



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178565**

(13) **B**

(51) Int Cl⁶ **A 61 M 5/28**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	903470	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	09.02.89, PCT/SE89/00053
(22) Inng. dag	07.08.90	(85) Videreføringsdag	07.08.90
(24) Løpedag	09.02.89	(30) Prioritet	10.02.88, AU, 11603/88
(41) Alm. tilgj.	07.08.90		
(44) Utlegningsdato	15.01.96		

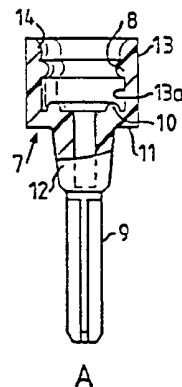
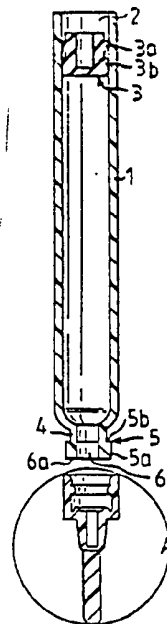
(71) Patentsøker	AB Astra, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner	Michael Browning Kimber, St. Ives, Sydney, NSW, AU
(74) Fullmektig	Knut B. Byklum, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte ved fremstilling av en forhåndsfylt ampulle av plast

(56) **Anførte publikasjoner** DE 809698, DE A1 2820727, US 3945383, US 4235235

(57) **Sammendrag**

En plastampulle for bruk som en forhåndsfylt ampulle innbefattende et hult sylindrisk løp (1) med en øvre ende og en nedre ende (2) hvor begge er åpne. Den nedre ende er forseglet av en stopper (3) og den øvre ende (6) av en plasthette (7). Hetten innbefatter en subkultan nål (25), eller en integrert støpt fitting (12) tilpasset til å motta en subkultan nål, og en lukkeanordning (9) som er sjørt forbundet og i ett med hetten (7) slik at ved påsetting av en fjernende kraft på lukkeanordningen kan denne adskilles fra hetten som således avdekker den subkultane nål eller den subkultane nålefitting og innholdet i ampullen. Også en forhåndsfylt sprøyte er beskrevet samt en fremgangsmåte for tilvirkning av den forhåndsfylte ampulle.



Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av en forhåndsfyllt ampulle av plast.

5 Mange sprøyter i vanlig bruk i dag benytter en forhåndsfyllt ampulle av glass eller plast. Slike ampuller er vanligvis forseglet i en ende med en gummi-stopper og i den andre ende med et gummimembran som er forseglet mot utsiden av ampullen med en metallhette. Metallhetten er krympet på enden av ampullen som således sikrer en effektiv tetning i den enden
10 av ampullen som er i avstand fra gummistopperen. Et eksempel på en slik sprøyte er beskrevet i AU-A-73632/81.

Patroner av den beskrevne typen blir vanligvis fylt med et injiserbart medium og kan deretter trykkokes for å sikre
15 steriliteten på innholdet. Ved bruk innsettes disse ampuller i en sprøyteholder utformet for å kunne drive ut innholdet i ampullen. F.eks. har sprøyter med metalløp som har en fitting i en ende for å motta en dobbeltsidet nål og en plunger i den andre ende tidligere vært i bruk. Disse sprøyter er beregnet
20 for multippel bruk og må lagres i et steriliseringskabinett etter hver bruk. Videre lider de av den ulempe at de er tunge og store. Størrelsen på sprøyten er en særlig ulempe ettersom disse sprøyter virker skremmende på pasienter. Engangs sprøytelegemer er også i bruk til hvilke det er
25 festet en dobbeltsidet nål. Når disse engangs-sprøytelegemer benyttes innsettes en forhåndssterilisert ampulle i sprøytelegemet. Den dobbeltsidede nål er tilpasset til å punktere gummimembranet i enden av ampulleløpet og en plungerstav benyttes til å drive ut innholdet i ampullen.

