

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61M 37/00

A61M 5/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192174.3

[45] 授权公告日 2001 年 1 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1060090C

[22] 申请日 1994.4.21 [24] 颁证日 2000.9.30

[21] 申请号 94192174.3

[30] 优先权

[32] 1993.4.26 [33] US [31] 08/054,152

[86] 国际申请 PCT/US94/04397 1994.4.21

[87] 国际公布 WO94/25101 英 1994.11.10

[85] 进入国家阶段日期 1995.11.21

[73] 专利权人 科技公司

地址 美国明尼苏达

[72] 发明人 马歇尔·S·克里塞尔

托马斯·N·汤普森

审查员 徐 宁

[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

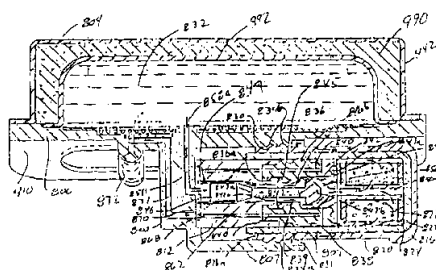
代理人 郑修哲

权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图页数 6 页

[54] 发明名称 封闭的输液系统

[57] 摘要

一种用来在消毒及封闭的环境中可控制地混合两种或更多的成分的装置,可制造出可流动的物质及以精确控制的速度从装置中排出。该装置对输液特别有用,其包括一个分配部分(804),它有以弹性膜(992)形式的自己储存能源的元件,和一个连接膜(807),用来把药瓶(820)与分配部分(804)连接,以便通过消毒通道有控制地混合含在药瓶(820)中的药剂(877)和储在装置的分配部分的稀释剂(832)。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种用来以控制速度把液体注入病人的装置,该装置包括:

a. 一个容器组件,包括:

(i) 一个容器,具有液流通道,及限定与所述的液体通道相通的内腔室的壁;

(ii) 设在所在的腔室中把添加剂加入到流过所述的腔室的液体的添加装置,所述添加装置包括添加剂及把添加剂加到液体中的加添加剂装置;和

b. 一个注入装置,包括有第一及第二部分的壳体,所述的第一部分包括把所述的容器组件与所述的壳体的第一部分连接的连接装置,所述的连接装置具有用来与所述的容器的液流通道相通的第一通道,所述的壳体的第二部分包括:

(i) 具有一个出口和设在其中的第一和第二通道的一个基座,所述的第一通道与所述的连接装置的第一通道相通,所述的第二通道与所述的流体出口相通;

(ii) 一个可变形膜,所述的膜可搭在所述的基座上,与其配合限定一个容纳液体的储液器,所述的储液器与所述的基座的第一和第二通道连通,所述的膜可从第一位置移动到第二位置;和

c. 一个可膨胀件,设置成与所述的变形膜接触,把所述的膜从所述的第一位置移动到所述的第二位置,使得贮在储液器中的液体被推动有选择地流到所述基座的第一和第二通道。

2. 按照权利要求 1 的装置, 其特征在于所述的加添加剂的装置包括一个充在所述的容器中的结构载体, 所述的结构载体使添加剂可移去地承载在其上。

3. 按照权利要求 1 的装置, 其特征在于所述的容器组件还包括第一流动控制装置, 用来控制液体通过所述容器中的液流通道。

4. 按照权利要求 3 的装置, 其特征在于所述的容器包括第二流动控制装置, 用来控制液体通过所述的基座的液体出口的流动。

5. 按照权利要求 4 的装置, 其特征在于所述的连接装置还包括操作第一流动控制装置的操作装置。

6. 按照权利要求 4 的装置, 其特征在于所述的基座还包括与所述的储液室相通的进口。

7. 按照权利要求 1 的装置, 其特征在于所述的容器组件还包括: 一个第一容器, 具有一个液流通道, 和限定内室的壁, 与所述的液流通道相通; 所述的注入装置还包括一出口和液流控制装置, 用来控制通过所述的第一通道的液流, 所述的可变形膜是薄的和总的是平的。

8. 按照权利要求 7 的装置, 其特征在于所述的膨胀件包括一个具有蜂窝状结构的弹性变形件。

9. 按照权利要求 7 的装置, 其特征在于所述的膨胀件由泡沫聚合物构成。

10. 按照权利要求 7 的装置, 其特征在于所述的膨胀件由合成橡胶构成。

11. 按照权利要求 7 的装置, 其特征在于所述的容器组件还包括一个第二容器, 它具有一储液的腔室, 所述的第二容器适于

与第一容器相连。

12. 按照权利要求 11 的装置，其特征在于所述的第一容器的所述的液流通道包括一个进口及一个出口，并且所述的连接装置包括设置成可与所述的基座的第一通道连通的插管，所述的第一容器的液流通道的出口被一第一密封件封住，在所述的容器组件与所述的壳体的第一部分连接时，第一密封件可被插管刺破。

