



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014029795-9 B1



(22) Data do Depósito: 30/05/2013

(45) Data de Concessão: 21/09/2021

(54) Título: SERINGA OFTÁLMICA, PRÉ-PREENCHIDA, TERMINALMENTE ESTERILIZADA E EMBALAGEM DE SERINGA

(51) Int.Cl.: A61M 5/28; A61M 5/31; A61M 5/315; A61K 9/00.

(52) CPC: A61M 5/28; A61M 5/31505; A61M 5/31513; A61M 5/001; A61P 27/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2012 EP 12170628.7.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): ANDREW BRYANT; HEINRICH BUETTGEN; WOLFGANG PAPST; MARIE PICCI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013061215 de 30/05/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/178771 de 05/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/11/2014

(57) Resumo: SERINGA. A presente invenção refere-se a uma seringa para uso em uma injeção oftálmica. A seringa compreende um corpo, um batente e o um êmbolo. O corpo compreende uma saída em uma extremidade de saída e o batente é disposto dentro do corpo de modo que a porção de superfície dianteira do batente e o corpo definem uma câmara de volume variável a partir da qual um fluido pode ser expelido através da saída. O êmbolo compreende uma superfície de contato do êmbolo na primeira extremidade e uma haste se estende entre a superfície de contato do êmbolo e a porção traseira. A superfície de contato do êmbolo é disposta para entrar em contato com o batente, mas não se acopla ao mesmo, de modo que o êmbolo pode ser usado para forçar o batente em direção da extremidade de saída do corpo, reduzindo o volume da câmara de volume variável, mas não para mover o batente em afastamento a partir da extremidade de saída.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção para:
**"SERINGA OFTÁLMICA, PRÉ-PREENCHIDA, TERMINALMENTE
ESTERILIZADA E EMBALAGEM DE SERINGA".**

[001] A presente invenção refere-se a uma seringa, particularmente a uma seringa de pequeno volume tal como uma seringa adequada para injeções oftálmicas. A presente invenção também se estende a um método de montagem da referida seringa.

[002] Muitos medicamentos são enviados a um paciente em uma seringa a partir da qual o usuário pode dispensar o medicamento. Se medicamento é enviado a um paciente em uma seringa o mesmo é com frequência para permitir que o paciente, ou o profissional da saúde, para injetar o medicamento. É importante para a segurança do paciente e para a integridade do medicamento que a seringa e os conteúdos daquela seringa são suficientemente estéreis para evitar infecção, ou outros, riscos para os pacientes. A esterilização pode ser alcançada por esterilização terminal na qual o produto montado, tipicamente já em sua embalagem associada, é esterilizado usando calor ou um gás de esterilização.

[003] Para seringas de pequeno volume, por exemplo, as para injeções dentro do olho nas quais é pretendido que menos do que cerca de 0,1 mL de líquido deva ser injetado, a esterilização pode acarretar em dificuldades que não estão necessariamente associadas com as seringas maiores. Mudanças na pressão, interna ou externa à seringa, pode fazer com que as partes da seringa se movam de modo imprevisto, que pode alterar as características de vedação e potencialmente comprometer a esterilidade. A manipulação incorreta, incluindo a montagem, da seringa pode também acarretar em riscos para a esterilidade do produto.

[004] A presente invenção proporciona uma seringa, uma seringa compreendendo um corpo, um batente e um pistão, o corpo

compreendendo uma saída em uma extremidade de saída e o batente sendo disposto dentro do corpo de modo que uma superfície dianteira do batente e o corpo definem uma câmara de volume variável a partir da qual um fluido pode ser expelido através da saída, um pistão compreendendo uma superfície de contato do pistão na primeira extremidade e uma haste que se estende entre a superfície de contato do pistão e a porção traseira, a superfície de contato do pistão disposta para entrar em contato com o batente, mas não se acopla ao mesmo, de modo que o pistão pode ser usado para forçar o batente em direção da extremidade de saída do corpo, reduzindo o volume da câmara de volume variável, mas não para mover o batente em afastamento a partir da extremidade de saída.

[005] Ao se proporcionar um pistão que não se acopla ao batente se reduz as chances de manipulação incorreta da seringa na medida em que o pistão pode ser retirado a partir da seringa sem o movimento do batente em afastamento a partir da extremidade de saída. Isso evita que um usuário mova acidentalmente o pistão (e, portanto um batente conectado a mesma) e fazendo com que ar não estéril (ou outro fluido) seja arrastado para dentro da seringa, ou causando o movimento do batente para uma área não estéril. Foi também observado que ao se criar uma conexão entre o um pistão a um batente durante a montagem, usando, por exemplo, uma ação de enroscar ou uma ação de empurrar, se pode distorcer o batente em um modo imprevisível que pode comprometer a vedação e/ou a esterilidade do produto final, ou pode aumentar a pressão em uma câmara de volume variável que pode ocasionar vazamento de fluido a partir da extremidade de saída.

[006] O corpo da seringa pode ser um invólucro substancialmente cilíndrico, ou pode incluir um orifício substancialmente cilíndrico com um formato externo não circular. A extremidade de saída do de corpo inclui uma saída através da qual um fluido alojado dentro da câmara de

volume variável pode ser expelido na medida em que o volume da referida câmara é reduzido. A saída pode compreender uma projeção a partir da extremidade de saída através da qual se estende um canal tendo um diâmetro menor do que aquele da câmara de volume variável. A saída pode ser adaptada, por exemplo, por meio de uma conexão do tipo de trava de Luer, para conexão a uma agulha ou outro acessório tal como, um dispositivo de vedação que é capaz de selar a câmara de volume variável, mas pode ser operada, ou removida, para remover a vedação da câmara variável e permitir a conexão da seringa a outro acessório, tal como uma agulha. A referida conexão pode ser produzida diretamente entre a seringa e o acessório, ou por meio de um dispositivo de vedação. O corpo se estende ao longo de um primeiro eixo a partir da extremidade de saída para a extremidade traseira.

