



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102458531 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201080033637. 0

代理人 封新琴

(22) 申请日 2010. 06. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 5/315 (2006. 01)

61/183, 452 2009. 06. 02 US

A61M 5/00 (2006. 01)

09009657. 9 2009. 07. 25 EP

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1507360 A, 2004. 06. 23,

2012. 01. 30

CN 1507360 A, 2004. 06. 23,

(86) PCT国际申请的申请数据

US 5281198 A, 1994. 01. 25,

PCT/EP2010/057571 2010. 06. 01

US 3563240 , 1971. 02. 16,

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2004/0133163 A1, 2004. 07. 08,

W02010/139666 EN 2010. 12. 09

审查员 张萌

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 D. T. 德索斯马雷兹林特尔

M. S. 博伊德 D. M. 利克 C. P. 基廷

D. 桑德斯 E. A. 马沙尔 G. 杰伊

R. D. L. 麦克阿瑟 M. J. D. 希尔德

C. J. 史密斯 E. L. 奥蒂兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

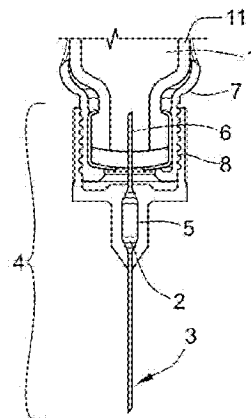
权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54) 发明名称

两种或更多种药物通过单一剂量选择和配给接口的递送

(57) 摘要

一种用于两种药物 (1, 2) 的共同递送的注射系统, 注射系统具有给药装置 (7), 给药装置 (7) 包括含有第一药物 (1) 的主存贮器 (11), 注射系统具有容纳第二药物 (2) 的次存贮器 (5, 17, 30), 其中, 给药装置 (7) 仅具有一个用于主存贮器 (11) 的且自动确定第二药物 (2) 的剂量的剂量设定器 (12)。两种药物 (1, 2) 都经由单一配给接口 (3, 16, 21, 31) 递送。



1. 一种给药系统,用于通过单一配给接口可操作地递送第一药物和至少一种第二药物,其中第一药物不同于第二药物,该给药系统包括,

- a. 含有至少一种第一药剂的第一药物 (1) 的主存贮器 (11);
- b. 可操作地连接到主存贮器 (11) 的剂量按钮 (13);
- c. 被构造成与主存贮器 (11) 流体连通的单一配给接口 (3,16,21,31);和
- d. 含有至少一种第二药剂的第二药物 (2) 的次存贮器 (5,17,24,30),被构造成流体连通到单一配给接口 (3,16,21,31);

其中,该给药系统构造成使得剂量按钮 (13) 的单一致动使来自主存贮器 (11) 的第一药物 (1) 和使用者不可设定剂量的第二药物 (2) 通过单一配给接口 (3,16,21,31) 排出,并且剂量按钮 (13) 的该单一操作使来自主存贮器 (11) 的第一药物 (1) 在使用者不可设定剂量的第二药物 (2) 的治疗剂量已经通过单一配给接口 (3,16,21,31) 排出之后通过单一配给接口 (3,16,21,31) 排出。

2. 如权利要求 1 所述的系统,其中,第二药剂不同于所述至少一种第一药剂。

3. 如权利要求 1 所述的系统,包括壳体,该壳体包括可操作地连接到第一药物 (1) 的主存贮器 (11) 的单一剂量设定器 (12)。

4. 如权利要求 1 所述的系统,其中,药物 (1) 的主存贮器 (11) 和第二药物 (2) 的次存贮器 (5,17,30) 中至少之一容纳单剂量。

5. 如权利要求 1 所述的系统,其中,主存贮器 (11) 和次存贮器 (5,17,24,30) 中至少之一分别容纳液体第一和第二药物 (1,2)。

6. 如权利要求 1 所述的系统,其中,主存贮器 (11) 和次存贮器 (5,17,30) 中至少之一包括至少一个可刺穿的密封件 (10,32a,32b)。

7. 如权利要求 1 所述的系统,其中,主存贮器 (11) 和次存贮器 (5,17,24,30) 中至少之一容纳多剂量的药物 (1,2)。

8. 如权利要求 1 所述的系统,其中,单一配给接口 (3,16,21,31) 是中空的针 (3,16,21,31)。

9. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的系统,其中,次存贮器 (5,30) 和单一配给接口 (3,16,21,31) 容纳在单一模块 (4) 中,该单一模块 (4) 是一次性的,并能够用容纳有新的药物次存贮器 (5,17,30) 和新的单一配给接口 (3,16,21,31) 的替换模块 (4) 来替换。

10. 如权利要求 9 所述的系统,其中,单一模块 (4) 包括安全挡板。

11. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的系统,其中,主存贮器 (11) 和次存贮器 (5,17,30) 中至少之一是可替换的。

12. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的系统,其中,主存贮器 (11) 和次存贮器 (5,17,30) 中至少之一与单一配给接口 (3,16,21,31) 流体连通。

13. 一种联合配给来自分开的存贮器的第一药物和至少一种第二药物的方法,其中第一药物不同于第二药物,该方法包括以下步骤:

- a. 提供药物装置 (7),包括,
 - i. 含有至少一种第一药剂的第一药物 (1) 的主存贮器 (11);
 - ii. 可操作地连接到药物 (1) 的主存贮器 (11) 的剂量按钮 (13);和
 - iii. 被构造成与主存贮器 (11) 流体连通的单一配给接口 (3,16,21,31);

b. 提供含有至少一种第二药剂的第二药物 (2) 的次存贮器 (5, 17, 30), 所述次存贮器 (5, 17, 30) 被构造成流体连通到单一配给接口 (3, 16, 21, 31),

其中, 剂量按钮 (13) 的单一致动使来自主存贮器 (11) 的第一药物 (1) 和来自次存贮器 (5, 17, 30) 的使用者不可设定剂量的第二药物 (2) 通过单一配给接口 (3, 16, 21, 31) 排出。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其中, 第二药剂不同于所述至少一种第一药剂。

15. 一种联合配给来自分开的存贮器的一第一药物的剂量和一种第二药物的使用者不可设定的剂量的方法, 其中第一药物不同于第二药物, 该方法包括以下步骤:

a. 使用给药装置 (7) 的单一剂量设定器 (12) 设定容纳在主存贮器 (11) 中的第一药物 (1) 的剂量;

b. 基于所设定的第一药物 (1) 的剂量, 自动地设定容纳在次存贮器 (5, 17, 30) 中的第二药物 (2) 的使用者不可设定的剂量;

c. 使所设定的第一药物 (1) 的剂量从主存贮器 (11) 中移出, 从而使其沿远端方向流动; 和

d. 迫使所设定的第一药物 (1) 的剂量和第二药物 (2) 的使用者不可设定的剂量通过单一配给接口 (3, 16, 21, 31)。

16. 如权利要求 13-15 中任一项所述的方法, 其中, 在第一药物 (1) 流动的同时, 第二药物 (2) 通过单一配给接口 (3, 16, 21, 31) 排出。

