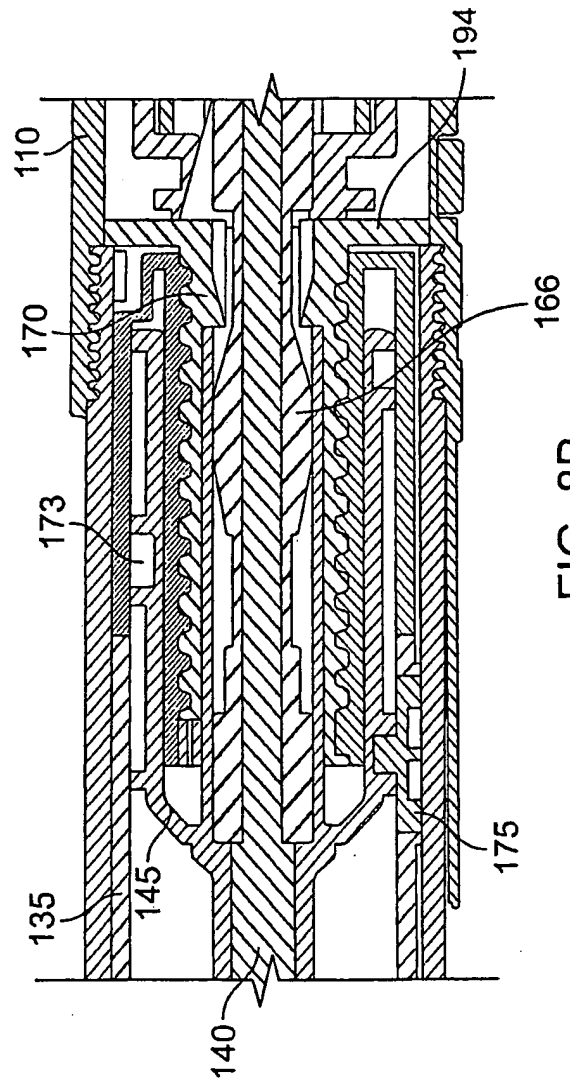


FIG. 8B

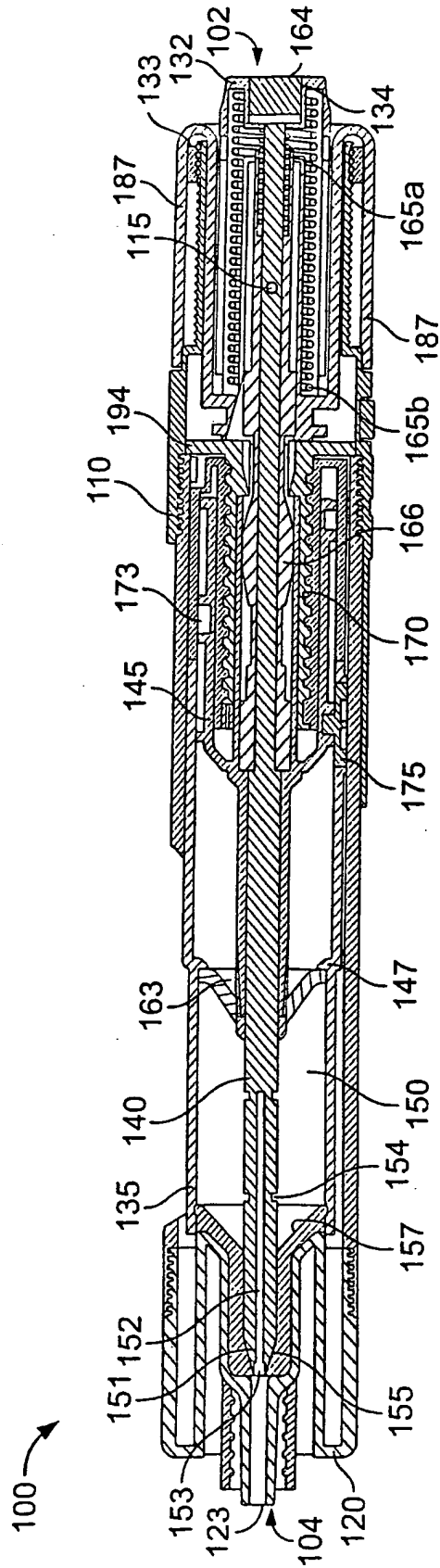


FIG. 9

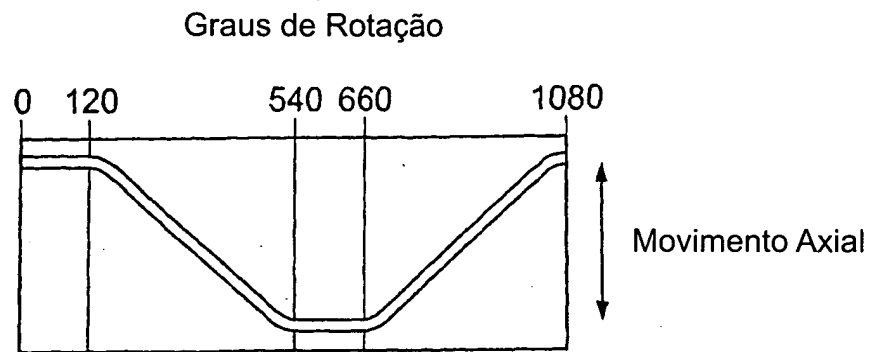