[007] O corpo pode ser produzido a partir de um material plástico ou a partir de vidro, ou a partir de qualquer outro material adequado e pode incluir indícios na superfície do mesmo para agir como um guia de injeção.

[008] O batente pode ser produzido a partir de borracha, silicone ou outro material deformável flexível adequado. O batente proporciona uma função de vedação ao definir a parte traseira da câmara de volume variável com uma vedação hermético a fluido que também proporciona a esterilidade da vedação. O batente pode ser substancialmente cilíndrico e o batente pode incluir uma ou mais nervuras circunferenciais em torno de uma superfície externa do batente, o batente e as nervuras sendo dimensionadas de modo que as nervuras formam uma vedação substancialmente hermética ao fluido com uma superfície interna do corpo da seringa. A porção de superfície dianteira do batente pode ser de qualquer formato adequado, por exemplo, substancialmente plana, ou substancialmente cônica. O batente pode ser substancialmente sólido ou pode incluir reentrâncias. A superfície da parte traseira do

batente pode incluir uma reentrância substancialmente central que pode ser de qualquer formato desde que a função de vedação do batente não seja comprometida. A referida reentrância central pode ser substancialmente de formato cilíndrico ou a referida reentrância central pode incluir um orifício inicial tendo um primeiro diâmetro, o orifício inicial conduzindo a partir da superfície da parte traseira dentro do batente a uma reentrância interna tendo um segundo diâmetro, o segundo diâmetro sendo maior do que o primeiro diâmetro. A referida reentrância central pode ser usada para conectar o pistão ao batente usando uma característica de encaixe de pressão em um modo conhecido. A referida configuração permite uma configuração de batente substancialmente padrão a ser usada e isso pode reduzir o custo das partes para a seringa. Ainda, é observado que ao se remover o material a partir da porção central do batente, onde não é necessário para o batente para funcionar como necessário, reduz o peso do batente e reduz a quantidade de material necessário para fabricar o batente. O batente pode ser substancialmente rotacionalmente simétrico sobre um eixo através do batente.

[009] O pistão compreende uma superfície de contato do pistão e que se estende a partir daquele um elemento de haste se estende a partir da superfície de contato do pistão para a porção traseira. A porção traseira pode incluir uma porção de contato do usuário adaptada para ser contatada por um usuário durante um evento de injeção. A porção de contato do usuário pode compreender uma porção substancialmente em formato de disco, o raio do disco que se estende substancialmente perpendicular ao eixo ao longo do qual o elemento de haste se estende. A porção de contato do usuário pode ser de qualquer formato adequado. O eixo ao longo do qual o elemento de haste se estende pode ser o primeiro eixo, ou pode ser substancialmente paralelo com o primeiro eixo.

[0010] A superfície de contato do pistão é adaptada para fazer contato com a superfície da parte traseira do batente, mas não se acopla ao mesmo. A superfície de contato do pistão pode ser substancialmente plana e pode ser substancialmente circular em formato. A superfície de contato do pistão pode ser substancialmente circular com um diâmetro externo menor do que o diâmetro interno da porção de corpo. O diâmetro da superfície de contato do pistão pode ser substancialmente igual ao diâmetro da superfície da parte traseira do batente com a qual o mesmo tem que fazer contato. A superfície de contato do pistão pode ser adaptada para apresentar uma superfície substancialmente rotacionalmente simétrica para a superfície da parte traseira do batente na medida em que o mesmo ajuda a proporcionar uma força capaz de ser repetida e distribuída de modo uniforme ao batente durante o uso que pode ajudar a evitar distorções. A superfície de contato do pistão pode não ser plana e pode compreender uma superfície de contato anular para entrar em contato com o batente em ou adjacente a uma borda externa do mesmo. A superfície de contato do pistão pode compreender uma pluralidade de porções de braço que se estendem a partir da haste de pistão para fazer contato com o batente. A superfície de contato do pistão pode ser substancialmente rotacionalmente simétrica em qualquer uma das modalidades acima, ou em outras.

[0011] A haste pode ter uma seção transversal redonda ou forma de seção transversal. A forma de seção transversal pode ser formada a partir de nervuras que se estendem ao longo de pelo menos parte do elemento de haste. As nervuras podem se estender substancialmente paralelas com o eixo ao longo do qual o elemento de haste se estende. A forma de seção transversal proporciona rigidez ao elemento de haste sem aumentar de modo significativo a complexidade da fabricação.

[0012] A haste pode ser fabricada a partir de qualquer material adequado, ou de uma combinação de materiais, e em uma modalidade

é produzido a partir de um material plástico. A haste pode ser substancialmente rígida sob condições de uso esperadas. Embora alguma flexibilidade dos materiais no pistão seja inevitável em um produto fabricado em volume, é vantajoso que o elemento de haste não possa se flexionar significativamente durante o uso, particularmente para injeções de pequeno volume, precisas, na medida em que qualquer flexão pode levar a resultados de dosagem imprevisíveis.

[0013] A seringa pode incluir um batente traseiro disposto na porção traseira da porção de corpo. O batente traseiro pode ser removível a partir da seringa. Se o corpo da seringa inclui elementos de flange terminais na extremidade oposta à extremidade de saída o batente traseiro pode ser configurado para substancialmente estar entre os elementos de flange terminais da porção de corpo na medida em que isso evita o movimento do batente traseiro em uma direção paralela ao primeiro eixo.