13. 按照权利要求 12 的装置，其特征在于所述的第一容器的液流通道的进口被一个第二密封件封住，所述的第二容器包括可在它的所述的腔室中移动的密封组件。

14. 按照权利要求 12 的装置，其特征在于所述的第二容器中所述的腔室中的液体是稀释剂。

15. 按照权利要求 14 的装置，其特征在于所述的添加剂是一种药。

16. 按照权利要求 14 的装置，其特征在于所述的添加剂是一种有益成分剂。

17. 按照权利要求 16 的装置，其特征在于所述的添加装置包括一种添加剂，它可在一段时间中持续地把有益成分剂释放到液体中。

18. 按照权利要求 1 的装置，其特征在于所述的加添加剂的装置设在所述的容器的腔室中在液体通过所述的液流通道流入腔室的途径中，所述的可变形膜是薄的和总的是平的，和是可移动的，其方式使储液室内的液体被推动而有选择地流入所述的基座的第一或第二通道，和所述的装置还包括蜂窝结构用来移动所述的可变形膜的装置。

19. 按照权利要求 18 的装置, 其特征在于所述的添加剂是由生物活性物质构成。

20. 按照权利要求 18 的装置, 其特征在于所述的添加装置是由聚合物构成。

21. 按照权利要求 18 的装置, 其特征在于所述的加添加剂的装置是设在所述的容器里用来可释放承载所述的添加剂的载体。

22. 按照权利要求 18 的装置, 其特征在于所述的添加剂是可用亲合色谱技术从所述的加添加剂装置基本分离下来的。

23. 按照权利要求 22 的装置, 其特征在于还包括一个与所述的载体连接的配合基, 及所述的配合基连接的目标分子。

24. 按照权利要求 23 的装置, 其特征在于有一个隔离臂与所述的载体连接, 及一个配合基与所述的隔离臂连接。

25. 按照权利要求 24 的装置, 其特征在于有酶与所述的目标分子连接。

26. 按照权利要求 24 的装置, 其特征在于所述的目标分子是蛋白质。

说明书

封闭的输液系统

本发明涉及混合及输送液体的系统。更具体地,本发明涉及混合选定的药剂形成可流动的物质然后以精确控制的速度注入病人的装置。

可以分开储存并可控地混合选定的药剂与稀释剂以便以可控速度注入病人的药剂输送系统已有广泛的使用。在现有技术系统中,稀释剂包装在柔性的塑料容器中,该容器有入口可与把容器中的成分输给病人的引入装置相连接。药剂通常包装在分开的封闭的容器中,并在把药注入病人之前不久与稀释剂混合。

药典型地与稀释剂分开包装有一些理由。一个重要的理由是当与稀释剂混合时某些药不能保持它们的效力,因此混合物不能储存相当长的时间。另一个理由是许多药剂制造商不能制造装在容器中的药液供静脉输液。一般,药剂成粉状包装在小的封闭容器中或瓶中,以后再与合适的稀释剂混合。在很多情况下,需要在输入病人身体前很短时间内把药与稀释剂混合起来以确保注入前和注入时药不从稀释剂中分离出来。

注入药剂通常在医院进行,医生、护士和其它医务工作者在把药剂注入病人前不久把药及稀释剂混合起来。混合阶段是费时的及危险的,例如在使用有毒药品时。另外,许多现有技术混合装置粗糙及不精确使很难做到精确、无菌、彻底地混合药剂及稀释剂,且很费时,

不适合用在家庭条件下。

现在使用一些封闭的输液系统。这些系统典型地包括一柔性的容器(如塑料袋),药瓶可与其连接。柔性容器通常含有液体稀释剂,通常包括一个易碎件,当其破裂时可允许液体流过。当药瓶与柔性容器连接,药瓶的塞子被刺破,易碎件断裂,因此允许在药瓶和柔性容器中稀释剂可以无菌地连通。对柔性容器处理就可以完成药与稀释剂的混合。有上述特点的现有技术系统的实例在授与包肯特(Bocquet)等的US4583971及授与拉肯(Larkin)的US4606734中公开。

在授与莱翁(Lyons)的US4458733中公开了另一个现有技术的封闭的输液及混合系统。莱翁(Lyons)的装置包括有液体成分在内的可压缩的腔室,可压缩的腔室包括气体收集室及处于开口连通的储液室,气体收集室可与例如有混合成分在内的液瓶之类的容器连接。在瓶与气体收集室之间的通道打开后,通过对可压缩腔室处理就可完成混合。

在授与拉肯(Larkin)的US4614267及授与却普(Tripp)和拉肯(Larkin)的US4614515中公开了另一种很成功的现有技术的双容器系统。在该系统中,柔性的稀释剂容器包括一管口,它提供了固定装置,用来把塞住的药瓶与除瓶塞的装置固定在其上。除瓶塞装置包括一接合元件,或除塞器,它附着在一个可移去的盖上,密封管口的内端。在使用中,当瓶送进到管口,瓶塞移动到与除塞器接合,抓住了塞子,当盖从管口拉出时,塞子可从瓶中拔出。一旦塞子从瓶中拔出,瓶中的物质倒入袋中的稀释剂中,并通过对袋的处理使它们混合。