17. 如权利要求 13-15 中任一项所述的方法, 其中, 在使用者不可设定剂量的第二药物 (2) 的治疗剂量通过单一配给接口 (3, 16, 21, 31) 排出之后, 第一药物 (1) 通过药物配给接口 (3, 16, 21, 31) 排出。

18. 如权利要求 13-15 中任一项所述的方法, 其中, 所设定的第一药物 (1) 的剂量不能小于第二药物 (2) 的使用者不可设定的剂量。

19. 如权利要求 13-15 中任一项所述的方法, 其中, 第二药物 (2) 的至少 80% 通过单一配给接口 (3, 16, 21, 31) 排出。

两种或更多种药物通过单一剂量选择和配给接口的递送

技术领域

[0001] 本公开涉及使用仅具有单一配给接口的装置递送来自分开的存贮器的至少两种药剂的医药装置和方法。由使用者启动的单一递送程序,使使用者不可设定剂量的第二药剂和可变设定剂量的第一药剂递送到患者。药剂可以在两个或更多个存贮器、容器或包装中获得,每个存贮器、容器或包装含有独立的(单一药物化合物)或预混的(联合配制的多种药物化合物)药剂。本发明在通过治疗方案的控制和确定而对于特定目标患者群的治疗反应可得以优化的情况中可能特别有益。

背景技术

[0002] 一些疾病状态要求使用一种或多种不同的药物进行治疗。一些药物化合物需要以彼此特定的关系被递送,以递送最优的治疗剂量。这里,联合治疗可能是期望的,但因为一些原因,例如但不限于稳定性、折衷治疗表现和毒理学,而无法用单一配方实现。

[0003] 例如,在一些情形中,利用长效胰岛素和利用源于胰高血糖素基因的转录产物的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)治疗糖尿病可能是有益的。GLP-1存在于体内并且被肠道L细胞作为胃肠激素分泌。GLP-1拥有一些生理学特性,这些生理学特性使得它(和它的类似物)作为糖尿病的潜在治疗手段成为被深入研究的对象。

[0004] 在同时递送两种活性药物或“药剂”时,存在许多潜在的问题。这两种活性剂可能在剂型的长期的保存期中彼此相互作用。因此,有利的是,将活性组分分开存放,并仅在递送时例如注射、无针注射、泵入、或吸入时将它们组合在一起。然而,组合两种药剂的过程需要简单且便于使用者可靠地、重复地且安全地执行。

[0005] 另一问题是,构成联合治疗的每种活性剂的量和/或比例,对于每位使用者或者在他们的治疗的不同阶段可能需要改变。例如,一种或多种活性剂可能需要一段滴定期以逐渐引导患者达到“维持”剂量。另一示例可能是,如果一种活性剂需要不可调节的固定剂量,而另一种活性剂根据患者的症状或身体条件而改变。此问题意味着多种活性剂的预混配方可能是不适合的,因为这些预混配方具有固定的活性组分的比,而这可能无法由健康护理专业人员或使用者改变。

[0006] 在需要多种药物化合物治疗的场合出现了另外的问题,这是因为许多使用者不能应付下述情况,即必须使用多于一个给药系统或对所需的剂量组合进行必要的精确计算。这对于在灵巧度或计算方面有困难的使用者而言尤其如此。

[0007] 因此,强烈需要提供用于在单一注射或递送步骤中对使用者来说操作简单的递送两种或更多种药物的装置和方法。在具体实施例中,本发明通过下述手段克服了以上提到的问题,所述手段即为两种或更多种活性药剂提供分开的存放容器,所述两种或更多种活性药剂然后仅在单一递送步骤中组合和/或递送给患者。设定一种药物的剂量自动地固定或确定第二种药物的剂量(即,使用者不可设定的)。而且,还可提供用于改变一种或两种药物的量的机会。例如,一种流体的量可通过改变注射装置的特性(例如拨调使用者可改变的剂量或改变装置的“固定”剂量)来改变。第二种流体的量可通过制造各种次级药物

容纳包装（每个变体容纳不同的体积和 / 或浓度的第二种活性剂）来改变。使用者或健康护理专业人员于是可以对于特定的治疗体系选择最适合的次级包装或一系列不同包装或一系列不同包装的组合。

[0008] 这些和其它优点将从以下本发明的更加详细的描述中变得明显。

[0009] 要解决的问题

[0010] 本发明要解决的问题是，提供一种给药系统和一种使至少两种药物易于施用的方法。

发明内容

[0011] 在具体的实施例中，本发明容许多种药物化合物在单个装置内的复杂组合。特别是，能够让使用者经由一个单一剂量设定机构和单一配给接口来设定和配给多种药物化合物装置。此单一剂量设定器可控制该装置的机构，使得在单剂量的其中一种药物被设定并通过单一配给接口配给时，单体药物化合物或药物的预先确定的组合物被递送。此外，该装置可以利用一种药物而启动，其中启动包括装置的机构和 / 或输出针。专用的流动路径或旁路可使启动容易进行。虽然本申请中主要描述为一种注射装置，但是基本原理可应用于给药的其它形式，例如但不限于吸入、鼻、眼、口、局部等装置。

[0012] 通过限定单体药物化合物之间的治疗关系，本递送装置可帮助确保患者 / 使用者从多种药物化合物装置接受最优的治疗组合剂量，而不存在与多次输入相关联的固有风险，其中在多次输入的情况下使用者每次使用装置时都需要计算和设定正确的剂量组合。术语药物 (medicament) 和药物化合物 (drug compound) 在本发明的上下文中同义地使用。单体药物的组合优选地包括至少两种不同的药剂，其中，每种药物包括至少一种药剂。药物可以是流体，流体在此定义为能够流动且当受到倾向于改变它的形状的力的作用时以稳定的速率改变形状的液体或气体或粉末。或者，药物之一可以是被另一流体药物运送的、溶解的、或以其它方式与之一一起配给的固体。

[0013] 本公开的给药系统对于在灵巧度或计算方面有困难的使用者而言可能具有特别的益处，因为单一输入及相关联的预先确定的治疗方案可以为他们消除每次使用装置时计算他们所规定的剂量的这种需要，并且单一输入使得组合化合物的设定和配给显著地变得更容易。

[0014] 在优选的实施例中，容纳在多剂量的、使用者可选择的装置内的主要药物化合物例如胰岛素，可以与单次使用的、使用者可更换的模块一起使用，该模块包括单剂量的次药物和单一配给接口。当连接到主装置时，次化合物在主化合物配给时被致动 / 递送。虽然本发明具体地提及了胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素衍生物，以及 GLP-1 或 GLP-1 类似物作为两种可能的药物组合，但是其它的药物或药物组合，例如止痛剂、激素、 β 激动剂或皮质类固醇 (corticosteroids)，或任何上述药物的组合，都可以用于本发明。