[0014] A haste pode compreender pelo menos uma porção de ombro do elemento de haste orientada em afastamento a partir da extremidade de saída e o batente traseiro pode incluir uma porção de ombro de batente traseiro orientada em direção da extremidade de saída para cooperar com a porção de ombro do elemento de haste para substancialmente evitar o movimento do elemento de haste em afastamento a partir da extremidade de saída quando a porção de ombro de batente traseiro e a porção de ombro do elemento de haste estão em contato. A restrição do movimento do elemento de haste em afastamento a partir da extremidade de saída pode ajudar a manter a esterilidade durante as operações de esterilização terminal, ou outras operações nas quais a pressão dentro da câmara de volume variável ou fora da câmara pode mudar. Durante as referidas operações qualquer gás aprisionado dentro da câmara de volume variável, ou bolhas que possam se formar em um líquido na mesma, pode mudar em volume e

desse modo fazer com que o batente se mova. O movimento do batente em afastamento a partir da saída pode resultar no rompimento da zona de esterilidade criada pelo batente. Isso é particularmente importante para as seringas de pequeno volume onde há tolerâncias muito menores nos tamanhos dos componentes e menor flexibilidade no batente. O termo zona de esterilidade como usado aqui é usado para se referir à área dentro da seringa que é selada pelo batente a partir de acesso a partir de cada extremidade da seringa. Isso pode ser a área entre a vedação do batente, por exemplo, uma nervura circunferencial, mais próxima da saída e a vedação do batente, por exemplo, a nervura circunferencial, mais distante a partir da saída. A distância entre as referidas duas vedações define a zona de esterilidade do batente uma vez que o batente é instalado no cilindro da seringa em um ambiente estéril.

[0015] Como observado acima, o processo terminal de esterilização pode ser usado para esterilizar o artigo completo e o referido processo pode usar um processo conhecido tal como um processo de esterilização com Óxido de Etileno ou de Peróxido de Hidrogênio.

[0016] A inclusão de uma ou mais nervuras circunferenciais no batente pode alterar a força necessária para fazer com que o batente se mova a partir de uma posição estacionária e pode também alterar as propriedades de vedação do batente. Para ajudar ainda mais na manutenção da esterilidade durante as operações observadas acima o batente pode compreender pelo menos uma nervura circunferencial dianteira e uma nervura circunferencial traseira e as referidas nervuras podem ser separadas em uma direção ao longo do primeiro eixo por pelo menos 3 mm, por pelo menos 3,5 mm, por pelo menos 3,75 mm ou por 4 mm ou mais. Uma ou mais nervuras adicionais (por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 nervuras adicionais, ou entre 1-10, 2-8, 3-6 ou 4-5 nervuras adicionais) podem ser arranjadas entre as nervuras dianteira e traseira. Em uma

modalidade há um total de três nervuras circunferenciais.

[0017] Um batente com uma referida zona de esterilidade ampliada pode também proporcionar proteção para o medicamento injetável durante um processo de esterilização terminal. Alguns medicamentos, por exemplo, um medicamento biológico, pode ser danificado por exposição a Óxido de Etileno. Mais nervuras no batente, ou uma maior distância entre as nervuras dianteira e traseira, podem reduzir o potencial de exposição do medicamento ao agente de esterilização.

[0018] A porção de ombro do elemento de haste pode ser disposta dentro do diâmetro externo do elemento de haste, ou pode ser disposta fora do diâmetro externo do elemento de haste. Ao proporcionar uma porção de ombro que se estende adiante do diâmetro externo do elemento de haste, mas ainda se encaixa dentro da porção de corpo, a porção de ombro pode ajudar a estabilizar o movimento do elemento de haste dentro da porção de corpo por reduzindo movimento do elemento de haste perpendicular ao primeiro eixo. A porção de ombro do elemento de haste pode compreender quaisquer elementos adequados de formação de porção de ombro no elemento de haste, mas em uma modalidade a porção de ombro do elemento de haste compreende a porção substancialmente em formato de disco no elemento de haste.

[0019] Em uma modalidade da seringa, quando disposta com a superfície de contato do pistão em contato com o batente e a câmara de volume variável está em seu volume máximo pretendido há um espaço de não mais do que cerca de 2 mm entre a porção de ombro do elemento de haste e a porção de ombro de batente traseiro. Em algumas modalidades há um espaço de menos do que cerca de 1,5 mm e em some menor do que cerca de 1 mm. A referida distância é selecionada para substancialmente limitar ou evitar o excessivo movimento para trás (em afastamento a partir da extremidade de saída) do batente.

[0020] Em uma modalidade a câmara de volume variável tem um

diâmetro interno maior do que 5 mm ou 6 mm e menor do que 3 mm ou 4 mm. O diâmetro interno pode ser entre 3 mm e 6 mm, ou entre 4 mm e 5 mm. Em outra modalidade a seringa é dimensionada de modo a ter um volume nominal de preenchimento máximo de volume de entre cerca de 0,25 mL e 0,75 mL, ou entre 0,4 mL e 0,6 mL. O comprimento da porção de corpo da seringa pode ser menor do que 70 mm, menor do que 60 mm ou menor do que 50 mm. Em uma modalidade o comprimento da porção de corpo da seringa é entre 45 mm e 50 mm, o diâmetro interno é entre 4 mm e 5 mm e o volume de preenchimento é entre 0,1 mL e 0,3 mL de líquido.

[0021] Em uma modalidade, a seringa é adequada para injeções oftálmicas, e como tal tem um volume adequadamente pequeno. A seringa pode ser adaptada para injeções oftálmicas. A seringa pode também ser livre de silicone, ou substancialmente livre de silicone, ou pode compreender um baixo nível de silicone como lubrificante. Em uma modalidade, a seringa pode ir de encontro a USP789.

