

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810083231.8

[51] Int. Cl.

A61M 5/30 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

F42B 12/54 (2006.01)

A61M 5/20 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 101301501A

[22] 申请日 2002.9.10

[21] 申请号 200810083231.8

分案原申请号 02817804.1

[30] 优先权

[32] 2001.9.11 [33] GB [31] 0121914.6

[71] 申请人 格莱德医药科技有限公司

地址 英国牛津郡

[72] 发明人 C·D·O·波特 D·S·波特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 7 页

[54] 发明名称

新型药物输送技术

[57] 摘要

本发明涉及一种新型药物输送技术。更特别时，本发明涉及一种给患者输送至少一种治疗用化合物或包含所述至少一种治疗用化合物的制剂的方法；用于以所述方法提出的方式给患者输送至少一种治疗用化合物或包含所述至少一种治疗用化合物的制剂的一次性或可重复利用的装置；用于所述方法的先驱抛射体；用于所述方法的制剂；和包含先驱抛射体和制剂的注射物。还涉及包含先驱抛射体或注射物的一次性组件。

1. 一种用于将直径小于 3mm 的将溶解于身体组织中的先驱抛射体(10)和至少一种受限的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂(42)或固体棒或药物碎片注入人或动物体内的无针装置(60)，所述装置包括

(i) 容纳能产生使撞锤(84)沿撞锤导轨(86)行进的力的机构(92)的外壳(62)；以及

(ii) 组件(72)，其包括有孔(76)的套管(74)，推顶杆(78)和在其下面的包括先驱抛射体(10)和制剂(42)或固体棒或药物碎片的注射物(40)安装在孔(76)内；

所述外壳有与组件(72)操作连接的端面(70)从而使用中撞锤将接触推顶杆，并且

所述机构能够产生力，包括用于从装置起动或辅助推动注射物、固体棒或药物碎片并且通过将装置推向使用者的皮肤而引发的动力源。

2. 权利要求 1 的装置，其中用于将所述先驱抛射体通过所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂或固体棒或药物碎片从至少一个腔室中推出而进入人或动物体内的装置是杆、活塞、棒或类似元件。

3. 权利要求 1 的装置，还包括相对允许装置被引发的位置是可旋转的制动器(90)。

4. 权利要求 3 的装置，其中所述动力源是机械弹簧或气动弹簧。

5. 权利要求 3 的装置，其中所述弹簧是预装的。

6. 权利要求 3 的装置，其中所述动力源可再装。

7. 权利要求 1-9 任一项的装置，其适合相继或同时注射多个注射物。

8. 权利要求 1-6 任一项的装置，其中包含所述先驱抛射体或所述先驱抛射体和所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂或固体棒或药物碎片的组件(72)是一次性组件。

9. 权利要求 8 的装置，其包括容纳多个先驱抛射体或多个包含先

驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂或固体棒或药物碎片的注射物的筒、带或盒。

10. 权利要求 8 的装置，其包括容纳一个先驱抛射体和一个单位剂量的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂或固体棒或药物碎片的盖。

11. 权利要求 8 的装置，其适合相继或同时注射多个注射物。

新型药物输送技术

本发明是申请号为 028178041(PCT/EP02/10394)、申请日为 2002 年 9 月 10 日、发明名称为：“新型药物输送技术”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及一种新型药物输送技术。更特别时，本发明涉及一种给患者输送至少一种治疗用化合物或包含所述至少一种治疗用化合物的制剂的方法；用于以所述方法提出的方式给患者输送至少一种治疗用化合物或包含所述至少一种治疗用化合物的制剂的一次性或可重复利用的装置；用于所述方法的先驱抛射体(pioneer projectile)；用于所述方法的制剂；和包含先驱抛射体和制剂的注射物(injectate)。还涉及包含先驱抛射体或注射物的一次性组件。

背景技术

治疗用化合物的给药途径之一是通过皮肤。与其它标准输送途径如口服或肺部输送相比，皮肤也是治疗用化合物的更有效途径之一。

皮肤给药大多用针头和注射管作为液体形式治疗用化合物的输送系统。

此系统带来许多问题，包括与针头有关的疼痛和恐惧，它们最适合注射液体而未必是给患者输送药剂的最佳方式，留下锋利的针尖带来处理问题。

不插入针头的药物输送系统也用于通过皮肤注射液体，通过产生极细高速液体射流形成其自身的孔通过皮肤的输送系统实现。但此方法也有许多问题包括溅回。

用这两种形式的液体输送系统注射较大量的液体时，由于它们不能压缩，必须撕裂组织以容纳所述液体。

但通过皮肤注射药物并非必须用标准液体形式的药物完成。已成功地用 PowderJect 系统输入固体形式的药物，其利用压缩气源使粉状药物加速至可穿透皮肤外层的速度。该系统典型地使用直径小于 100 微米的粉状药粒，要穿透人体组织需要数百米/秒的速度。但该系统有

其自身固有的问题如控制输送。

过去还已表明治疗用化合物的固体棒或碎片可在不需针头的情况下以较低速度推入皮肤，但更传统地以植入片形式输入。

因此，目前通过皮肤输送药物的技术可根据药物形式和注射速度分成下表 1 中所示组：

表 1

药物注射速度	药物形式	
	液体	固体
高速	喷液式注射器	PowderJect 系统药弹
低速	针头和注射管	药物“碎片”

许多文献中公开的药弹。WO 96/40351(American Cyanamid)公开一种植入弹，有刀片状的固体塑料头和包含一或多个持续释放药物输送植入包装的管状体。弹头一侧设有软的稳定翼，起锁或倒钩的作用防止药弹进入后被拔出。该药弹外径约 7mm、长约 45mm，释放触发器时用发射药弹的注射枪送入动物(而非人)体内。推进机构放出足以给药弹赋予 40-60mph 的高加速度的力。要以低速注射药弹，必须给动物切一小口，手动操作推杆。

