(11) Número de Publicação: **PT 862979 E**

(51) Classificação Internacional:
B29C 45/17 (2007.10) ***B29C 67/00*** (2007.10)
A61M 5/28 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1994.10.20**

(30) Prioridade(s): **1993.11.03 US 147353**

(43) Data de publicação do pedido: **1998.09.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.07**
153/2008

(73) Titular(es):
BRACCO INTERNATIONAL B.V.
STRAWINSKYLAAN 3051 NL-1077 ZX AMSTERDAM **NL**

(72) Inventor(es):
GAYLE HEFFERNAN **US**
ALLEN WELSHER **US**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE SERINGAS DE PLÁSTICO PREVIAMENTE CHEIAS**

(57) Resumo:

RESUMO

"MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE SERINGAS DE PLÁSTICO PREVIAMENTE CHEIAS"

O presente invento diz respeito a um novo método para a preparação de uma seringa de plástico previamente cheia, e de preferência para a preparação de uma seringa de plástico previamente cheia com um agente de contraste para diagnóstico, em que a referida seringa compreende como componentes um corpo tubular (1), um elemento (3) de vedação da ponta do bico de injecção do corpo tubular e um êmbolo (5) capaz de deslizar no interior do corpo tubular e de vedar a extremidade aberta do corpo tubular oposta ao bico de injecção, compreendendo as seguintes etapas: (a) proporcionar pelo menos um componente da referida seringa que é moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis; e (b) proceder ao enchimento e à montagem da referida seringa.

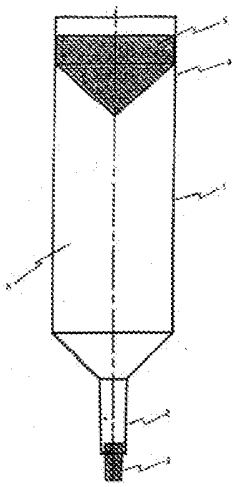

Fig. 1

DESCRIÇÃO

"MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE SERINGAS DE PLÁSTICO PREVIAMENTE CHEIAS"

Âmbito do Invento

O presente invento diz respeito a um novo método para a preparação de seringas de plástico previamente cheias, e de preferência para a preparação de seringas de plástico previamente cheias com agentes de contraste para diagnóstico.

Antecedentes do Invento

As seringas de plástico previamente cheias com materiais líquidos ou semi-sólidos adequados para diagnóstico e/ou para o tratamento de condições clínicas, são de utilidade no âmbito das técnicas farmacêuticas. Como é fácil de perceber, é desejável que essas seringas contenham quantidades mínimas de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis.

Já foram previamente divulgados métodos para a preparação de seringas previamente cheias. Por exemplo, na patente U.S. No. 4.718.463 encontra-se descrito um método para a preparação de seringas de plástico previamente

cheias que, entre outras etapas, compreende uma etapa em que o corpo tubular da seringa é lavado com uma multiplicidade de jactos de água para remover detritos e pirogénios de dentro do corpo tubular, seguida pela montagem e pelo enchimento da seringa e por uma etapa final em que a seringa cheia e o seu conteúdo são esterilizados numa autoclave.

No documento "European Plastic News", 18 [8] (1991), 24-25, é divulgado o processo de moldagem por extrusão de peças de plástico utilizadas em medicina, incluindo corpos de seringas descartáveis e cubos de agulha, em condições de ar esterilizado e com controlo de contaminação por parte de partículas provenientes das partes funcionais da máquina.

No documento "Plastics Southern Africa", 21 [4] (1991), 10, é divulgado o processo de moldagem por injecção de seringas descartáveis de polialquileno em condições de compartimento limpo. Depois de terem sido montadas a partir das partes assim fabricadas, as seringas acabadas são esterilizadas por meio de processos habituais.

Na publicação "Plast Europe", de Março de 1992, é apresentada uma análise global do processo de moldagem por injecção em condições de compartimento limpo, no contexto geral de várias indústrias, sugerindo a possibilidade de se atingir as Classes 100 e 1.000 de compartimento limpo. Com respeito à produção nas condições da Classe 100, o artigo apenas refere que isso só pode ser atingido em condições de

ausência de operadores humanos.

Na U.S. No. 5.141.430 é divulgado um aparelho de moldagem por injecção que mantém um ambiente de compartimento puro no interior da cavidade do molde. O aparelho divulgado é referido como sendo adequado para a produção de discos compactos áudio digitais e para a moldagem de seringas medicinais vazias.