[0022] A câmara de volume variável da seringa pode ser preenchida com qualquer líquido ou medicação injetável adequado, por exemplo, um medicamento injetável. Em uma modalidade a câmara de volume variável é preenchida com um medicamento injetável compreendendo um ingrediente ativo adequado para o tratamento de uma doença ocular. Exemplos das referidas doenças oculares incluem neovascularização coroidal, degeneração macular relacionada a idade (ambas as formas úmida e seca), edema macular secundário à oclusão da veia retinal (RVO) incluindo não só RVO ramificada (bRVO) mas também RVO central (c(RVO)), neovascularização coroidal secundária a miopia patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatia diabética, e retinopatia proliferativa. Em uma modalidade, o medicamento compreende um ingrediente biológico ativo. O ingrediente biológico ativo pode ser um anticorpo (ou fragmento do mesmo) ou uma

proteína não anticorpo. Em uma modalidade o medicamento compreende um antagonista VEGF. Antagonistas VEGF adequados incluem ranibizumab (Lucentis™), bevacizumab (Avastin™), aflibercept (Eylea™, também conhecido como VEGF-Trap Eye), conbercept (KH902 oferecido pela Chengdu Kanghong Biotechnologies Co. Ltd, descrito como FP3 em WO2005/121176, os conteúdos da qual estão aqui incorporados por referência) e a glicoforma relacionada KH906 ou pazopanib (a partir da GlaxoSmithKline).

[0023] Em uma modalidade, a seringa é preenchida com entre cerca de 0,01 mL e cerca de 2 mL (por exemplo, entre cerca de 0,05 mL e cerca de 1 mL, entre cerca de 0,1 mL e cerca de 0,5 mL) de um medicamento injetável. Evidentemente, tipicamente a seringa é preenchida com mais do que a dose desejada para ser administrada ao paciente, para se levar em consideração o desperdício em virtude do "espaço morto" dentro da seringa e agulha. Assim, em uma modalidade, a seringa é preenchida com um volume de dosagem (isto é, o volume de medicamento pretendido para ser enviado ao paciente) de entre cerca de 0,01 mL e cerca de 2 mL (por exemplo, entre cerca de 0,05 mL e cerca de 1 mL, entre cerca de 0,1 mL e cerca de 0,5 mL) de um medicamento injetável. Por exemplo, para Lucentis, o volume de dosagem é 0,05 mL ou 0,03 mL (0,5 mg ou 0,3 mg) de uma solução de medicamento injetável de 10 mg/mL; for Eylea, o volume de dosagem é 0,05 mL de uma solução de medicamento injetável de 40 mg/mL.

[0024] Como observado acima, quando a seringa contém uma solução de medicação a saída pode ser selada de modo reversível para manter a esterilidade do medicamento. A referida vedação pode ser alcançada através do uso de um dispositivo de vedação como é conhecido na técnica. Por exemplo, o sistema OVS™ que é oferecido pela Vetter Pharma International GmbH. A vedação da saída deve ser de modo que aquela esterilidade dos conteúdos da câmara de volume

variável pode ser mantida até o momento em que o batente é movido para romper a vedação de esterilidade ou a vedação da saída é removida.

[0025] Ao proporcionar o pistão que não acopla com o batente um novo método de montagem é tornado possível e assim a presente invenção adicionalmente proporciona um método de montar a seringa, o método compreendendo as etapas de:

i) proporcionar uma porção de corpo e um batente, a porção de corpo compreendendo uma saída em uma extremidade de saída e o batente sendo disposto dentro da porção de corpo de modo que a porção de superfície dianteira do batente e a porção de corpo definem uma câmara de volume variável a partir da qual um fluido pode ser expelido através da saída, a saída sendo selada de modo liberável e a câmara de volume variável contendo um medicamento; e

ii) proporcionar um pistão compreendendo uma superfície de contato do pistão na primeira extremidade e um elemento de haste que se estende entre a superfície de contato do pistão e a porção traseira e arranjar a superfície de contato do pistão e pelo menos parte do pistão dentro da porção de corpo sem acoplar o pistão ao batente.

[0026] O método pode adicionalmente compreender uma etapa adicional, etapa iii), de preencher a câmara de volume variável da seringa, que pode ser preenchida com qualquer medicamento injetável adequado. Em uma modalidade a câmara de volume variável é preenchida com um medicamento injetável adequado para o tratamento de uma doença ocular. Exemplos das referidas doenças oculares incluem neovascularização coroidal, degeneração macular relacionada a idade (ambas as formas úmida e seca), edema macular secundário à oclusão da veia retinal (RVO) incluindo não só RVO ramificada (bRVO) mas também RVO central (c(RVO)), neovascularização coroidal secundária a miopia patológica (PM), edema macular diabético (DME),

retinopatia diabética, e retinopatia proliferativa. Em uma modalidade, o medicamento compreende a ingrediente biológico ativo. O ingrediente biológico ativo pode ser um anticorpo (ou fragmento do mesmo) ou a proteína não anticorpo. Em uma modalidade o medicamento compreende um antagonista VEGF. Antagonistas VEGFs adequados incluem ranibizumab (LucentisTM), bevacizumab (AvastinTM), aflibercept (EyleaTM, também conhecido como VEGF-Trap Olho), conbercept (KH902 oferecido pela Chengdu Kanghong Biotechnologies Co. Ltd, descrito como FP3 em WO 2005/121176, os conteúdos da qual estão aqui incorporados por referência) e a glicoforma relacionada KH906 ou pazopanib (a partir de GlaxoSmithKline).

[0027] Deve ser observado que as etapas ii) e iii) acima podem ser realizadas em qualquer ordem. Assim o método pode compreender, em sequência, as etapas i), ii), iii) ou as etapas i), iii), ii) ou as etapas iii), i), ii).

[0028] O método pode adicionalmente compreender a etapa iv) de embalar a seringa montada em uma embalagem substancialmente selada. O método pode adicionalmente compreender uma etapa terminal de esterilização, etapa v), em seguida da embalagem. A etapa de esterilização terminal pode compreender técnicas conhecidas tais como esterilização por Óxido de Etileno e esterilização por Peróxido de Hidrogênio.

[0029] A presente invenção também se estende a uma embalagem selada contendo uma seringa estéril pré-preenchida substancialmente como descrito aqui.