US 3948263 和 US4326524 还公开了弹道式输送装置。US 3948263 公开了用 0.25 口径步枪发射的弹道植入物。所述抛射体以约 900ft/sec 射出，在植入皮下约 1-2 英寸。肌肉内之前可行进 20-40ft。US 4326524 公开一种固体制剂弹道抛射体，完全由包含可研磨固体颗粒形式的生物活性材料和能耐受冲击所赋予应力的粘合剂的粘合混合物形成。该抛射体有直径为 4.5 至 7.6mm 的主体部分、和底部直径比主体直径小的锥形鼻部，从而在主体和鼻部之间形成微小的肩部区域。远离鼻部的一端优选是凹面的以助飞。

GB 2365100 是被发射而获得大于 500m/s 速度的远程弹道式输送装置的另一例。与前面所述的相反，冲击时使该装置这样减速以致它不进入体内而使装置的鼻部后退，从而针头进入体内，注射药物。此装置不是无针的。

CA1019638 公开一种用常规气枪或弓发射的抛射体。包括头片和杆，头片刺穿动物肉体而杆脱离。一实施方案中，头片由通过毛细管作用保持液体药物的多孔材料制成，通过发射和冲击插入动物体内时通过扩散释放药物。第二实施方案中，所述头片为硬块形式。可设有金属或塑料尖帮助穿透。留在皮内的药物输送元件为约 3mm 直径 × 13mm 长。

US 3901158 公开一种皮下注射用抛射体，也由步枪或手枪发射。包括可打破的塑料或玻璃前端，冲击时破裂释放内含液体。

所描述的高速装置都没有任何与本发明类同之处，本发明中由接触皮肤的装置以低速推入至少一种治疗用化合物或包含所述至少一种治疗用化合物的制剂，其中先驱抛射体是水溶性、脂溶性或其它可在人或动物体内生物降解的，而且明显更小，其宽度或直径小于 3mm 宽、更优选小于 2.5 至 2mm、和 1.5 至约 1mm 宽；高度小于 10mm 高、更优选约 1.5 至 2mm 高；形状比小于 1: 8、优选小于 1: 6、更优选小于 1: 4、还更优选小于 1: 3、最优选约 1: 1.5。

高速液体输送系统以 US 116313(Mc Gregor)为例。先由探针中的小孔以将穿透皮肤的极高速度和压力喷出液体，然后将液体主体以较低速度射入通过所述初始穿透形成的通道中。

EP0139286(Sumitomo Chemical Co. Limited.)公开了针状或棒状的持续释放制剂，包括活性成分和药学上可接受的可生物降解载体。所述持续释放制剂可通过中空针推入或通过植入法注入体入。

WO 94/22423(Bukh Meditec A/S)公开一种给药系统。肠道外给药方法包括用适当形状的固体药物组合物本体穿透人或动物的皮肤或粘膜给药。所述药物组合物本体可以是针状的从而免除外用穿透设备。所述固体药物组合物包含至少一种药物，有能穿透的形状和/或强度。

所述组合物如下制备：使材料优选聚合物和可选的填料与活性药物混合；将混合物挤出形成细长体；使之干燥和形成尖端。

US 5542920、US 6117443 和 US 6120786(Cherif Cheikh)都公开了无针的肠道外注射装置。将药物制成有尖端的固体针，有足以穿透皮

肤的结构完整性。所述针直径小于 2mm、优选 0.2 至 0.8mm，长 10 至 30mm。

US 6102896(Roser)主要涉及一种用于注射控制释放的水溶性玻璃针的一次性注射器装置。但也认识到这些包含药物的约 1mm 直径 × 10mm 长的玻璃针也可用作先驱抛射体产生悬浮液(以悬浮于 PFC 流体中的药物为例)可沿其流动通过组织的低阻力通道。该文献似乎首先而且是唯一地认识到可利用可溶解的先驱抛射体注入药物。但未认识到可作为注入其它形式药物的通用技术。的确，从通过悬浮于 PFC 中将干粉制剂制成非粘性液体的文献来看这是显而易见的。

发明内容

本发明进一步研究利用先驱抛射体(如 US6102896 中所公开)的构思，申请人认识到可用先驱抛射体作为注入除自由流动的非粘性液体以外形式的药物的手段。

第一方面，本发明提供一种以无针注射方式给人或动物输送至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂的方法，包括：

i) 用留在人或动物体内的直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体穿透皮肤；和

ii) 直接或基本上直接在所述先驱抛射体之后引入至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂，其中所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂以受限状态(contained state)提供和输送。

受限状态意指以下情况之任一：

i) 被膜容纳的液体；

ii) 粘度至少 5000 厘泊(蜂蜜的粘度)、更优选至少 50 000(蛋黄酱的稠度)、最优选至少 100 000(花生酱的稠度)的液体，以致所述液体有更类似固体而非液体的特性，即它们有确定的形状及体积(不易自由流动)；

iii) 半固体(粘度和硬度在固体或液体中间)；

iv) 糊(有软展性稠度)；

v) 凝胶(分散在固体中的液体), 这些材料都可视为有一定的劲度; 或

vi) 固体(物质保持其固有形状的状态)。

以此受限状态输入药物的优点在于可避免溅回和渗溢, 与非粘性液体制剂相比输送剂量更可控制。药物的粘稠、半固体或固体性质确保先驱抛射体被推至必要的深度, 而且药物随之进入而非在抛射体侧面渗出。半固体制剂、凝胶、糊和固体一般还比液体制剂更稳定而且更被患者应允。

此外, 显然通过在前驱抛射体之后以非粘性液体以外的形式输入药物可定制药物特性以适应最佳药物代谢动力输送而非穿透。

类似地, 可开发先驱抛射体使之具有独立于药物的最优穿透能力。

优选所述先驱抛射体不依赖于所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂。

或者, 所述先驱抛射体也不依赖于所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂整体部分的形式。

最优选所述先驱抛射体构成所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂的头。

所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂可采取多种形式。

一实施方案中, 所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂是容纳在水溶性、脂溶性或其它可生物降解膜内的液体。

另一实施方案中, 所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂以固体形式例如晶体、微粒、颗粒、小球、棒、片或其组合形式提供。

再另一实施方案中, 所述至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂以粘性液体、半固体、凝胶或糊形式提供, 需要时可再由水溶性、脂溶性或其它可生物降解膜承载。