Face àquilo que aqui foi dito, é considerado como sendo extremamente desejável poder dispor de um método de produção de seringas de plástico previamente cheias que possa ser realizado em condições de limpeza capazes de fazer com que a esterilização final das seringas acabadas e cheias passe a ser opcional.

O método do presente invento, tal como divulgado nas reivindicações anexas, é capaz de satisfazer esse objectivo.

Sumário do Invento

De uma maneira resumida, o método do invento para a produção de seringas de plástico previamente cheias em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, em que as referidas seringas incluem como componentes principais um corpo tubular dotado de um bico de injecção e de uma extremidade aberta oposta ao referido bico de injecção, um elemento de vedação da

ponta do bico de injecção, e um êmbolo que desliza no interior do corpo tubular, inclui as seguintes etapas:

(a) moldar materiais plásticos adequados de maneira a conferir-lhes a forma dos componentes da seringa constituídos pelo corpo tubular, pelo bico de injecção e pelo elemento de vedação da ponta do bico de injecção da seringa;

(b) fixar o elemento de vedação na ponta do bico de injecção;

(c) encher o corpo tubular com um material injectável adequado para efeitos de diagnóstico ou para fins medicinais; e

(d) montar o êmbolo na extremidade aberta do corpo tubular.

A fim de cumprir com as exigências de esterilidade e de limpeza aqui anteriormente referidas, pelo menos um dos componentes da seringa constituídos pelo corpo tubular, pelo bico de injecção e pelo elemento de vedação da ponta do bico de injecção, é moldado nas condições da Classe 100 (SI = M 3,5), a fim de se evitar a contaminação por parte de partículas não viáveis, e em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-3, a fim de se evitar a contaminação por parte de partículas viáveis, isto é, em condições em que o nível de microrganismos gram-negativos seja inferior a 35,3 cfu/m^3 (1 cfu/ft^3).

O método do presente invento, em que pelo menos um dos componentes anteriormente referidos, de preferência

pelo menos o corpo tubular, é moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, permite que a preparação de uma seringa de plástico previamente cheia se possa fazer de uma maneira menos incómoda e mais eficaz do que por meio dos métodos conhecidos graças à eliminação da necessidade de subsequentes etapas de tratamento tais como a lavagem com água. Por conseguinte, apesar do(s) componente(s) moldado(s) em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis poder(em) ser opcionalmente tratado(s) a seguir à moldagem, por exemplo por meio de lavagem com água, essas etapas subsequentes podem ser omitidas ou reduzidas em intensidade ou em duração através da utilização do presente método.

De preferência, o(s) componente(s) moldado(s) em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis de acordo com a etapa (a) são mantidos em condições de limpeza até serem montados de maneira a formarem a seringa. A este respeito, é também preferível que as condições de limpeza se mantenham até que a seringa fique completamente montada (por exemplo, que a seringa parcialmente montada seja mantida em condições de limpeza). Por conseguinte, num modo de realização preferido, o presente invento proporciona um método para a preparação de uma seringa de plástico previamente cheia, em que a referida seringa compreende os anteriormente referidos corpo tubular, elemento de vedação da ponta do bico de injecção e êmbolo, compreendendo as seguintes etapas:

(a) (i) proporcionar um corpo tubular que é moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, e proporcionar um elemento de vedação da ponta do bico de injecção e/ou um êmbolo que também sejam moldados em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis; e

(ii) manter o referido corpo tubular e o referido elemento de vedação da ponta do bico de injecção, e/ou o referido êmbolo, em condições de limpeza para usar na etapa (b); e

(b) proceder ao enchimento e à montagem da referida seringa.