[0030] Se o elemento de haste compreende uma porção de ombro do elemento de haste como descrito acima e a seringa inclui um batente traseiro removível como descrito o batente traseiro pode ser acoplado ao corpo da seringa após o pistão ter sido disposto na porção de corpo e a porção de ombro do elemento de haste é disposto entre a

extremidade de saída e a porção de ombro de batente traseiro. Ao se garantir que a porção de ombro do elemento de haste é disposta entre a extremidade de saída e a porção de ombro de batente traseiro quando o batente traseiro é acoplado ao dispositivo um mecanismo complexo para permitir o movimento da porção de ombro do elemento de haste adiante da porção de ombro de batente traseiro após acoplar o batente traseiro à seringa é evitado.

[0031] Em uma modalidade as etapas i) e iii) são realizadas em um ambiente estéril, ou substancialmente estéril. Em algum ponto entre a etapa de preencher e a montagem final sendo selada e a embalar a seringa é removida a partir do ambiente estéril, ou substancialmente estéril. A etapa terminal de esterilização pode então ser conduzida no produto embalado.

[0032] Em uma modalidade do método a haste de pistão é introduzida no corpo da seringa. Essa é uma simples operação e faz uso de gravidade em vez de qualquer equipamento automatizado de montagem. Isso é tornado possível pelo fato de que o elemento de haste não precisa ser manipulado ou forçado para acoplar com o batente.

[0033] A presente invenção também proporciona um pistão adequado para uso em uma seringa ou método descrito acima.

[0034] Deve ser entendido que através da presente especificação e nas concretizações a seguir, a não ser que o contexto indique o contrário, o termo "compreende", ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", implica na inclusão do número inteiro determinado ou etapa, ou grupo de números inteiros ou etapas. O termo "compreendendo" engloba "incluindo" assim como "consistindo" por exemplo, a composição "compreendendo" X pode consistir exclusivamente de X ou pode incluir algumas vezes adicional, por exemplo, X + Y. Deve também ser entendido que, a não ser que não fisicamente possível, as características descritas em conexão com uma

modalidade podem ser usadas isoladamente, ou em combinação com uma ou mais características descritas em conexão com a mesma modalidade ou uma ou mais outras modalidades. O termo "cerca de" em relação a um valor numérico x é opcional e significa, por exemplo, x \pm 10%.

[0035] A presente invenção será agora adicionalmente descrita, por meio apenas de exemplo, com referência aos desenhos a seguir nos quais:

[0036] A Figura 1 mostra uma vista lateral da seringa;

[0037] A Figura 2 mostra uma seção transversal de uma vista de cabeça para baixo da seringa;

[0038] A Figura 3 mostra uma vista de o um pistão;

[0039] A Figura 4 mostra uma seção transversal através de o um pistão;

[0040] A Figura 5 mostra um batente; e

[0041] A Figura 6 mostra um gráfico de fluxo do processo de montagem.

[0042] A Figura 1 mostra uma vista a partir de um lado da seringa 1 compreendendo uma porção de corpo 2, o pistão 4, o batente traseiro 6 e um dispositivo de vedação 8.

[0043] A Figura 2 mostra uma seção transversal através da seringa 1 de Figura 1 a partir de cima. A seringa 1 é adequada para uso em uma injeção oftálmica. A seringa 1 compreende uma porção de corpo 2, um batente 10 e o um pistão 4. A seringa 1 se estende ao longo de um primeiro eixo A. o corpo 2 compreende uma saída 12 em uma extremidade de saída 14 e o batente 10 é disposto dentro da porção de corpo 2 de modo que a porção de superfície dianteira 16 do batente 10 e a porção de corpo 2 definem uma câmara de volume variável 18. A câmara de volume variável 18 contém um medicamento injetável 20 compreendendo ranibizumab. O fluido injetável 20 pode ser expelido

através da saída 12 por movimento do batente 10 em direção da extremidade de saída 14 desse modo reduzindo o volume da câmara de volume variável 18. A porção de pistão 4 compreende uma superfície de contato do pistão 22 na primeira extremidade 24 e um elemento de haste 26 que se estende entre a superfície de contato do pistão 22 e a porção traseira 25. A superfície de contato do pistão 22 é disposto para entrar em contato com o batente 10 ,mas não se acopla ao mesmo, de modo que o pistão 4 pode ser usada para mover o batente 10 em direção da extremidade de saída 14 da porção de corpo 2. O referido movimento reduz o volume da câmara de volume variável 18 e faz com que o fluido na mesma seja expelido através da saída. Entretanto, uma vez que o pistão 4 não é acoplada ao batente 10 não é possível se usar o pistão 4 para mover o batente 10 em afastamento a partir da extremidade de saída 14.

[0044] O batente traseiro 6 é fixado à porção de corpo 2 por acoplar a um flange terminal 28 da porção de corpo 2. O batente traseiro 6 inclui uma porção do tipo sanduíche 30 que é adaptada para substancialmente dispor como um sanduiche pelo menos algum do flange terminal 28 da porção de corpo 2. O batente traseiro 6 é adaptado para ser acoplado à porção de corpo 2 a partir do lado ao deixar um lado do batente traseiro 6 aberto de modo que o batente traseiro 6 possa ser adaptado à seringa 2.