30 Den tungvinte beskaffenhet av tidligere sprøyteanordninger har ført til at ulike alternative anordninger er undersøkt med spesielt henblikk på å utforme eller konstruere en enkel engangssprøyte og ampulle. F.eks., i australsk patentskrift
35 468624, er det beskrevet en engangs sprøyteanordning som har et løp støpt av et plastmateriale. Denne sprøyte fortsatte imidlertid bruken av dobbeltendede nåler og krevde bruken av

en ytre kappe for feste av kanylen. Et alternativt arrangement som også benytter en dobbeltendet nål er vist i AU-A-41625/78. Denne sprøyteanordning benytter en dobbeltendet nål omsluttet i et hus som ble holdt i en navsokkel hvori 5 nålehuset var tilpasset for bevegelse. Ved påsetting av en innad rettet kraft mot nålehuset ble en diafragma inntil navet punktert av den bakre nål for å avdekke innholdet i ampullen for injeksjon. Denne videreutvikling led også av ulempen av å måtte plassere en indre diafragma inne i 10 ampullen og bruken av en dobbeltendet nål. Lignende bruk av en punkterbar diafragma i forbindelse med en stift for å avdekke innholdet i en forhåndsoppfylt sprøyte kan sees ved referanse til AU-A-27579/77. Det har også vært vanlig praksis å benytte en nålebeskytter og disse beskyttere har vanligvis 15 behendig blitt ført over nålefittingen (f.eks. se fig. 1 i AU-B-86910/82). Slike nålebeskyttere blir vanligvis friksjonsmessig anpasset over nålefittingen. I W086/03126 er det vist en sprøyte som innbefatter et låseklips for å holde en separat nålefittning i stilling over enden av et injeksjonslegeme som har et spesialstøpt nålefittingssete. Låseklipset 20 innbefatter et beskyttelseshylster som er skjørt forbundet til selve klipset. Imidlertid lider sprøyteanordningen beskrevet i W086/03126 av den ulempe at den krever et spesialstøpt sete for å holde på den subkutane nålefittning og 25 et låseklips for å holde nålen på plass. Dette begrenser bruken av sprøyten til nåler som kan innpasses i det støpte setet og tetning krever bruken av en separat tetningsring.

DE-C-809698 omhandler en ampulle for en sprøyte der ampullens 30 hode er tilvirket av et stivt materiale og et legeme stivt forbundet til dette som er tilvirket av et elastisk materiale eller lagd av et stivt materiale og utstyrt med en stopper i den nedre ende. Et spor er forsynt på ampullens stive hode over setet for nålen hvorved sporet gir en svekkelseslinje 35 der spissen av hodet kunne brytes av. Spissen av hodet funksjonerer som en lukkeanordning for ampullen mot omgivelsen og må brytes av før en nål kan anordnes på hodet

eller før ampullen kunne tømmes inn i en sprøyte. Hodet av ampullen og dens spiss er beskyttet fra forurensning med en beskyttelseshette tilvirket av bakteriesikkert cellulosemateriale, særlig materiale. Denne beskyttelseshette limes til den tykkere del av sprøytens tupp.

US-A-3406686 og US-A-3375825 omtaler en fremgangsmåte ved montasje av en forhåndsfyllt sprøyte av den ovenfor beskrevne type. Montasjemetoden utføres i flere trinn og i ulike miljøer, der enkelte er aseptiske. I det ovenfor nevnte dokument har patronene blitt fremstilt og delvis montert før de blir sterilisert, alt i forskjellige trinn. Patronen blir så aseptisk fyllt og lukket.

Denne måte ved fremstilling av en patron av den ovenfor nevnte type er naturligvis vanskelig og kostbar ettersom den krever flere forskjellige trinn, hvor enkelte av disse kan være komplisert. De tidligere metoder krever også at materialene som benyttes i de forskjellige deler av patronen kan steriliseres, f.eks. ved bruk av autoklav.