Num modo de realização particularmente preferido, o presente invento proporciona um método para a preparação de uma seringa de plástico previamente cheia, em que a referida seringa compreende os anteriormente referidos corpo tubular, elemento de vedação da ponta do bico de injecção e êmbolo, compreendendo as seguintes etapas:

(a) (i) proporcionar um corpo tubular que é moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, e proporcionar um elemento de vedação da ponta do bico de injecção e/ou um êmbolo que também sejam moldados em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis; e

(ii) manter o referido corpo tubular e o referido elemento de vedação da ponta do bico de injecção, e/ou o referido êmbolo, em condições de limpeza para usar na etapa (b); e

(b) proceder ao enchimento e à montagem da referida seringa, em que:

(i) o elemento de vedação da ponta do bico de injecção é fixado à extremidade do bico de injecção do referido corpo tubular;

(ii) o conjunto formado pelo corpo tubular e pelo elemento de vedação da ponta do bico de injecção é cheio com um líquido ou um semi-sólido através da extremidade aberta do corpo tubular, sendo a referida extremidade aberta oposta à referida extremidade do bico de injecção do corpo tubular; e

(iii) o êmbolo é montado na referida extremidade aberta do corpo tubular; e

(c) opcionalmente, esterilizar a seringa montada e o seu conteúdo.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é uma vista em corte de uma seringa de plástico previamente cheia preparada através do presente método.

Descrição Pormenorizada do Invento

Na Figura 1 encontra-se ilustrada uma configuração preferida de uma seringa de plástico previamente cheia preparada através do presente método. Conforme se pode ver através da observação da Figura 1, o corpo tubular 1 apresenta um bico de injecção 2 na extremidade do qual se acha

fixado um elemento 3 de vedação da ponta do bico de injecção e, na extremidade oposta 4, um êmbolo 5. Pode-se exercer pressão sobre o êmbolo, a fim de fazer com que o conteúdo líquido ou semi-sólido da seringa vá ser obrigado a sair através do bico de injecção.

De acordo com o presente método, pelo menos um componente da seringa, de preferência pelo menos o corpo tubular, é moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis. O termo "moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis", tal como é aqui utilizado, indica uma moldagem realizada em condições que satisfazem ou excedem a SI = M 3,5 (Classe 100) com respeito a partículas (Norma Federal No. 209E, "Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones", aprovada pela General Services Administration (11 de Setembro de 1992), aqui incorporado a título de referência), e em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-3 com respeito a micróbios (*Pharmacopeial Forum*, Volume 18, Número 5, págs. 4048 a 4054, In-Process Revision, The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (Set.-Out. 1992), aqui incorporado a título de referência) e, além disso, em que o nível microbiano de microrganismos gram-negativos seja inferior a 35,3 cfu/m^3 (1 cfu (unidade de formação de colónias) por pé cúbico) de ar (e, de preferência, também por 30 cm^2 de superfície). As condições da Classe MCB-3, e/ou o anteriormente referido nível de organismos gram-negativos, podem ser mantidos, por exemplo, através de

amostragem para determinar o nível de micróbios presentes, e de desinfecção ou de utilização de outros métodos de controlo conforme requerido (por exemplo, por meio de contacto superficial com álcool, com germicidas fenólicos tais como os de "combate a germes", ou com sais clorito tais como os sais clorito de sódio (por exemplo, "Expore")). Como será facilmente percebido por qualquer entendido na matéria, o termo "condições que satisfazem ou excedem" indica um nível de limpeza que é igual ou superior ao da norma referida.

Com respeito às partículas, o termo "moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis", tal como é aqui utilizado, indica uma moldagem realizada em condições que satisfazem ou excedem as condições da Classe 100 (ver a anteriormente referida Norma Federal No. 209E). Com respeito aos micróbios, o termo "moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis", tal como é aqui utilizado, indica de preferência uma moldagem realizada em condições que satisfazem ou excedem as condições da Classe MCB-2 (ver o anteriormente referido *Pharmacopeial Forum*), e mais de preferência em condições que satisfazem ou excedem as condições da Classe MCB-1 (ver o anteriormente referido *Pharmacopeial Forum*).

Além de se conduzir a etapa de moldagem em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis (isto é, nas condições classificadas aqui anteriormente descritas), é preferível utilizar uma

elevada temperatura e/ou uma elevada pressão durante a moldagem, por exemplo, uma temperatura e/ou uma pressão em que os pirogénios, caso se encontrem presentes, possam ser parcial ou completamente decompostos durante a moldagem. Também, caso se deseje, o material plástico de partida pode ser tratado, por exemplo, lavado, por exemplo com um agente de lavagem aquoso (por exemplo, água para injecção) ou com um agente de lavagem orgânico e/ou esterilizado, por exemplo tratado com óxido de etileno ou submetido a radiações, antes da moldagem.