具有在前面段落中说明的特点的现有技术装置典型地使用传统的重力流动方法把药混合物注入病人身上。这种方法是麻烦的,不精确的,且典型地要求对病人较差的约束。另外,柔性袋必须基本保持在高的位置,要求医生护士周期地观察装置以便发现注入装置有无故障。

本发明装置通过完全取消柔性袋,去掉使用柔性袋混合药品的麻烦操作,去掉不希望的重力注入方法(其在用柔性袋时很典型地使用),克服了现有技术的缺点。如下面将说明,本发明的装置使用了新近发展的透气弹性薄膜和类似的材料,它们与板形基座配合限定了一个液体腔室,该室开始含有第一成分(如稀释剂)。靠近该基座,有一个无菌连接装置与液体腔室通,该连接装置用来操作连接如含第二成分的药瓶之类的容器。为使第一成分和第二成分可控地无菌地混合起来,本装置包括一流速控制装置,用来控制通过连接液体腔室和药瓶的内通道的液流。

本发明装置很小,紧凑,使用方便,制造便宜。本发明装置提供了可用于急救病人及家庭治疗的无菌的封闭的输液系统。连接件设在该装置的壳体上,使装置可方便地固定在病人衣服上或捆在病人身上。

本发明的装置可在变更的健康治疗环境(如家中),只要很少的专业辅助下使用。作为实例,本发明的装置可用来混合很多药剂与合适的稀释剂,用来连续注入药混合物,如抗菌素、止痛剂、抗凝剂、凝块溶解剂、免疫抑制剂,及类似的药剂。类似地,本发明装置可用于I—V化学疗法,可精确地把液体以精确及准确的量及在一段时间内的延长的微量注入速度输入病人。

本发明的一个目的提供一种紧凑的、重量轻的、轮廓低的、在一个封闭环境中把两个或更多的组分可控制地混合起来产生可流动的物质，然后以一精确的控制速率排出可流动的物质。更具体地，本发明的一个目的是提供一种可家用或在医院用的以控制的速度在较长的时间内精确地把稀释剂和选择定的药剂混合及注入急救病人的医用装置。

本发明的另一个目的是提供一种有上述特点的装置，该装置具有一个自身带有贮能装置的配药部分和连接部分，用于通过无菌通道将药瓶与配药部分连接，以便控制药瓶中的药剂与配药部分内的稀释剂混合。

本发明的另一个目的是提供一种上述类型的装置，它允许相当精确地混合及输液，它是相当可靠的，并可被非医院环境中躺着的病人使用。

本发明的另一个目的是提供一种装置，包括内储液室，它可以在工厂预先注入稀释剂，或者是使用前在现场方便地灌注的液体。

本发明再一个目的是提供具有在前面段落中已说明过的特点的装置，其中储液器设有弹性能源，它可以经受 γ 射线消毒和延伸的热消毒温度，而没有整体性及性能的降低。

本发明的再一个目的是提供一种装置，其中混合液体可以固定速度或精确计量的变化速度输入病人，并且其可以成各种方向及在各种高度操作的。

本发明又一个目的是提供一种上述类型的装置，它包括牢固地把药瓶与装置的配药器部分联锁起来。

本发明再一个目的是提供一种上面段落中说明的装置，它设有

把装置固定在病人衣服或身上的装置。

本发明又一个目的是提供一种轮廓低的,层结构的输液装置,它可以用自动机械大量便宜地制造。

本发明再一个目的是提供一种具有上述特点的装置,其中液体通过一相配的注入装置被与隔板膜及一个薄的板形基座合作的可膨胀件排出装置。

本发明又一个目的是提供一种具有上述特点的装置,其中可膨胀件包括有蜂窝结构的可弹性变形件。

本发明再一个目的是提供一种上述类型的装置,其中在液体腔室中设有一薄的平面形过滤元件用来过滤储液器溢流到病人的液体。

图1是本发明的药瓶组件的一个形式的平面图;

图2是沿图1的2-2线切取的横剖面图;

图3是本发明后一形式的容器组件的总的分解透视图;

图4是本发明后一形式的添加装置(或基底组件)的各种形式的总的透视图;

图5是本发明另一实施例放大的总的分解透视图;

图6是图5的实施例的装配形式准备与处在未装料形式的储液器一起使用,示出该实施的放大的横剖面图;

图7是与图6类似的放大的横剖面图,但是示出了储液器处在已装料状态;

图8是装置的一个钝头端釐路的放大的总的透视图;

图9是本发明另一形式的总的分解透视图;

图10是装置的稀释液容器的端视图;