本发明方法中, 以低速穿透皮肤而输入所述治疗用化合物。低速

意指低于 100m/s。优选速度低于 10m/s、还更优选低于 5m/s、最优选约几 m/s。

由于所述注射物低速推入而非高速发射，可确保给药量输送至皮下正确(而且相同)的深度。这意味着该系统可在不同皮肤类型和皮肤位置使用而且给药量仍输送至相同深度。

第二方面，本发明提供一种便于以无针注射方式给人或动物输送至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂的方法，包括：

i) 提供能穿透人或动物皮肤的直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体；和

ii) 直接或基本上直接在所述先驱抛射体之后以受限状态提供至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂。

以受限状态推进至少一种治疗用化合物导致所述先驱抛射体穿透人或动物皮肤，所述治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂跟随所述先驱抛射体，以受限状态输入人或动物体内。

本发明还延伸至新型先驱抛射体。

第三方面，本发明提供一种直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体，它能穿透人或动物皮肤从而便于以受限状态注射至少一种以下治疗用化合物或包含治疗用化合物的制剂，包括：

i) 使用时穿透人或动物皮肤的第一“穿透”面；和

ii) 远离所述第一面的第二“驱动”面，它是注射过程中通过所述受限状态的治疗用化合物或包含治疗用化合物的制剂在其上施加驱动力的面；特征在于所述先驱抛射体的形状比(宽/高)小于 1: 10。

由于独立于药物开发所述先驱抛射体，已经可使其尺寸从至少 10mm 长降至约几毫米。还可优化其形状使之作为跟随的受限制剂的引导头或尖，所述两组件构成注射物。

优选所述先驱抛射体的形状比小于 1: 8、优选小于 1: 6、更优选小于 1: 4、还更优选小于 1: 3、最优选约 1: 1.5。

优选所述先驱抛射体的宽度小于 3mm、更优选小于 2.5 至 2mm、和 1.5 至约 1mm 宽。

优选所述先驱抛射体的高度小于 10mm、更优选约 1.5 至 2mm 高。通过使高度降至最小，可使注射的治疗用化合物的量最大。在此方面应注意的是：如果合并的先驱抛射体和跟随的药物制剂太长，则不可能将药物输送至最佳深度。

一实施方案中，所述先驱抛射体不含任何治疗用化合物。另一实施方案中，包含至少一种治疗用化合物。例如，所述先驱抛射体内包含例如抗生素或在例如注射胰岛素的情况下以不同速度向制剂中释放治疗用化合物可能是有利的。

所述先驱抛射体的穿透皮肤面优选包含切削元件以便于进入。可采取尖端或斜刀的形式。所述穿透皮肤面也可以是钝或微曲线形的。

一实施方案中，接触受限状态的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的面是平的。也可以是凹面或中空的以便于推进和保存制剂。

所述先驱抛射体可由任何适合材料制成。适合的材料是有足够硬度和刚性便于以低速穿透的材料。优选的材料包括玻璃状材料如 WO98/41188 中所述糖玻璃，引入本文供参考。术语“糖”不仅包括二糖如海藻糖，而且包括单糖及其非还原衍生物如糖醇，包括：甘露醇、肌醇、木糖醇和核糖醇等，构成一类稳定的形成玻璃的糖和糖衍生物。术语“糖玻璃”应理解为不仅包括易快速溶于水环境的玻璃如海藻糖，而且包括其中糖分子通过连接一或多个疏水链使所述玻璃比天然糖更缓慢地溶于体液以获得控制释放特性的糖玻璃。

某些情况下，所述先驱抛射体至少在接触受限或非受限状态的治疗用化合物的面上可包含隔离材料使各组分不相互反应。

本发明还延伸至新型制剂。

第四方面，本发明提供一种治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂，它保持在受限状态并适合在直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体之后以无针注射方式输入人或动物体内。

优选所述制剂包含在小于 50mm³ 体积内的低于 50mg 的治疗用化

合物、更优选在小于 10mm^3 体积内的低于 10mg 的治疗用化合物。

所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂可以容纳在水溶性、脂溶性或其它可生物降解膜内的液体形式提供。

另一实施方案中，所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂以固体形式例如晶体、微粒、颗粒、小球、棒、片或其组合形式提供，一般来说它们可能比粘度与水(例如 1 厘泊)或葡萄糖(例如 500 厘泊)类似的传统非粘性液体制剂更稳定。

一优选实施方案中，所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂以半固体、凝胶或糊形式提供。该形式特别得到患者应允，一般来说可能比传统的非粘性液体制剂更稳定。

所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂为粘性液体时，优选粘度为至少 10 000 厘泊、更优选至少 50 000 厘泊、还更优选至少 100 000 厘泊。

除之外，所述制剂可包含超出被注射的治疗用化合物或无“活性”的治疗用化合物的末段以确保整个治疗用化合物以单位剂量进入患者体内而无欠或超剂量的危险。

所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂可包含多种不同配方成分。

所述治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂可包装在盖、筒、带或盒内。

本发明还延伸至包括先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的注射物。

第五方面，本发明提供一种无针注射物，包括：

a) 直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体；和

b) 在所述先驱抛射体之后保持受限状态的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂。

这些组件如前面所述。

所述先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂都可以

是不同程度的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的。

所述先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂之间可设有隔离材料。

所述注射物可容纳/包装在盖、筒、带或盒内，可选地有用于将所述先驱注射物从其容器中推出的装置例如推顶杆。

或者，所述先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂容纳/包装在分开的盖、筒、带或盒内。

本发明还延伸至用于注射先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的装置。

第六方面，本发明提供一种用于将直径小于 3mm 的水溶性、脂溶性或其它可生物降解的先驱抛射体(10)和至少一种受限的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂(42)注入人或动物体内的无针装置(60)，所述装置包括容纳能产生使撞锤(84)沿撞锤导轨(86)行进的力的机构(92)的外壳(62)，所述外壳有与组件(72)操作连接的端面(100)，组件(72)包括有孔(76)的套管(74)，推顶杆(78)和在其下面的包括先驱抛射体(10)和制剂(42)的注射物(40)安装在孔(76)内，从而使用中撞锤将接触推顶杆而将注射物作为一个单元从套管中推入人或动物体内。