[0045] O corpo 2 define um orifício substancialmente cilíndrico 36 que tem um raio de orifício. A haste 26 compreende uma porção de ombro do elemento de haste 32 orientada em afastamento a partir da extremidade de saída 14. A porção de ombro do elemento de haste 32 se estende a uma porção de ombro do raio do elemento de haste a partir do primeiro eixo A que é de modo que o mesmo é relativamente menor do que o raio do orifício de modo que a porção de ombro se adapta dentro do orifício 36. O batente traseiro 6 inclui a porção de ombro de

batente traseiro 34 orientada em direção da extremidade de saída 14. As porções de ombro 32,34 são configuradas para cooperar de modo a substancialmente evitar o movimento do elemento de haste 26 em afastamento a partir da extremidade de saída 14 quando a porção de ombro de batente traseiro 34 e a porção de ombro do elemento de haste 32 estão em contato. A porção de ombro de batente traseiro 34 se estende a partir de fora do raio do orifício para um raio menor do que o raio da porção de ombro do elemento de haste de modo que a porção de ombro do elemento de haste 32 não pode passar a porção de ombro de batente traseiro 34 ao se mover ao longo do primeiro eixo A. Nesse caso a porção de ombro do elemento de haste 32 é substancialmente em formato de disco, ou de anel, e a porção de ombro de batente traseiro 34 inclui um arco em torno da extremidade traseira 38 da porção de corpo 2.

[0046] O batente traseiro 6 também inclui duas projeções em forma de dedo 40 que se estendem em direções opostas entre si em afastamento a partir da porção de corpo 2 substancialmente perpendicular ao primeiro eixo A para facilitar a manipulação manual da seringa 1 durante o uso.

[0047] No referido exemplo a seringa compreende um corpo 2 de 0,5 mL, que é uma porção de corpo com um preenchimento nocional máximo de volume de cerca de 0,5 mL, preenchido com entre cerca de 0,1 e 0,3 mL de um medicamento injetável 20 compreendendo uma solução injetável de 10 mg/mL compreendendo ranibizumab. O corpo da seringa 2 tem um diâmetro interno de cerca de entre cerca de 4,5 mm e 4,8 mm, um comprimento de entre cerca de 45 mm e 50 mm.

[0048] A porção de pistão 4 e o batente 10 serão descritos em mais detalhes com referência às últimas figuras.

[0049] A Figura 3 mostra uma vista em perspectiva do pistão 4 de Figura 1 que mostra a superfície de contato do pistão 22 na primeira

extremidade 24 do pistão 4. A haste 26 se estende a partir da primeira extremidade 24 para a porção traseira 25. A porção traseira 25 inclui um flange em forma de disco 42 para facilitar a manipulação pelo usuário do dispositivo. O flange 42 proporciona uma área maior de superfície para contato pelo usuário do que a extremidade nua do elemento de haste 26.

[0050] A haste 26 compreende nervuras 44 que se estendem ao longo do elemento de haste 26, as nervuras formam uma forma de seção transversal para o elemento de haste 26 como mostrado em mais detalhes nas figuras subsequentes. A haste 26 compreende uma porção em formato de disco 46, a porção em formato de disco 46 que se estende radialmente adiante das nervuras 44 e também forma a porção de ombro do elemento de haste 32.

[0051] As nervuras 44 podem ser substancialmente sólidas, ou podem incluir espaços 48. A porção em formato de disco 46 pode ser sólida, ou pode incluir espaços 50. Os espaços 48, 50 podem ser usados para facilitar o fluxo de gás para dentro da porção de corpo 2 se necessário para esterilização, ou outros fins.

[0052] A Figura 4 mostra uma seção transversal através do corpo da seringa 2 e do elemento de haste 26. A haste 26 inclui quatro nervuras longitudinais 44 e o ângulo entre as nervuras é 90°.

[0053] A Figura 5 mostra uma vista detalhada de um batente 10 mostrando uma porção de superfície dianteira de formato cônico 16 e três nervuras circunferenciais 52, 54, 56 em torno do corpo substancialmente cilíndrico 58. O espaço axial entre a primeira nervura 52 e a última nervura 56 é de cerca de 3 mm. A superfície da parte traseira 60 do batente 10 inclui uma reentrância substancialmente central 62. A reentrância central 62 inclui um orifício inicial 64 tendo um primeiro diâmetro. O orifício inicial 64 conduzindo a partir da superfície da parte traseira 60 dentro do batente 10 a uma reentrância interna 66 tendo um segundo diâmetro, o segundo diâmetro sendo maior do que o

primeiro diâmetro.

[0054] A Figura 6 mostra um gráfico de fluxo para a montagem da seringa 1. Na etapa 1 um corpo pré-preenchido 2 é proporcionado. O corpo pré-preenchido compreende uma porção de corpo 2 preenchida com um medicamento injetável 20 compreendendo ranibizumab, embora outros medicamentos possam ser usados em adição a ou em vez, ou uma solução de placebo pode ser usada. Um batente 10 é disposto em a porção de corpo 2 para formar uma câmara de volume variável 18 e a saída 12 é selada com um dispositivo de vedação 8.

[0055] Na etapa 2 o um pistão 4 é disposto na porção de corpo 2. Em uma modalidade o pistão 4 é introduzida na porção de corpo 2. Isso pode ser por gravidade isoladamente, ou o pistão pode ser disposta na porção de corpo 2 usando uma máquina ou ser humano e a porção de corpo então orientada de modo que o pistão 4 cai dentro da porção de corpo 2 até que a superfície de contato do pistão 22 faz contato com o batente 10.

[0056] Na etapa 3 o batente traseiro 6 é acoplado ao flange terminal 28 da porção de corpo. O batente traseiro 6 e o elemento de haste sendo arranjados de modo que a porção de ombro do elemento de haste 32 é localizada entre a extremidade de saída da porção de corpo e a porção de ombro de batente traseiro 34.

[0057] Na etapa 4 a seringa é selada em uma embalagem e na etapa 5 a embalagem e o seu conteúdo é esterilizada em um processo de esterilização terminal. O processo de esterilização terminal pode usar processos conhecidos tais como por um processo de esterilização por Óxido de Etileno ou um processo de esterilização por Peróxido de Hidrogênio.

[0058] Deve ser entendido que a presente invenção foi descrita acima apenas por meio de exemplo e que modificações nos detalhes podem ser feitas sem se desviar a partir do âmbito das concretizações.