De preferência, conforme indicado anteriormente, um componente moldado em condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis é mantido em condições de limpeza antes da montagem da seringa. O termo "condições de limpeza" inclui todas as anteriormente definidas condições de substancial isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, mas também pode incluir quaisquer condições reconhecidas na técnica como sendo próprias para a manutenção de limpeza, como por exemplo o encerramento num saco ou invólucro de compartimento limpo, selado, para armazenagem.

Pode ser proporcionado um componente de seringa moldado em condições de acordo com a etapa (a) do método do presente invento, que seja substancialmente isento de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis e que seja próprio para integrar na montagem de uma seringa estéril, com um tratamento mínimo ou sem nenhum tratamento do compo-

nente antes da montagem. Assim, por exemplo, um componente tal como o corpo tubular moldado nas condições da etapa (a) do presente método pode ser integrado na montagem da seringa sem lavagem com água. No entanto, caso se deseje, pode ser aplicado algum tratamento suplementar a seguir à moldagem.

A este respeito, qualquer um dos componentes da seringa, incluindo aqueles que são moldados nas condições da etapa (a) do presente método, assim como aqueles que são moldados noutras condições ("condições não classificadas"), podem ser opcionalmente tratados através de uma ou mais das seguintes etapas a seguir à moldagem:

(1) soprar o componente com um gás, especialmente com ar estéril filtrado (por exemplo, filtrado através de um filtro de 0,2 μm) e/ou desionizado (facilitando uma diminuição na atracção electrostática de partículas ao componente moldado), a fim de se remover matéria em forma de partículas;

(2) lubrificar o componente, como por exemplo por meio de tratamento com um lubrificante de silicone;

(3) lavar o componente com um agente de lavagem inorgânico (por exemplo, peróxido de hidrogénio ou água) e/ou orgânico (por exemplo, Freon) e, opcionalmente, enxaguar o componente, por exemplo com água;

(4) esterilizar o componente, por exemplo por contacto com um agente antimicrobiano (por exemplo, peróxido de hidrogénio (na forma líquida ou na forma de vapor) ou óxido de etileno), através da utilização de radiações

(especialmente, radiações gama), e/ou através de esterilização em autoclave (como por exemplo através da utilização de vapor de água a temperaturas de 122 a 124°C e pressões de 33 a 35 psia); e/ou

(5) preparar o componente para armazenagem ou para transporte, por exemplo mediante a colocação do componente dentro de um saco de compartimento limpo, selado, no caso de não ser imediatamente utilizado após formação.

Métodos Preferidos para a Preparação do Corpo Tubular

O corpo tubular da seringa pode ser feito em qualquer material plástico adequado, e é de preferência feito de poliolefina, incluindo polímeros, copolímeros e misturas de poliolefina, especialmente polipropileno ou respectivas misturas com polietileno, ou polímeros e copolímeros de olefina incluindo metilpenteno, ou poliolefinas análogas.

De preferência, o corpo tubular é moldado por injecção, como por exemplo através da utilização de equipamento de moldagem por injecção em condições conhecidas na técnica para a fusão e a enformação de materiais plásticos (por exemplo, moldagem de peletes de polipropileno de maneira a conferir-lhes a forma de corpos tubulares de seringas mediante fusão a 400 a 520°F (0,75 a 3 minutos) a 1.000 a 1.200 psi).

Métodos Preferidos para a Preparação do Elemento de Vedação

da Ponta do Bico de Injecção

O elemento de vedação da ponta do bico de injecção da seringa pode ser feito em qualquer material plástico adequado, e é de preferência feito em elastómero de borracha flexível, como por exemplo borracha natural, borracha de butilo ou de halobutilo, ou respectivas misturas. O elemento de vedação da ponta do bico de injecção pode ser moldado, de preferência moldado por injecção ou por compressão, como por exemplo através da utilização de equipamento de moldagem por injecção ou por compressão em condições conhecidas na técnica. O equipamento pode, por exemplo, ser facilmente escolhido por um entendido na matéria com base no tipo de elastómero utilizado.

Métodos Preferidos para a Preparação do Êmbolo

O êmbolo pode ser de qualquer tipo adequado, como por exemplo um êmbolo que possa ser actuado por uma haste ou uma pega, para a injecção manual do conteúdo da seringa ou um êmbolo que possa ser actuado por um injector motorizado próprio para a injecção mecânica do conteúdo da seringa.