FIG. 10

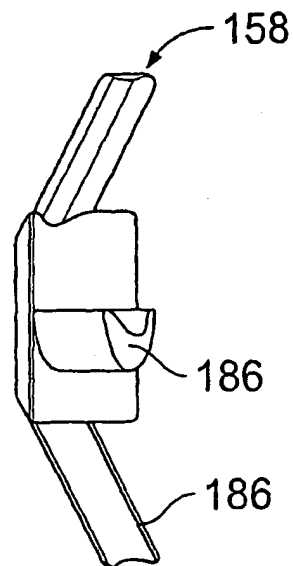


FIG. 11

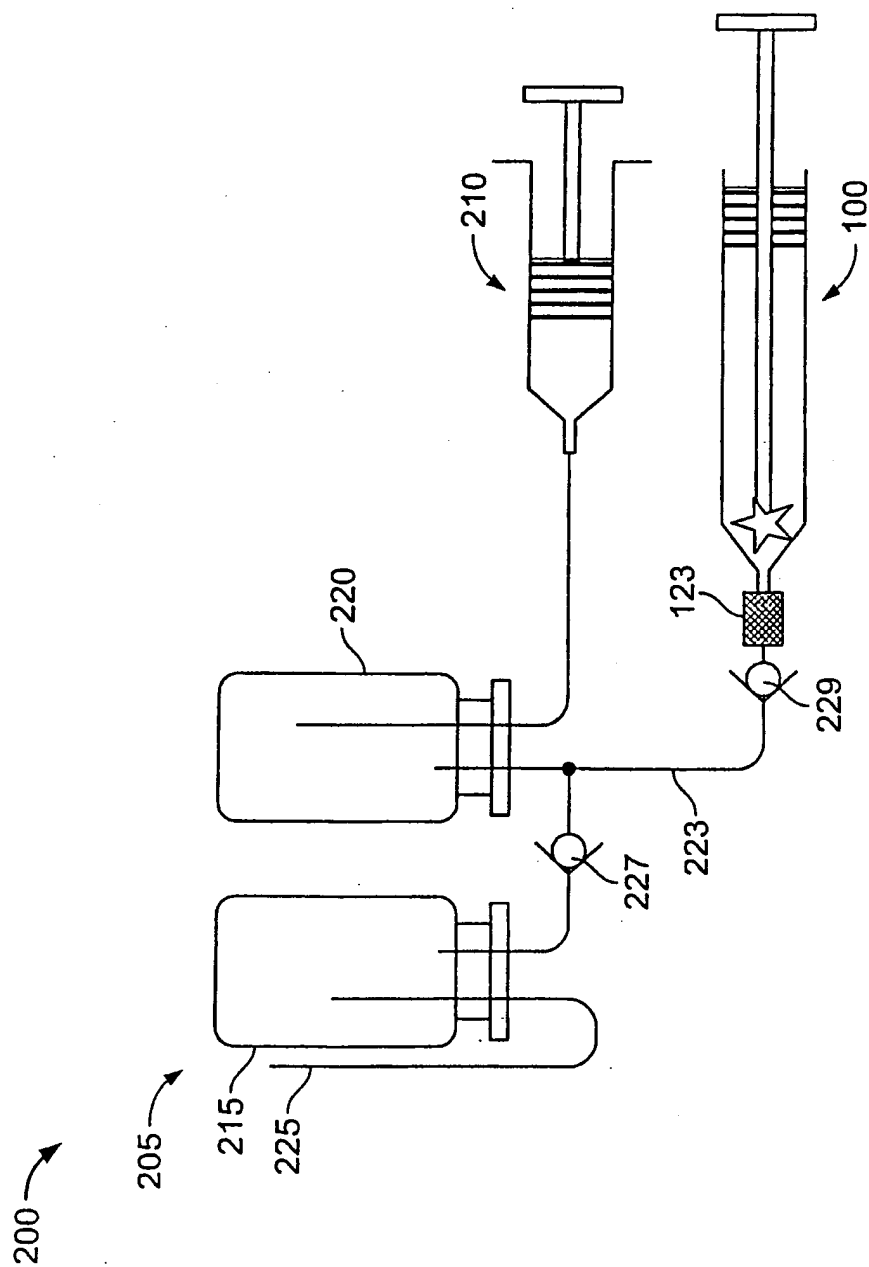


FIG. 12