上面所给参考标记是非限制性的，只是为了帮助读者。

术语推顶杆打算包括起从孔中推出注射物作用的杆、活塞、棒或类似元件。

用于起动或辅助所述推动作用的动力源可以是例如盘簧或杠杆式弹簧形式的机械弹簧。或者，可使用气动弹簧或电动系统。机械弹簧将使所述输送系统可重复利用，但这意味着用户必须在给药之间再装弹簧。也可在制造过程中预装弹簧(机械或气动的)使之只能使用一次，则将整个系统扔掉。在可重复利用的装置中，将扔掉包含先驱抛射体或包含先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的组件。

所述装置优选加入安全机构以避免意外起动。可用装置上的按钮触发起动，但优选贴着皮肤推压该装置以确保起动时与皮肤良好地接触。

在可重复利用的装置中，可重复利用的组件和抛弃组件包括使之相互连接的装置。

所述装置可适合相继或同时注射多倍剂量。一实施方案中，所述装置包括容纳多个先驱抛射体或多个包含先驱抛射体和治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的注射物的筒、带或盒。

另一实施方案中，所述装置包括容纳一个先驱抛射体和单位剂量的治疗用化合物或含治疗用化合物的制剂的盖。

前面所述各方面产生有许多优于现有输送方法的优点的系统，其中一些优点示于下表 2 中：

表 2

	好处	理由
1	可使用产品稳定性提高的制剂。	许多药物是固体形式比液态更稳定。由于可能使用赋形剂，粘性液体制剂在稳定性方面更类似固体药物。
2	产品储存得到改善	某些化合物的稳定性提高可能使最终的输送系统在室温下储存而不需冷藏。
3	交叉感染的危险减小	由于不需要针头，血液传播疾病的危险减小。
4	装置尺寸小	弹簧、触发器、注射物和活塞是所需要的主要组件。
5	装置便宜	弹簧是廉价的动力源。装置组件的总数小。
6	装置可重复利用	该设计使弹簧可重复利用。如果不包括夹持注射物或先驱抛射体的组件，一次性组件的尺寸较小和成本较低。
7	动力系统可变	弹簧驱动装置使得需要时可针对不同皮肤类型和身体上不同的皮肤位置改变弹簧上的张力。
8	皮肤反应小	感受如碎片。
9	装置安静	弹簧驱动输送系统的起动是安静的。
10	输送系统易于理解	易于理解将外来物体推入皮肤内已知深度所涉及的力。 易于测量该尺寸注射物的“注射剂量”所需物理特征。
11	剂量可变	在粘性注射物的情况下可改变注射剂量。
12	自己注射	由于系统简单，患者可自己注射，从而降低了保健费用。
13	输送的剂量穿透深度得到控制	将注射物推入而非射入皮肤内能使皮肤内的穿透深度一致而且可控制。
14	能实现大剂量	可通过一次注射一或多剂量的注射物完成大剂量的一或多种药物的注射。

本发明背后的概念提供一种以“受限”状态推入药物的简单的无针药物输送装置。

半固体、糊或凝胶是优选形式，因为与非粘性液体不同，它将跟随先驱抛射体。(非粘性液体可能“溅回”而且更容易在先驱抛射体形成的轨迹周围渗出。)其相对于非粘性液体的劲度也意味着它比非粘性液体物质更容易推动。性质越像固体越好。但从舒适性来看，半固体或糊或凝胶可能更被患者应允，更易溶于体内。

用于输送此注射物(先驱抛射体和制剂)的输送装置可采取许多形式，仅描述一种装置作为例子。

所述装置是一种弹簧驱动装置，所述弹簧触发杆的推压作用。然后所述杆与注射物接合将其推入皮肤，通过装置内的止端使所述杆止动或与皮肤接触，优选在较宽的区域内(相对于注射物)减小皮肤感受的力。

如果所述装置要重复利用，则可将夹持注射物的组件同装置的其余部分分开而抛弃，在下次注射前装上新的一次性组件。注射本身在起动后约几毫秒内发生，就用户来说似乎是瞬间。或者可从例如管中注入制剂，将需要新的先驱抛射体用于再注射。

下面结合附图和实施例描述本发明的各方面，仅作为例子。

附图说明

图 1a-e 是不同形状和尺寸的先驱抛射体的实施方案；

图 2a-c 是有中空驱动面的先驱抛射体的实施方案；

图 3a-d 是有斜切削刃的先驱抛射体的实施方案；

图 4a-c 是有斜切削刃和中空驱动面的先驱抛射体的实施方案；

图 5a-c 分别是有斜切削刃的先驱抛射体的俯视图、侧视图和端视图；

图 6a-c 分别是有中心穿刺点和小平面侧的先驱抛射体的俯视图、侧视图和端视图；

图 7a-c 分别是有中心切削刃先驱抛射体的俯视图、侧视图和端视图；

图 8a-c 分别是有中心穿刺点的先驱抛射体的俯视图、侧视图和端视图;

图 9 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一实施方案;

图 10 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 11 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 12 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 13 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 14 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 15 是容纳在载体或装置腔室内的本发明注射物之一另实施方案;

图 16 是本发明输送装置的横截面视图。

具体实施方式

参见附图, 图 1a 是根据本发明一方面的先驱抛射体 10 的侧视图。由结晶或非结晶材料、优选水溶性且溶于体内的玻璃状材料(例如糖玻璃如海藻糖、palatinit、吡喃葡萄糖基山梨醇、吡喃葡萄糖基甘露醇、乳糖醇或单糖醇如甘露醇或肌醇)制成。所述材料可包括硬化剂例如聚烯吡酮(PVP)。该先驱抛射体包括有中心点的构成多面之一的穿透面 12、用于在注射注射物(包括先驱抛射体和制剂)的无针装置的中心孔或腔室内引导先驱抛射体以确保所述先驱抛射体以有助于穿透的适当角度接触皮肤的一或多个导向面 16、和驱动面 14。该先驱抛射体的形状比(宽 W 比高 H)为约 1.25: 1。

但先驱抛射体可采取多种形状, 图 1b-d、图 2a-2c、图 3a-d、图 4a-c、图 5a-c、图 6a-c、图 7a-c 和图 8a-c 示出一些实施方案。

简言之, 图 1b 示出一种有约 1: 0.5 的极小形状比的先驱抛射体;