[0015] 就本发明而言，术语“胰岛素”应意指胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素衍生物或其混合物，包括人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物。胰岛素类似物的示例为，但不限于，Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32) 人胰岛素；Lys(B3)、Glu(B29) 人胰岛素；Lys(B28)、Pro(B29) 人胰岛素；Asp(B28) 人胰岛素；人胰岛素，其中 B28 位的脯氨酸由 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 替代，并且其中 B29 位的 Lys 可以由 Pro 替代；Ala(B26) 人胰岛素；

Des(B28-B30) 人胰岛素 ;Des(B27) 人胰岛素或 Des(B30) 人胰岛素。胰岛素衍生物的示例为,但不限于,B29-N- 肉豆蔻酰 -des(B30) 人胰岛素 ;B29-N- 棕榈酰 -des(B30) 人胰岛素 ;B29-N- 肉豆蔻酰人胰岛素 ;B29-N- 棕榈酰人胰岛素 ;B28-N- 肉豆蔻酰 LysB28ProB29 人胰岛素 ;B28-N- 棕榈酰 -LysB28ProB29 人胰岛素 ;B30-N- 肉豆蔻酰 -ThrB29LysB30 人胰岛素 ;B30-N- 棕榈酰 -ThrB29LysB30 人胰岛素 ;B29-N-(N- 棕榈酰 -Y- 谷氨酰)-des(B30) 人胰岛素 ;B29-N-(N- 石胆酰 -γ- 谷氨酰)-des(B30) 人胰岛素 ;B29-N-(ω- 羧基十七烷酰)-des(B30) 人胰岛素和 B29-N-(ω- 羧基十七烷酰) 人胰岛素。

[0016] 如这里所使用的,术语“GLP-1”应意指 GLP-1、GLP-1 类似物、或其混合物,包括但不限于,依克那肽 (exenatide) (Exendin-4(1-39),一种具有序列 H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂ 的肽), Exendin-3,利拉鲁肽 (Liraglutide),或 AVE0010(H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂)。

[0017] β 激动剂的示例为,但不限于,沙丁胺醇 (salbutamol)、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、特布他林 (terbutaline)、吡布特罗 (pirbuterol)、丙卡特罗 (procaterol)、奥西那林 (metaproterenol)、非诺特罗 (fenoterol)、双甲苯喘定甲磺酸盐 (bitolterol mesylate)、沙美特罗 (salmeterol)、福莫特罗 (formoterol)、班布特罗 (bambuterol)、克仑特罗 (clenbuterol)、茛达特罗 (indacaterol)。

[0018] 激素例如是垂体激素类或下丘脑激素类或调节性活性肽及它们的拮抗剂,如促性腺激素 (Gonadotropine) (促卵泡激素 (Follitropin)、促黄体素 (Lutropin)、绒毛膜促性腺激素 (Choriongonadotropin)、促配子成熟激素 (Menotropin)),生长激素 (Somatropine) (促生长素 (Somatropin)),去氨加压素 (Desmopressin),特利加压素 (Terlipressin),戈那瑞林 (Gonadorelin),曲普瑞林 (Triptorelin),亮丙瑞林 (Leuprorelin),布舍瑞林 (Buserelin),那法瑞林 (Nafarelin),戈舍瑞林 (Goserelin)。

[0019] 本发明的一个实施例涉及一种用于经由单一配给接口递送两种或更多种药物的给药系统,该给药系统包括含有至少一种药剂的药物的主存贮器。剂量按钮可操作地连接到药物的主存贮器。该系统具有单一配给接口,该单一配给接口被构造成用于与主存贮器和含有至少一种药剂的药物的次存贮器流体连通。

[0020] 本发明的另一实施例涉及一种用于经由单一剂量设定器 (single dose setter) 和单一配给接口递送两种或更多种药物的给药系统,该给药系统包括壳体,所述壳体包括可操作地连接到含有至少一种药剂的药物的主存贮器的单一剂量设定器。剂量按钮也可操作地连接到药物的主存贮器。本系统具有单一配给接口,该单一配给接口被构造成用于与主存贮器和含有至少一种药剂的药物的次存贮器流体连通。

[0021] 剂量按钮可以是触发递送程序的任何类型的机构,其被机械地驱动或通过电子和机械的组合而被驱动。按钮可运动,或者可以是触敏虚拟按钮,例如触敏屏。药物配给接口可以是容许两种或更多种药物离开系统并被递送到患者的任何类型的出口。接口的类型包括:中空的针、导管、喷雾器、气动注射器、或无针注射器、咬嘴 (mouth-pieces)、鼻用施药器 (nasal-applicator) 和类似的接口。递送机构可以是利用可旋转柱塞杆、优选是具有两

个不同的螺纹的可旋转柱塞杆的任何类型的递送机构。

[0022] 根据本发明的针组件内的次药物的容器或存贮器被称为加药模块。该次存贮器可容纳单剂量或多剂量的药物。该系统被设计成使得,剂量按钮的单一致动使来自主存贮器的使用者可设定剂量的药物和来自第二存贮器的使用者不可设定剂量的药物经由单一配给接口排出。使用者可设定剂量是指,使用者(患者或健康护理提供者)可物理地操纵该装置以设定期望剂量的剂量。同样地,该使用者可设定剂量可以通过使用无线通信(蓝牙、WiFi、卫星等)而被远程地设定,或者该剂量可在执行治疗学的治疗算法之后通过另一个一体化装置例如血糖监测器来设定。使用者不可设定剂量是指,使用者(或任何其它输入方)不能独立地设定或选择来自次存贮器的药物的剂量。作为一示例,当使用者(或如上述的另一个输入方)设定主存贮器中的主药物的剂量时,第二药物的剂量被自动地设定。在一替代设计中,剂量按钮的单次操作使来自主存贮器的药物在使用者不可设定剂量的药物已经通过药物配给接口排出之后通过药物配给接口排出。在次存贮器仅容纳单剂量的第二药物的情况下,这将等同于使用者不可设定的剂量。

[0023] 此外,公开一种配给来自分开的存贮器的至少两种药物的方法。该方法包括以下步骤:提供一种药物装置,该药物装置包括含有至少一种药剂的药物的主存贮器、可操作地连接到药物的主存贮器的剂量按钮、和被构造成与主存贮器流体连通的单一配给接口。该药物装置还可包括壳体,所述壳体包括可操作地连接到药物的主存贮器的单一剂量设定器或所公开的药物装置的任何其它部件。此外,该方法包括以下步骤:提供含有至少一种药剂的药物的次存贮器,该次存贮器被构造成流体连通到单一配给接口,其中,剂量按钮的单一致动使来自主存贮器的药物和来自次存贮器的使用者不可设定剂量的药物经由单一配给接口排出。