O êmbolo pode ser feito em uma, duas ou mais peças. O êmbolo pode, por exemplo, ser um componente constituído por uma única peça, ou um componente constituído por duas peças consistindo num núcleo e numa peça de cobertura flexível fixada ao núcleo ou encaixada sobre o núcleo

ou no núcleo (por exemplo, permitindo que o êmbolo vá vedar o corpo tubular da seringa). Neste último caso, o núcleo é de preferência feito num material plástico relativamente duro, como por exemplo uma poliolefina (por exemplo, polipropileno) ou policarbonato, e a peça de cobertura flexível é de preferência feita num elastómero de borracha flexível, como os materiais anteriormente descritos com respeito ao elemento de vedação da ponta do bico de injecção; as duas peças podem ser previamente montadas de maneira a formar o êmbolo antes da sua inserção no corpo tubular. Cada uma das peças separadas do êmbolo pode ser moldada e opcionalmente tratada de acordo com a maneira anteriormente descrita.

Métodos Preferidos para a Montagem da Seringa

Num modo de realização preferido do presente método, o elemento de vedação da ponta do bico de injecção é montado por meio de fixação ao corpo tubular, de preferência de uma maneira automática. Em seguida pode-se proceder ao enchimento, por exemplo através da utilização de equipamento de enchimento. A seringa pode ser cheia com qualquer líquido adequado (por exemplo, uma solução ou uma suspensão) ou qualquer semi-sólido adequado (por exemplo, uma pasta, um creme ou um unguento). De preferência, a seringa é cheia com um agente de diagnóstico líquido próprio para injecção, por exemplo, um agente de contraste tal como o ProHance® (gadoteridol) ou o Isovue® (iopamidol).

O líquido ou o semi-sólido podem depois ser sela-

dos por inserção do êmbolo, opcionalmente seguida por uma etapa de esterilização final. Quando utilizada, a etapa de esterilização é de preferência realizada com vapor de água no interior de uma autoclave. As temperaturas preferidas para a esterilização com vapor de água no interior de uma autoclave são as que se acham compreendidas entre cerca de 120 e cerca de 124°C; as pressões preferidas são as que se acham compreendidas entre cerca de 44 e cerca de 53 psia. É particularmente preferido escolher um ponto de acerto da pressão em que, nas condições de esterilização em autoclave, a pressão no interior da seringa se ache aproximadamente em equilíbrio com a pressão no exterior da seringa no interior da autoclave. No entanto, também pode ser utilizada uma sobrepressão (em que a pressão no exterior da seringa no interior da autoclave é superior à pressão no interior da seringa) ou uma depressão (em que a pressão no interior da seringa é superior à pressão no exterior da seringa no interior da autoclave).

A seringa preparada pelo presente invento pode incluir outros componentes além do elemento de vedação da ponta do bico de injecção, do corpo tubular e do êmbolo, tais como qualquer um dos que são conhecidos na técnica, como por exemplo um cabo ou haste para o êmbolo, uma agulha, uma tampa de protecção para a agulha, e outros semelhantes.

O Exemplo que irá ser apresentado a seguir ilustra o invento de uma maneira mais completa, mas não se des-

tina de modo algum a limitar o âmbito das presentes reivindicações.

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DE SERINGAS DE PLÁSTICO PREVIAMENTE CHEIAS

No Exemplo que irá ser apresentado a seguir, sempre que forem utilizadas as condições da Classe 100, é suposto que o nível microbiano de microrganismos gram-negativos é inferior a 1 cfu (unidade de formação de colónias) por pé cúbico de ar ou por 30 cm^2 de superfície, e que as condições satisfazem ou excedem as condições da Classe MCB-3.

Preparação dos Componentes Constitutivos da Seringa

(i) Corpos tubulares

Peletes de resina de polipropileno, preparados mediante extrusão de uma mistura fundida a 230-270°C (450 a 520°F) de resinas de polipropileno (adequadas para a formação de corpos tubulares de plástico transparente) sob a forma de peletes, são carregados de uma maneira pneumática numa tremonha e introduzidos num sem-fim. Os peletes são depois fundidos a 200-270°C (400 a 520°F) durante um período de tempo de 0,75 a 3 minutos, ao mesmo tempo que são submetidos a uma pressão de 70 a 84 bar (1.000 a 1.200 psi) (em alternativa também podem ser utilizados peletes de

resina olefínica de metilpenteno, que são de preferência secos a 70°C (160°F) durante um período de tempo de 4 horas antes de serem introduzidos no sem-fim).

