



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105555340 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201480051509. 7

(22) 申请日 2014. 09. 18

(30) 优先权数据

13185258. 4 2013. 09. 20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 03. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/069916 2014. 09. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/040122 EN 2015. 03. 26

(71) 申请人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 M·霍尔特维克

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 刘彬

(51) Int. Cl.

A61M 5/31(2006. 01)

A61M 5/24(2006. 01)

A61M 5/14(2006. 01)

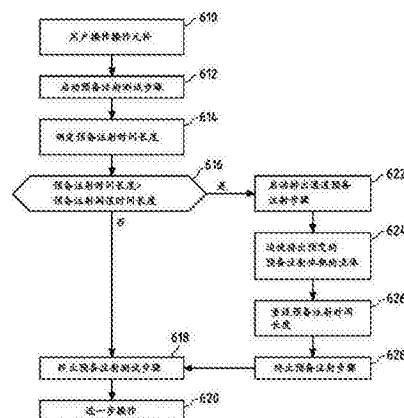
权利要求书2页 说明书20页 附图12页

(54) 发明名称

有条件要求的预备注射

(57) 摘要

本发明涉及用于排出流体的装置,该装置具有用于控制装置的控制单元(510),控制单元(510)构造成控制流体剂量排出步骤,在流体剂量排出步骤期间流体剂量通过排出通道从流体储容器排出,其中控制单元(510)进一步构造成确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$),其为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度,其中控制单元(510)进一步构造成实施预备注射测试步骤(612-618),包括以下步骤:确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)是否比预定的预备注射时间长度($T_{\text{阈值}}$)长,以及如果预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)比预备注射时间长度($T_{\text{阈值}}$)长,则设定装置进入以下状态:只有在执行排出通道预备注射步骤(622-628)之后,才允许进一步的流体剂量排出步骤。



1. 一种用于排出流体的装置：

- 具有用于控制装置的控制单元(510)，控制单元(510)构造成控制流体剂量排出步骤，在所述流体剂量排出步骤期间流体剂量通过排出通道从流体储存器排出，

- 其中所述控制单元(510)进一步构造成确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)，预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度，

- 其中所述控制单元(510)进一步构造成实施预备注射测试步骤(612-618)，包括以下步骤：

- 确定所述预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)是否比预定的预备注射时间长度($T_{\text{阈值}}$)长，和

- 如果预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)比预备注射时间长度($T_{\text{阈值}}$)长，则设定装置进入以下状态，在该状态中，只有在执行排出通道预备注射步骤(622-628)之后，才允许进一步的流体剂量排出步骤。

2. 根据权利要求1的装置，

其中所述预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度，该流体体积等于或大于预定的最小排出体积、特别是等于或大于排出通道体积。

3. 根据权利要求1或2的装置，

其中所述控制单元(510)构造成通过确定从步骤组的最后实施步骤开始的时间长度来确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)，步骤组至少包括流体剂量排出步骤和/或排出通道预备注射步骤(622-628)。

4. 根据权利要求1至3中任一项的装置，

其中所述排出通道预备注射步骤(622-628)包括通过排出通道排出流体体积，该流体体积等于或大于预定的最小预备注射体积。

5. 根据权利要求1至4中任一项的装置，

其中所述装置进一步包括储物筒固位器(50, 52)，其构造成保持包含流体的储物筒(90, 100)。

6. 根据权利要求1至5中任一项的装置，

其中所述装置进一步包括一次性组件可移除地附接其上的连接件，该一次性组件在附接至连接件时形成排出通道的至少一部分。

7. 根据权利要求6的装置，

其中所述一次性组件为分配接口(200)。

8. 根据权利要求1至7中任一项的装置，

其中所述装置包括用于通过用户操作装置的操作元件，以及其中控制单元(510)构造成一旦用户操作所述操作元件则实施预备注射测试步骤(612-618)。

9. 根据权利要求8的装置，

其中所述操作元件为用于致动装置或者用来准备或启动流体剂量排出步骤的操作元件。

10. 根据权利要求1至9中任一项的装置，

其中所述装置包括壳体，该壳体具有附接有盖(18)和传感器的盖连接部件，所述传感器构造成确定盖(18)是否附接至所述连接部件，并且其中所述控制单元(510)构造成在盖(18)脱离时，实施预备注射测试步骤(612-618)。

11. 根据权利要求1至10中任一项的装置，
其中所述预定的预备注射阈值时间长度($T_{\text{阈值}}$) 在24小时至10天的范围，优选在36小时至5天的范围。
12. 根据权利要求1至11中任一项的装置，
其中所述装置为医药装置，特别是药物注射装置。
13. 根据权利要求1至12中任一项的装置，
其中所述装置为手持的。
14. 系统，包括：
 - 根据权利要求1至13中任一项的装置，
 - 一次性组件，所述一次性组件附接至所述装置的连接部件，由此形成了所述排出通道的至少一部分。
15. 用于排出流体的装置、特别是根据权利要求1至13中任一项的装置的控制方法，包括以下步骤：
 - 控制流体剂量排出步骤，在这些步骤期间通过排出通道从流体储存器排出流体剂量；
 - 确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$)，预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$) 为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度；
 - 确定预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$) 是否比预定的预备注射阈值时间长度($T_{\text{阈值}}$) 长；和
 - 如果预备注射时间长度($T_{\text{预备注射}}$) 比预备注射时间长度($T_{\text{阈值}}$) 长，则设定装置进入以下状态，在该状态中，只有在执行排出通道预备注射步骤(622-628) 之后，才允许进一步的流体剂量排出步骤。

有条件要求的预备注射

技术领域

[0001] 本发明涉及用于排出流体的装置,所述装置具有用于控制装置的控制单元,该控制单元构造成控制流体剂量从流体储存器通过排出通道的排出。例如,所述装置可以为医疗装置,特别是医药注射装置。

[0002] 医疗装置可以是注射器,例如手持式注射器,特别是笔式注射器,这是那种通过从一个或更多的多剂量储物筒注射医药产品来提供给药的注射器。具体地说,本发明涉及这种用户可设定剂量的注射器。

背景技术

[0003] 药物制剂可容纳在两个或更多的多剂量储存器、容器或包装中,每个储存器、容器或包装都容纳有独立的(单个药物化合物)或预混合的(联合配制的多种药物化合物)药物制剂。

[0004] 某些疾病状态需要使用一种或多种不同的药剂治疗。一些药物化合物需要按相互间特定关系进行输送,以便输送最佳的治疗剂量。本专利申请在期望组合治疗、但是由于诸如(但不限于)稳定性、折中治疗性能和毒性等原因而在单配方中是不可能,是特别有益的。

[0005] 例如,在一些情况下,用长效胰岛素(也可以被称为第一或主要药物)连同诸如GLP-1或GLP-1类似物的胰高血糖素样肽-1(也可以被称为第二药物或辅助药物)来治疗糖尿病患者可能是有益的。

[0006] 因此,存在提供这样一种装置的需要,这种装置在单次注射或输送步骤中输送两种或更多药物,对用户而言执行起来简单,无需对药物输送装置进行复杂的物理操纵。所建议的药物输送装置提供用于两种或更多活性药物制剂的独立的存储容器或储物筒固位器。然后,这些活性制剂在单次输送程序期间被组合和/或输送至患者。这些活性制剂可以以组合剂量一起被给送,或作为替换方式,这些活性制剂可以以连续的方式相继地组合。

[0007] 该药物输送装置还容许改变药剂数量。例如,可以通过改变注射装置的性质(例如,设定用户可变剂量或改变装置的“固定”剂量)来改变一种流体数量。可以通过制造各种容纳辅助药物的包装且每种包装容纳不同体积和/或浓度的第二活性药剂来改变第二药物数量。

[0008] 药物输送装置可以具有单个分配接口。该接口可以被构造成与容纳至少一种药物制剂的药物的主要储存器以及与辅助储存器流体连通。药物分配接口可以是允许两种或更多药物离开系统并且被传输至患者的类型的出口。

[0009] 各独立储存器的化合物的组合能够经双头针组件被输送至身体。这提供了一种组合药物注射系统,就用户角度而言,该系统以密切匹配当前可用的使用标准针组件的注射装置的方式来实现药物输送。一个可能的输送程序可能涉及下列步骤:

[0010] 1. 将分配接口附接到机电注射装置的远端。分配接口包括第一近侧针和第二近侧针。第一、第二针分别刺穿容纳主要化合物的第一储存器和容纳辅助化合物的第二储存器。

[0011] 2.将诸如双头针组件的剂量分配器附接至分配接口的远端。以这种方式,针组件的近端与主要化合物和辅助化合物都流体连通。

[0012] 3.例如经图形用户界面(GUI),拨选/设定来自注射装置的主要化合物的期望剂量。

[0013] 4.在用户设定主要化合物的剂量之后,微处理器控制的控制单元可以确定或计算辅助化合物的剂量,并且优选地可以基于先前存储的治疗剂量图表来确定或计算该第二剂量。然后,用户将该计算的药物的组合注入。治疗剂量图表可以是用户可选的。作为替换方式,用户能够拨选或设定辅助化合物的期望剂量。

[0014] 5.可选地,在第二剂量已经被设定之后,可以将该装置放置在解除保险状态下。可选的解除保险状态可以通过按压和/或保持控制盘上的“OK(就绪)”或“Arm(解除保险)”按钮来实现。解除保险状态可以提供持续预先定义的一段时间,在该时间段内,能够使用该装置来分配组合的剂量。

[0015] 6.然后,用户将剂量分配器(例如,双头针组件)的远端插入或施加到期望的注射部位中。主要化合物和辅助化合物(以及可能的第三药剂)的组合的剂量通过启动注射用户接口(例如,注射按钮)来给送。

[0016] 两种药剂都可以经一个注射针或剂量分配器并且在一个注射步骤中被输送。这与分开两次给送注射物相比,在减少用户步骤方面,为用户提供方便的益处。

[0017] 对于改善用于安全性和排出流体的装置的可靠性存在着普遍的需求。然而,用户安全性和这种装置的可靠性会存在以下风险:将要排出的流体在排出通道内例如由于微生物(如细菌和/或酵母/真菌)出现或增加超过可接受水平而发生降解或者被污染的话。

[0018] 对于医疗装置,特别重要的是保持装置所使用药物的无菌度并由此保持微生物完整性。医药注射装置常常包含一次性部件,其可连接至该装置并且(例如通过形成排出通道的一部分而)直接接触药物。这些一次性部件一般是经灭菌的并且经密封的,使得保持灭菌度直至它们连接至装置。为了在破坏部件的无菌密封之后保持药物在该部件内的无菌度和微生物完整性,药物常常含有防腐剂,如间苯甲酚。间苯甲酚导致细菌或酵母/真菌在例如由一次性部件形成的排出通道中的浓度的下降。

[0019] 医药装置必须满足销售所批准的或客户所接受的不同标准,例如Ph.Eur.(欧洲药典)标准A或B或者USP(美国药典)标准。这些标准要求充分的防腐效率使得:如果在药物中存在一定量的细菌或酵母/真菌,它们的浓度在一定时间上减低一定的程度。

[0020] Ph.Eur.和USP标准列于表1中,其中数字表明在CFU(集落形成单位)中所要求的级数从污染时刻(T0)起作为时间的函数降低。

[0021]

标准	污染物	T0	6h	24h	7d	14d	28d
Ph.Eur. A	细菌	-	2	3	-	-	不可检测
	酵母/真菌	-	-	-	2	-	没有增加
Ph.Eur. B	细菌	-	-	1	3	-	没有增加
	酵母/真菌	-	-	-	-	1	没有增加
USP	细菌	-	-	-	1.0	3.0	没有增加
	酵母/真菌	-	-	-	没有增加	没有增加	没有增加

[0022] 表1:Ph.Eur.和USP标准

[0023] 为了满足这些标准,在药物溶液中有必要含有足够的防腐剂(例如间苯甲酚)浓度,例如2.7mg/ml间苯甲酚,已经发现这足以满足Ph.Eur.标准A和USP标准。

[0024] 一些药物装置通常以一定时间间隔使用,例如可以由患者每天给药使用的药物输送装置。在两个连续每天给药的时间期间,即,在约24小时的时间期间,当在排出通道内包含于剩余流体体积的防腐剂抑制微生物的过量生长时,通常排出通道污染的风险很小。

[0025] 然而,也可能会发生两次排出之间的时间长度被延长,例如是因为用户忘记使用装置或者因为他交替使用两个不同的装置。期望的是,在这些情况下,无菌度和微生物完整性也能保持为例如在从装置排出两次之间的时间长度更长。