图 1c 示出一种形状比约 1: 2 的先驱抛射体; 图 1d 示出一种有钝而且平的穿透面 12 的形状比约 1: 0.2 的先驱抛射体; 图 1e 示出一种没有导向面 16 而由穿透面 12 和驱动面 14 组成的先驱抛射体。

图 2a 至 2c 示出驱动面 14 的变化。因此, 图 2a 中驱动面是完全掏空的形成可容纳(至少部分地)至少一种治疗用化合物或含化合物的制剂的空隙 18。图 2b 中空腔 18 有平底 20, 图 2c 中有凹底 22。

当然, 穿透面 12 不必有中心点, 图 3a-d 和 4a-c 示出先驱抛射体有斜切削刃 24 的实施方案。

如上所述, 穿透面的形状可采取多种形状, 如图 5-8 所示。其中图 a) 为俯视图; b) 为侧视图; c) 为端视图。因此:

图 5 中, 先驱抛射体的 x 截面是圆形的(图 5a), 有斜切削刃 24(图 5b)和平的穿透面 12(图 5c)。

图 6 中, 先驱抛射体的 x 截面是圆形的(图 6a), 有中心点 26(图 6b)和组成穿透面 12 的四个面 28(图 6c)。

图 7 中, 先驱抛射体的 x 截面是圆形的(图 7a), 有中心切削刃 30(图 7b)和组成穿透面 12 的两个面 28(图 7c)。

图 8 中, 先驱抛射体的 x 截面是圆形的(图 8a), 有顶点 30 的锥形穿透面(图 8b)和穿透面 12(图 8c)。

当然, 所述先驱抛射体的横截面不必是圆形的, 例如可以是三角形(三角形)、四边形(正方形)或任何其它适合的形状。

先驱抛射体可以各种方式制造, 如通过模塑、挤出或切割材料棒。

优选所述先驱抛射体将在几分钟或几小时内溶于组织, 取决于所用材料。

所述先驱抛射体与至少一种治疗用化合物或制剂一起形成注射物。

所述制剂的物理特性极为重要以确保所述注射物能以可靠而且可重复的方式输入皮肤给药。

所述制剂可采取多种形式:

一实施方案中, 可采取糊的形式。这可通过使活性药物与适合的

赋形剂混合至类似牙膏的稠度实现。显然所述赋形剂必须使活性成分保持在这样的状态以致其在生产、储存和给药期间仍是活性的。

其它实施方案中，所述制剂是半固体、凝胶或受限液体。

所述制剂的治疗成分可以下述一或多种形式存在：

1. 纯药物；
2. 有赋形剂以改变材料的物理特性；
3. 有赋形剂使活性成分成块；
4. 有赋形剂以缓冲活性成分；
5. 有赋形剂以改变活性成分的释放图形；和
6. 多于一种治疗用化合物的混合物。

可设计制剂得到应用所要求的释放图形。这可涉及持续释放制剂或用于立即释放至体内的速溶制剂。某些情况下，例如为输入胰岛素，可能要求制剂立即释放一些治疗用化合物然后持续释放制剂中的另一组分。例如可通过使制剂有多个部分或在先驱抛射体中掺入药物实现。

或者可将治疗用化合物制成小球。许多小球排列在先驱抛射体后面的装置内。装置起动时，先驱抛射体刺穿皮肤，小球在先驱抛射体后面推入皮肤。

当然，所述制剂的治疗用化合物必须不与先驱抛射体所用材料或输送系统所用材料反应。

图 9 至 15 是本发明注射物和制剂的一些实施方案。

图 9 中，注射物 40 包括先驱抛射体 10 和制剂 42。所述制剂因其自有粘度或通过膜 44 以受限状态承载。因此所述制剂是受限液体或固体。所述注射物可以是自支撑的或容纳在可选载体 46 中，所述载体 46 可以是装置的腔室 76 或一次性组件。

图 10 中，制剂是高粘性液体、凝胶、糊或半固体。

图 11 示出包含多种不同制剂 42a、42b 和 42c 的注射物。这些制剂是有不同释放图形或不同活性成分例如联合治疗的制剂。虽然未示出，但组件之间应有隔膜，例如在水溶性制剂和/或末端之间有脂溶性膜。

图 12、13 和 14 示出有不同固体制剂的注射物。图 12 中，固体制剂采取小球 46 形式。图 13 和 14 中，它们是颗粒、微粒或晶体 48。

图 15 中，示出在制剂 42 和先驱抛射体 10 之间的隔离材料 50。

当然，针对一实施方案所示特征很容易用于其它实施方案对本领域技术人员来说是显而易见的。

利用以无针方式注射注射物的装置将注射物输入人或动物体内。

图 16 中示出一种此装置作为例子。

所示无针注射装置 60 处于待发位置。包括外壳或夹持装置 62，其下端 64 可滑动地安装在内套管 68 上端 66 之上。

一次性组件 72 如药盒装配在内套管 68 的下端 70。该一次性组件包括有中心孔或腔室 76 的套管 74，其中装有包括先驱抛射体 10 和制剂 42 的注射物 40。包括平头 80 和细长体 82 的大头推顶杆 78 位于注射物 40 之上，从而在使用中撞锤 84 接触该推顶杆时，将其沿孔或腔室 76 向外推向患者。弹性元件 87 如橡胶块使推顶杆在注射后返回。

一次性组件 72 通过例如拧入内壳 68 下端 70 加载至无针注射装置中。安装在内壳 68 内的是撞锤导轨 86，导轨 86 有使制动器 90 保持在加载位置(如图所示)的面 88，并容纳起动机构或弹簧 92 和弹簧随动件 94。

一次性组件 72 有这样的形状以至它接触皮肤时在起动之前向其预加张力。这确保药剂穿透皮肤而非仅拉紧皮肤。

注射器的推顶杆 78 设计成推压注射物超过装置末端最多 2.5mm。这意味着注射器推顶杆末端(优选有与先驱抛射体末端相同的外形和直径)刚好能穿透皮肤但确保注射物完全输入皮肤。

起动之前，注射物的尖端可接触皮肤。但优选在起动之前所述尖端离皮肤几毫米。这确保注射物在撞击皮肤时移动，还确保装置放在皮肤上时注射物的尖端不开始被来自皮肤表面的任何水分溶解而使尖端软化。