Nas condições da Classe 100 (para esta etapa e para as etapas seguintes, excepto indicação em contrário), os corpos tubulares são formados por meio de moldagem por injecção da resina fundida, e os corpos tubulares formados são retirados do molde de uma maneira robotizada. Os corpos tubulares são opcionalmente soprados com ar estéril filtrado através de um filtro de 0,2 μm e desionizado, e/ou lubrificados com silicone. Os corpos tubulares são depois apresentados pelo robot, a fim de serem submetidos a uma inspecção visual. Nesse momento pode ser opcionalmente montada por meio de uma máquina uma porca Luer de policarbonato moldada em condições da Classe 100.

Ainda nas condições da Classe 100, os corpos tubulares são matriçados (orientados) num suporte portador de polipropileno moldado nas condições da Classe 100, alinhando os corpos tubulares para processamento ulterior. Os corpos tubulares podem opcionalmente ser colocados dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor, no caso de serem armazenados antes de serem utilizados. Os corpos tubulares também podem opcionalmente ser esterilizados, por exemplo por contacto com óxido de etileno ou por tratamento em autoclave. Quando é adoptada a esterilização com gás, é preferível colocar os corpos tubulares dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor e

permeáveis aos gases, e esterilizar os corpos tubulares *in situ*.

(ii) Elementos de Vedação das Pontas dos Bicos de Injecção

Borracha de halobutilo é moldada por compressão, a fim de produzir elementos de vedação das pontas dos bicos de injecção em borracha flexível. Nas condições da Classe 100, os elementos de vedação das pontas dos bicos de injecção são lavados com água purificada United States Pharmacopeia, XXII (1990) (daqui em diante designada apenas por "U.S.P., XXII") que é tratada de maneira a ficar isenta de pirogénios ou, de preferência, água para injecção U.S.P., XXII, opcionalmente siliconizados, e opcionalmente colocados dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor, no caso de serem armazenados antes de serem utilizados (podendo ser utilizados sacos desse tipo permeáveis aos gases quando se deseja fazer uma esterilização com gás *in situ*, como por exemplo por meio de óxido de etileno ou por tratamento em autoclave (ver a secção "Montagem e Enchimento" que irá ser apresentada a seguir); esses sacos podem não ser do tipo dos sacos permeáveis aos gases no caso de se desejar empregar um método de esterilização tal como o de esterilização por radiação).

(iii) Êmbolos

São preparados êmbolos de duas peças mediante

montagem, de preferência por processos mecânicos, nas condições da Classe 100, de um núcleo interior de plástico duro e de uma cobertura de borracha flexível. Os êmbolos podem opcionalmente ser colocados dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor (devendo de preferência esses sacos ser permeáveis aos gases quando se deseja fazer uma esterilização com gás *in situ*), no caso de serem armazenados antes de serem utilizados, e/ou esterilizados, por exemplo por meio de radiações gama ou, de preferência, por contacto com óxido de etileno ou por tratamento com vapor de água em autoclave.

Núcleos

Os núcleos dos êmbolos são feitos a partir de polipropileno (ou, em alternativa, de policarbonato), moldados nas condições da Classe 100 anteriormente descritas para a moldagem dos corpos tubulares. Os núcleos podem, em alternativa, ser moldados em condições não classificadas e lavados com água para injecção U.S.P., XXII, ou com água purificada U.S.P., XXII, que é tratada de maneira a ficar isenta de pirogénios. Opcionalmente, os núcleos podem ser colocados dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor (por exemplo, sacos permeáveis aos gases, pelas razões já aqui anteriormente descritas), no caso de serem armazenados antes de serem utilizados.

Coberturas

As coberturas de borracha flexível são moldadas nas mesmas condições que as que foram utilizadas para preparar os elementos de vedação das pontas dos bicos de injecção, e, nas condições da Classe 100, são lavadas com água para injecção U.S.P., XXII, ou com água purificada U.S.P., XXII, que é tratada de maneira a ficar isenta de pirogénios, e siliconizadas. As coberturas de borracha flexível podem opcionalmente ser colocadas no dentro de sacos de compartimento limpo selados por acção do calor (por exemplo, sacos permeáveis aos gases, pelas razões já aqui anteriormente descritas), no caso de serem armazenadas antes de serem utilizadas.