[0026] 根据上文所述,本发明的目的之一是提供一种排出流体的装置,特别是医药装置,其具有改进的用户安全性和可靠度,特别是在长时间不排出流体的情况下。

[0027] 本发明的一个目的是还提供了对应的体系,包括这样的装置以及用于控制这样的装置或体系的方法。

[0028] 该目的至少部分地通过如下的排出流体的装置来解决,该装置具有用于控制装置的控制单元,所述控制单元构造成控制流体剂量排出步骤,在这些步骤期间通过排出通道从流体储存器排出流体剂量,其中控制单元进一步构造成确定预备注射长度,所述预备注射长度为自通过排出通道最后排出流体体积开始的时间长度,其中所述控制单元进一步构造成实施包括以下步骤的预备注射测试步骤:确定预备注射长度是否比预定的预备注射阈值时间长度长,其中,如果预备注射时间长度比预备注射阈值时间长度长,则仅在执行排出通道预备注射步骤之后允许进一步的流体剂量排出。

[0029] 该装置可以是一种输送装置,特别是构造成注射药物制剂(例如药剂的剂量)的药物输送装置,例如输注装置或注射装置,例如胰岛素注射笔。注射装置可以由医务人员或由患者自身使用。作为例子,1型和2型糖尿病可以由患者自身通过注射胰岛素剂量(例如每天一次或若干次)进行治疗。

[0030] 特别是,该装置可以是构造成从位于两个单独的固位器内的分开的储存筒中输送(例如,注射)至少两种药物制剂的医疗装置。

[0031] 或者,该装置可以例如被构造成从单独的储存筒输送(即,排出)包括双组分粘合剂的第一组分(即,粘合剂)和双组分粘合剂的第二组分(即,硬化剂)的双组分粘合剂。

[0032] 该装置包括用于控制装置的控制单元。控制单元优选为微处理器控制单元,其包

括微处理器和存储器如RAM、ROM、闪速存储器、硬盘等,其包含由微处理器执行以控制装置的指令。

[0033] 控制单元构造成控制流体剂量排出步骤,在流体剂量排出步骤期间流体剂量通过排出通道从流体储存器排出。将“流体剂量排出步骤”理解为表示限定剂量的流体从流体储存器放出,以待从装置排出来。在药物输送装置的情况中,这样的剂量可以例如为要给药至患者的药剂推注。流体储存器可以为该装置的整体部件。该装置还可以提供包含该流体的储物筒的连接器或固位器。排出通道可以理解为在流体储存器和装置出口之间的用于流体联通的通道,流体剂量通过装置出口从装置排出。在药物注射装置中,排出通道可以例如为在包含药剂的储物筒和针组件出口之间的通道,所述针组件的出口连接至用于将药物给药至患者的装置。

[0034] 控制单元构造成确定预备注射时间长度,预备注射时间长度为从通过排出通道最后排出流体体积开始的时间长度。为此目的,控制单元可以例如储存流体体积通过排出通道排出的时间,并从当前时间减去该时间,该减法的结果得到了预备注射时间长度。为了确定实际时间,控制单元可以包括或者连接至时钟。备选地,控制单元还可以在流体体积通过排出通道排出时启动时间测量,并且在再次从排出通道排出体积时重设该时间。然后从时间测量的当前时间得到当前预备注射时间长度。

[0035] 控制单元构造成实施预备注射测试步骤,包括确定预备注射时间长度是否比预定的预备注射阈值时间长度长的步骤。预定的预备注射阈值时间长度可以例如为存储在控制单元的存储器中的变量中的数值。

[0036] 预备注射测试步骤进一步包括将装置设定成以下状态的步骤:在该状态中,如果预备注射时间长度长于预备注射阈值时间长度,则仅在执行排出通道预备注射步骤后才允许进一步的流体剂量排出步骤。设定该装置进入特定状态可以例如包括将存储在控制单元的存储器中的状态变量设定为预定值,其中,所述控制单元被构造为装置的可能的控制步骤中的至少一个是功能状态的变量。例如,状态变量中的值“0”可指示正常操作,“1”可以指示待机状态,“2”可以指示进一步流体的排出被禁止的状态。可替代地,设定该装置进入特定状态可以例如包括跳转到在由控制单元运行的计算机程序的程序流程中的特定位置,例如特定的子程序或特定命令序列。

[0037] 在暂时不允许进一步的流体剂量排出步骤的状态中,控制单元可以仍然允许在不同于流体剂量排出步骤的步骤期间(特别是在排出通道预备注射步骤期间)排出流体体积。

[0038] 排出通道预备注射步骤是指期间确保或恢复排出通道的无菌性和微生物完整性的步骤。

[0039] 在药物输送装置的施用中药物稳定性研究中,确定的是在装置的形成排出通道的一次性部件(如分配接口或针组件)中的剩余流体体积的间苯甲酚含量,如果没有被新体积的流体替换的话,就会随时间受到影响。如果从最后通过排出通道排出流体开始已经过去过多的时间,在残余流体体积中的间苯甲酚浓度会已经下降至低于满足例如PhEur标准A或USP标准的水平,使得排出通道和其中的流体可能已经被细菌或酵母/真菌污染。

[0040] 为了确保或恢复排出通道的无菌性和微生物完整性,排出通道预备注射步骤可以特别地包括通过排出通道排出流体的步骤,使得排出通道经来自流体储存器的新鲜流体的冲洗。排出通道预备注射步骤可以另外包括在通过排出通道排出流体的步骤之前将排出通

道的一部分如一次性部分替换为新的无菌部件的步骤。

[0041] 使用如上述构造的控制单元,提供一种装置,如果存在排出通道污染的风险则阻止流体剂量排出步骤。已经发现,为了保持排出通道和其中流体的微生物完整性,排出通道不得不在一定时间间隔内由流体冲洗,使得例如将防腐剂含量例如间苯甲酚含量提升回充分的水平。如果最后流体排出之前比预定的预备注射阈值时间长度长,那么通过强制实施排出通道预备注射步骤,该装置确保了预备注射在进一步的流体剂量排出之前发生,并且因此防止了已经污染的流体剂量从装置排出。

[0042] 此外,上述目的至少部分地通过包括上述装置和一次性组件的系统得以解决,该一次性组件附接至该装置的连接部件,由此形成了排出通道的至少一部分。

[0043] 此外,上述目的至少部分地通过以下控制用于排出流体的装置、特别是上述装置的方法得以解决,包括以下步骤:控制流体剂量排出步骤,在这些步骤期间通过排出通道从流体储存器排出流体剂量;确定预备注射时间长度,预备注射时间长度为从通过排出通道最后排出流体体积开始的时间长度;确定预备注射时间长度是否比预定的预备注射阈值时间长度长;和,如果预备注射时间长度比预备注射时间长度长,则设定装置进入以下状态,在该状态中,只有在执行排出通道预备注射步骤之后才允许进一步的流体剂量排出步骤。

[0044] 因此,装置的上述优点也适用于上述系统和方法。

[0045] 在下文描述了装置、系统和方法的大量实施方案。尽管这些实施方案特别地参考装置进行了描述,但是他们不局限于装置,而是还相应地适用于包括该装置的系统 and 用于控制该装置例如上述装置的方法。

[0046] 根据装置的一个实施方案,预备注射时间长度为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度,该流体体积等于或大于预定的最小排出体积。以此方式,确保了从流体体积排出时间确定预备注射时间长度,在该流体体积排除时间期间足够量的流体冲洗通过排出通道,从而微生物完整性例如通过将排出通道内的防腐剂浓度提升至安全水平而在其中得以保持或恢复。

[0047] 预定的最小排出体积可以例如为排出通道的体积。这确保了排出通道完全被新鲜流体冲洗,使得排出通道中的流体可以被完全替换。

[0048] 根据该装置的进一步的实施方案,控制单元构造成通过确定从步骤组的最后实施步骤开始的时间长度确定预备注射时间长度,步骤组至少包括流体剂量排出步骤和/或排出通道预备注射步骤。流体体积(特别是至少最小排出体积)的排出,可以在通过控制单元实施的特定步骤期间发生。因此,控制单元可以容易地通过确定最后执行这样的步骤的时间来确定最后排出流体体积的时间。根据装置的目的,例如在药物输送装置情况中的药物推注排出,足够量的流体体积(特别是至少等于最小排出体积的流体体积)通常在流体剂量排出步骤期间排出,即,在规律排出剂量期间排出。包括流体体积(特别是足够大小流体体积)的排出还可以用作确定预备注射时间长度的起始点。

[0049] 根据该装置的进一步的实施方案,排出通道预备注射步骤包括通过排出通道排出流体体积,流体液体等于或大于预定的最小预备注射体积。已经发现,在试验期间排出通道内的无菌性和微生物完整性可以通过以足以冲洗掉排出通道的细菌或酵母/真菌、以及/或者将排出通道内的防腐剂含量增加到安全水平的量来冲洗排出通道而恢复。

[0050] 最小预备注射体积可以例如等于或大于排出通道(特别是从流体储存器至排出通

道的出口的排出通道)的体积。以此方式,排出通道内的流体可以完全被替换。如果例如一次性组件可附接至装置,一次性组件形成排出通道的一部分,则最小预备注射体积可以特别地等于或大于排出通道的体积,考虑由一次性组件形成的排出通道的一部分的体积。如果一次性组件包括多于一个部件,例如分配接口和针组件,控制单元可以构造成实施不同的预备注射步骤,例如用于仅对一次性组件各部件中的一个(例如针组件)实施预备注射的步骤,以及用于预备注射一次性组件中所有部件的步骤。在这些情况中,控制单元可以特别地构造,使得用于一次性组件所有部件的预备注射在排出通道预备注射步骤实施,以保持或恢复排出通道的生物学完整性。

[0051] 最小预备注射体积还可以等于或大于最小排出体积。

[0052] 控制单元可以构造成实施不同类型的预备注射的步骤,例如,用于预备注射针或针组件的针预备注射步骤。

[0053] 根据一个进一步的实施方案,装置包括储物筒固位器构造成保持含流体的储物筒。装置还可以包括多于一个(例如两个)储物筒固位器用于保持各个含流体的储物筒。在多于一个储物筒固位器的情况下,排出通道预备注射步骤可以包括来自这些储物筒的每一个的排出通道排出流体体积。这允许保持或恢复整个排出通道的微生物完整性。

[0054] 根据一个进一步的实施方案,装置包括一次性组件可移除地附接其上的连接件,该一次性组件在附接至连接件时形成排出通道的至少一部分。形成排出通道的一部分理解为包括一次性组件形成完全排出通道。排出通道的无菌性和微生物完整性可以通过使用一次性组件改进,该一次性组件在一段时间后可以新的一次性组件替换。然而,仍然存在排出通道污染的风险,例如,如果一次性组件比期望时间使用得长,或者两次使用装置之间的时间长于预备注射阈值时间长度。因此,在此描述的实施方案增加了这种使用一次性组件的装置的用户安全性。最小预备注射体积可以特别地选择,使得该体积等于或大于排出通道的体积,其中考虑了由一次性组件形成排出通道部件的体积。

[0055] 根据该装置的进一步的实施方案,一次性组件为分配接口。该分配接口可以例如包括针,该针刺穿位于装置的储物筒固位器中的含流体的储物筒的膜,由此提供了从含流体的储物筒至分配接口的出口的排出通道。分配接口可以包括针组件附接至其上的连接件,特别用于将药物给药至患者。

[0056] 根据一个进一步的实施方案,装置包括用于通过用于操作装置的操作元件,并且控制单元构造成一旦用户操作该操作元件,即实施预备注射测试步骤。以此方式,确保了每次用户操作装置的某一操作元件时都实施预备注射测试步骤。操作元件可以为物理按钮或者触摸屏上的虚拟按钮或者通过用户动作致动的传感器。

[0057] 根据该装置的进一步的实施方案,操作元件为用于(例如从待机状态)致动装置的操作元件。以此方式,预备注射测试步骤在每次致动装置时实施,例如在用于按压装置的任何或特定按钮时。这确保了在用户进一步操作装置之间实施预备注射测试步骤。备选地或者额外地,操作元件可以为用于准备或启动流体剂量排出步骤的操作元件,例如注射按钮。这确保了在每个流体剂量排出步骤之间实施预备注射测试步骤,从而在刚好流体剂量排出之前确保排出通道的微生物完整性。特别地,如果用户导航剂量拨选菜单以选择待给药的剂量,则可以实施预备注射测试步骤。

[0058] 根据一个进一步的实施方案,装置包括壳体,该壳体具有附接有盖和传感器的连

接部件,构造成确定盖是否附接至所述连接部件,并且其中所述控制单元构造成在盖脱离时实施预备注射测试步骤。盖的脱离通常为用户打算使用用于流体剂量排出的装置的可靠指示。因此,在盖脱离时实施预备注射测试步骤确保了,每当用户可能使用装置时,实施预备注射测试步骤。