[0024] 在另一实施例中,配给来自分开的存贮器的一种药物的使用者不可设定的剂量和一种主药物的剂量的方法包括以下步骤:使用给药装置的单一剂量设定器设定容纳在主存贮器中的第一药物的剂量。基于第一药物的设定剂量,自动地设定容纳在次存贮器中的第二药物的使用者不可设定的剂量。然后,使来自主存贮器的设定剂量的第一药物移动,从而使它沿远端方向流动。迫使设定剂量的第一药物和使用者不可设定剂量的第二药物通过单一配给接口。

[0025] 此外,公开一种配给来自分开的存贮器的固定剂量的一种药物和可变剂量的第二药物的方法,该方法包括以下步骤:首先,设定容纳在具有单一剂量设定器的给药装置的主存贮器中的第一药物的剂量。接下来,致动剂量按钮,使来自主存贮器的第一药物的设定剂量沿远端方向运动,同时迫使来自次存贮器的使用者不可设定剂量(例如,单剂量)的第二药物大致全部通过单一配给接口。当递送程序完成时,大致全部的或治疗剂量的第二药物以及设定剂量的第一药物已经通过单一配给接口排出。“治疗剂量”或“大致全部”是指,第二药物的至少约 80% 从给药装置排出,优选地至少约 90% 被排出。在一种配置中,优选至少约 80% 被递送。

[0026] 在另一实施例中,本发明涉及一种给药系统,其中,次药物化合物的容器位于设计成用于附接到相关联的主或主要递送装置的针组件(加药模块)内。主要装置的致动促使次化合物和容纳在主要给药装置的存贮器中的主化合物的配给。化合物的组合作为分立的单元或作为混合单元经由一体式的针被递送到身体。这将提供一种组合药物注射系统,从

使用者的观点看,该组合药物注射系统将以与当前可获得的使用标准针的注射装置非常紧密地匹配的方式而实现。一种可能的递送程序包括以下步骤:

[0027] 1. 将加药针模块附接到主注射装置的远端(例如,容纳主药物化合物的 3ml 药筒的药筒保持器的带螺纹的毂部),使得加药针的近端与主化合物流体连通。

[0028] 2. 调拨/设定主注射装置,使得它准备好配给期望剂量的主化合物。

[0029] 3. 将加药针的远端插入期望的注射位置。在一些设计中,加药针的插入可触发化合物的递送。

[0030] 4. 通过致动剂量按钮,投配主化合物。这可以还使次化合物被自动配给。

[0031] 5. 移除并丢弃加药针模块。

[0032] 本发明的加药模块可设计成用于具有合适的兼容接口的任何给药装置。然而,可能优选的是,将该模块设计成,通过采用专门的或编码的部件将该模块的使用限制到一个专用的主给药装置。在一些情形下,从治疗和安全的观点出发可能有益的是,确保加药模块专用于一个给药装置(或装置家族),同时也允许标准的药物配给接口附接到该装置。这将容许使用者在该模块被附接时进行组合治疗,但在一些情形下也将容许主化合物独立地通过标准的药物配给接口递送,这些情形例如但不限于,剂量分用(即,在两次单独的注射中递送主治的完整剂量)或加满(top-up)主化合物以防止次化合物的双投配的潜在风险。

[0033] 本公开的加药模块的一个特别的益处可能是,在需要时可以定制剂量的方案,特别是在特定的药物需要滴定期的情况下。加药模块可以借助明显差别特征而以多个滴定水平(titration levels)被供给,这些明显差别特征例如但不限于部件的美学设计或图形、编号等,从而可指导使用者按特定的顺序使用所提供的加药模块以易于滴定。或者,开处方的医师可为患者提供多个“水平一”的滴定加药模块,然后当这些用完时,医师可开出下一水平的处方。此滴定规程的关键优点是主装置始终保持不变。

[0034] 在本发明的优选实施例中,主给药装置被使用多于一次因而是多次使用的。这种装置可以具有或者可以不具有可替换的主药物化合物的存贮器,但是本发明可同等地应用于这两种情形。特别地,不可替换的主存贮器可被固定在存贮器保持器中。可具有一套用于各种情况的不同加药模块,其可以被开给已经正在使用标准的给药装置的患者作为一次性的额外药物(one-off extra medication)。要是使用者意图重复使用先前用过的加药模块,本发明可包括可以提醒使用者注意此情形的部件。警告使用者的这种手段可包括以下的一些(或全部):

[0035] 1. 一旦加药模块已被使用并移除,就在物理上防止加药模块重新附接到主给药装置。

[0036] 2. 物理上防止使用者重复使用已用过的药物配给接口(例如单次使用的护针器类型的布置)。

[0037] 3. 一旦已被使用,就通过物理/液压方法防止随后的液体流过药物配给接口。

[0038] 4. 物理上锁定主给药装置的剂量按钮和/或剂量设定器。

[0039] 5. 视觉警告(例如,一旦插入和/或流体流动已发生,模块上的指示窗内的警告文字/标记和/或颜色的变化)。

[0040] 6. 触觉反馈(在使用后,模块毂部的外表面上的触觉部件的存在或缺失)。

[0041] 此实施例的另一个特征可能是,两种药物经由一个注射针且在一个注射步骤中被

递送。相比于实施两次单独的注射,这在减少使用者的操作步骤方面为使用者提供了一种简便的益处。这种简便的益处还可得到改善的对规定治疗的服从性,特别是对于讨厌注射或在灵巧度或计算方面有困难的使用者而言。使用一次注射而非两次,减小了使用者错误的可能性,并因此可增加患者安全度。

[0042] 本发明还涵盖递送存放在分开的主包装中的两种药物的方法。药物可以都是液体,或者,药物中之一或更多可以是粉末、悬浮液或浆。在一个实施例中,加药模块可填充有粉末状药物,该粉末状药物在通过加药模块注射时或是溶解在主药物中或是夹带在主药物中。

[0043] 如所提到的,在最广义范围中,这些药物可经由多个施予途径而被递送,例如基于针的注射(如所描述的)、无针注射、吸入等。例如,本发明的吸入器版本可具有连接到 MDI 或 DPI 吸入器的容纳有液体、固体或气体形式的次药物的加药模块。咬嘴将是加药模块的一部分。使用者通过模块吸气,从而如通常那样致动 MDI 或 DPI 吸入器。随着空气和药物经过模块,容纳在模块中的第二药物将被夹带在气流中并被递送到患者。

[0044] 通过阅读以下详细描述并适当参照附图,本发明各方面的这些以及其它优点将对本领域普通技术人员变得明显。

[0045] 本发明的范围由权利要求的内容确定。本发明不限于具体实施例,而是包括不同实施例的要素的任意组合。而且,本发明包括权利要求的任意组合和权利要求所公开的特征的任意组合。

附图说明

[0046] 在此参照附图描述示例性实施例,附图中:

[0047] 图 1 示出附接到给药装置的具有放大的针部的本发明的加药模块的实施例;