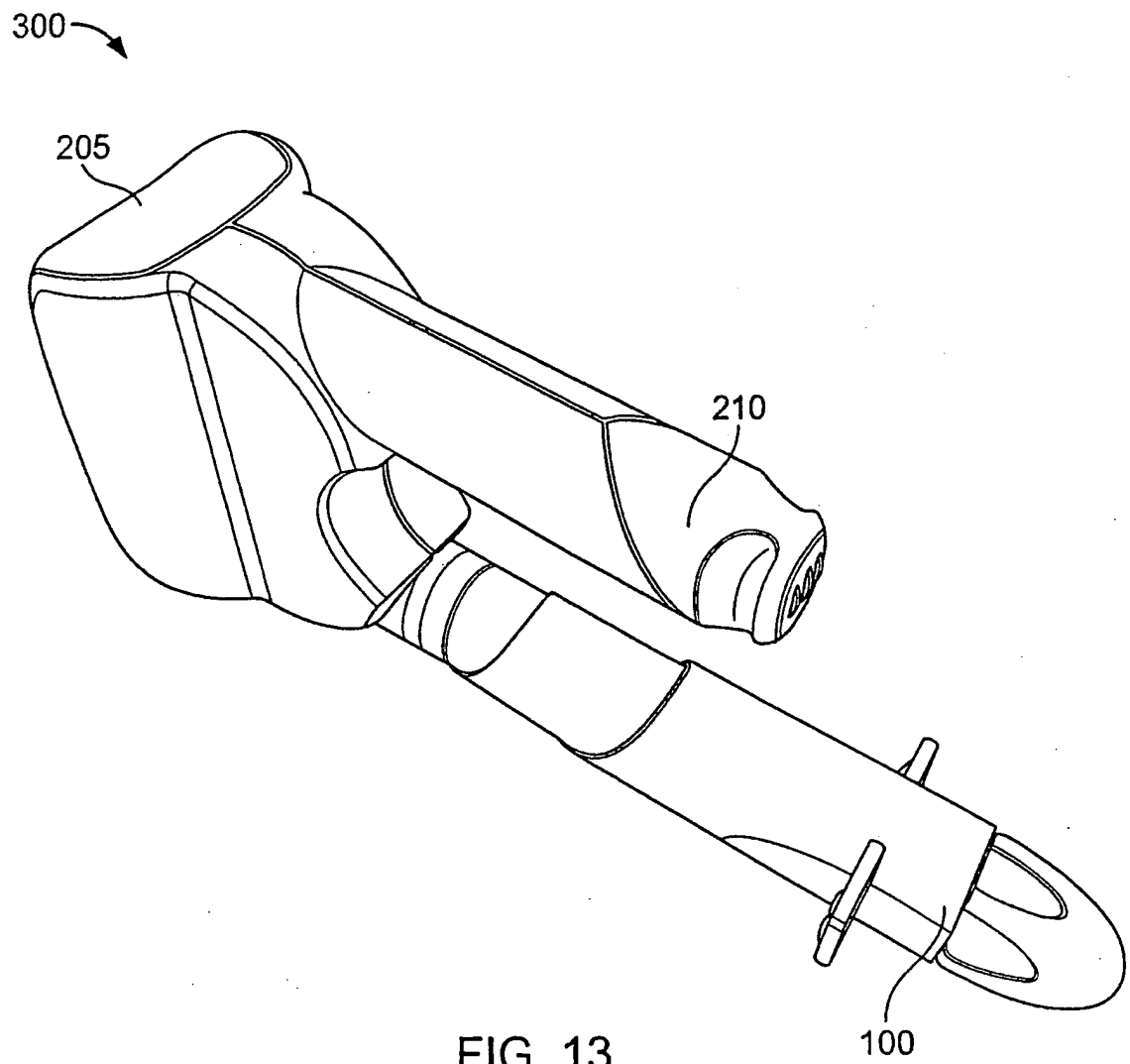


FIG. 13

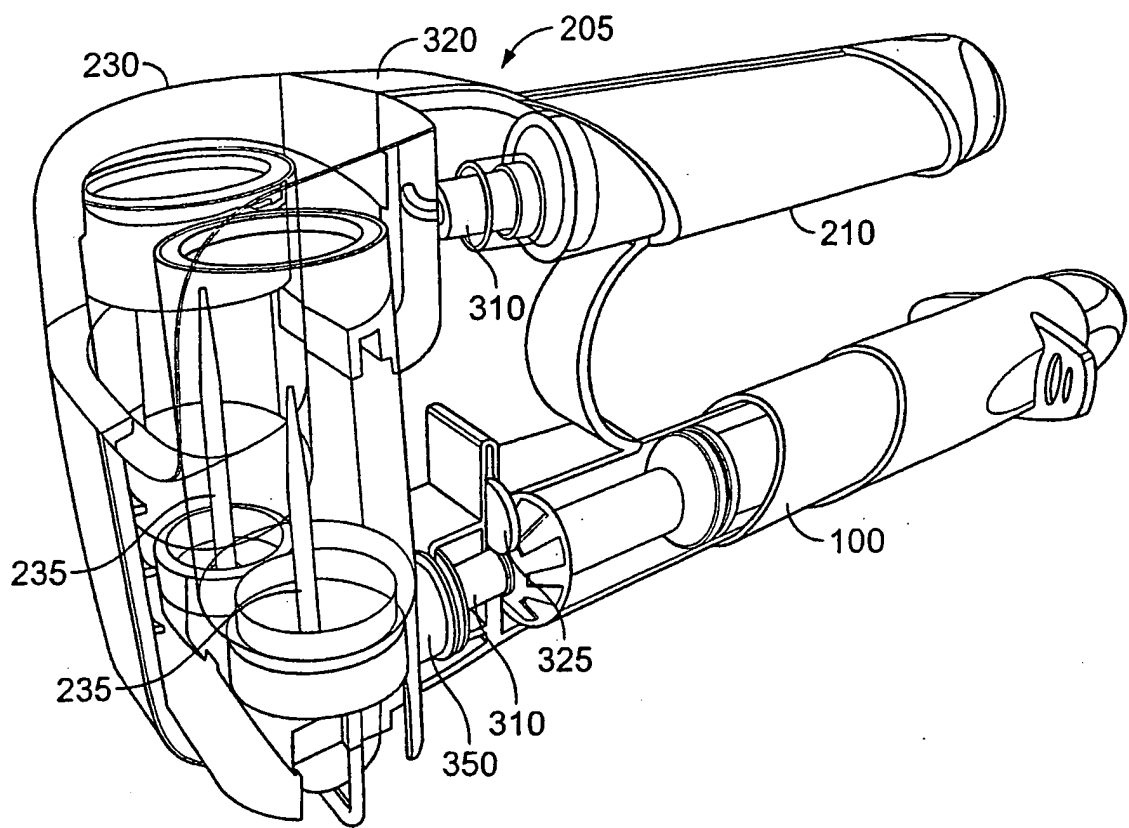


FIG. 14A