[0059] 在之前描述的实施方案中,预备注射测试步骤没有必要非得紧接着致动操作元件或盖脱离连接之后来实施。而是,预备注射测试步骤还可以为在这些事件中执行的步骤的某一顺序的一部分。例如,在盖脱离后,在实施预备注射测试步骤之前,控制单元可以首先实施装置的自测试。

[0060] 根据装置的一个进一步的实施方案,预定的预备注射阈值时间长度在24小时至10天的范围,优选36小时至5天的范围。已经发现当在药物的情况中在流体中使用防腐剂、特别是间苯甲酚时,如果不替换排除通道中的流体的话,排出通道中的微生物完整性常常会在1天至10天、特别是在5天至10天之间被损害。因此,通过设定预定的预备注射阈值时间长度,就确保了在预备注射时间长度大于特别导致排出通道污染的时间长度时就实施排出通道预备注射步骤。

[0061] 根据进一步的实施方案,装置为医药装置、特别是药物注射装置。无菌性和微生物完整性对于医药装置和医药注射装置时特别重要的,因为受污染的药物会导致严重的患者健康风险。因此,上文讨论的该装置的优点特别适用于医药装置。

[0062] 根据进一步的实施方案,装置为手持的。手持的装置常常通过非专业人员例如患者自己来使用,而非专业人员例如患者常常不具有外部监控或保持装置的生物完整性和无菌性的可能性。上述装置包括集成系统,以防止受污染的流体(特别是受污染的药物)从装置中排出,并由此提供改进的用户安全性。

附图说明

[0063] 通过阅读下面的详细描述,并适当地结合附图,本发明各个方面的这些以及其他优点对于本领域技术人员来说会变得很清楚。在附图中:

[0064] 图1示出的是输送装置的在端帽移除状态下的透视图;

[0065] 图2示出的是输送装置远端的透视图,显示出了储物筒;

[0066] 图3示出的是图1或2中所示输送装置的透视图,其中,一个储物筒固位器处于打开位置;

[0067] 图4示出的是可移除地安装在图1所示输送装置远端上的分配接口和剂量分配器;

[0068] 图5示出的是安装在图1所示输送装置远端上的图4所示的分配接口和剂量分配器;

[0069] 图6示出的是可以安装在输送装置远端上的针组件的一种布局;

[0070] 图7示出的是图4所示分配接口的透视图;

[0071] 图8示出的是图4所示分配接口的另一个透视图;

[0072] 图9示出的是图4所示分配接口的剖视图;

[0073] 图10示出的是图4所示分配接口的分解视图;

[0074] 图11示出的是安装在诸如图1所示装置的药物输送装置上的分配接口和针组件的剖视图;

[0075] 图12描绘了图1所示输送装置的控制单元的代表性示意图；和

[0076] 图13示出了示例性预备注射测试步骤的流程图。

具体实施方式

[0077] 图1所示的药物输送装置形式的排出装置包括从近端16延伸到远端15的主体14。在远端15处,设置了可移除的端帽或盖18。这个端帽18和主体14的远端15共同工作,提供了一种卡扣配合或形状匹配连接,使得一旦盖18滑到主体14的远端15上面,该帽和主体外表面20之间的这种摩擦配合防止盖从主体意外掉落。

[0078] 主体14容纳微处理器控制单元、机电驱动机构和至少两个药剂储存器。当端帽或盖18从装置10(图1所示)移除时,分配接口200被安装到主体14的远端15,并且剂量分配器(例如针组件)被附接到该接口。药物输送装置10可以用来经过单个的针组件(诸如双头针组件)给送计算好剂量的第二药剂(辅助药物化合物)和可变剂量的第一药剂(主要药物化合物)。

[0079] 驱动机构可分别在各储物筒的塞子上施加压力,以便排出各剂量的第一、第二药剂。例如,活塞杆可以将储物筒的塞子向前推与药剂的单剂量对应的预定距离。当该储物筒空了时,活塞杆完全缩回到主体14的内部,这样,可以移除该空储物筒,并可以插进一个新储物筒。

[0080] 控制面板区60设置在主体14的近端附近。优选地,这个控制面板区60包括带有多个人机接口元件的数字显示器80,这些人机接口元件可以由用户操作以设定并注射组合剂量。在这个布局中,控制面板区包括第一剂量设定按钮62、第二剂量设定按钮64和标有符号“OK”的第三按钮66。另外,沿着主体的最近侧的端部,还设有注射按钮74(在图1的透视图中看不见)。药物输送装置的用户接口可以包括另外的按钮,诸如“menu”(菜单)按钮、“back”(后退)按钮,或者接通显示器照明的“light”(发光)按钮。

[0081] 储物筒保持器40能够可移除地附接到主体14,并可容纳至少两个储物筒固位器50、52。每个固位器都被构造为容纳一个药剂储存器(诸如玻璃储物筒)。优选地,每个储物筒都容纳不同的药剂。

[0082] 另外,在储物筒保持器40的远端,图1所示的药物输送装置包括分配接口200。如将要结合图4描述的,在一个实施方式中,这个分配接口200包括可移除地附接到储物筒壳体40的远端42的主外部主体212。从图1可见,分配接口200的远端214优选地包括针座216。该针座216可被构造成允许诸如传统的笔式注射针组件的剂量分配器可移除地安装到药物输送装置10。

[0083] 一旦装置被接通,图1中显示的数字显示器80发光并给用户提供某些装置信息,优选是与储物筒保持器40内所容纳的药剂有关的信息。例如,用户被提供与主要药剂(药物A)和辅助药剂(药物B)都有关的某些信息。

[0084] 如图3所示,第一、第二储物筒固位器50、52可以是铰接的储物筒固位器。这些铰接的储物筒固位器允许用户取用储物筒。图3示出的是图1所示储物筒保持器40的透视图,其中,铰接的第一储物筒固位器50处于打开位置。图3示出了用户可以如何通过打开第一固位器50来接近第一储物筒90,并由此可以取用第一储物筒90。

[0085] 如上面讨论图1时提及的,分配接口200可联结到储物筒保持器40的远端。图4示出

的是分配接口200没有连接到储物筒保持器40的远端的平面视图。还示出了可以与该接口200一起使用的剂量分配器或针组件,剂量分配器或针组件400设置在保护性外部帽420中。

[0086] 在图5中,图4中所示的分配接口200被显示出联结到储物筒保持器40。分配接口200和储物筒保持器40之间的轴向附接装置48可以是本领域技术人员已知的任何轴向附接装置,包括卡锁、卡扣、卡环、键槽,以及这些连接装置的组合。分配接口和储物筒保持器之间的连接或附接也可以包含其他的结构特征(没有显示),诸如连接件、止挡、花键、肋、沟槽、凸块(pip)、夹子以及类似的设计结构特征,这些其他的结构特征确保特定的针座只能附接到匹配的药物输送装置。这些其他的结构特征会防止不合适的辅助储物筒插入不匹配的注射装置中。

[0087] 图5还示出了可以螺纹联结到接口200的针座上的联结到分配接口200的远端的针组件400和保护盖420。图6示出的是安装到图5所示的分配接口200上的双头针组件400的剖视图。

[0088] 图6所示的针组件400包括双头针406和针座401。双头针或针管406牢固地安装在针座401中。该针座401包括圆盘形元件,该圆盘形元件沿其周边具有环绕悬垂的套筒403。沿着该针座构件401的内壁设有螺纹404。该螺纹404允许针座401螺纹联结到分配接口200上面,分配接口200在一个优选实施方式中沿其远侧针座设有对应的外螺纹。在针座元件401的中央部分,设有突起402。该突起402沿着与套筒构件相反的方向从针座突出。双头针406穿过突起402和针座401居中安装。该双头针406被安装成使其第一端部或远侧穿刺端部405形成用于刺穿注射部位(例如用户皮肤)的注射部。

[0089] 类似地,针组件400的第二端部或近侧穿刺端部408从圆盘的相对侧凸出,使其由套筒403同心地包围。在一个针组件布局中,第二端部或近侧穿刺端部408可以比套筒403短,使该套筒在一定程度上保护后套筒的尖端。图4和5中所示的针盖帽420提供了围绕针座401的外表面的形状配合。

[0090] 现在参见图4到图11,将讨论该接口200的一个优选布局。在这一个优选布局中,该接口200包括:

- [0091] a. 外部主体210,
- [0092] b. 第一内部主体220,
- [0093] c. 第二内部主体230,
- [0094] d. 第一穿刺针240,
- [0095] e. 第二穿刺针250,
- [0096] f. 阀密封件260,以及
- [0097] g. 隔片270。

[0098] 外部主体210包括主体近端212和主体远端214。在外部主体210的近端212处,连接构件被构造为允许分配接口200附接到储物筒保持器40的远端。优选地,该连接构件被构造为允许分配接口200可移除地连接储物筒保持器40。在一个优选接口布局中,接口200的近端构造成具有至少一个凹部的向上延伸的壁218。例如,从图8可以看到,该向上延伸的壁218至少包括第一凹部217和第二凹部219。

[0099] 优选地,第一、第二凹部217、219定位在该外部主体壁的内部,从而与设置在药物输送装置10的储物筒壳体40的远端附近的向外凸出构件配合。例如,该储物筒壳体的向外

凸出构件48可以在图4和5中看到。类似的第二凸出构件设置在储物筒壳体的相对侧。于是，当接口200沿轴向在储物筒壳体40的远端上滑动时，这些向外凸出构件将与第一、第二凹部217、219配合以形成过盈配合、形状配合或卡锁。作为替换方式，并且如本领域技术人员将会认识到的，允许分配接口和储物筒壳体40轴向联结的任何其他类似连接机构也是可以使用的。

[0100] 外部主体210和储物筒保持器40的远端作用，以形成可被沿轴向滑动到储物筒壳体远端上的轴向接合的卡锁或卡扣布局。在一个替换布局中，分配接口200可以设有编码结构特征，从而防止分配接口意外地交叉使用。亦即针座的内部主体可以在几何形状上进行构造，从而防止一个或更多分配接口的意外交叉使用。

[0101] 安装座设置在分配接口200的外部主体210的远端。这样的安装座可被构造为可释放地连接到针组件。仅仅作为一个例子，该连接装置216可包括外螺纹，该外螺纹接合沿着针组件(诸如图6所示的针组件400)的针座的内壁表面设置的内螺纹。也可以设置可替换的可释放连接器，诸如卡锁、经螺纹释放的卡锁、卡口锁、形状配合或者其他类似的连接布局。

[0102] 分配接口200还包括第一内部主体220。该内部主体的某些细节示出在图8~图11中。优选地，该第一内部主体220联结到外部主体210的延伸壁218的内表面215。更优选地，该第一内部主体220通过肋和沟槽式形状配合布局联结到外部主体210的内表面。例如，从图9可见，外部主体210的延伸壁218设有第一肋213a和第二肋213b。该第一肋213a也示出在图10中。这些肋213a、213b沿着外部主体210的壁218的内表面215定位，并与第一内部主体220的配合沟槽224a和224b形成了形状配合或卡锁接合。在一个优选布局中，这些配合沟槽224a和224b沿着第一内部主体220的外表面222设置。

[0103] 另外，如图8~图10中可见的，第一内部主体220近端附近的近侧表面226可以构造成至少具有第一近侧定位穿刺针240，该第一近侧定位穿刺针240包括近侧穿刺端部分244。类似地，第一内部主体220构造成具有第二近侧定位穿刺针250，该第二近侧定位穿刺针250包括近侧穿刺端部分254。第一和第二针240、250刚性安装到第一内部主体220的近侧表面226上。

[0104] 优选地，该分配接口200还包括阀组合体。这种阀组合体可以构设为防止分别容纳在第一、第二储存器中的第一、第二药剂交叉污染。一个优选的阀组合体也可以被构造为防止第一、第二药剂的回流和交叉污染。

[0105] 在一个优选系统中，分配接口200包括呈阀密封件260的形式的阀组合体。这种阀组合体可以设置在由第二内部主体230限定的腔231的内部，从而形成了保存室280。优选地，腔231沿着第二内部主体230的上表面布设。该阀密封件包括上表面，该上表面同时限定了第一流体沟槽264和第二流体沟槽266。例如，图9示出了阀密封件260的位置，其坐放于第一内部主体220和第二内部主体230之间。在注射步骤过程中，该密封阀260有助于防止第一路径中的主要药剂迁移到第二路径中的辅助药剂中，同时也防止第二路径中的辅助药剂迁移到第一路径中的主要药剂中。优选地，该密封阀260包括第一止回阀262和第二止回阀268。于是，第一止回阀262防止沿着第一流体路径(例如密封阀260中的沟槽)264输送的流体返回到该路径264中。类似地，第二止回阀268防止沿着第二流体路径266输送的流体返回到该路径266中。