图 11 是沿图 10 中 11—11 线切取的横剖面图；

图 12 是在插入装置连接的组件前，装置的药瓶放大的横剖面图；

图 13 是图 10 所示的实施例的放大的横剖面图，示出其在装配好的形式。

参见图 1 至图 5，图中示出了本发明的一个实施例。本发明的该实施例包括一个圆筒壳体部分 800 和一个基座组件 804。该实施例还包括一个很新型的储存的能量，其结构细节将在下面说明。一个可膨胀的隔板件 992 与储存能量接合，并被其移动，并且该隔板件还有许多独特的特点，下面将说明。

参见图 4，图中示出了本发明该形式中可用的添加的载体的各种形式。这些添加剂载体以图中所示的方式装在本发明的容器组件中，使得控制第一成分（如稀释剂、溶剂或其它的液）和添加剂（如药剂或其它的有用成分）混合，这些添加剂被添加剂载体加入到第一成分中，添加剂载体是本发明的添加装置的一部分，其特点下面将说明。

下面将讨论均匀混合方法的细节，其中术语有下面的意义：

元素—任何由仅仅一种原子构成（单独地或在混合组成物中）的基本物质。

添加剂—全部或部分要加入到导入本发明装置的液体中的元素、混合物、物质、媒剂、生物活性材料或其它材料。

聚合物—由聚合形成的，主要包括重复的结构单元的化合物或化合物的混合物。

母液—不通过肠胃输送入患者的任何溶液，包括水、盐溶液、碱

溶液、葡萄糖溶液、酸溶液、电解溶液、反应剂、溶剂和类似的水溶液。

有益成分—任何药剂、药物、配药、药用聚合物、酶、激素、抗体、元素、化合物或在诊断、治疗、止痛、处理或防病时有用的和用来保持病人健康的其它物质。

生物活性材料—生化、免疫化学、生理或药物活性的(或反应性的)的物质。生化活性材料包括下列中的一个或多个:生化化合物(如氨基酸、醌、类酯物、核酸、蛋白质和与生化化合物络合或反应的其它生化剂和物质),如作为抗体、抗原物质、酶、辅助因素、抗氧化剂、激素、产生激素的细胞、接受器、凝结因子、增长强化剂、组蛋白、肽、维生素、药剂、细胞表面标志和毒素等的有生化作用的生化化合物。在专业人员已知的上述生物活性物质集团的其它物质中,蛋白质是最感兴趣的,因为是大分子遗传工程的生物药剂,作为那些要固定及聚集在添加剂载体(下面要讨论)上的物质。使用生化嵌镶聚合物作为生物活性物质的载体在欧州专利申请 0430517A2 中提出。

添加装置—一种添加剂及把添加剂加入液体中的装置,该液体流过本发明的液体传送装置的液体通道,其加入方式使得全部或部分添加剂加入液体中。该添加装置包括添加剂及加添加剂的装置,可以是功能架或载体、碗系、沉积或反应点或带有或不带某些中间基体或其它释放成分的元素固定器。

加添加剂的装置—把添加剂加入流过装置的液体中的功能架或基底装置。功能基底可包括聚合物、共聚合物、异分子聚合物、陶瓷、晶体海绵、碳基基体、聚纤维素、玻璃、塑料、生物嵌镶聚合物、氮杂内脂官能团的聚合物垫珠、加合物垫珠、羰化物官能团的聚合物垫珠、橡胶、凝胶、细丝和类似的载体。

本发明的添加装置有一些不同的形式(见图4)。但是,在最佳形式中,添加装置包括圆柱形,微孔聚合物的功能架结构,它设在容器组件的混合腔中,包括如药剂、生物活性物质和化学元素及化合物的各种有益成分的各种添加剂可释放地与添加装置连接。这些添加剂被该结构承载的方式使得当液体(如稀释剂、反应剂或其它水溶液)按照如图2箭头所示方式流经、流过、穿过功能架组件,添加剂将进入液流中,在液体流过容纳添加装置的腔室时,有效地释放并加到液体中。

添加剂本身也可有各种物理状态,包括液体、固体、团粒、粉末、颗粒、凝胶、蜡、水解胶体载体、胶、膜、片、晶片、乳胶、微晶、微球体、喷雾干燥化合物和冻干化合物和饱和物。添加剂可以多种方式与功能架装置可释放地连接,固定,浸渍在功能架装置中或为其支承。添加剂可与中间基体化学地或机械地连接,固定或直接粘合或间接地与中间基体配合。它们可浮获、固定、连接、交链、嵌系在功能架的表面或表面活性剂上,或者它们可吸收,反应催化、静电封装、被化学改性固定到载体表面、聚合在载体上或贯穿载体、定位、浮获、沉积、悬浮或吸留在功能架上形成的孔、微孔、细管和缝隙中。把添加剂可释放地固定到功能架装置上的一个重要方法包括把功能架装置用一种化合物处理,这种化合物有如氮杂内脂官能团化合物之类的活性官能团,处理成有高的连接容量。在某些应用中,可按EP 专利0430517A2的方式把生物活性物质连接在生物嵌镶聚合物的表面。类似地,可以用授与可尔曼(Coleman)等的US5013795的方式使用接合共聚物。以这种方式,络合剂、催化剂和生物物质(如酶或其它的蛋白质)以及生物高分子可附着在载体上。