En patron fremstilt i samsvar med den foreliggende oppfinnelse for bruk i en forhåndsfyllt sprøyte som beskrevet nedenfor, representerer et helt nytt produkt for bruk til å avgi injiserbare substanser. Den gir mange forbedringer overfor patroner som er i bruk idag. Spesielt lider den beskrevne patron ikke av bruk av flere komponenter, slik som metallhetter og gummimembraner. Ettersom det ikke er noen gummimembran behøver den praktiserende ikke å bruke en dobbeltsidet nål. Dette overvinnes to problemer i forbindelse med standard patroner, eller standard ampuller, nemlig blokkerte nåler fordi en gummikjerne kommer inn i nålen og lekker ved stedet for nålens inngang gjennom gummimembranet på grunn av en bøyd nål. En ytterligere fordel er bruken av patronen i en enkel engangs forhåndsfyllt sprøyteenhet som ikke er tung, stor og skremmende så som eksisterende sprøyter.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter en fremgangsmåte ved fremstilling av en ampulleenhet.

I samsvar med oppfinnelsen kjennetegnes fremgangsmåten av de følgende trinn:

a) et ampulleløp med en øvre ende og en nedre ende som begge er åpne, sprøyttestøpes i et aseptisk miljø;

b) en plasthette innbefattende en integrert støpt fitting tilpasset til å oppta en subkutan nål og en lukkeanordning som er brytbart forbundet til hetten sprøyttestøpes i det aseptiske miljø;

c) en forhåndssterilisert stopper innføres i det aseptiske miljø;

d) den forhåndssteriliserte stopper innpasses i den nedre ende av sprøyteløpet i det aseptiske miljø;

e) ampullen fylles opp aseptisk med et injiserbart medium i det aseptiske miljø; og

f) hetten festes på tettende måte til ampulleløpet i det aseptiske miljø.

Ampulleheten festes fordelaktig til ampulleløpet ved å sveise den til løpet. Buttsveising eller ultrasoniske sveiseteknikker kan vanligvis benyttes for å bevirke denne fiksering. Fordelaktig sprøyttestøpes en overhette også i det aseptiske miljø. Denne komponent festes over toppen av ampulleheten etter at ampulleheten er festet til ampulleløpet. Overhetten kan alternativt leveres til det aseptiske miljø i en forhåndssterilisert form.

Ytterligere foretrukne utførelser av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremgår av de uselvstendige krav 2 til 5.

Løpet som benyttes til den foreliggende oppfinnelse kan være tilvirket av ethvert stivt plastmateriale. F.eks. kan et gjennomskinnelig eller transparent plastmateriale slik som polyetylentereftalat, polyamid, polypropylen eller TPX

benyttet. Andre egnede materialer er vel kjent for fagmannen. Mest fordelaktig benyttes polypropylen, ettersom dette materialet er av forholdsvis lav kostnad, har en klar finish og er et velutprøvd materiale for å inneholde farmasøytiske substanser.

Ampullen fremstilt i samsvar med fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan benyttes i eksisterende sprøyteløp (med de nødvendige modifikasjoner) eller kan i seg selv benyttes som en komponentdel i en sprøyteenhet.

Ved bruk monteres ampulle/sprøyteenheten ved å innføre plungerstaven i stopperen som forseglar den nedre ende av ampullen. Lukkeanordningen som danner del av ampulleheten blir deretter fjernet ved å påsette en passende kraft mot denne og en subkutan nål blir deretter påsatt nålefittingen på ampulleheten (hvor ønsket). En enkeltsidet nål er tilstrekkelig, men lukkeanordningen må fjernes før påsettingen av den subkutane nål. Fjerning av lukkeanordningen avdekker innholdet i ampullen. Påsetting av en kraft mot plungerstaven bevirker positiv fremad bevegelse av stopperen i ampulleløpet som således bevirker utpressing av det injiserbare medium gjennom den subkutane nål. I denne form er det tilveiebragt en subkutan sprøyte av bare plast (bortsett fra kanylen) som er enkel å bruke og som er kastbar etter én enkelt bruk.

I samsvar med oppfinnelsen sprøyttestøpes et ampulleløp og ampullehette i et aseptisk miljø, en forhåndssterilisert stopper innføres i det aseptiske miljø og anpasses på den nedre ende av ampulleløpet for å avtette dette. Ampulleløpet blir deretter aseptisk fyllt med det foreslåtte injiserbare medium og deretter forselet ved å feste ampulleheten til den øvre ende av det oppfylte ampulleløp.