[0106] 第一、第二沟槽264、266一起分别汇向止回阀262、268，之后提供输出流路或保存

室280。该保存室280由一内部室限定，该内部室由第二内部主体的远端、第一和第二两个止回阀262和268、连同可刺穿的隔片270限定。如图所示，该可刺穿隔片270位于第二内部主体230的远端部分和由外部主体210的针座限定的内表面之间。

[0107] 保存室280终止于接口200的出口端口。该出口端口290优选地居中布置在接口200的针座中，帮助将可刺穿密封件270维持在静态位置。于是，当双头针组件(诸如图6所示双头针)附接到接口针座时，输出流路允许两种药剂与附接的针组件流体连通。

[0108] 针座接口200还包括第二内部主体230。从图9可见，该第二内部主体230具有限定出凹部的上表面，阀密封件260位于该凹部内。所以，当接口200如图9显示的那样组装时，第二内部主体230将定位在外部主体210的远端和第一内部主体220之间。第二内部主体230和外部主体一起将隔片270保持就位。内部主体230还可以形成可被构成为与阀密封件的第一沟槽264和第二沟槽266都流体连通的腔或保存室。

[0109] 通过沿轴向使外部主体210在药物输送装置的远端上滑动，分配接口200被附接到该多次使用装置。以这种方式，可以分别在第一针240和第二针250与第一储物筒的主要药剂和第二储物筒的辅助药剂之间形成流体连通。

[0110] 图11示出的是已经安装到图1所示的药物输送装置10的储物筒保持器40远端42的分配接口200。双头针400也安装到该接口的远端。储物筒保持器40被示出为具有容纳第一药剂的第一储物筒和容纳第二药剂的第二储物筒。

[0111] 当接口200首先安装在储物筒保持器40的远端之上时，第一穿刺针240的近侧穿刺端部244刺穿第一储物筒90的隔片，并由此与第一储物筒90的主要药剂92流体连通。第一穿刺针240的远端也将与由阀密封件260限定的第一流路沟槽264流体连通。

[0112] 类似地，第二穿刺针250的近侧穿刺端部254刺穿第二储物筒100的隔片，并由此与第二储物筒100的辅助药剂102流体连通。该第二穿刺针250的远端也将与由阀密封件260限定的第二流路沟槽266流体连通。

[0113] 图11示出联结到药物输送装置10的主体14的远端15的这种分配接口200的一个优选布局。优选地，这种分配接口200可移除地联结到药物输送装置10的储物筒保持器40。

[0114] 如图11所示，分配接口200联结到储物筒壳体40的远端。该储物筒保持器40被示出为容纳装有主要药剂92的第一储物筒90和装有辅助药剂102的第二储物筒100。一旦联结到储物筒壳体40，分配接口200就本质上提供了一种机构，用于提供从第一、第二储物筒90、100到公共保存室280的流体连通。该保存室280被示出为与计量分配器流体连通。这里，如图所示，该计量分配器包括该双头针组件400。如图所示，双头针组件400的近端与室280流体连通。

[0115] 在一个优选布局中，分配接口被构造为使其沿着仅仅一个方位附接到主体，亦即分配接口仅仅以单路方式装配。如图1所示，一旦分配接口200附接到储物筒保持器40，主针240可仅仅用于与第一储物筒90的主要药剂92流体连通，并且接口200会被阻止再次附接到保持器40而使主针240这时会与第二储物筒100的辅助药剂102流体连通。这种单路连接机构可有助于减少两种药剂92、102之间的潜在交叉污染。

[0116] 分配接口200和针组件400均形成排出通道用于从两个储物筒90,100中的至少一个从远侧穿孔端405排出药物。如图11所示，排出通道具体地由第一和第二穿孔针240,250的内腔、第一和第二沟槽264,266的内腔、保持腔280的内腔和双端针406的内腔形成。

[0117] 在储物筒90,100中的药物92,102通常含有防腐剂,如间苯甲酚,例如浓度为2.7mg/ml。如果药物剂量从储物筒90,100中至少一个通过排出通道排出,则排出通道中的间苯甲酚的浓度也为2.7mg/ml。然而,随着时间进展,观察到排出通道中的间苯甲酚含量减少,从而排出通道的微生物完整性存在风险,特别是如果间苯甲酚含量下降至低于约1.8mg/ml。然后,间苯甲酚含量会过低而不能确保细菌或酵母/真菌的充分下降。

[0118] 间苯甲酚含量水平可以通过将液体体积从储物筒90,100通过排出通道排出恢复至安全水平,由此替换排出通道内的流体中的至少一部分。如果装置每天都使用,例如,例如由用户每天至少一次注射胰岛素,则通过规律使用确保排出通道内的充分流体替换。然而,如果装置很长时间没有使用,可能是由于用户使用两个不同的装置或者忘记使用该装置,那么在注射装置下次使用之前该装置中的间苯甲酚水平会下降至临界水平。

[0119] 通过实施预备注射测试步骤,例如一旦通过按压装置的任何按钮致动装置或者一旦用户通过按压注射按钮74启动流体剂量排出步骤,可以确保排出通道内的微生物完整性,并可以由此改进用户安全性。下面参考图12和12描述借助控制单元相应控制输送装置的一个实施例。

[0120] 图12示出了图1所示输送装置的控制单元的代表性示意图。输送装置的主体14特别地含有以下构件:

[0121] a.控制单元510;

[0122] b.用于流体排出的致动器520;和

[0123] c.存储器530。

[0124] 控制单元510为微处理器控制单元,并构造成控制输送装置的功能。特别地,控制单元510构造成控制用于流体注射520的致动器,其例如可以为用来致动装置的传动系统的传动系统致动器,从而将药物从储物筒90,100中的一个通过排出通道排出。如果例如用户按压注射按钮74,控制单元510可以执行流体剂量排出步骤,在流体剂量排出步骤期间控制单元510控制致动器520以致动装置的传动系统,从而将限定的药物剂量从储物筒90,100的至少一个通过排出通道排出,并且例如给药至患者。

[0125] 控制单元510进一步构造成确定预备注射时间长度,其为从通过排出通道最后排出的流体体积开始的时间长度,在当前实施例中的流体体积等于或大于装置的排出通道的体积。为此目的,控制单元510构造成当实施流体剂量排出步骤或排出通道预备注射步骤时储存时间,使得预备注射时间长度可通过从当前时间减去该时间确定。

[0126] 控制单元510进一步构造成如果用于按压注射按钮74就实施预备注射测试步骤,下面将会参考图13解释预备注射测试步骤。

[0127] 图13显示了示例性预备注射测试步骤的流程图。一旦用户操作装置的操作元件(步骤610),在该实施例中为注射按钮74,控制单元510启动预备注射测试步骤(步骤612)。在步骤614中,控制单元510通过从当前 $T_{当前}$ 减去最后执行流体剂量排出步骤或排出通道预备注射步骤的时间 $T_{最后排出}$ 确定预备注射时间长度 $T_{预备注射}$,该减去对应于以下公式:

[0128] $T_{预备注射} = T_{当前} - T_{最后排出}$ (1)

[0129] 然后在步骤616中将预备注射时间长度数值与预定的预备注射阈值时间长度 $T_{阈值}$ 比较。预备注射时间长度 $T_{阈值}$ 可以例如存储在存储器530的变量中,其中存储器530可以例如为RAM、ROM、硬盘、闪存存储器等。例如,预备注射时间长度 $T_{阈值}$ 可以具有48小时的阈值。

[0130] 如果预备注射时间长度 $T_{\text{预备注射}}$ 小于预备注射时间长度 $T_{\text{阈值}}$,则排出通道被污染的风险就很小或没有风险,因为排出通道内的间苯甲酚含量应当在安全的水平。在这种情况下,控制单元510因此终止预备注射测试步骤(步骤618)并继续控制进一步的装置操作(步骤620),例如执行流体剂量排出步骤。

[0131] 然而,如果预备注射时间长度 $T_{\text{预备注射}}$ 超过预备注射时间长度 $T_{\text{阈值}}$,有可能间苯甲酚水平已经降低到临界水平,从而排出通道可能被细菌、酵母或真菌污染。在该情况中,控制单元510将装置设置进入如下的状态,只有在执行排出通道预备注射步骤之后才允许进一步的流体剂量排出步骤。在该实施例中,这一点通过控制单元510立即启动排出通道预备注射步骤(步骤622)来实现,从而该步骤不得不在继续进一步的装置操作之前执行。

[0132] 在排出通道预备注射步骤期间,控制单元510迫使通过排出通道排出流体体积,其中流体体积等于或大于预定的最小预备注射体积(步骤624)。最小预备注射体积的数值可以例如存储在存储器530的变量中。在此实施例中,将最小预备注射体积设置为排出通道的全部体积。为了迫使流体体积的排出,控制单元510会例如导致在数字显示器80上显示信息如“要求预备注射!请按注射按钮启动预备注射!”,从而要求启动预备注射。如果用户然后按压注射按钮74,控制单元510控制了用于流体排出520的致动器,使得预定的体积从每一个储物筒90,100通过排出通道排出。

[0133] 由于在预备注射期间在排出通道中的间苯甲酚得以恢复,控制单元510重设了预备注射时间长度 $T_{\text{预备注射}}$ (步骤626),例如通过将 $T_{\text{最后排出}}$ 设置成 $T_{\text{当前}}$,然后终止排出通道预备注射和预备注射测试步骤(步骤628,618),并且最终继续进一步的装置操作(步骤620)。

[0134] 在本发明的过程中,实施一些实验以确定含间苯甲酚的药物的生物完整性如何可以被保存。这些实验描述在下文中:

[0135] 第一实验:

[0136] 在第一实验中,确定了确保微生物完整性必要的最小间苯甲酚浓度。

[0137] 间苯甲酚浓度在2.7mg/ml至1.5mg/ml之间的测试溶液接种不同的细菌和真菌/酵母的接种物并存储28天。在测试期间,重复地分析测试溶液中的细菌和真菌/酵母种群。作为示例,表2中呈现了1.8mg/ml测试溶液的结果。

[0138]

	细菌			真菌/酵母	
	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>)	绿脓假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	黑曲霉素 (<i>Aspergillus niger</i>)	白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)
接种物	370000	330000	460000	360000	340000
起始 (T0)	170000	190000	23000	250000	400000
6 h	2200	55	<10		
24 h	<10	<10	<10		
7 d	<10	<10	<10	15	100
14 d	<10	<10	<10	<10	30
28 d	<10	<10	<10	<10	<10

[0139] 表2:1.8mg/ml间苯甲酚随时间变化的细菌/真菌/酵母含量

[0140] 表2中呈现的关于1.8mg/ml间苯甲酚测试溶液的分析同样对含有不同含量间苯甲酚的测试溶液实施。然后,结果与Ph.Eur.和USP标准比较,以确定间苯甲酚含量是否足以满足这些标准。结果总结在表3中:

[0141]

间苯甲酚 含量	1.5 mg/ml	1.8 mg/ml	2.1 mg/ml	2.4 mg/ml	2.7 mg/ml
Ph.Eur.	标准 B OK *	标准 A OK**	标准 A OK	标准 A OK	标准 A OK
USP	OK	OK	OK	OK	OK

[0142] 表3:不同溶液满足的Ph.Eur./USP标准的比较

[0143] *金黄色葡萄球菌数值在6和24小时后没有实现标准A

[0144] **金黄色葡萄球菌数值在6小时后接近标准B的底线。

[0145] 表3显示了所有下降至1.5mg/ml的间苯甲酚含量都实现了USP标准。所有下降至2.1mg/ml会甚至下降至1.8mg/ml的间苯甲酚含量都至少实现了Ph.Eur.标准A。

[0146] 因此,从该试验总结到,2.1mg/ml或甚至1.8mg/ml的间苯甲酚含量仍然足以同时实现Ph.Eur.标准A和USP标准。

[0147] 第二实验:

[0148] 在第二实验中,分析施用中的药物稳定性,即排出通道中药物体积的间苯甲酚含量随时间的变化。

[0149] 对于第二实验,提供了第一测试水溶液包含:

[0150] 2.7mg/ml间苯甲酚,

[0151] 400µg/ml利西拉来(lixisenatide)(AVE0010),和

[0152] 100U/ml胰岛素精氨酸(HOE901)。

[0153] 以及第二测试水溶液包含：

[0154] 2.7mg/ml间苯甲酚，和

[0155] 100U/ml胰岛素精氨酸(HOE901)

[0156] 特别地，对于第一和第二测试溶液均提供含相应溶液的多个储物筒如图2中所示的储物筒90。

[0157] 此外，提供多个分配接口如图9中示出的分配接口200同时用于第一和第二测试溶液。各分配接口连接至针组件如图6中示出的针组件400。各分配接口的最终体积为20 μ l。