[0048] 图 2 示出附接于给药装置的具有连接到次存贮器的两个针的本发明的加药模块的实施例;

[0049] 图 3 示出附接到给药装置的具有作为次存贮器的一部分的一个或多个螺旋形歧管的本发明的加药模块的实施例;

[0050] 图 4 示出构成附接到给药装置的次存贮器的一部分的一个螺旋形歧管的实施例的透视图;

[0051] 图 5 示出具有带两个可刺穿膜的自给式次药物存贮器的本发明的加药模块的实施例;

[0052] 图 6 示出具有附接到给药装置的、带两个可刺穿膜的自给式次药物存贮器的本发明的加药模块的实施例;

[0053] 图 7 示出具有带两个可刺穿膜和旁路通道的自给式次药物存贮器的本发明的加药模块的实施例;和

[0054] 图 8 示出可用于本发明的一种可能的给药装置。

具体实施方式

[0055] 本公开的给药系统能够通过单一输出或药物配给接口施予来自次存贮器的使用者不可设定的或固定的或预定的剂量的第二药物(次药物化合物)和来自主存贮器的可变

剂量的第一药物（主药物化合物）。通过使用者设定主药物的剂量，可自动地确定第二药物的固定剂量。在优选实施例中，药物配给接口是针插管（中空的针）。图 1 至图 3 示出本发明的三个不同的实施例，每个实施例具有附接到给药装置 7 的加药模块 4。每个模块优选是自给式的并且提供作为密封且无菌的一次性模块，该一次性模块具有与位于装置 7 的远端处的附接装置 9 相兼容的附接装置 8。虽然未示出，但是加药模块可由制造商装在保护性的无菌容器中来供应，这样使用者可剥去或撕开密封件或容器自身来取用无菌的加药模块。在一些情况中，可能期望提供用于加药模块的每一端的两个或更多个密封件。该密封件可容许显示按规章标贴要求所需的信息。

[0056] 图 8 示出给药装置 7 的一个示例。任何已知的附接装置都可采用，包括永久型和可移除型连接装置。螺纹、扣锁、搭扣配合、鲁尔锁（luer locks）、卡口、扣环、键槽、以及这些连接的组合，都可用以将模块 4 附接到装置 7。图 1 至图 3 示出附接装置 8 为螺纹。图 1 至图 3 所示的实施例具有的益处是，作为单剂量的第二药物 2 全部容纳在插管 3 内，由此使加药模块 4 的构造中所用的材料与第二药物之间的材料不相容性的风险最小化。

[0057] 如图 1 所示，此实施例的一个独特方面是输出针 3 的构造方法，该输出针 3 的一部分具有扩大的横截面 5 以容纳第二药物 2 的固定的（单次的）使用者不可设定的剂量的体积。优选地，将利用临氢重整或型锻加工工艺来形成针 3 的扩大的横截面 5。针的两尖端优选不被扩大，这是有益的，因为它有助于使与较大钻孔针的插入相关联的身体和精神 / 情绪的伤害最小化，以及使主药物容器的隔膜的密封完整性折衷的风险最小化（用相对较大规格的针多次刺穿此类型的材料会增加隔膜被“去芯（coring）”的风险）。

[0058] 为了使因回流造成的在配给操作结束时可能残留在针模块或针组件 4 中的第二药物的残余体积最小，应当用流体流动表征模型来设计扩大的部分 5。优选地，加药模块 4 的设计应当确保第二药物的至少约 80% 经由针 3 的远端排出，最优选地，应当排出至少约 90%。理想地，第一药物 1 移位到针 3 的近端 6 中将使第二药物 2 移位，而两种药物不会实质上混合。优选地，这通过使直径的增加最小化和对从针 3 的小横截面到扩大的横截面 5 的过渡的精细设计来实现。一种替代设计是建立组装 / 填充工序，以确保在针的部分 6 中（扩大的部分 5 的上方）存在由气体（例如空气或惰性气体例如氮）构成的“塞子”，这用来确保第一药物和第二药物保持彼此分离，从而有助于在由空气构成的塞子所产生的虚拟柱塞的作用下确保顺序递送。此塞子另外还可帮助确保主药物和次药物在注射之前没有机会发生混合（即，在加药模块在采取注射动作之前留在附接位置一段延长的时间的情况）。

[0059] 加药模块 4 附接到多次使用的给药装置 7 使位于模块中的接合针 6 穿透多次使用的装置 7 的药筒 11 的隔膜 10。一旦接合针已穿过药筒的隔膜，就在第一药物 1 与输出针 3 之间形成流体连接。然后，利用剂量设定器 12（见图 8）以通常的方式（例如通过调拨出适当数量的单位）设定多次使用的装置 7 的剂量。然后，经由装置 7 上的剂量按钮 13 的致动，通过皮下注射药物来实现药物的配给。本发明的剂量按钮可以是使剂量设定器所设定的第一药物的剂量沿远端朝装置的远端 14 运动的任何触发机构。在一优选实施例中，该剂量按钮可操作地连接到与第一药物的主存贮器中的柱塞接合的心轴。在另一实施例中，心轴是可旋转的柱塞杆，例如包括两个不同螺纹的柱塞杆。

[0060] 本发明的另一实施例在图 2 中示出，其中，主针 15 刺穿装置药筒 11 的隔膜 10，副针 16 用于皮下注射药物。位于两个针之间的是容纳着装有第二药物 2 的次存贮器的凹部

17。主针 15 附接到保持盖 18,保持盖 18 在被插入到凹部 17 的顶部中时提供流体密封。

[0061] 在本发明的另一实施例(见图 3)中,次存贮器可具有横截面面积大致恒定的流体流动路径,因为路径的方向在至少一个平面中变化,所以轴向长度小于路径长度。实现此构造的一个途径是通过使用一个或多个螺旋形歧管 20(见图 4),该螺旋形歧管 20 用作次存贮器的一部分以存储第二药物并用以在配给过程中使两种药物之间发生混合的风险最小化。在使混合的风险最小化方面,期望的是,使垂直于流动方向的、两种药物彼此接触处的横截面面积最小化。虽然期望的是使流动通道的横截面面积最小化,但是在标准针配置中这样做的影响将是使用于固定体积的第二药物的流动通道的长度增加。这可能会导致加药模块的轴向长度过大而不可接受。一个或多个螺旋形歧管的使用,在可接受的最小的轴向包装空间内提供了横截面面积最小、长度足够存储第二药物的流体路径。

[0062] 转向图 3,在可重复使用的给药装置 7 的药筒 11 与输出针 21 之间采用两个螺旋形歧管 20a 和 20b(螺旋形歧管的示例见图 4),以进一步减小加药模块 4 的轴向包装空间。主针 22 附接到保持盖 23,这将第一药物 1 引到第一螺旋形歧管 20a 的中心 26。随着第一药物 1 配给到螺旋形歧管 20a 中,第二药物 2 沿着螺旋形槽的路径 24 径向向外流动直到到达预定的径向位置 25,在这里流动路径横穿第一螺旋形歧管。在已经通过该螺旋形歧管之后,流体路径沿第二螺旋而行,第二螺旋定向成使得流体在第二螺旋形歧管 20b 上径向向内流动。随着流体到达第二螺旋形歧管 20b 的中心,与输出针 21 形成流体连通,从而药物经由出口针配给到患者。