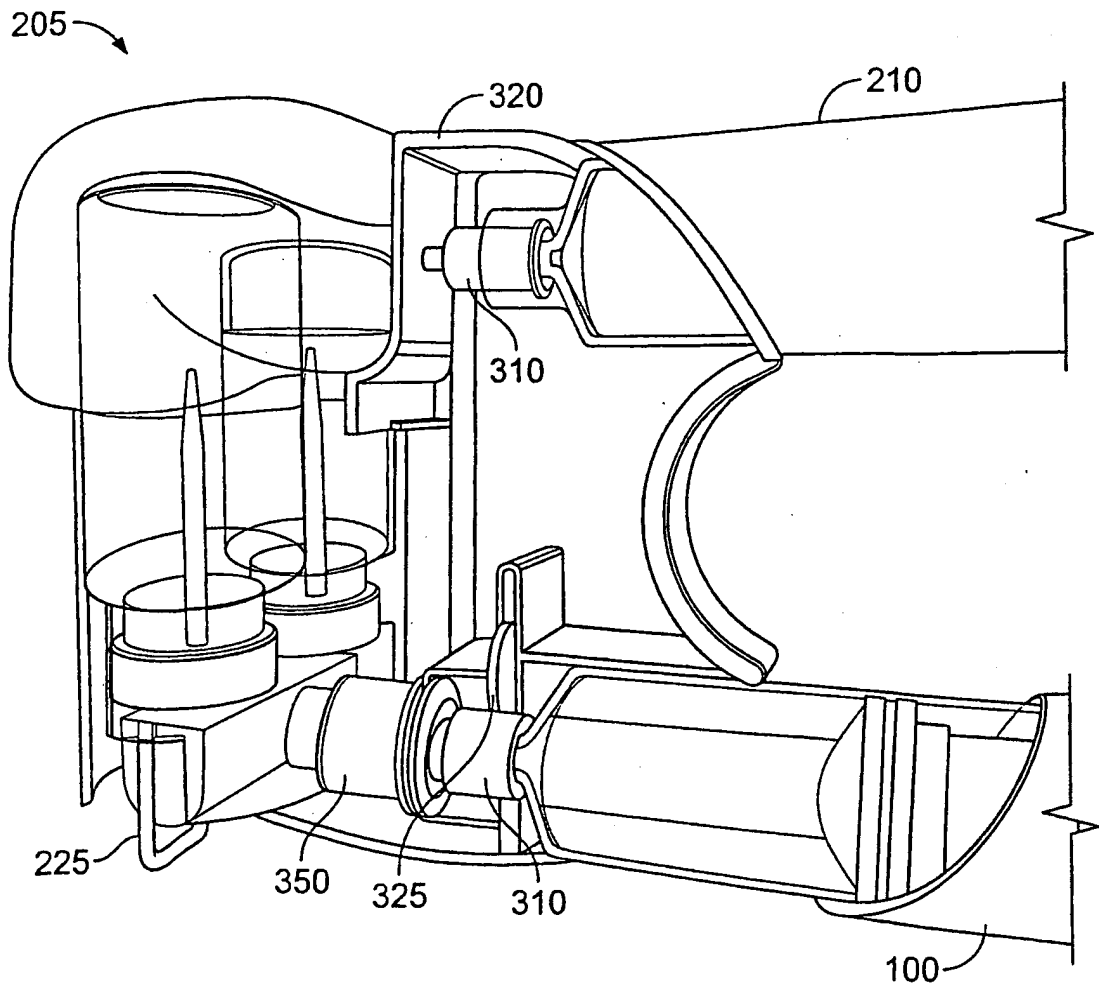


FIG. 14B

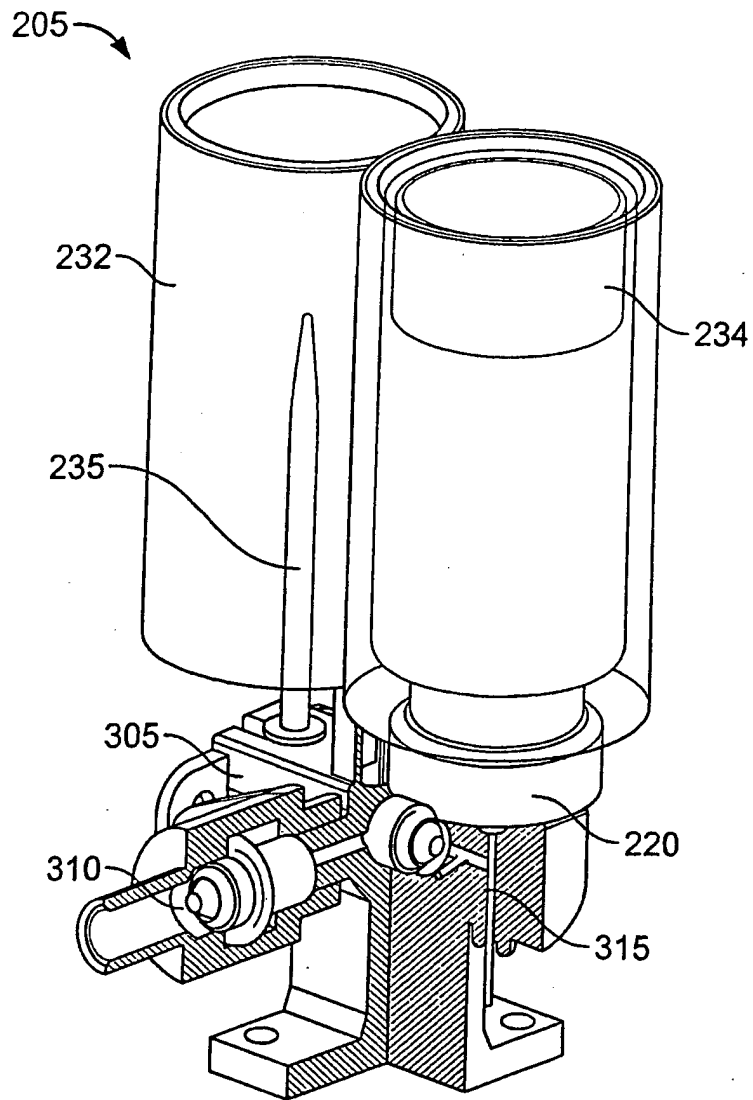


FIG. 15

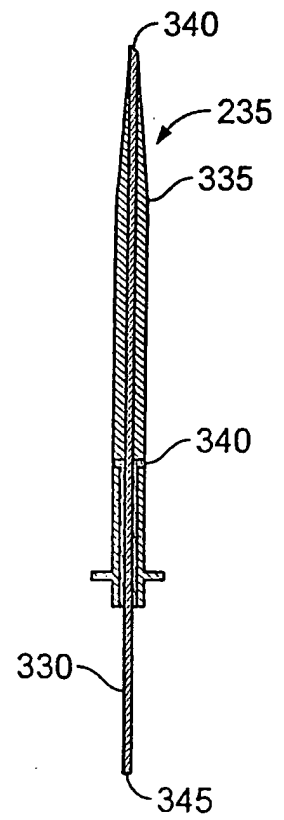


FIG. 16

RESUMO

Patente de Invenção: "**DISPOSITIVOS DE ENVIO DE FÁRMACO E COMPONENTES RELACIONADOS, SISTEMAS E MÉTODOS**".

A presente invenção refere-se a dispositivos de envio de fármaco, assim como a componentes relacionados, sistemas e métodos.

5