[0158] 第一和第二测试溶液均冲洗通过相应的分配接口，从而每次20 μ l体积的相应溶液保留在相应的分配接口中。由于第一和第二测试溶液分配接口和作为参考的多个填充的储物筒然后存储在保温箱中14天的最大时间周期。

[0159] 在试验开始时(T0)和5天(T5)、10天(T10)和14天(T14)后，从第一和第二测试溶液的保温箱中一次取出一个分配接口和一个储物筒，并且分析在相应分配接口和储物筒中的测试溶液的间苯甲酚含量。

[0160] 表4总结了在分配接口(分配接口)和储物筒(参考)内的测试溶液的间苯甲酚分析的结果。

[0161]

	第一测试溶液		第二测试溶液	
	分配接口	参考	分配接口	参考
T0	2.7 mg/ml	2.7 mg/ml	2.7 mg/ml	2.7 mg/ml
T5	2.1 mg/ml	2.7 mg/ml	2.1 mg/ml	2.7 mg/ml
T10	2.05 mg/ml	2.7 mg/ml	1.8 mg/ml	2.7 mg/ml
T14	2.0 mg/ml	2.7 mg/ml	1.5 mg/ml	2.7 mg/ml

[0162] 表4：第一和第二测试溶液随时间变化的间苯甲酚含量

[0163] 来自储物筒内的参考溶液(即来自没有与分配接口材料接触的溶液)的结果表明间苯甲酚水平恒定为2.7mg/ml。自然的间苯甲酚由于老化、紫外光等的衰退再次表明对于14天的最大测试时间周期是可忽略的。

[0164] 与此相反，来自分配接口内的测试溶液的结果表明间苯甲酚水平对于第一和第二测试溶液均有下降。因此，这种间苯甲酚水平的降低可能归因于溶液与分配接口材料的接触。

[0165] 在保温箱内5至10天的时间后，分配接口内的测试溶液的间苯甲酚含量下降至2.1mg/ml的含量，这根据第一实验认定为对于微生物完整性仍旧是安全水平。因此，装置的排出通道应当在5至10天之间的最大时间以新鲜液体冲洗从而再次提高间苯甲酚水平。因此，预备注射时间长度优选选自24小时至10天的范围，优选36小时至5天的范围。

[0166] 如本文中使用的，术语“药物(drug)”或“药剂(medicament)”意指含有至少一种药理学活性化合物的药物配制剂，

[0167] 其中在一个实施方案中，所述药理学活性化合物具有多至1500Da的分子量并且/或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸，或是上述药理学活

性化合物的混合物,

[0168] 其中在又一个实施方案中,所述药学活性化合物对于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症,诸如糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)、血栓栓塞病症(thromboembolism disorders)诸如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性(macular degeneration)、炎症、枯草热、动脉粥样硬化和/或类风湿关节炎是有用的,其中在又一个实施方案中,所述药学活性化合物包括至少一种用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症(诸如糖尿病性视网膜病)的肽,

[0169] 其中在又一个实施方案中,所述药学活性化合物包括至少一种用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症(诸如糖尿病性视网膜病)的肽,其中在又一个实施方案中,所述药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1)或其类似物或衍生物、或毒蜥外泌肽-3(exedin-3)或毒蜥外泌肽-4(exedin-4)或毒蜥外泌肽-3或毒蜥外泌肽-4的类似物或衍生物。

[0170] 胰岛素类似物例如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位的脯氨酸被替换为Asp、Lys、Leu、Val或Ala且其中B29位的赖氨酸可以替换为Pro;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素;和Des(B30)人胰岛素。

[0171] 胰岛素衍生物例如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- γ -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 -羧基十七酰)-des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω -羧基十七酰)人胰岛素。

[0172] 毒蜥外泌肽-4意指例如毒蜥外泌肽-4(1-39),其是具有下述序列的肽:HHis-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。

[0173] 毒蜥外泌肽-4衍生物例如选自下述化合物列表:

[0174] H-(Lys)4-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0175] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0176] H-(Lys)5-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0177] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0178] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0179] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0180] des Pro36[Met(0)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0181] des Pro36[Met(0)14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0182] des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0183] des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0184] des Pro36[Trp(02)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0185] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

- [0186] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39);或
- [0187] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0188] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0189] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0190] des Pro36[Met(0)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0191] des Pro36[Met(0)14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0192] des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0193] des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0194] des Pro36[Trp(02)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0195] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0196] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0197] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0198] 其中-Lys6-NH₂基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端;或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物
- [0199] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0200] H-(Lys)6-des Pro36,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0201] H-(Lys)6-des Pro36,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0202] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0203] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0204] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0205] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0206] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0207] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0208] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0209] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0210] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0211] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0212] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0213] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0214] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0215] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0216] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,desMet

(O)14Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0217] H-(Lys)6-desPro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0218] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0219] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0220] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0221] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,H-Lys6-des Pro36[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0222] H-Lys6-des Pro36[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0223] H-Lys6-des Pro36[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0224] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0225] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0226] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0227] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0228] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0229] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0230] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0231] 或前述任一种毒蜥外泌肽-4衍生物的药学可接受盐或溶剂合物。

[0232] 或前述任一种毒蜥外泌肽-4衍生物的药学可接受盐或溶剂合物。激素例如在Rote Liste,ed.2008,第50章中列出的垂体激素(hypophysis hormones)或下丘脑激素(hypothalamus hormones)或调节性活性肽(regulatory activepeptides)和它们的拮抗剂,诸如促性腺激素(促滤泡素(Follitropin)、促黄体激素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、绝经促性素(Menotropin))、Somatropine(生长激素(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)。

[0233] 多糖例如葡糖胺聚糖(glucosaminoglycane)、透明质酸(hyaluronic acid)、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或其衍生物,或前述多糖的硫酸化,例如多硫酸化的形式,和/或其药学可接受的盐。多硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的一个实例是依诺肝

素钠(enoxaparin sodium)。

[0234] 抗体是球状血浆蛋白质(~150kDa),也称为免疫球蛋白,其共有一种基础结构。因为它们具有添加至氨基酸残基的糖链,所以它们是糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白(Ig)单体(仅含有一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元的二聚体如IgA、具有四个Ig单元的四聚体如硬骨鱼(teleost fish)的IgM、或具有五个Ig单元的五聚体如哺乳动物的IgM。

[0235] Ig单体是“Y”形分子,其由四条多肽链组成;两条相同的重链和两条相同的轻链,它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每条重链长约440个氨基酸;每条轻链长约220个氨基酸。每条重链和轻链均含有链内二硫键,链内二硫键稳定它们的折叠。每条链都由称为Ig域的结构域构成。这些域含有约70-110个氨基酸,并根据它们的大小和功能分类被归入不同的范畴(例如,可变或V、恒定或C)。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠,其中两个β片层创建一种“三明治”形状,该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0236] 哺乳动物Ig重链有五种类型,表示为α、δ、ε、γ、和μ。存在的重链的类型决定抗体的同种型;这些链分别可以在IgA、IgD、IgE、IgG、和IgM抗体中找到。

[0237] 不同的重链的大小和组成是不同的;α和γ含有大约450个氨基酸,δ含有大约500个氨基酸,而μ和ε具有大约550个氨基酸。每条重链具有两个区,即恒定区(CH)和可变区(VH)。在一个物种中,恒定区在同一同种型的所有抗体中是基本上相同的,但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链γ、α和δ具有容纳三个串联Ig域的恒定区,和用于增加柔性的绞链区;重链μ和ε具有容纳四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞生成的抗体中是不同的,但其对于由单个B细胞或单个B细胞克隆生成的所有抗体而言是相同的。每条重链的可变区为大约110氨基酸长并容纳单个Ig域。

[0238] 在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,表示为λ和κ。轻链具有两个连续的域:一个恒定域(CL)和一个可变域(VL)。轻链长大约211到217个氨基酸。每个抗体含有两条轻链,它们总是相同的;在哺乳动物中每个抗体仅存在一种类型的轻链,或是κ或是λ。

[0239] 如上文详述的,虽然所有抗体的大体结构非常相似,但是给定抗体的独特性质是由可变(V)区决定的。更具体地说,可变环——其在轻链(VL)上和重链(VH)上各有三个——负责结合抗原,即抗原特异性。这些环被称为互补决定区(Complementarity Determining Regions,CDRs)。因为来自VH和VL域的CDR都对抗原结合位点有贡献,所以是重链和轻链的组合,而不是其中单独一个,决定最终的抗原特异性。

[0240] “抗体片段”含有如上定义的至少一个抗原结合片段,并呈现与衍生抗体片段的完整抗体基本上相同的功能和特异性。以木瓜蛋白酶(papain)限制性的蛋白水解消化将Ig原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段(Fab),每个片段含有一个完整L链和大约一半H链。第三个片段是可结晶片段(Fc),其大小相似但容纳的是两条重链的羧基末端的那一半,并具备链间二硫键。Fc含有糖、补体结合位点、和FcR结合位点。Fc含有糖、补体结合位点、和FcR结合位点。限制性的胃蛋白酶(pepsin)消化产生含有两条Fab和绞链区的单一F(ab')₂片段,其包括HH链间二硫键。F(ab')₂是双价抗原结合。F(ab')₂的二硫键可以裂解以获得Fab'。F(ab')₂的二硫键可以裂解以获得Fab'。此外,可将重链和轻链的可变区融合到一起以形成单链可变片段(scFv)。

[0241] 药学可接受盐例如酸加成盐和碱性盐。酸加成盐例如HCl或HBr盐。碱性盐例如具有选自碱或碱土的阳离子,例如Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺,或铵离子N⁺(R1)(R2)(R3)(R4)的盐,其中R1至R4彼此独立地为:氢、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C6-C10芳基、或任选取代的C6-C10杂芳基。药学可接受盐的更多实例在"Remington's Pharmaceutical Sciences"17.ed.Alfonso R.Gennaro(Ed.),Mark Publishing Company, Easton,Pa.,U.S.A.,1985中及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology中描述。