要使用装置 60 时，使外套管缩进(沿箭头 A 的方向拉)使之相对于内壳 68 滑动。此动作使弹簧 92 被压缩，制动器从垂直位置移至所示

位置, 相对于表面 88 保持稳定。在此过程中, 卷片弹簧 96 通过紧靠表面 98 使制动器保持稳定。加载后, 将一次性组件拧入装置 60 的内壳 68 的末端 70。

将注射物推入皮肤的注射器杆 78 优选(但非必要)在起动之前与注射物接触。

为起动该装置, 使用者例如在外壳 62 周围紧握装置, 其拇指在端盖 102 之上。一次性组件 72 的端面 100 靠在患者的皮肤上(which should be held taught), 在远离箭头 A 的方向推动外壳 62。此动作使外套管在内壳 68 上滑动。由于制动器沿斜壁 106 向上移动, 使制动器绕其轴 104 旋转。这将卷片弹簧 96 挤出(如虚线所示)。制动器达到垂直位置时, 盘簧释放其储能, 帮助确保撞锤 84 沿撞锤导轨 86 行进直至以使注射物 40 刺穿皮肤的力接触推顶杆 78 的头 80。推顶杆 78 继续将制剂 42 推入患者体内达到要求的深度, 所述深度由注射物的长度和推顶杆 78 推动其的程度决定。输送注射物期间橡胶止动块 87 被推顶杆头 80 压扁, 但橡胶止动块 87 的弹性能使推顶杆尖端从装置的一次性组件 72 中退出。

注射部位

可在人或动物身体的许多部位注射所述注射物。最容易输入所述注射物的方向是垂直于皮肤, 所以对于大多数皮肤部位而言, 这意味着穿透表皮进入真皮, 取决于皮厚而进入皮下层或肌肉内。因而, “最佳”注射部位可能是神经末梢密度最小的部位以避免注射可能带来的任何疼痛。这可包括注射至背部或耳垂。

或者, 注射部位可包括表皮较厚的部位使注射物不穿入神经末梢所处的真皮内。所述注射物可倾斜地注入皮肤使之全部位于表皮内。通过注入已被压折的皮肤褶皱内也可达到相同效果。

输入注射物之后, 可利用皮肤的弹性封闭皮肤, 如碎片通常就是这样。这确保药物在溶解时不从皮肤中漏出。

最可能用此技术给药的身体区域是腹部, 因为其脂肪含量高而且易于自己给药。另一选择可能是股部, 但如果受者穿着裤子则不易接

近。

产品应用

此技术有许多可能的产品应用，因为可实现的药剂包括治疗、预防和诊断应用。说明性例子包括但不限于：

常规疫苗 - 第一和第三世界应用或兽医应用；

胰岛素；

偏头痛的治疗；和

激素。

本申请中所用术语“至少一种治疗用化合物或包含至少一种治疗用化合物的制剂”要包括预防和诊断应用以及治疗应用。

用该技术可输送的最大剂量取决于许多因素。但总长约 4.0mm、直径约 1.0mm 的注射物（类似于 19G venflon）将足以在一次给药中达到约 2mg 的标准治疗剂量。此剂量适合于以上列举的应用。如果同时输送几个注射物，则有可能用于更大量的应用。

所述注射物的输送很快，此输送技术所带来的任何疼痛决不比类似尺寸的针更差。如果该输送技术带来疼痛，则可在注射之前使组织麻醉。为避免使用针，可用小块、喷雾或膏产生此麻醉。

实施例 1. 药物碎片

将直径 0.9mm 的铅笔心棒折断成约 6mm 长的段，每段的一端砂磨出尖而另一端是平的产生固体碎片。将这些碎片放在药包内，成功地用试制型输送系统输入猪皮内。

实施例 2. 先驱抛射体后面跟随固体棒

将与前面实施例 1 中所述相同的铅笔心切成长约 3mm 的短段。一端有砂磨出的尖而另一端是平的产生先驱抛射体。相同铅笔心棒切成长约 4mm 的段，两端磨平。先驱抛射体和固体棒放在药包内时，成功地用试制型输送系统输入猪皮内。

实施例 3. 先驱抛射体后面跟随软棒

将蜡的软棒通过模头挤出，切成长约 4mm 的棒，两端是平的。再切出一端尖另一端平的段。带尖的段（形状和尺寸与实施例 1 中所用碎

片相同)用药包输入猪皮时,所述蜡未刺穿猪皮而在猪皮表面变平。相同的蜡状材料棒放在实施例2中所用先驱抛射体后面,用药包输入猪皮,则所述先驱抛射体和蜡状材料都成功地输入组织内。该实验所用蜡状材料容易在拇指和食指之间压扁。