[0063] 在此实施例中,预期的是,螺旋形歧管将具有沿着螺旋槽(未示出)的外边缘的密封部件和/或由适用的材料例如橡胶、TPE 等材料制成,并且保持盖 23 组装到加药模块的本体 27 中将利用这些部件产生密封迷宫(sealing labyrinth),由此形成螺旋流动通道。

[0064] 本发明的额外的实施例在图 5、图 6 和图 7 中示出。在这些实施例中,加药模块 4 包括分立(discrete)的次存贮器 30,次存贮器 30 容纳固定的单剂量的第二药物 2。对于以上实施例,这些加药模块经由单一输出针 31 施予固定的预定剂量的第二药物和可变剂量的主药物。如以下将更详细讨论的,图 7 示出这些实施例的一种替代设计,该替代设计提供一种优选用于利用主药物 1 启动(priming)的旁路部件。

[0065] 在图 5 至图 7 示出的实施例中,次存贮器 30 具有用可刺穿的膜 32a 和 32b 密封的端部,可刺穿的膜 32a 和 32b 提供用于第二药物的密闭密封的存贮器。主针 33 可相对于存贮器 30 轴向地移位,使得在下降的位置主针 33 将刺破上膜 32a。输出针 31 突出于存贮器 30 的下表面的上方,并在存贮器相对于针 31 轴向运动时刺穿下膜 32b。

[0066] 在使用中,在加药模块附接到例如图 8 所示的多次使用的给药装置时,主针 33 刺穿容纳在装置 7 中的药筒 11 的隔膜 10。此附接使保持盖 34 沿远端运动一预定轴向位移,使得保持盖 34 抵靠在药筒上,从而使保持部件 35a 和 35b 被克服,并使主针刺穿存贮器 30 的上膜 32a。一旦存贮器的顶部抵靠在保持盖上,将存贮器保持在加药模块 4 中的保持部件就被克服,并且存贮器轴向向下运动。存贮器 30 的轴向运动使输出针 31 的近端刺穿存贮器 30 的下膜 32b。

[0067] 在本发明的任一上述实施例中,第二药物可以是容纳在次存贮器、胶囊或微胶囊内或涂覆到药物配给接口的内部表面的粉末状或其它固体状态、任何流体状态。较大浓度的固体形式的药物与较低浓度的液体相比具有占据较小体积的益处。这又减小了加药模块

的空余量 (ullage)。另外的益处是, 固体形式的第二药物与液体形式的药物相比可能更简单地密封在次存贮器中。在第二药物在配给过程中被第一药物溶解的条件下, 该装置将以与优选实施例相同的方式使用。

[0068] 本发明的另一实施例在图 7 中示出, 其中, 旁路通道 36 结合到加药模块中, 从而优选地使第一药物 1 易于启动输出针 31, 和 / 或启动装置 7 内的机构。在此实施例的加药模块 4 附接到例如图 8 所示的装置的过程中, 主针 33 开始刺穿存贮器 30 的隔膜 32a。然而, 在主针将膜完全刺穿之前, 使用者可以选择利用旁路通道 36 开始启动操作。这通过将主药物配给到位于保持盖 34 与顶部的可刺穿膜 32a 之间的腔室 37 中而实现。因为腔室 37 与旁路通道 36 流体连通, 所以主药物围绕着存贮器 30 流动而进入下腔室 38 中, 然后通过输出针 31 流出。在可选择的启动操作完成后, 加药模块可以完全附接 (在螺纹的情况下是旋转) 到多次使用的装置 7, 从而使输出针和主针分别刺穿存贮器的下膜和上膜。膜 32a 和 32b 的刺穿打开了第一药物与第二药物之间的流体连通, 从而容许它们通过多次使用的装置上的配给机构的操作而被配给。此时, 旁路通道 36、以及腔室 37 和 38 与存贮器 30 的内容物隔离。为了使组件轴向向下运动而完全进入“准备使用”状态 (如图 6 所示), 在本发明中可存在一些部件以确保腔室 37 或 38 中的任何主药物在此最终附接操作过程中或是被排出到输出针中, 或是安全地容纳在加药模块的在使用过程中不与出口针流体连通的单独区域中。可通过指示器例如触觉的、听觉的、视觉的和类似的设计部件来实现有关多次使用的装置的加药模块的启动状态与完全附接状态之间的差别化。

[0069] 根据本发明的加药模块之间的连接或附接可包括额外的部件 (未示出), 例如连接器、止动器、花键、肋、槽、标记 (pip)、夹子等设计部件, 这些额外的部件确保特定的加药模块仅能附接到匹配的给药装置。这种额外的部件将防止不合适的加药模块插入到不匹配的注射装置。

[0070] 加药模块的形状可以是筒形体或适于限定出流体存贮器或用于容纳分立的自给式的次药物存贮器以及用于附接一个或多个针插管的任何其它的几何形状。次存贮器可由玻璃或其它的适于接触药物的材料制成。一体式的注射针可以是任何适于皮下或肌肉注射的针插管。

[0071] 另外, 根据本发明的加药模块可结合安全挡板装置, 该安全挡板装置可防止意外的针刺并减小患恐针症的使用者的忧虑。安全挡板的具体设计对于本发明而言不是关键的, 然而, 一种优选的设计是可操作地连接到第一和 / 或第二存贮器。在这种设计中, 安全挡板的致动可以解锁给药系统或促成存贮器之间的流体连通, 并且在一些情况下, 使第二药物在致动剂量按钮以配给来自第一存贮器的主药物之前被配给。另一优选设计将是, 物理地防止所用的药物配给接口插入患者中 (例如, 单次使用的护针器类型的布置)。

[0072] 优选地, 加药模块由制造商提供作为独立且单独的密封以保持无菌的装置。模块的无菌密封优选地设计成, 当加药模块由使用者推进或附接到给药装置时, 例如通过切、撕或剥而被自动地打开。一些部件, 例如在注射装置端部的有角度的表面, 或者在模块内部的一些部件, 可有助于密封的打开。密封也可由外包装纸 (over wrap) 或手撕的可移除元件来提供。

[0073] 本发明的加药模块可设计成与类似于图 8 所示的多次使用的注射装置优选是笔型多剂量注射装置相结合来操作。注射装置可以是可重复使用的或一次性的装置。一次性

装置是指这样的注射装置,其从制造商获得,预装载有药物,在初始药物用完之后不能装载新的药物。装置可以是固定剂量的或可设定剂量的。同样地,它可以是单剂量装置或多剂量装置。