[0242] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

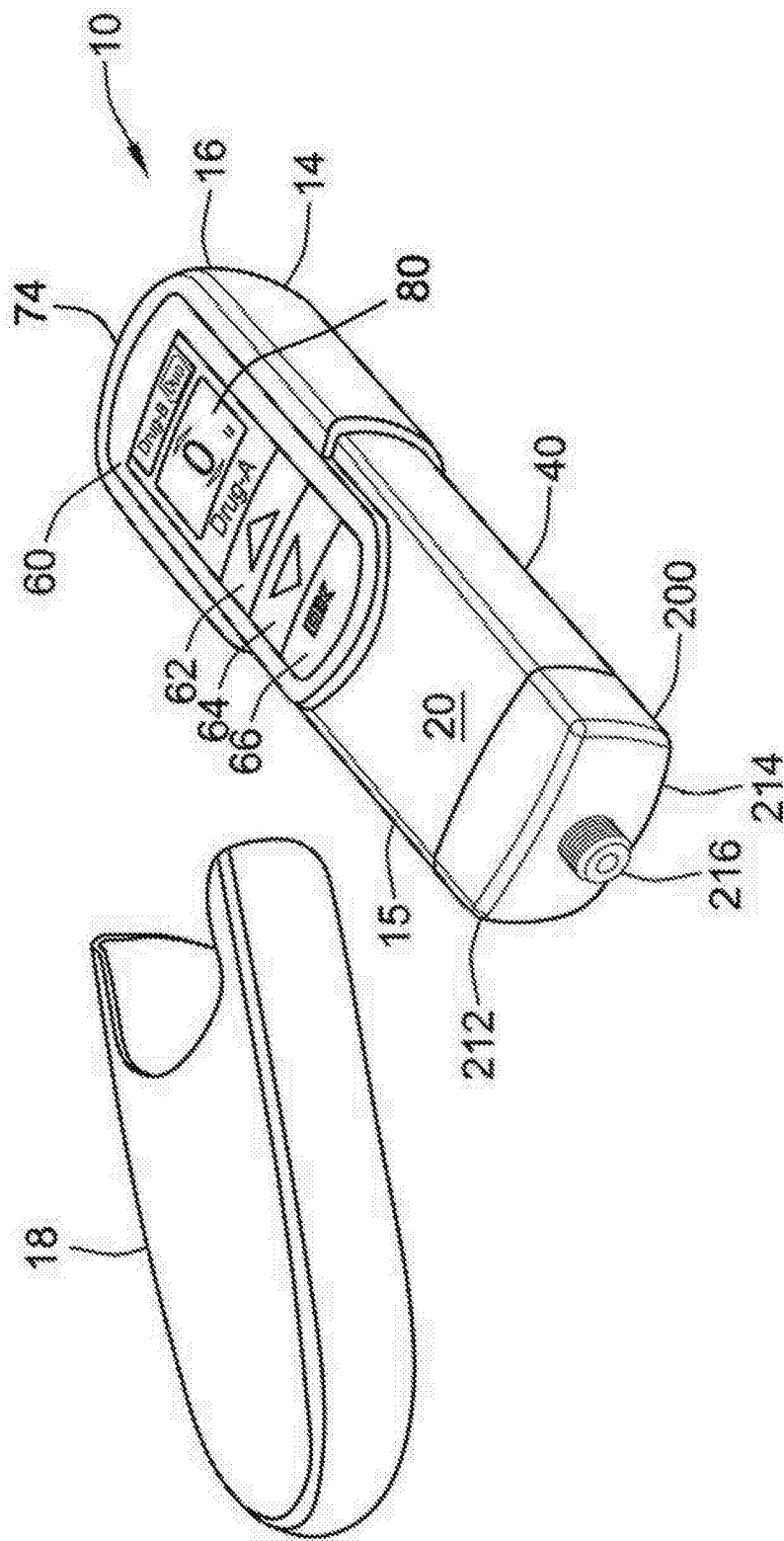


图1

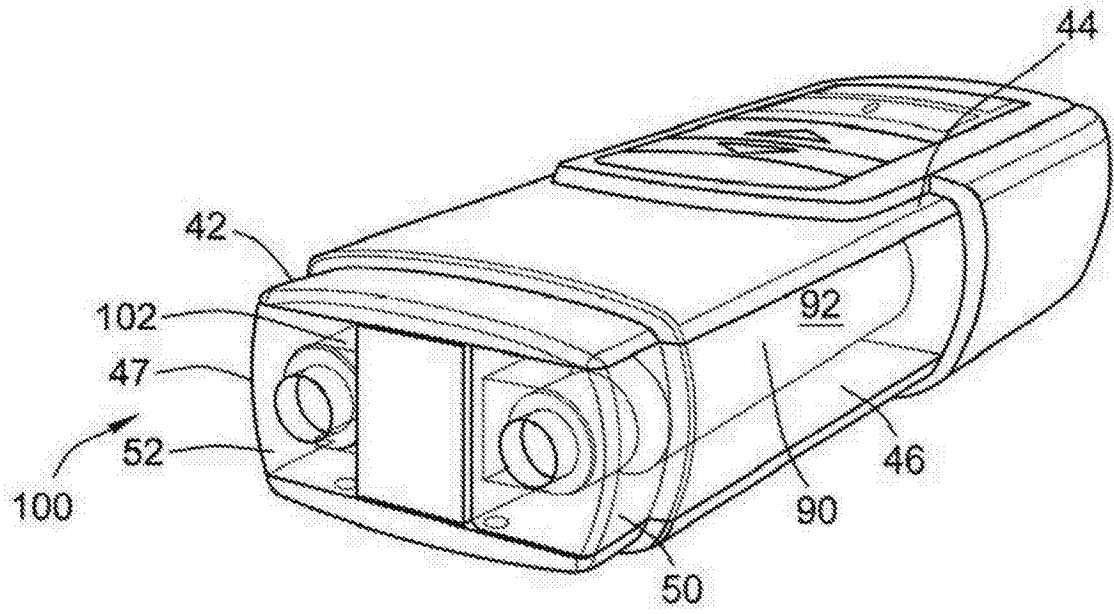


图2

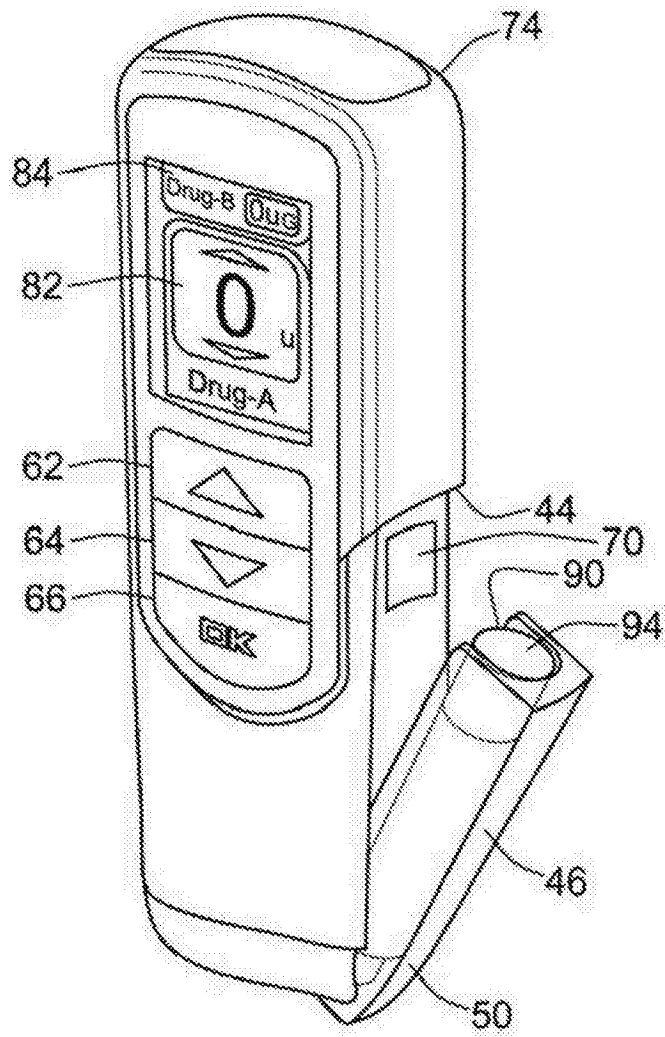


图3

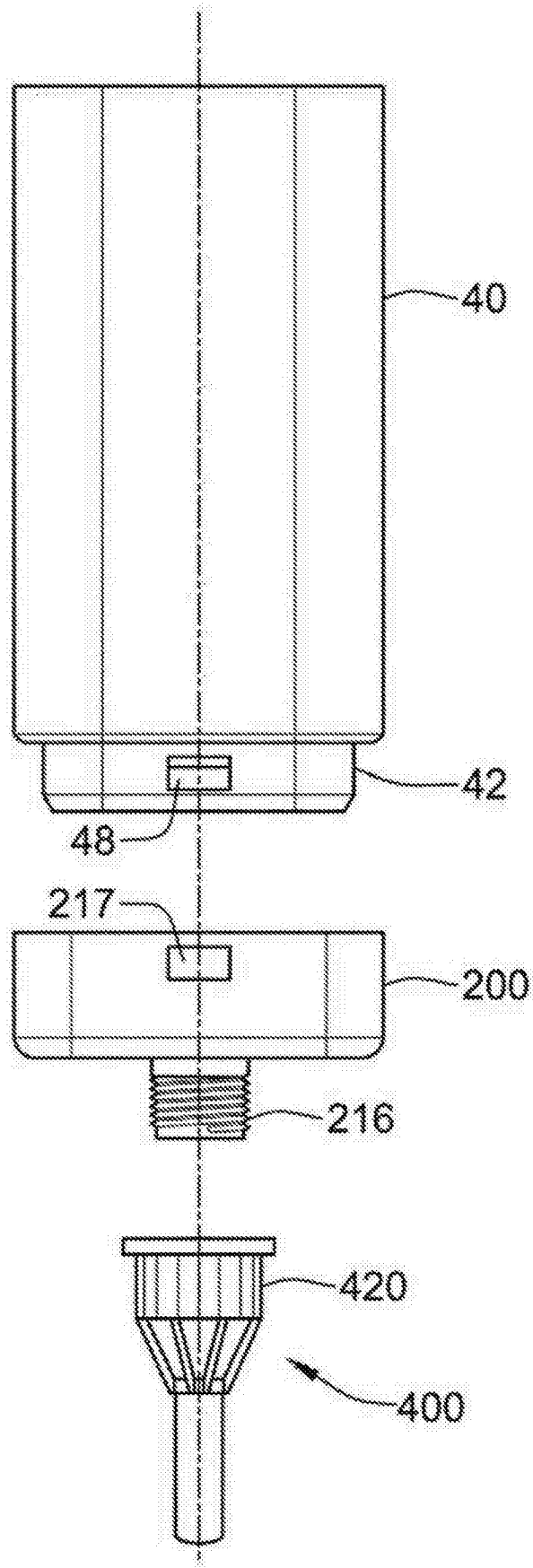