Montagem e Enchimento

Os elementos de vedação das pontas dos bicos de injecção são esterilizados, por exemplo por meio de contacto com óxido de etileno ou, de preferência, por tratamento com vapor de água em autoclave, e, nas condições da Classe 100, são colocados na tremonha de uma máquina de enchimento, e montados nos corpos tubulares. Também nas condições da Classe 100, o corpo tubular é cheio com um agente de contraste líquido, como por exemplo o Isovue® ou o Pro-Hance®, que é introduzido no interior do corpo tubular através da extremidade aberta onde irá ser montado o êmbolo.

Os êmbolos de duas peças previamente montados, colocados na tremonha da máquina de enchimento, são inseridos no interior dos corpos tubulares por meio da utilização de um mecanismo de assentamento por vácuo. As seringas cheias são esterilizadas por tratamento com vapor de água em autoclave a uma temperatura entre 120 e 124°C e a uma pressão entre 3 e 3,7 bar (44 e 53 psia). A seguir à inspecção para a detecção de partículas, as seringas são rotuladas e embaladas, ficando prontas a ser utilizadas.

Lisboa, 25 de Julho de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Seringa de plástico previamente cheia, substancialmente isenta de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, a referida seringa compreendendo um corpo tubular (1) dotado de um bico de injecção (2) e de uma extremidade aberta (4) oposta ao referido bico de injecção, um elemento (3) de vedação da ponta do bico de injecção e um êmbolo (5) que desliza no interior do corpo tubular, a referida seringa podendo ser obtida por meio de um método compreendendo as seguintes etapas:

(a) moldar materiais plásticos adequados de maneira a conferir-lhes a forma dos componentes (1, 3, 5) da seringa, sendo pelo menos um dos componentes (1, 3, 5) moldado em condições que satisfazem ou excedem as da Classe 100 (SI = M 3,5) com respeito a partículas não viáveis, e em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-3 com respeito a partículas viáveis, isto é, de maneira a que o nível de microrganismos gram-negativos seja inferior a 35,3 cfu/m^3 (1 cfu/ft^3);

(b) fixar o elemento de vedação (3) na ponta do bico de injecção (2);

(c) encher o corpo tubular (1) com um material injectável adequado para efeitos de diagnóstico ou para fins medicinais; e

(d) montar o êmbolo (5) na referida extremidade aberta (4) do corpo tubular.

2. Seringa de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um dos componentes (1, 3, 5) moldado em condições que satisfazem ou excedem as da Classe 100 (SI = M 3,5) com respeito a partículas não viáveis, e em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-3 com respeito a partículas viáveis, é o corpo tubular (1) e, opcionalmente, os componentes (3, 5).

3. Seringa de acordo com a reivindicação 2, em que após a etapa (a), o referido corpo tubular (1) é mantido em condições de limpeza e, opcionalmente, os componentes (3, 5).

4. Seringa de acordo com a reivindicação 3, em que a referida etapa (c) é efectuada através de um processo que consiste em encher o corpo tubular (1) com um líquido ou um semi-líquido através da sua extremidade aberta (4) e, opcionalmente, em esterilizar a seringa após a montagem realizada na etapa (d).

5. Seringa de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um componente citado em (a) é moldado em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-2 (inferior a 18 cfu/m^3).

6. Seringa de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um componente citado em (a) é moldado em condições que satisfazem ou excedem as da Classe MCB-1 (inferior a 1 cfu/m^3).

7. Seringa de acordo com a reivindicação 2, em que, após moldagem, um componente da referida seringa é tratado de acordo com um ou mais das seguintes etapas:

(i) soprar o componente com um gás;

(ii) lubrificar o componente;

(iii) lavar o componente com um agente de lavagem inorgânico e/ou orgânico e, opcionalmente, enxaguar o componente;

(iv) esterilizar o componente; e/ou

(v) preparar o componente para armazenagem ou transporte.

8. Seringa de acordo com a reivindicação 7, em que a moldagem na etapa (a) de um ou mais componentes da seringa é efectuada em condições de não isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis, sendo opcionais o enxaguamento e a esterilização do componente antes de se proceder à sua montagem na referida seringa.