REIVINDICAÇÕES

1. Seringa oftálmica, pré-preenchida, terminalmente esterilizada, a seringa (1) compreendendo um corpo (2), um batente (10) e um pistão (4), o corpo (2) compreendendo uma saída (12) em uma extremidade de saída (14) e o batente (10) sendo disposto dentro do corpo (2) de modo que uma superfície dianteira (16) do batente (10) e o corpo (2) define uma câmara de volume variável (18) a partir da qual um fluido (20) pode ser expelido através da saída (12), o pistão (4) compreendendo uma superfície de contato de pistão (22) em uma primeira extremidade (24) e uma haste (26) que se estende entre a superfície de contato de pistão (22) e uma porção traseira (25),

caracterizada pelo fato de que

o batente (10) proporciona uma função de vedação ao definir a parte traseira da câmara variável (18) com uma vedação hermética a fluido e a superfície de contato de pistão (22) disposta para contatar o batente (10), mas não se acopla ao mesmo, de modo que o pistão (4) é configurado para forçar o batente (10) em direção à extremidade de saída (14) do corpo (2), reduzindo o volume da câmara de volume variável (18), mas não para mover o batente (10) para longe da extremidade de saída (14), e

sendo que o batente (10) compreende uma reentrância central (62), e a haste (26) compreende pelo menos um ombro de haste (32) dirigido para longe da extremidade de saída (14) e a seringa (1) inclui um batente traseiro (6) disposto em uma porção traseira do corpo (2), o batente traseiro (6) incluindo um ombro de batente traseiro (34) dirigido em direção à extremidade de saída (14) para cooperar com o ombro de haste (32) para substancialmente impedir movimento da haste de pistão (26) para longe da extremidade de saída (14) quando o ombro de batente traseiro (34) e ombro de haste (32) estão em contato, e

a seringa (1) possui um volume de preenchimento máximo

nominal entre 0,25 mL e 0,75 mL,

a seringa (1) é preenchida com um volume de dosagem entre 0,01 mL e 0,5 mL de um medicamento injetável, e

a seringa (1) é isenta de silicone ou substancialmente isenta de silicone.

2. Seringa (1), de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a superfície de contato de pistão (22) é um disco substancialmente plano e a superfície de contato de pistão (22) contata uma superfície traseira (60) do batente (10).

3. Seringa (1), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o ombro de haste (32) é disposto dentro do diâmetro externo da haste (26).

4. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o ombro de haste (32) compreende uma porção substancialmente em formato de disco na haste (26).

5. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizada pelo fato de que o batente traseiro (6) é removível da seringa (1).

6. Seringa (1), de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o batente traseiro (6) é configurado para substancialmente imprimir flanges terminais (28) do corpo (2).

7. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, caracterizada pelo fato de que, quando disposta com a superfície de contato de pistão (22) em contato com o batente (10) e a câmara de volume variável (18) está em seu máximo volume pretendido, há um espaço de no máximo 2 mm entre o ombro de haste (32) e o ombro de batente (34).

8. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a câmara de

volume variável (18) tem um diâmetro interno entre 4 mm e 5 mm.

9. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a seringa (1) é dimensionada de modo a ter um volume máximo nominal entre 0,4 mL e 0,6 mL.

10. Seringa (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a seringa (1) é preenchida com um antagonista VEGF selecionado de ranibizumab, bevacizumab ou aflibercept.

11. Embalagem de seringa, caracterizada pelo fato de que compreende uma embalagem selada e uma seringa estéril (1), como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes.