图4

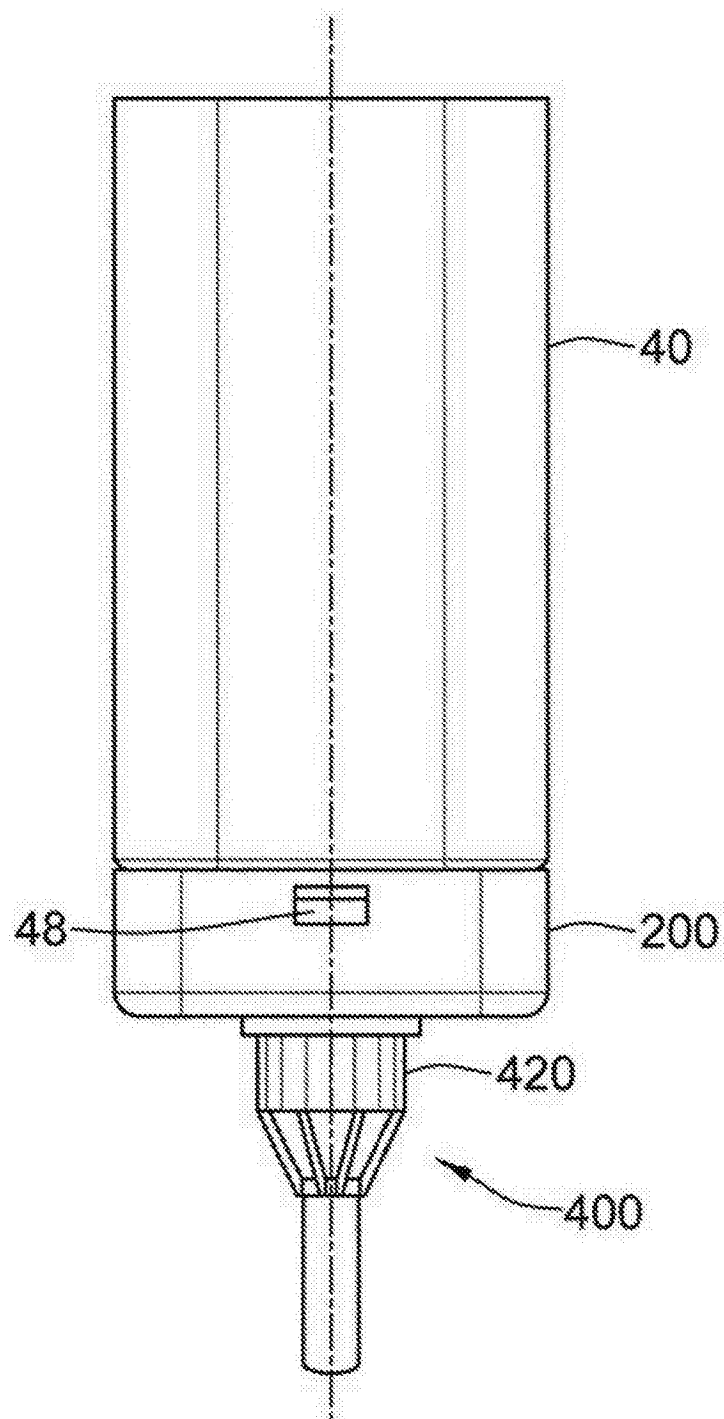


图5

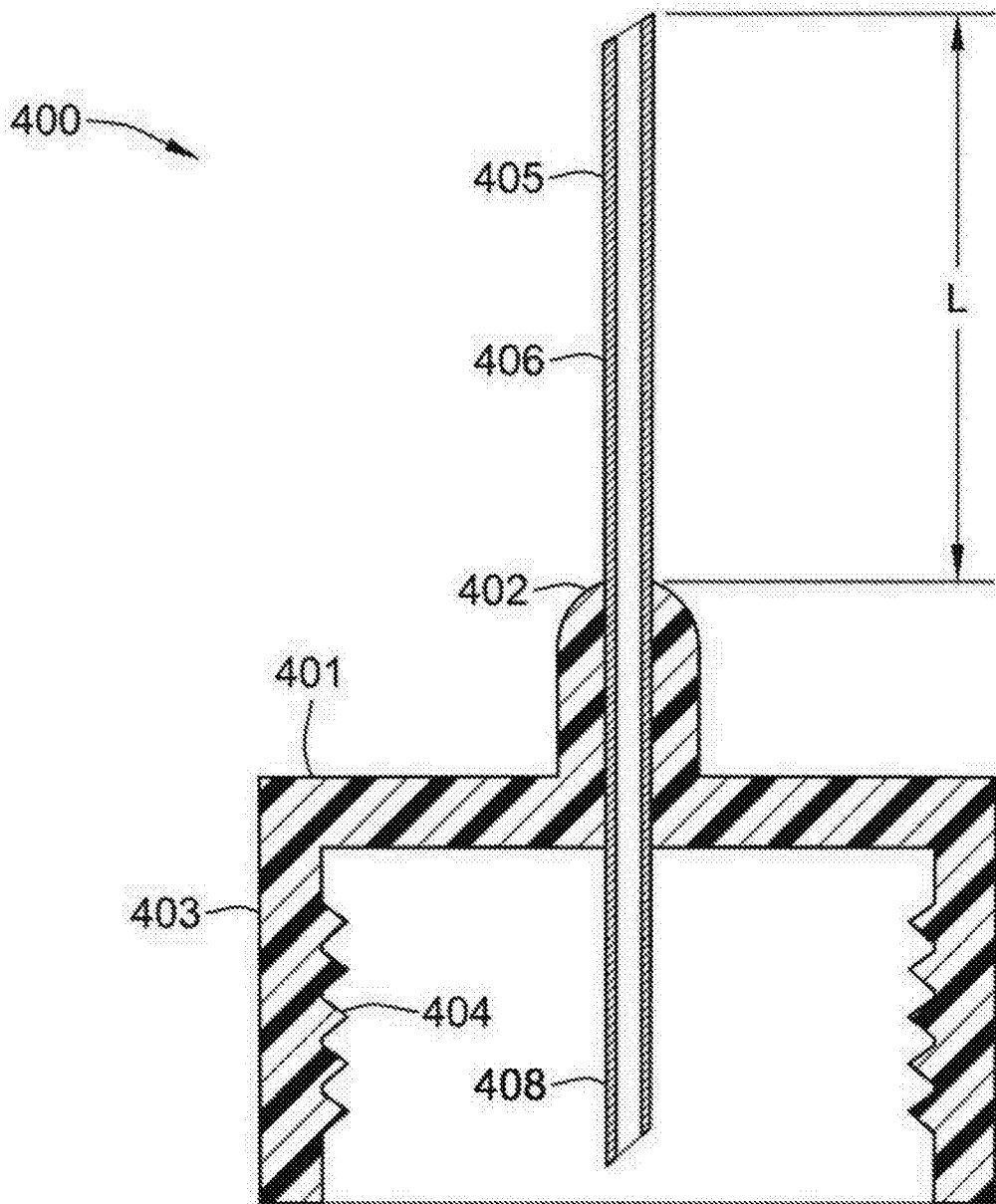


图6

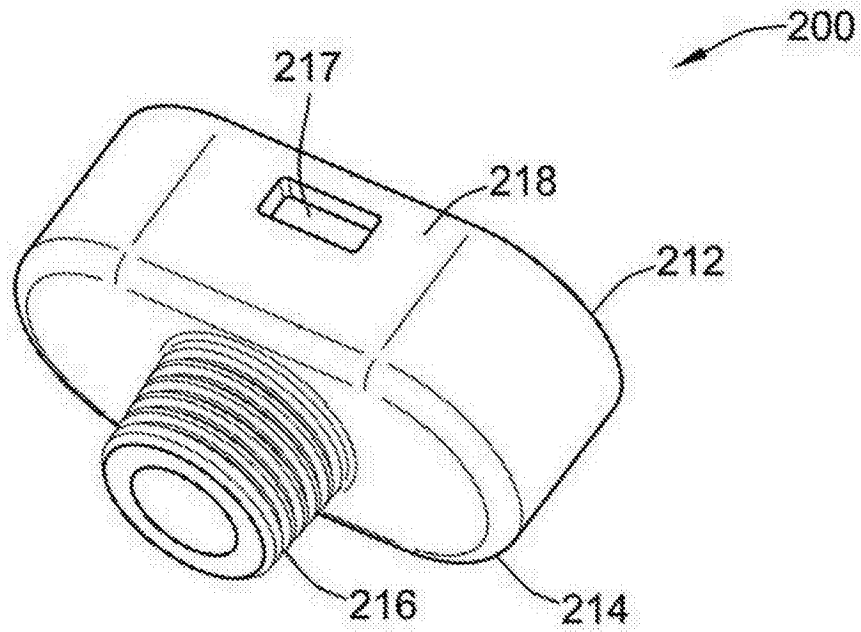


图7

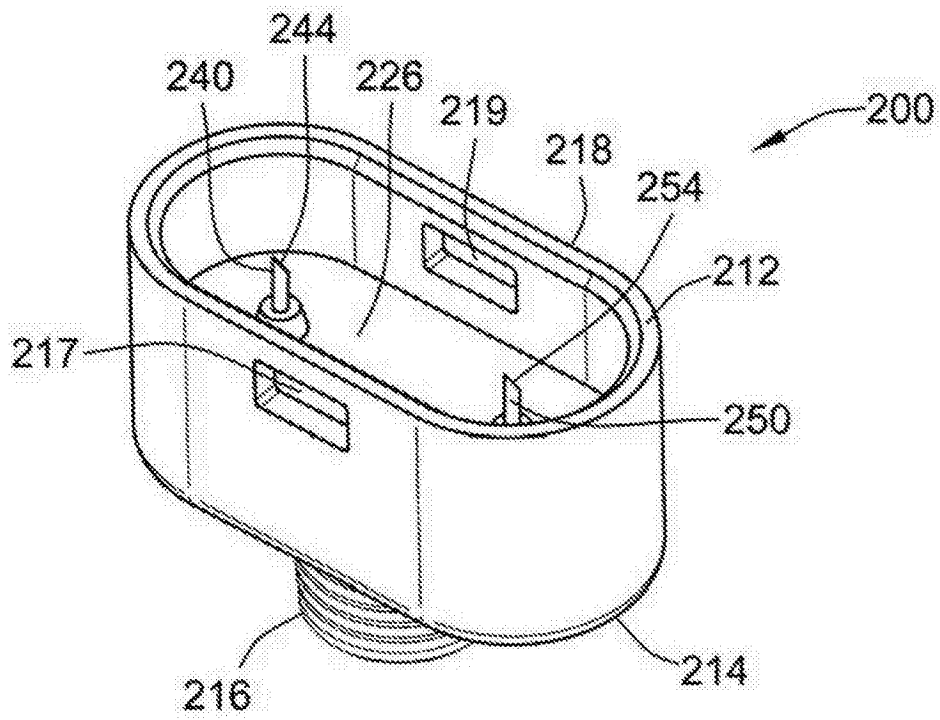


图8