实施例4. 先驱抛射体后面跟随固体球

将直径0.5-0.75mm的球放在药包内实施例2中所述先驱抛射体后面。所述先驱抛射体和所有球都成功地用试制型输送系统输入猪皮内。

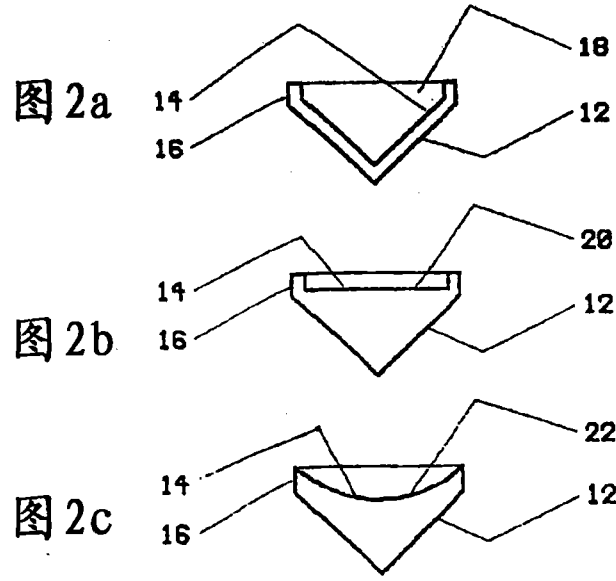
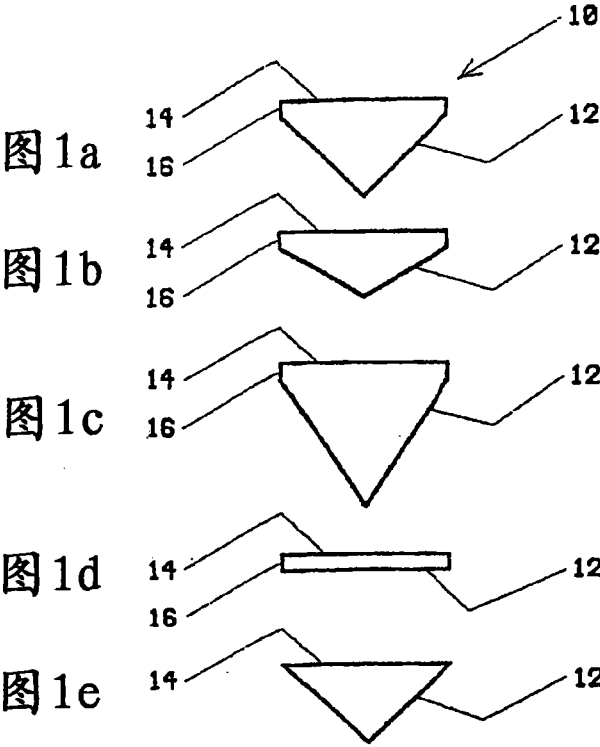
上述实验证明许多不同材料可在固体先驱抛射体后面输送。理想地优选所述先驱抛射体由溶于目标组织的制药级化合物制成。已用两种方法生产此先驱抛射体,概括如下:

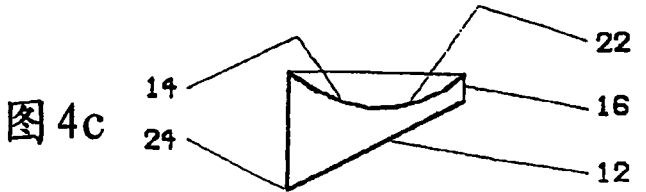
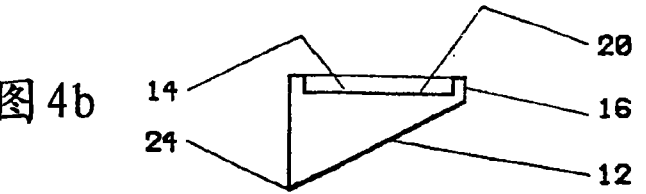
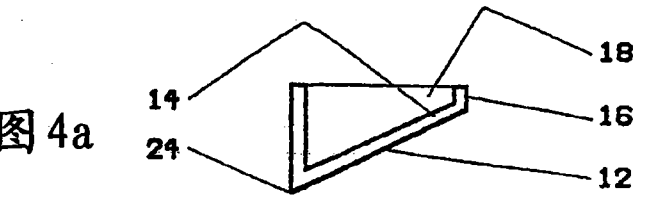
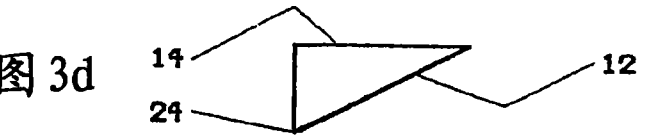
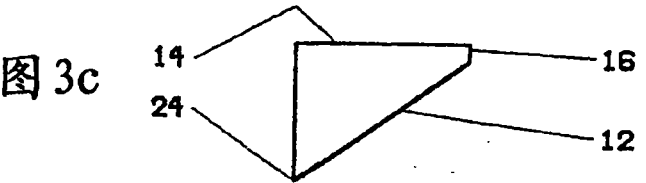
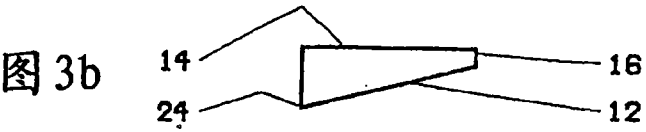
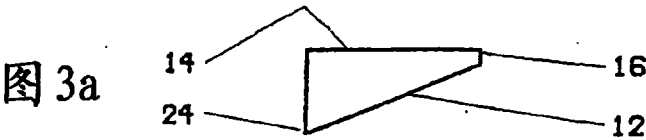
实施例5

生产糖的热熔体,则可模塑成用于先驱抛射体的正确形式或挤成长棒。如果采用挤出法,则所述先驱抛射体可由软的挤出物切削成形或者在挤出物已固化时使先驱抛射体的尖端成型。此方法产生类似硬糖的材料,可以很硬并在一端插入尖。

实施例6

用制药级糖及硬化剂如聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)生产粉末混合物。将该粉末共混物通过模头挤出产生所述复合物的长棒。某些共混物需要润滑剂以利于挤出和粘结过程如水或乙醇。将长棒切成短段形成先驱抛射体。可用热封切促进此过程。需要时,可通过砂磨或铰磨挤出物短棒产生先驱抛射体的尖或平端。