[0074] 通常的注射装置容纳药筒或其它的药物存贮器,即,含有第一药物 1 的主存贮器或主要存贮器。此药筒一般为圆柱形的形状,并通常以玻璃制成。药筒在一端以橡胶塞密封并且在另一端以橡胶隔膜密封。注射笔设计成递送来自主存贮器的多次注射。一般通过使用者的手动动作来为递送机构提供动力,然而,也可通过其它装置例如弹簧、压缩气体或电能来为注射机构提供动力。

[0075] 在加药模块容纳单剂量药物的某些实施例中,模块可能必须附接到给药装置以将存贮器中的单剂量施予患者。换句话说,加药模块可以不被构造成用作独立的注射装置。这是因为,该模块不具有剂量递送机构,而是依赖于包括在它必须附接到的给药装置中的剂量递送机构。

[0076] 以上已对本发明的示例性实施例进行了描述。然而,本领域技术人员将理解,在不背离由权利要求所限定的本发明的真实范围和精神的情况下,可对这些实施例进行更改和变型。

[0077] 标记列表

[0078] 1 第一药物

[0079] 2 第二药物

[0080] 3 插管 / 针 / 输出针

[0081] 4 模块 / 组件

[0082] 5 扩大的(横)截面

[0083] 6 针 / 接合针的部分

[0084] 7 给药装置

[0085] 8 附接装置

[0086] 9 位于给药装置的远端的附接装置

[0087] 10 隔膜

[0088] 11 药筒

[0089] 12 剂量设定器

[0090] 13 剂量按钮

[0091] 14 装置的远端

[0092] 15 主针

[0093] 16 副针

[0094] 17 凹部

[0095] 18 保持盖

[0096] 20、20a、20b 螺旋形歧管

[0097] 21 输出针

[0098] 22 主针

[0099] 23 保持盖

[0100] 24 螺旋形槽的路径

- [0101] 25 径向位置
- [0102] 26 螺旋形歧管的中心
- [0103] 27 加药模块的本体
- [0104] 30 次存贮器
- [0105] 31 输出针
- [0106] 32a、32b 可刺穿的膜 / 隔膜
- [0107] 33 主针
- [0108] 34 保持盖
- [0109] 35a、35b 保持部件
- [0110] 36 旁路通道
- [0111] 37 腔室
- [0112] 38 下腔室