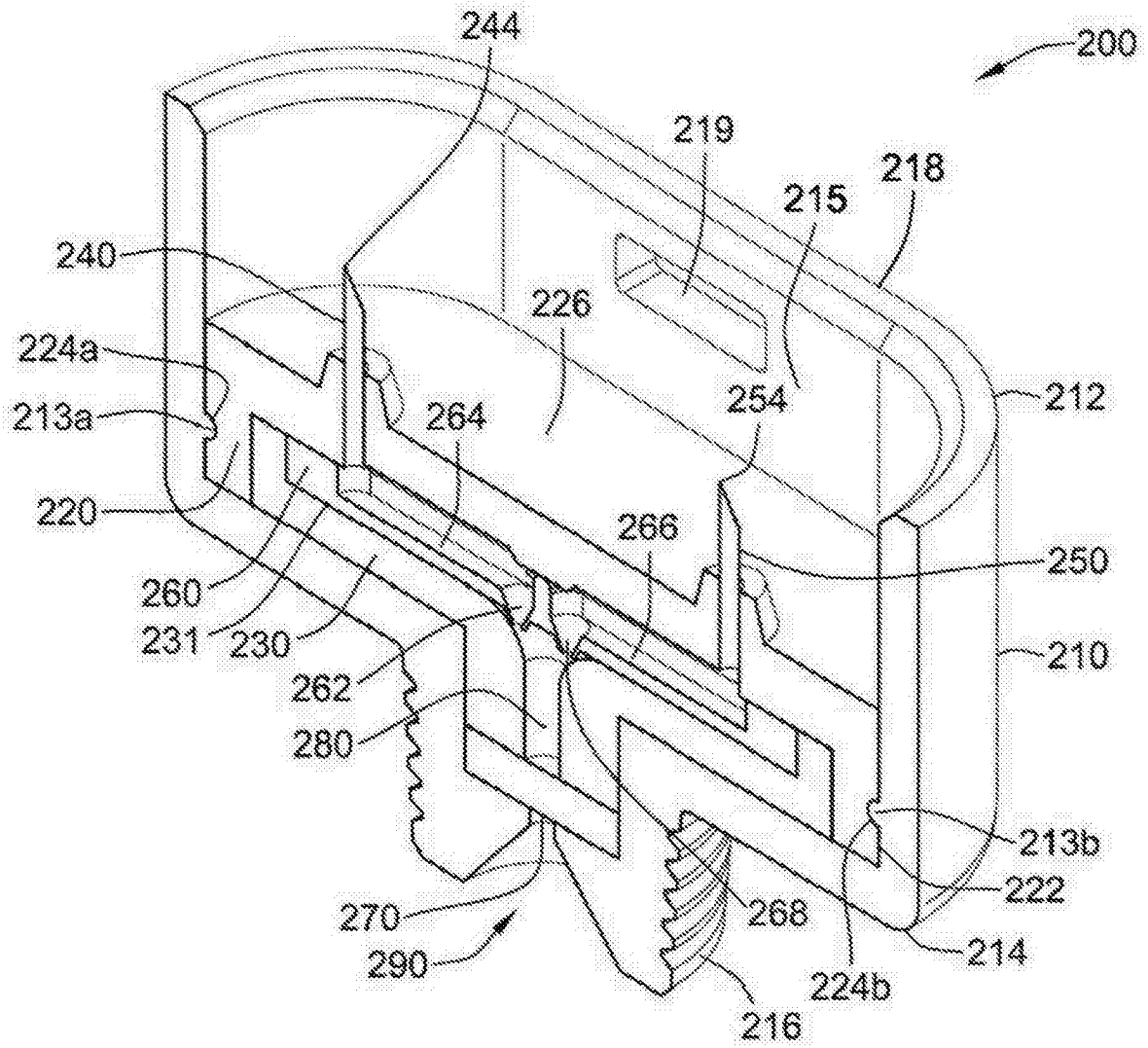


图9

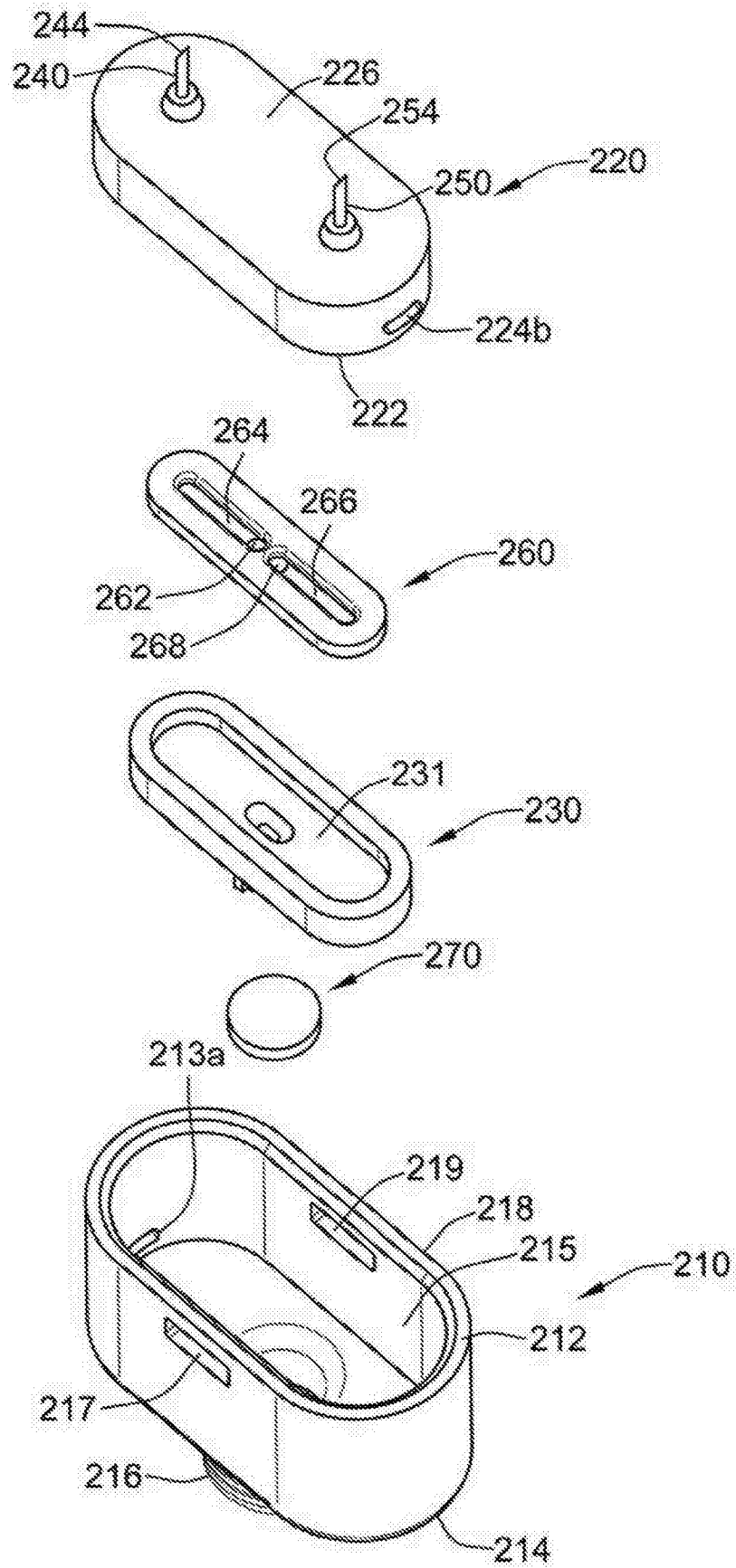


图10

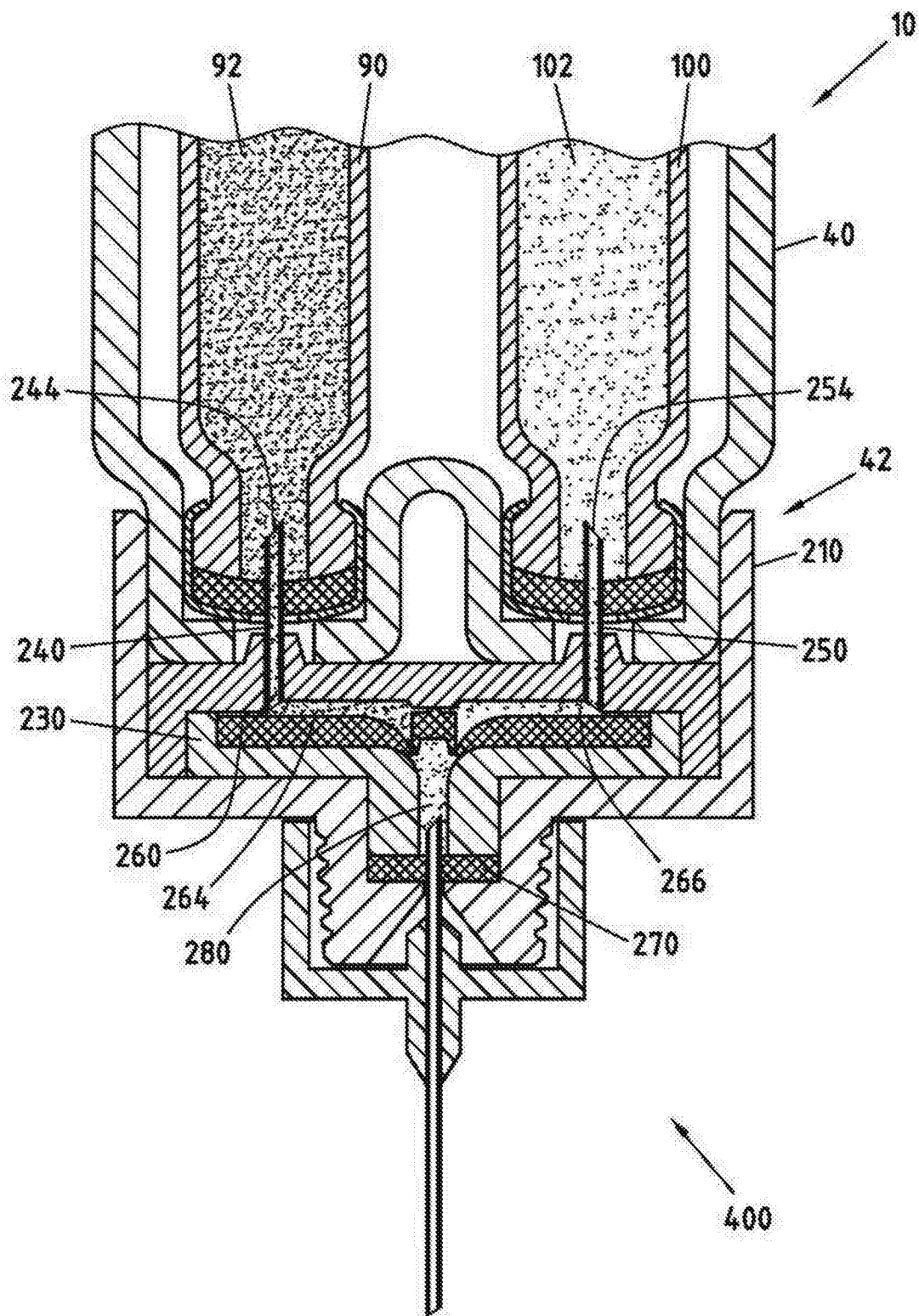


图11

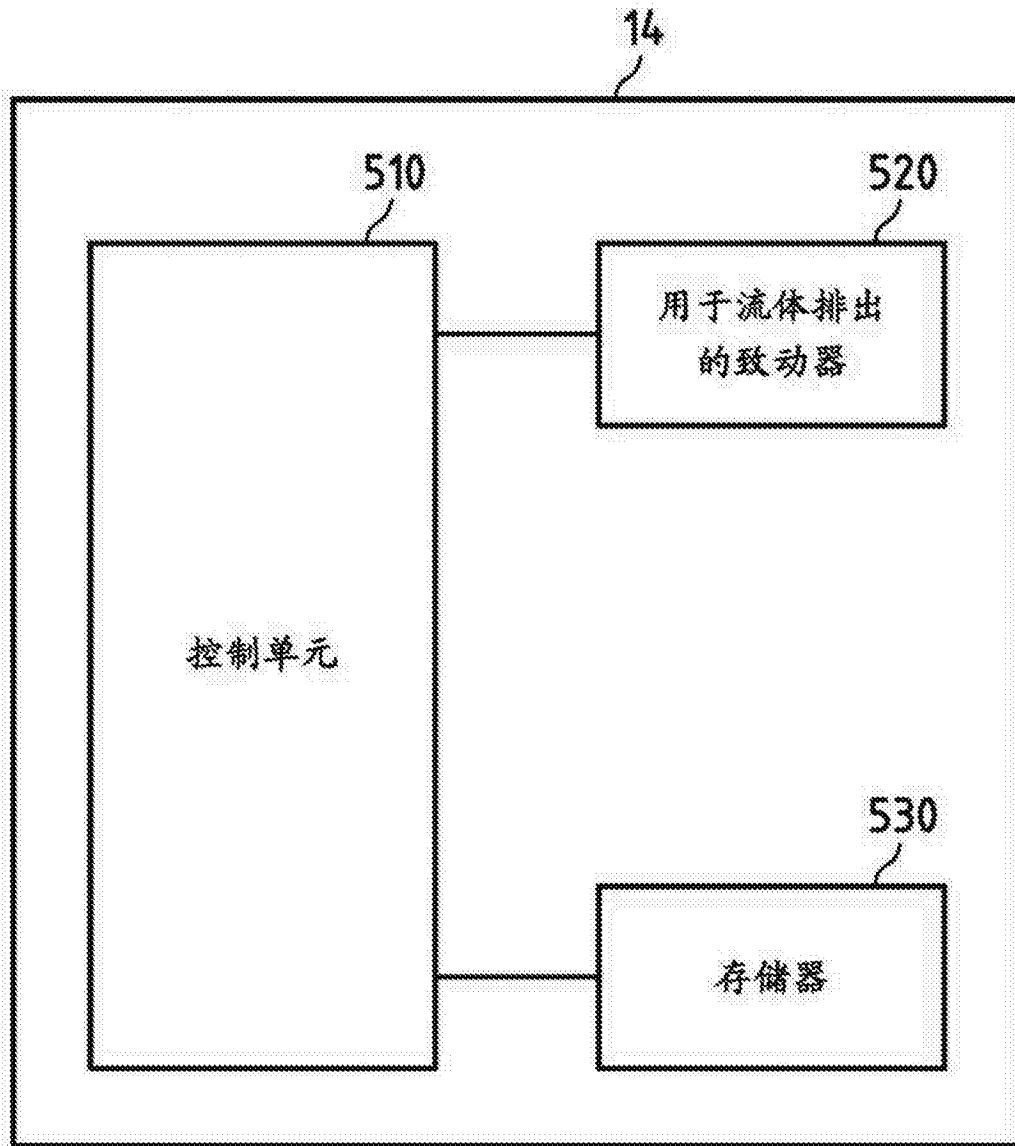


图12

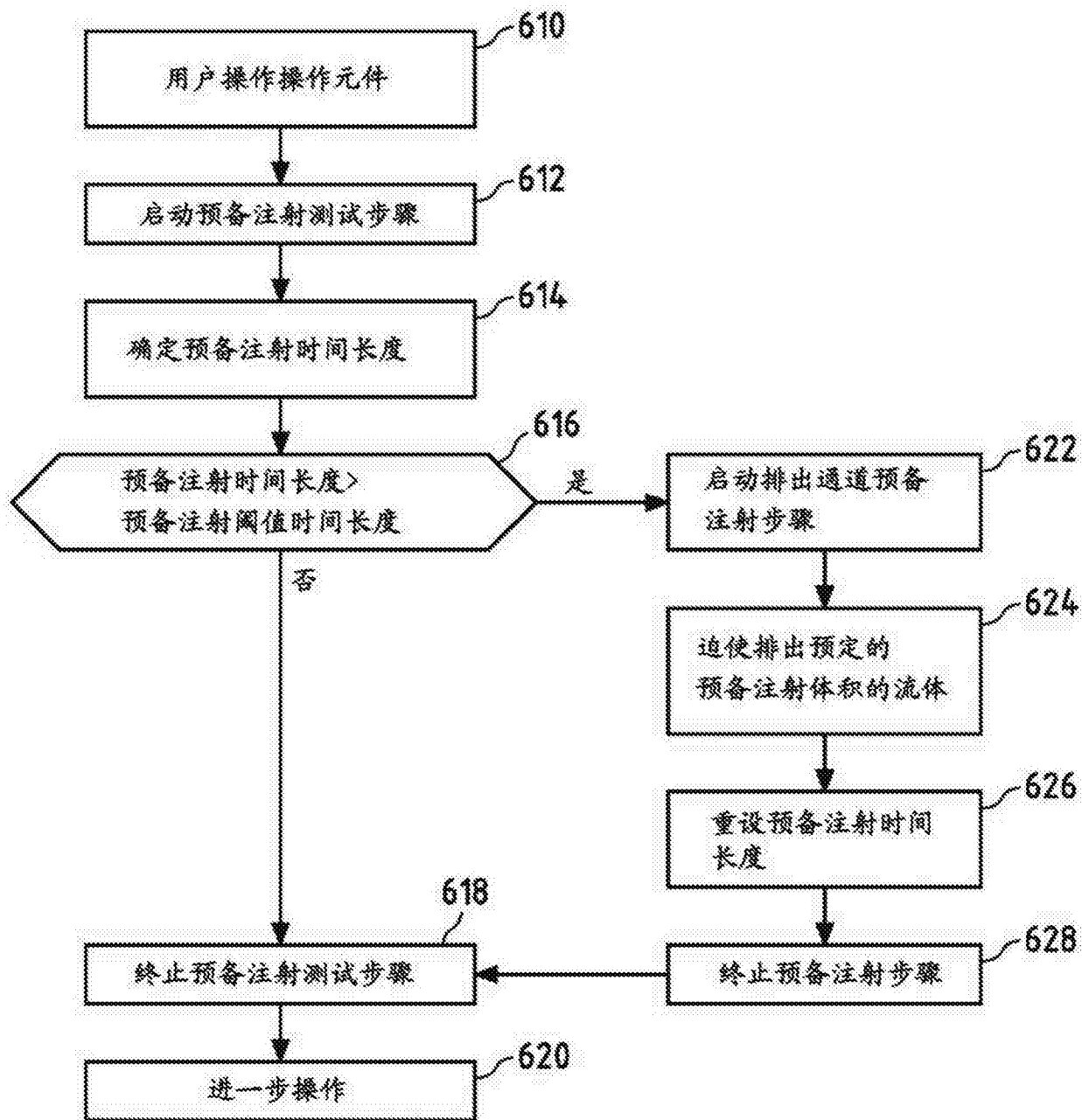


图13