En foretrukket utførelse av oppfinnelsen blir i det etter-

følgende beskrevet med henvisning til de følgende tegninger hvor:

5 Fig. 1 viser et lengdesnitt med delene fra hverandre av en ampulle tilvirket i samsvar med fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse som har en luerslipp nålefitting.

Fig. 2 viser et lengdesnitt av en sprøyteenhet med delene fra hverandre som benytter ampullen vist i fig. 1.

10 Fig. 3 viser et lengdesnitt av en sammenstilt sprøyteenhet som benytter ampullen vist i fig. 1.

I fig. 1 er det vist et ampulleløp 1. Ampulleløpet 1 er tilvirket av et plastmateriale, mest fordelaktig polypropylen. I den nedre ende av løpet 1 er det en åpen ende 2 inn i 15 hvilken det er innsatt en stopper 3. Stopperen 3 er tilpasset til å bevege seg inne i løpet 1 mens den opprettholder en fluidtett tetning. For dette formål er stopperen 3 fordelaktig tilvirket av gummi og har to tetningsringer 3a og 3b. I sin øvre ende har ampulleløpet 1 en hals 4 med mindre 20 diameter enn resten av ampulleløp-legemet. I enden av halsen 4 er det anordnet en flens 5. I enden av halspartiet er det anordnet en øvre ringformet flate 6a, en ytre halsvegg 5a og en anleggsskulder 5b. Ved kanten av den øvre ringformede 25 flate 6a er det anordnet en ampulle-enderibbe 31.

Ampulleløpet 1 er åpen i enden 6.

En ampullehette 7 er anordnet, og denne er tilpasset til tettende å bli festet til halsen 4 av ampulleløpet 1. 30 Ampullehetten 7 er vist i nærmere detalj i forstørrelsen "A" til fig. 1. Denne hetten har en ringformet skulder 8 tilpasset til å klemme over flensen 5 på halsen 4. Når hetten er klemt på plass over halsen 4 kontakter inneflaten 13a på det nedhengende omkretsmessige skjørt 13 den ytre halsvegg 5a 35 og den ringformede skulder 8 klemmer over og er i kontakt med anleggsskulderen 5b på halsen. En X-formet lukkefitting 9 er integrert festet til ampullehetten 7 for å sikre

fullstendig evakuering av innholdet i ampulleløpet 1. En ringformet ribbe 10 er anordnet på undersiden av toppen 11 av ampullehettens 7. Denne ringformede ribbe 10 er anordnet på den nedre del av ampullehettens 7 topp 11 og plassert slik at den ligger an mot toppen av halsen 4 og overlapper siden av ampulleenderibben 31 når ampullehettens 7 klemmes på toppen av ampulleløpet 1. En standard luerslipp-finish 12 er anordnet som del av ampullehettens 7.

Montasje av ampullen er fortrinnsvis som følger. Ampullehettens og overhettens sprøytstøpes av sterilert plastmateriale, hvor sprøytstøpemaskinen er plassert i et aseptisk område. Ampulleløpet 1 sperres med en forhåndssterilisert stopper i den åpne ende 2 og blir deretter aseptisk fylt. Etter at ampullen er fylt klemmes ampullehettens 7 på halsen 4, idet den ringformede skulder 8 ligger an under flensen 5 og i kontakt med anleggsskulderen 5b. En fluidtett forsegling sikres ved å sveise ampullehettens 7 til ampulleløpet 1. I utførelsen vist utføres dette ved ultrasonisk sveising. Et sveisehorn plasseres på toppen 11 over den ringformede ribbe 10 og ampulleenderibben 31 og en sveiseambolt plasseres under den nedre kant 14 på det nedhengende omkretsmessige skjørt 13. Ultrasonisk sveising bevirker at den ringformede ribbe 10 og patronenderibben 31 smelter og danner en bred forseglingsring mellom ampullehettens 7 og toppen av halsen 4.