类似地,添加剂可立即从功能架分离出来,并通过一个或更多的机构加到或混合到流过装置的液体中,这些机构包括化学反应、溶解、脱接、断链、置换、生物分离、扩散、洗涤、分解、腐蚀、分解代谢、解吸、溶液化、浸出、酶解作用、生物反应、渗透、通过开环反应从开环材料中分离出来及类似的分离手段。

如图1及图2很好地示出,在本发明的该实施例中,圆筒部分800通过适当的连接器装置与基座件的回形后表面410整体地连接。该圆筒部分800还包括一横向延伸的基壁807,它有一承窝809,以图2所示方式支承连接件812。基座806设有纵向延伸的通道814,816(图1)。通道814与储液器832及开口815连通。通道816与设在出口通道壳体872中的装置的出口连通。在制造过程中,该通道也用来无菌地预充填储液器。类似地,从后表面410向外有角度地延伸出一个针阀外壳874,它装着本发明的第二流量控制装置用来控制通过基座组件的液体出口的液流。应注意基座件的前表面设有横向的微流通道812a和垂直的安装凸台875,它围绕着开口815,一个过滤膜834与该开口815连接。

下面参见图3,示出了本发明该实施例的容器组件820,它包括一玻璃瓶822,中间有液体通道穿过,及有壁,限定了一个混合腔室824,与液流通道相通。腔室824的作用是装本发明的添加装置。一个两零件的塑料盖或上封件826密封地套在瓶822上。盖826包括第一部分826a和第二部分826b。第一部分826a设有外螺纹830和系统锁定止挡831。螺纹830可与设在圆角部分800上的内螺纹834b相配合。在瓶822内设有本发明的该实施例的第一流量控制装置,用来控制液体流入流出混合室824。第一流量装置包括可密封地

插入瓶 822 内的柱塞 836, 柱塞 836 总的为圆柱形, 包括一个可密封地与瓶 822 内壁接合的裙部 838。

柱塞 836 设有中心孔 839 及多个在周边隔开的液体通道 840。一个进口或细流控制阀件 842 也构成该流量控制装置的一部分。阀体 842 可在孔 839 中往复移动, 并设有第一凸缘部分 841, 其作用是控制通过通道 840 的流量。阀件 842 还包括第二或内侧凸缘 845, 它对阀件 842 在设在柱塞 836 中的环形通道 836a 中的运动进行导向。阀件 842 还包括一杆 847, 其设在中心通道 842a 内, 并与在连接件 812 中设置的内通道 849 中装的单向阀 846 相配合(图 3), 其方式将要说明。杆 847 构成阀件 842 的一个整体部分, 并终止于内侧端 847a, 靠近杆 847 另一端是一个大直径部分 847b, 其终止于前面说的凸缘 841。沿周边隔开的液体通道 850 有角度地延伸通过部分 847b, 这些通道(以下面要说明的方式)允许液体流过单向阀 846 通过通道 850a 流到腔室 824。

下面参见图 2, 本发明的最新形式的储能装置示作一个柔性的弹性纤维块, 例如海绵状的聚合物泡沫件 990。被从储液器 832 中推出液体的件作用在其上的隔板装置, 标成可变形件 992。最好是可压缩、可弹性变形及具高弹力的膨胀件 990 可由很多材料制成, 包括许多柔性的蜂窝状聚合物。本申请特别有兴趣的材料包括聚氨脂、胶乳泡沫橡胶、泡沫橡胶、发泡聚合物、各种聚烯烃泡沫、PVC 泡沫、环氧对脂泡沫、氯甲醛、硅泡沫、氟塑料泡沫, 和其它的弹性的合成泡沫材料、弹性体和专业人员已很了解其特点的其它类似材料。膨胀件 990 可以是整体的或者可从均质或非均质泡沫材料, 或有相同或不同特点的层压件构成。在图 8, 膨胀件 990 示出在基本压缩状态,

准备对着可变形的隔板件 992 膨胀,把含在储液器 832 中的液体压出装置,其方式下面说明。

隔板件 992 可以是一个膜、薄膜、皮革、或者一个层压件,它也可以由多种渗透性及非渗透性材料制成、包括橡胶、塑料和其它的热塑性的弹性体。这些包括了硅聚合物和高性能的硅弹性体。可以明白隔板件 992 可以与能源 990 的外界面分离或者互连。在一些情况下,隔板件 992 可与膨胀件 990 整体制成一种皮革型附件并且可以显示弹性特点。