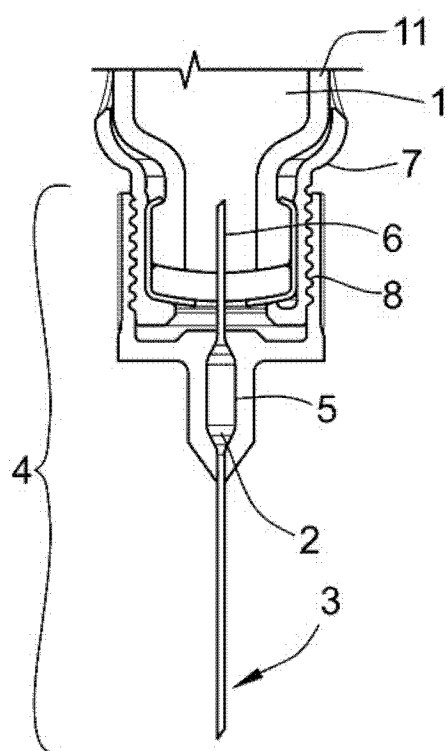


图 1

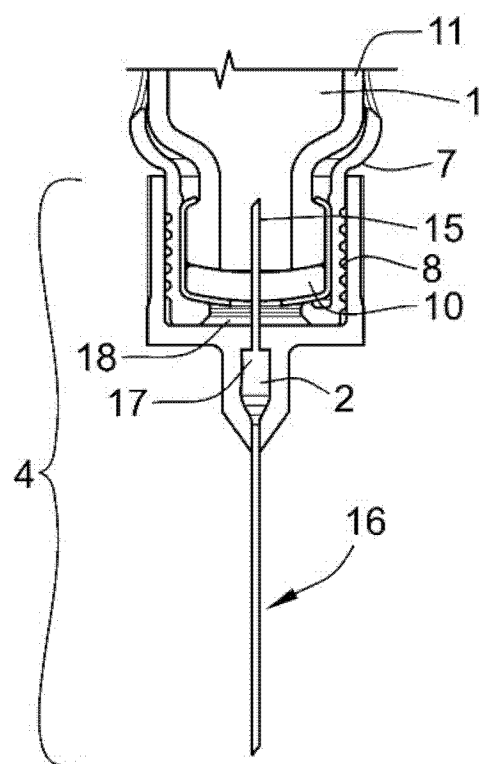


图 2

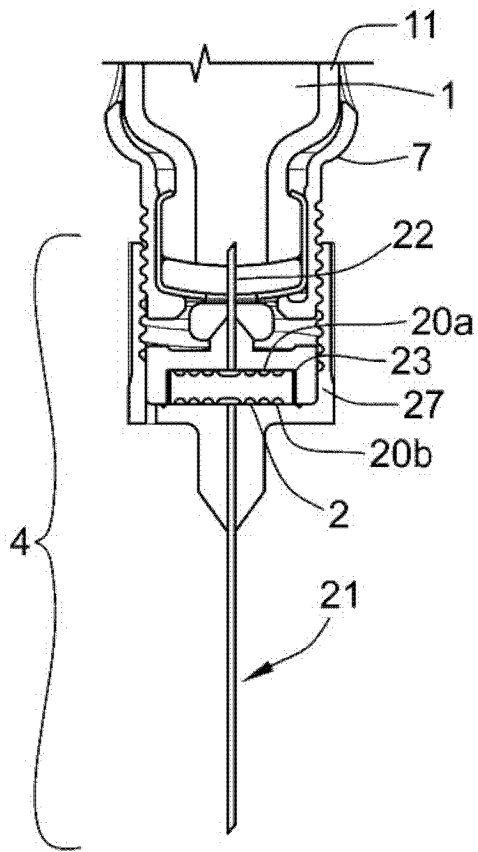


图 3

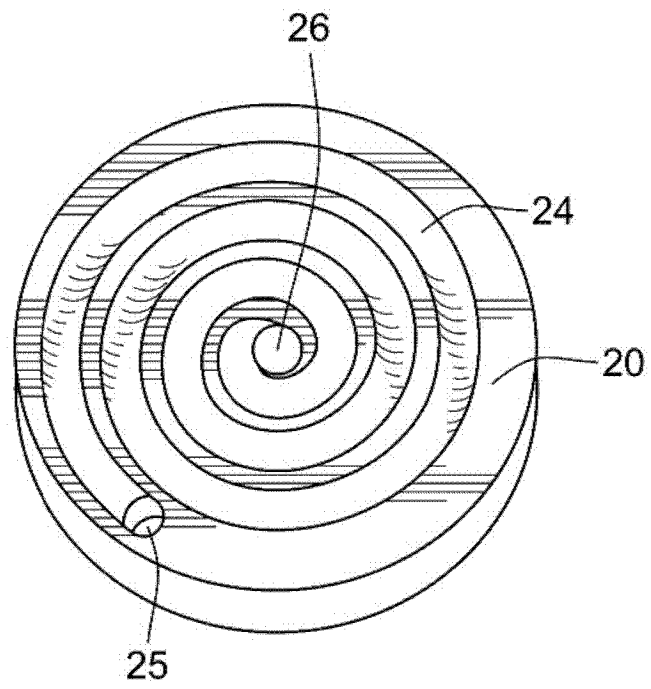


图 4

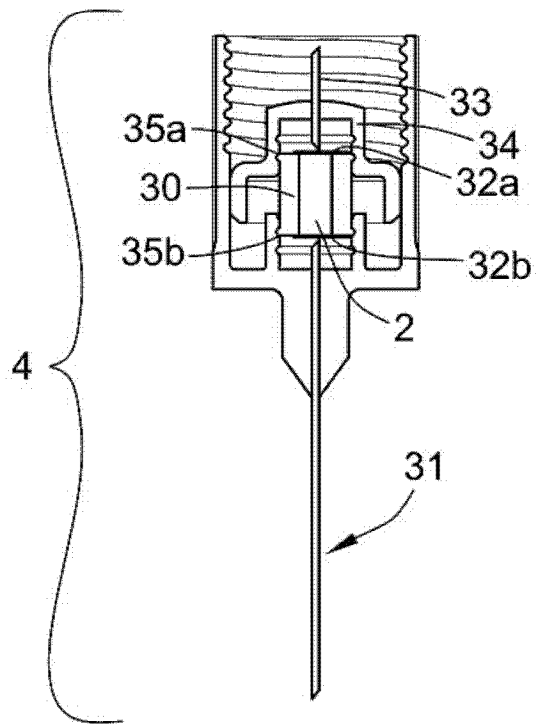


图 5

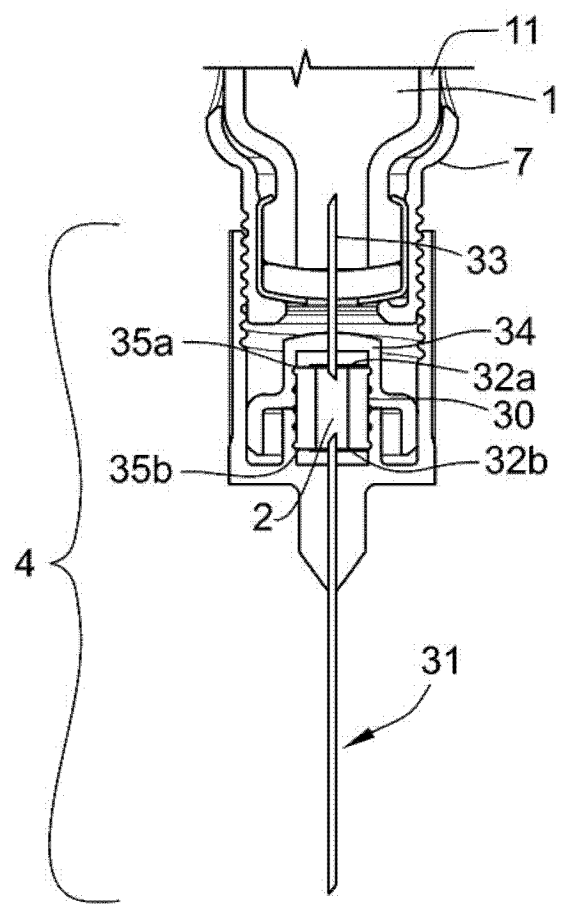


图 6

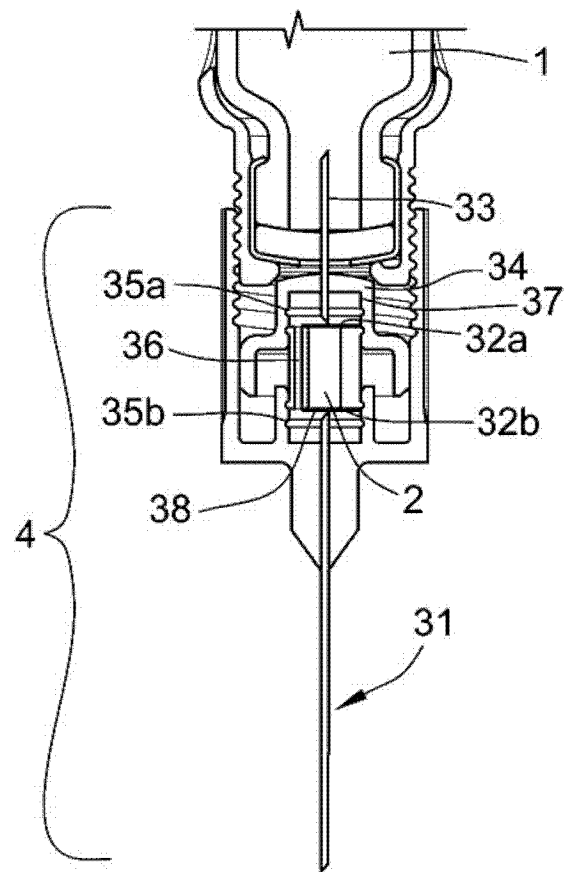


图 7

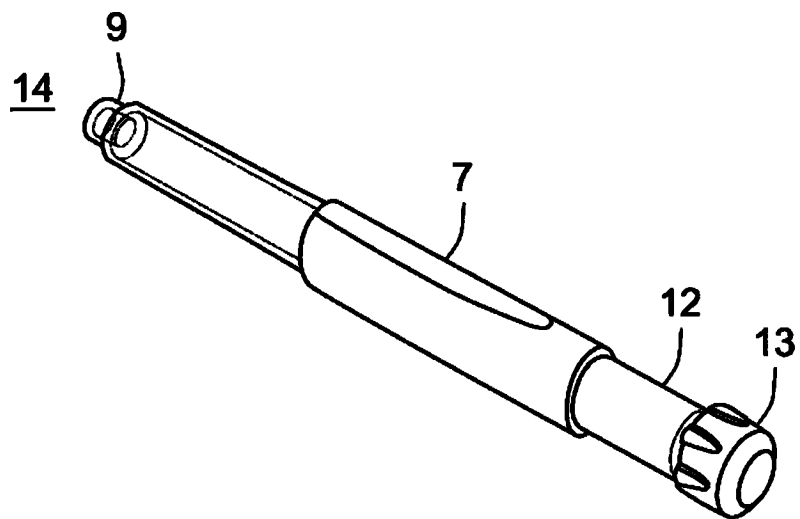


图 8