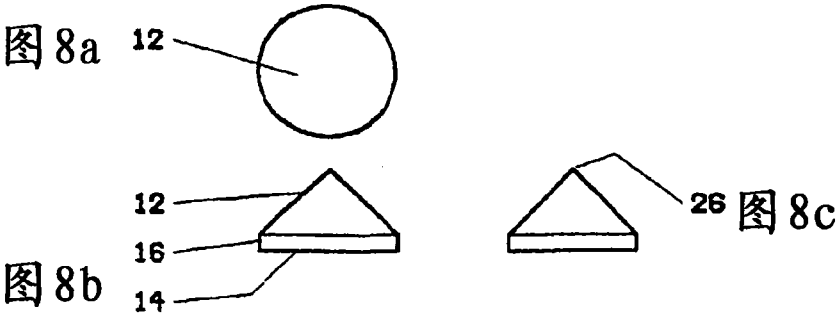
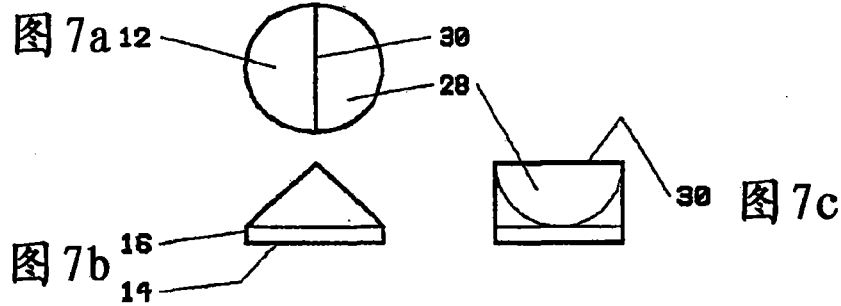
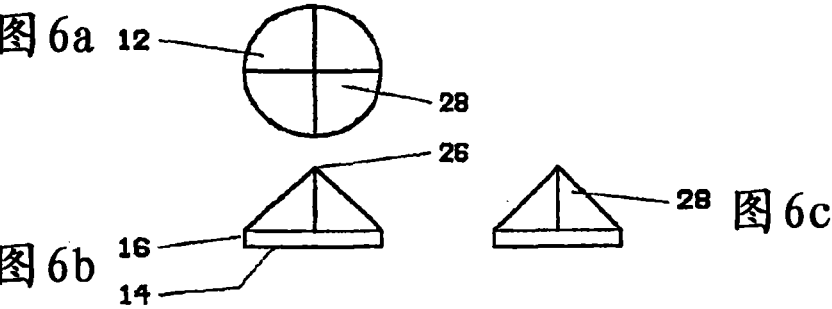
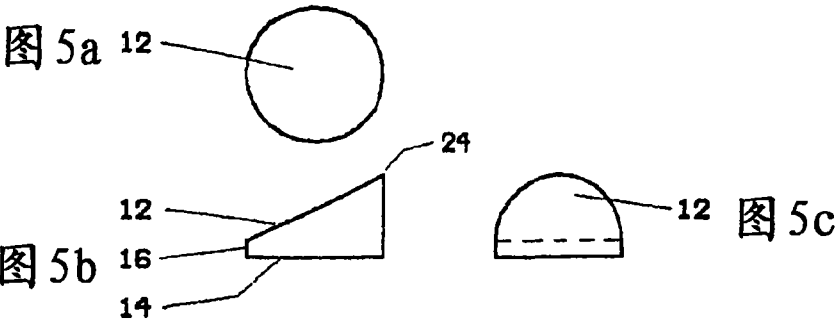


图 9

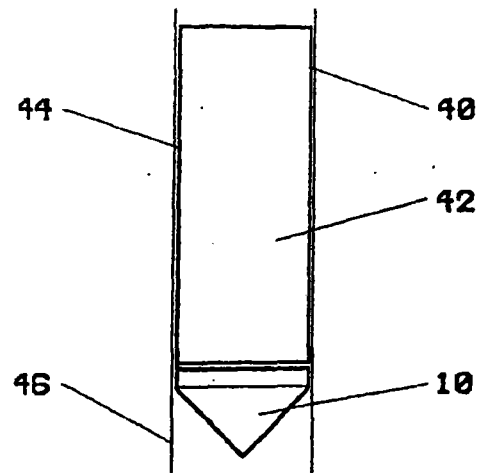


图 10

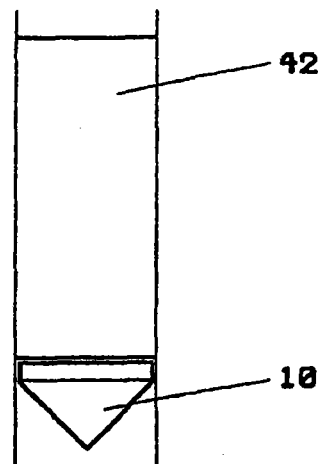


图 11

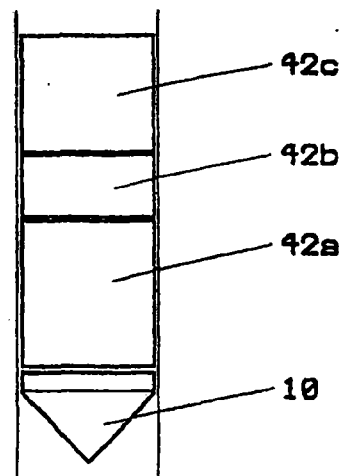


图 12

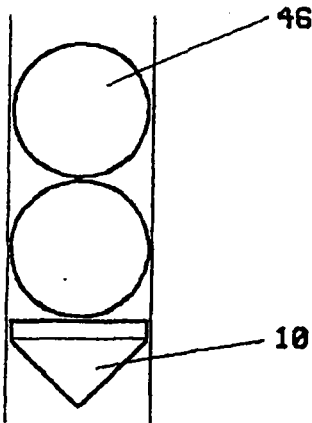


图 13

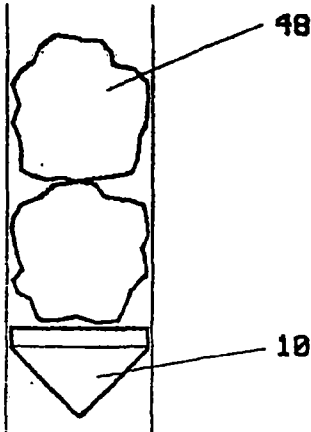


图14

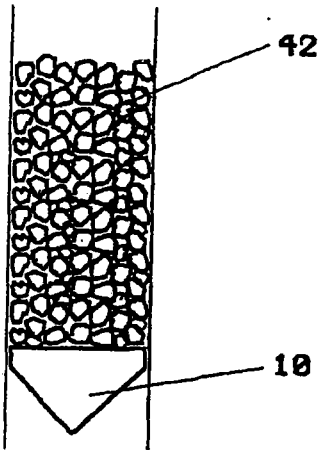


图15

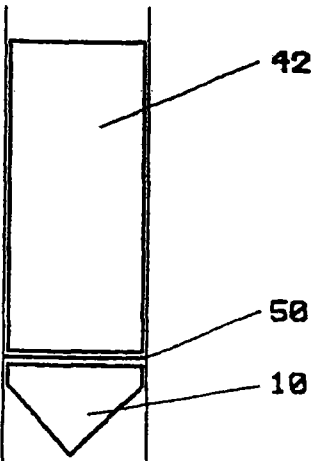


图 16