I bruk kappes lukkeanordningen 9 fra toppen av ampullehettens 7 som avdekker innholdet i ampullen og eksponerer luerslipp-finishen 12 for feste av en standard nålefitting som har en luerfinish. Denne ampulle kan benyttes i sprøyteanordninger som er tilgjengelig fra før (med mindre justeringer til den øvre ende av anordningen for å oppta ampullehettens) eller som en komponent i en engangs sprøyteenhet.

En engangs sprøyteenheten som benytter ampullen vist i fig. 1 er vist i fig. 2 med delene fra hverandre.

Når den benyttes som en komponentdel i en sprøyteenhet er det nødvendig at ampullen blir utstyrt med et fingergrep og en plungerstav. Med fordel er fingergrepet en formgitt plasthylsekomponent som har en flens som er tilstrekkelig bred til opptak av en finger på hver side av ampulleløpet. Et slikt fingergrep blir også med fordel tilvirket av en elastomer slik som polypropylen, polyetylen eller polyetylentereftalat. Fingergrepet festes til siden av ampullen, fortrinnsvis ved sveising av denne til ampulleløpet av plast. Plungerstaven kan ha flere typer støpte ender, slik som en skruegjenge for å tillate positiv asperering; eller en stump ende for å tillate selvaspirering under injeksjon. Den motsatte ende av plungerstaven kan med fordel ha en skrunøkkel-ansats innstøpt i den for å kunne fjerne lukkeanordningen. Skrunøkkel-ansatsen i enden av plungerstaven er fordelaktig ettersom den gjør at brukeren kan benytte den mekaniske fordel gitt av plungerstavens lengde.

I den foretrukne utførelse av oppfinnelsen benyttet i en sprøyteenhet er et fingergrep 15 anordnet i den nedre ende av ampullelegemet 1. Fingergrepet 15 har en hul hylse 16 formet til å passe over enden av ampulleløpet 1. Fingergrepet kan adhereres til ampulleløpet 1, men sveises fortrinnsvis til dette. Fingergrepet 15 er anordnet med en arm 17 som stikker over motsatte sider av hylsen 16 for å gi et gripeområde 18 på hver side av ampulleløpet 1. En plungerstav 19 er også anordnet og har en støpt ende 20 tilpasset til å passe i en fordypning 21 anordnet i stopperen 3. Et alternativ til den støpte ende 20 som vist i fig. 2 er å anordne en skruegjengefitting i enden av plungerstaven 19 tilpasset til å skru inn i en tilsvarende skruegjenge i fordypningen 21. I den motsatte ende av plungerstaven 19 er det anordnet en skrunøkkelfitting 22 med X-formet form tilpasset til å samvirke med lukkeanordningen 9. Et håndtak 23 er plassert i enden av plungerstaven 19 for slik å kunne påføre trykk mot plungerstaven i aksiell retning av ampulleløpet 1. En

beskyttelseshette 24 er anordnet i den øvre ende for å passe over og beskytte hetten 7.

Fig. 3 viser den ovenfor beskrevne sprøyteenhet i en montert tilstand som benytter en modifisert hette og overhette 25. Som illustrert er hetten 7 klemt på halsen 4 til ampulleløpet 1. Lukkeanordningen 9 på hetten 7 innbefatter en integrert stamme eller stav 26. Overhetten 25 klemmes over toppen av hetten 7, stammen 26 og halsen 4 og er plassert slik at den støter mot toppen av halsen 4 og overlapper siden av ampullens enderibbe 31 når ampulleheten 7 er klemt på toppen av ampulleløpet 1. En standard luerslipp-flate 12 er en del av hetten 7.

I bruk innsettes plungerstaven 19 i fordypningen 21 i stopperen 3. I utførelsen vist i fig. 3 påføres en sidekraft mot overhetten 25. Denne kraft virker på stammen 26 som således bevirker at lokket 9 snepper av fra toppen av nålefittingen 12. Når lukkeanordningen 9 har brutt av hetten 7 eksponeres nålefittingen 12 for å motta en nål som har en luerslipp-utforming. Fig. 4 viser en subkutan nål 12a når utrustet over nålefittingen 12. Fjerning av lukkeanordningen 9 eksponerer også innholdet i ampulleløpet 1 for injeksjon. Den subkutane nål 12a, når den er anpasset, passer på tettende måte over luerslippen på hetten 7 og positivt trykk på plungerstaven 19 bevirker fremføring av stopperen 3 i ampulleløpet 1 som bevirker at det injiserbare medium drives ut gjennom den subkutane nål 12a.