在操作本发明后一种型式的装置时,瓶的封端盖 851 和封住圆筒部分 800 的凹座或开口端 809 的盖(未示出)首先移去。然后药瓶组件的开口端准备插入圆筒部分 800 的开口端 809。当药瓶组件放在装置的灌液部分的开口端 809,螺纹 830 移动去与设在圆筒部分 800 内的第一内螺纹 834a 啮合。沿顺时针方向转动药瓶使药瓶在圆筒部分 800 内前进,使杆 847 与单向阀 846 接合。由于在储液器内压力下的液体抵抗单向阀的运动,操作阀 842 移到左边。但是,当凸缘 845 安置对着柱塞 836 的内凸肩 836a 时,继续顺时针转动药瓶 820 会使杆 847 把单向阀 846 移到左边进入开放位置(见图 2)。单向阀处在打开位置,处于压缩状态的膨胀件 990 均匀地膨胀对着隔板件 992,使含在腔室 832 中液体在压力下受控制地流过开口 858a 流进通道 858 中,然后进入圆周间隔配置的通道 849 中,穿过阀座 862,进入连接件的液体通道 846b 中。液体然后流进通道 850,并经过在添加装置中设的中心液体通道 850a 有力地进入混合腔室 824 中。

可以知道,聚合物、凝胶或加合物垫珠也可以用作添加剂的载

体或支座。类似地,流进腔室 824 的第二成分可包括,例如,反应剂、溶剂、无菌稀释剂、各种电解液、水溶液(例如葡萄糖水溶液)、盐溶液、碱溶液、酸溶液、极性溶液、和作为与要通过输液分配给病人的为分配治疗或有益成分剂的合适的载体的任何其它液体。在本发明后一实施例中可用的添加装置的多种形式,示于图 4 中。例如标号 880 表示一个组件,它包括一不溶性的聚苯乙烯的多孔基底,该基底有轴向延伸的液体通道 881,和内连的孔洞 880a,一种或多种添加剂可释放地附着在孔洞的孔隙中。选定的添加剂(如元素、化合物、药品和功能性中间体)通过专业人员已知的技术提供到孔洞上或孔洞中。当然,稀释剂流经、流过或穿过基体 880,添加剂导入到稀释剂(如无菌稀释剂)中。

图 4 中标号为 882 的另一种形式的添加组件,包括一插入的多孔基体,它有内部的轴向延伸的液体通道 883。该替代的尺寸的基体的孔可释放地附着添加剂,如延时释放化合物、有益成分或药物。

图 4 中标号为 884 是另一种形式的添加组件。该组件包括由多个熔在一起的微球或小球 884a 制成的圆筒形多孔塞形件,各微球或小球涂有分隔或反应涂层,其上沉积着添加剂(如生物活性材料或其它有益成分)。包含有内部微通道的微球可由玻璃、塑料或其它的合适材料制成。

图 4 中示号 886 表示本发明添加装置的另一个形式。在该形式中,一个总的为圆筒形功能支承用作附着及以后释放添加剂的亲亲和附着装置。支承 886 有一个轴向液体通道 887 并由多个微孔聚合物制成,在一个宽的区域上有多个反应点用来固定物质。

在图 4 中标号为 888 的添加组件包括有轴向液体通道 889 的

固体管形件。该管形件的外表面,通过合适的装置包括界面间聚合装置及使用共聚物,而涂复上合适的添加剂。

另外,添加组件 888 可由离子交换树脂构成,添加剂(如药剂等)可附在其上提供一种药-树脂络合物,其特点是在暴露于合适的稀释液中药可在以后经一段时间可控地释放出。

另一个稍微更复杂的添加组件标为 890。该组件由多个分开的多孔的木塞片 890a, 890b, 890c 和 890d 制成,各片有同样的或不同的结构和孔隙率,各有对液流专门选定的添加剂(如有益成分剂、元素或化合物)的反应点使得可达到多重反应性及选择性。在这种结构下,通过专门设计各木塞片,使其配合制成结构支承可达到液流率宽的变化,复杂的相继分离和预先分阶段把物质导入系统出口。

在图 4 中激活组件的另一种形式标为 892。该组件包括由多个长的纤维件 892a 制成的圆筒形结构,至少其中一些涂复,塞着或浸渍着选定的添加剂,如需要的活还有功能性中间材料。

标号为 894 的功能架元件表示本发明添加装置的另一种形式。也是总的为圆柱形结构的该件 894 由多个如聚合物薄膜 894a 之类的分离的层构成,在薄膜 894a 上可释放地固定选定的添加剂及中间化合物。

功能架元件 896 由形成开口的蜂窝状或海绵状结构的多根玻璃的空心粉状的纱 896a 构成,该结构的蜂窝由曲折的缝隙式的液流通道连结起来。开口的蜂窝中的一些或全部附着选定的或要求的添加剂。

功能架元件 898 由泡沫聚合物构成,它们有效地作为添加剂载体。

可以明白其它形式的功能架元件如凝胶、生物嵌镶聚合物和其它形式的聚合物活性架可以安放在混合腔室 824 中,包括连接的氮杂内脂官能团物质,如适宜作为官能团物质的附着珠的泡沫或聚合物垫珠。