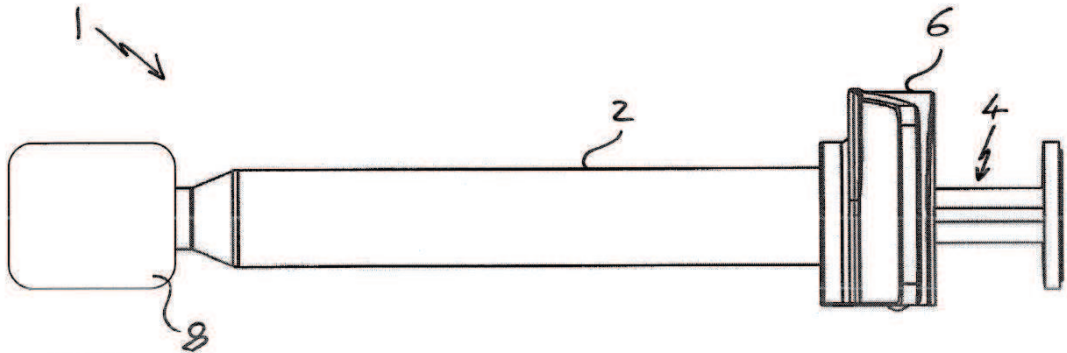


Fig 1

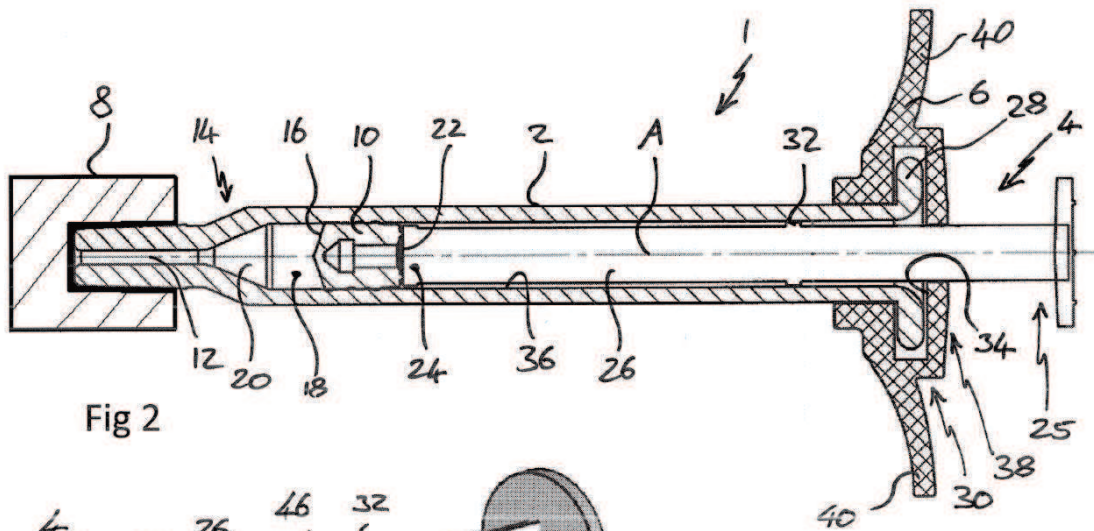


Fig 2

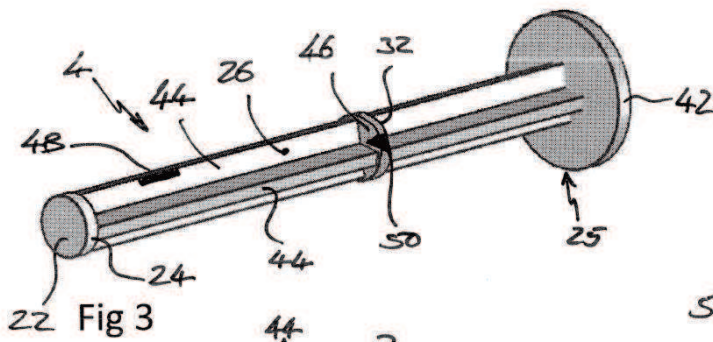


Fig 3

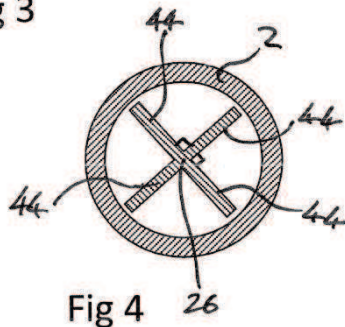


Fig 4

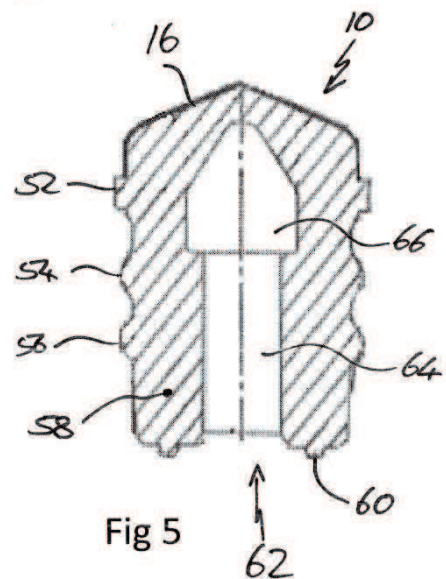


Fig 5

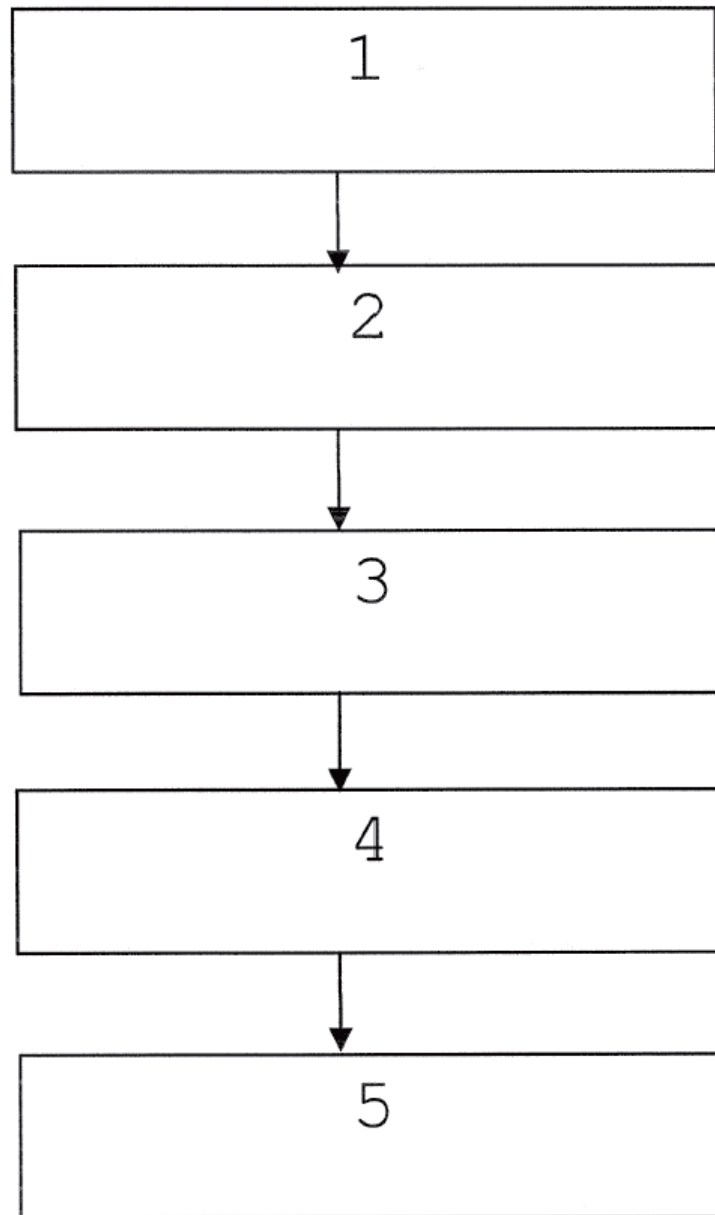


Fig 6