Ved bruk virker utførelsen vist i fig. 2 på samme måte som den vist i fig. 3, bortsett fra at lukkeanordningen fjernes ved sneppvirkning fordelaktig med hjelp av skrunøkkelfittingen 22 i enden av plungerstaven 19.

I hver av de beskrevne utførelser er det mulig å benytte ampullen ifølge den foreliggende oppfinnelse for å gi en engangssprøyte som er enkel å bruke og enkel å påføre. Det

er intet behov for å bruke en separat sprøyteholder og ampullen kan leveres til praktiserende i en delvis montert tilstand med fingergrepet allerede festet til ampulleløpet.

De eneste separate komponenter er en plungerstav og i tillegg en standard subkutan nål i tilfelle av de utførelser som er vist i fig. 2 og 3.

Hver av de ovenfor nevnte utførelser er med fordel fullstendig tilvirket i et aseptisk miljø for å sikre steriliteten på det injiserbare medium. F.eks. i utførelsen vist i fig. 3 blir patronløpet 1 fordelaktig sprøytestøpt i et aseptisk miljø. Stopperen 3 blir deretter levert til det aseptiske miljø i en forhåndssterilisert tilstand og innsettes i den nedre ende 2 av ampulleløpet 1. Hetten 7 blir også sprøytestøpt i et aseptisk miljø. Ampulleløpet blir sperret og så oppfylt med det forhåndssteriliserte injiserbare medium og blir deretter lukket av den sprøytestøpte hette 7. Hetten 7 blir deretter sveist eller på annen måte adherert til ampulleløpet 1. Overheten 25 blir også sprøytestøpt i det aseptiske miljø og anpasses over lukkeanordningen 7 og halsen 4 før fjerning av ampullen fra den aseptiske tilstand. Når tilvirket som beskrevet ovenfor er det viktig at polymer-vulstene benyttet for sprøytestøpingsprosessen forhåndstabiliseres før sprøytestøpingen av komponentdelene til ampullen. Fingergrepet 15 og plungerstaven 19 kan sprøytestøpes utenfor det aseptiske miljø ettersom de ikke blir bragt i direkte kontakt med det injiserbare medium.

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte ved fremstilling av en forhåndsfyllt ampulle av plast, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter:

a) et ampulleløp (1) med en øvre ende og en nedre ende som begge er åpne, sprøyttestøpes i et aseptisk miljø;

10 b) en plasthette (7) innbefattende en integrert støpt fitting (12) tilpasset til å oppta en subkutan nål og en lukkeanordning (9) som er brytbart forbundet til hetten sprøyttestøpes i det aseptiske miljø;

c) en forhåndssterilisert stopper (3) innføres i det aseptiske miljø;

15 d) den forhåndssteriliserte stopper (3) innpasses i den nedre ende av sprøyteløpet i det aseptiske miljø;

e) ampullen fylles opp aseptisk med et injiserbart medium i det aseptiske miljø; og

20 f) hetten (7) festes på tettende måte til ampulleløpet (1) i det aseptiske miljø.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at hetten festes på tettende måte til den øvre ende av ampulleløpet (1) ved sveising til løpet i det aseptiske miljø.

3.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at hetten sveises til den øvre ende av ampulleløpet (1) ved bruk av ultrasonisk sveising.

4.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det i tillegg er anordnet en overhette (25) som sprøyttestøpes i det aseptiske miljø og som anbringes

over hetten etter at hetten er blitt festet tettende til den øvre ende (4) av ampulleløpet (1).

5.

5 Fremgangsmåte ifølge kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den ytterligere overhette (25) er
forhåndssterilisert og innføres i det aseptiske miljø og
anbringes over hetten (7) etter at hetten er blitt tettende
festet til den øvre ende (4) av ampulleløpet (1).

10

15

20

25

30

35