组件 880 到 898 可以是水溶的或非水溶性的,亲水的或憎水的,它们只是举例说明而非限制,宽的变化材料及结构用来把要求的添加剂加入到导入装置的混合腔室中的液流中。

如前面所述,添加剂可以用各种方法,包括基体的化学改性方法等,可释放地附着在架子、基体或功能架装置上。可释放地附着添加剂的一个重要方法允许用为术语“色谱法”广泛限定的专门分离技术。这里用的色谱涉及一组分离技术,其特点是分配要在两相中(一固定相、一运动相)分开的分子。亲合色谱法包括使用生物交互作用、及考虑使用亲合色谱法载体,洗涤液流过这些载体。在本发明的该实施例中,如本说明书说明的各种加添加剂的装置可采取亲合色谱载体的特点,各种配合基附着在其上。在亲合色谱技术的实践中,交互作用对中的一个件,即配合基是在固相上不动的,而另一件相对配合基(最通常为蛋白质)是在制造过程中通过基体的浸出物吸收。重要的是,亲合色谱技术包括使用高的通用的氮杂内酯官能团化合物,如氮杂内脂官能团垫珠,以及使用广泛的用于激活及耦合化学的其它介质。可附着到亲合载体的配合基的实例包括抗体、酶、外源凝集素、核酸激素和维生素。重要的相对的配合基包括抗原、病毒、细胞、细胞表面接受器等。色谱法及亲合色谱法技术在杰松和雷登(Janson, Ryden)著的“蛋白质纯化”一书(1989 年版)详细说明,可参考该书对这一技术更清楚。

聚合氮杂内酯在现有技术中是已知的。在一些专利中已公开了用在制造单聚合物及共聚合物。参见例如,US3488327(1970. 1. 6 授与 F. Kollinsky 等); US3583950(1971. 6. 8 授与 F. Kollinsky 等); US4304705 (1981. 12. 8 授与 S. M. Heilmann 等); US4737560 (1988. 4. 12 授与 S. M. Heilmann 等)和 US5013795(1991. 5. 7 授与 Coleman 等)。

氮杂内酯或氧氮杂茂酮是 N-酰胺基酸的环酐,并已经广泛用在有机合成中。对固定的目的特别有作用的五段氮杂内脂的生成可以通过羰化物基团与甲基丙氨酸通过两步法反应来完成(参见赫默森及马莱安和斯密思(Hermanson, Mallia, Smith)的“固定,亲合,配合基技术”1992 版)。形成氮杂内酯垫珠的一个方法(上面已说明过氮杂内脂垫珠的用法)把该方法用在单体的聚合以便首先在基体上产生羧基,在第二步,通过使用环合催化剂在无水的状态形成氮杂内酯环。驱动该反应的合适的催化剂包括酸酐、烷基氯甲酸酯,和碳二酰亚胺(Carbodiimide)。形成这些活性基团和制成含有它们的珠形聚合物的载体的过程在转让给 3M 公司的美国专利(US4871824, 4737560)中已充分地说明了。这些载体材料可从商标为“Emphase”的材料购得。转让给 3M 公司的 US5045615 和 US5013795 也说明了这些技术的最近发展。

如在 3M 公司的专利 US4737560 中指出,氮杂内酯官能团聚合物垫珠是把功能材料附着而提供新的加合物垫珠的有用的反应架。加合物垫珠可作为络合剂、催化剂、反应剂和作为酶或其它的承载蛋白质的载体。一般理解所用的术语“载体”或“亲合载体”涉及(1). 通常为共价的机构牢固地附着(例如固定)的配合基(通常为一些已知

的分子结构)和(2). 基体(通常为一种不可溶的固体物质的结合)。对氮杂内酯载体基体材料和耦联化学也有兴趣,因为它有可以接近的基体表面区域和有效的可附着到该表面的配合基密度。

在 1978. 2. 7 授与莱因(*Lynn*) 的发明名称为“固定生物活性蛋白质”的美国专利 US4072566 公开了使用苯二胺把氮杂内酯或其它的生物活性蛋白质耦合到无机载体材料上的方法。用在本发明中所公开的载体材料包括硅质材料、氧化锡、二氧化钛、二氧化镁和二氧化锆。

本发明该实施例的功能团架结构 877 有亲合架的特点,具专门的结构允许氮杂内酯和其它的生物活性蛋白质连接到其上为以后可移去。这用前面段落中说的先有技术的专利中所公开的方式来处理功能架 877 而达到,处理用有选定的活性作用基团的化合物(如氮杂内酯功能化合物)进行。这样,络合剂、催化剂、生物材料(如酶,蛋白质或其它的亲合吸附剂)和生物大分子可附着到载体上为以后可移去及回收。

当附着某些生物活性蛋白质和其它的大分子,发现使用隔离臂或束缚器是很有利的。隔离臂或束缚器是低分子量的分子,它们用作载体材料和亲合配合基之间的中间耦联器。通常隔离臂包括在两端有官能团的线性烃链,各与支承及配合基联接。首先,隔离臂的一端化学附着到使用传统的固定化学的基体;另一端使用二次耦联程序基本与配合基相连。其结果固定配合基从基体骨架伸出等于所选的隔离臂长度的距离。