9. Seringa de acordo com a reivindicação 8, em que os componentes moldados na etapa (a) em condições de isenção de pirogénios e de partículas viáveis e não viáveis não são lavados com um agente de lavagem inorgânico e/ou orgânico e/ou não são esterilizados.

10. Seringa de acordo com a reivindicação 9, em que o corpo tubular (1) não é lavado com água após moldagem

e antes de se proceder à sua montagem na referida seringa.

Lisboa, 25 de Julho de 2008

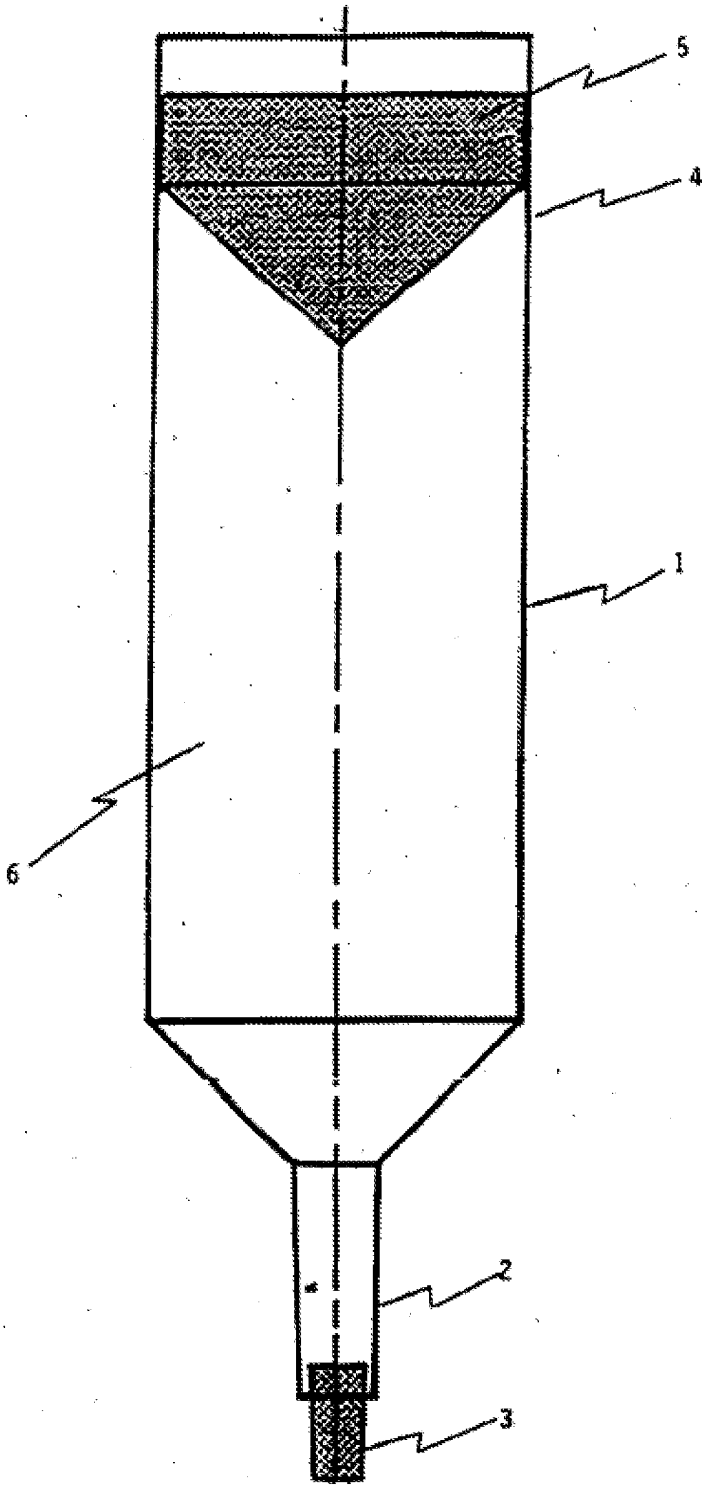

Fig. 1

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4718463 A
- US 5141430 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *EUROPEAN PLASTIC NEWS*, 1991, vol. 18 (8), 24-25
- *PLASTICS SOUTHERN AFRICA*, 1991, vol. 21 (4), 10
- *PLAST EUROPE*, March 1992
- Pharmacopeial Forum. The United States Pharmacopeial Convention, Inc, September 1992, vol. 18, 4048-4054