参见图 5 和图 6,图中示出本发明的另一个实施例。在该实施例中,装置的结构类似于图 1 到图 4 所示的结构,同样的元件标以同

样的标号。在该最新的一个实施例中,储存的能量再一次包括特点与上一个实施例的元件 990 同样的均匀的海绵、泡沫或蜂窝状结构。但是,瓶组件和圆筒形外壳部分以使药剂与液体成分成混合的方式相配合。如此生成的该混合物通过膨胀能源(在这种情况下包括可压缩的海绵件 990)充到储液器中。与前面说明的本发明实施例的装置一样,本实施例也独特地允许有控制地混合第一液体成分和第二成分或添加剂(如药或其它有益成分),添加剂用具有在说明书前面部分已限定的特点的专门的加添加剂装置加到第一成分中。

在本发明该最新的实施例装置的操作中,设在瓶 902 端的消毒的瓶封盖 938 和 938a 和封住圆筒形部分 900 的开端的消毒封盖首先移去及除去。当药瓶组件放在圆筒部分 900 的开口端 907 时,螺纹 923 转动与设在外壳体 908 上的螺纹 930a 啮合。沿顺时针方向转动药瓶使瓶在圆筒形部分中前进,使套管 927 刺入弹性密封件 926。在药瓶组件完全密封后,用来转动瓶的带花槽的盖 938a 移去及扔掉。

在药瓶组件处于圆筒形部分 900 中的情形下,液体药瓶组件 904 的开口端插入环形空间 900a,设在盖或上封件 915 上的螺纹 916 与设在圆筒形部分 900 的嘴部近端的内螺纹 918a 配合。转动组件 904 使套管 921 以图 6 所示方式刺进药瓶密封件 925,因而打开在稀释的瓶组件的腔室 916 和药瓶组件的腔室 924 之间液体流通。

继续转动稀释瓶组件使螺纹 916 移进开口的环形空间 942,使瓶组件被强制推向右边从图 6 所示的位置推到图 7 所示的位置。这一运动使弹性柱塞 900 在腔室 914 中移动到左边,因此稀释剂 D 在一定压力下被强制通过套管 921 进入药瓶组件。洗涤稀释剂将流过

玻璃体 933, 并且流经, 流过, 穿过添加装置的功能架结构 937。稀释剂在压力下流过玻璃体 934 进入套管 927 使单向阀件 932 移到右边, 进入图 7 所示的打开位置, 因此允许液体混合物通过通道 909 朝向储液器 910 流动。朝储液器 910 流的液体混合物作用在隔板件 992 上, 依次又作用在可压缩的海绵 990 上, 使它均匀地压进图 7 所示的结构中。在该压缩状态, 膨胀件 990 提供了可控制地作用在隔板件 992 上的能源, 使液体混合物按前面说过的方式控制地从装置中排出。

参见图 9 到 13, 图中示出本发明另一个实施例。在该实施例中, 装置的结构类似于前面已说过的那种结构, 类似的标号用来表明类似的元件。在本发明的后一形式中, 膨胀膜再一次用作能源 990 的隔板件, 具有前面说明的特点。

如前所述, 瓶组件 954 可与瓶组件 952 及圆筒外壳配合使药剂与液体成分混合。由于本发明这一实施例的独特特性, 已在预充入的储液器中的液体可控制地与组件 952 中液体混合, 形成一种可注入的混合物, 以后这种混合物可被能源或元件 990 排出。用另一种方式说, 类似于前面说明的本发明实施例的装置, 本实施例可使在瓶 954 中的第一液体成分或载体成分的部分与含在瓶 952 中第二成分或添加剂混合制造出第一混合物。该载体液体和添加剂的混合物然后导入到已预注有稀释剂或其它液体的储液器制造可注入的第二混合物, 该混合物以后再注入到病人身上。

在本发明后一实施例的装置的操作中, 封住瓶 954 和 952 端部的消毒瓶封盖 912a 和 983b 以及封住圆筒形部分 950 的开口端的消毒封盖首先移动及除掉。当药瓶组件容放在圆筒部分 950 的开口

端 957 中, 螺纹 975 移动朝向与设在单向阀壳体 972 近端的基部 958 上的螺纹 958a 啮合。沿顺时针方向转动药瓶使药瓶在圆筒形部分 950 中送进使钝端套管 971 刺进弹性密封件 977b 中。

在药瓶组件处于圆筒形部分 950 中, 移去盖 983a, 液体瓶组件 954 的开口端插入环形空间 958a 中。接着, 设在盖或上封件 965 上的螺纹 966 与设在圆筒形部分 950 嘴部近端的内螺纹 968 配合。转动组件 954 使套管 971a 刺入药瓶密封件 977a, 因而使液体载体稀释剂瓶组件的腔室 964 和药瓶组件的腔室 976 连通。

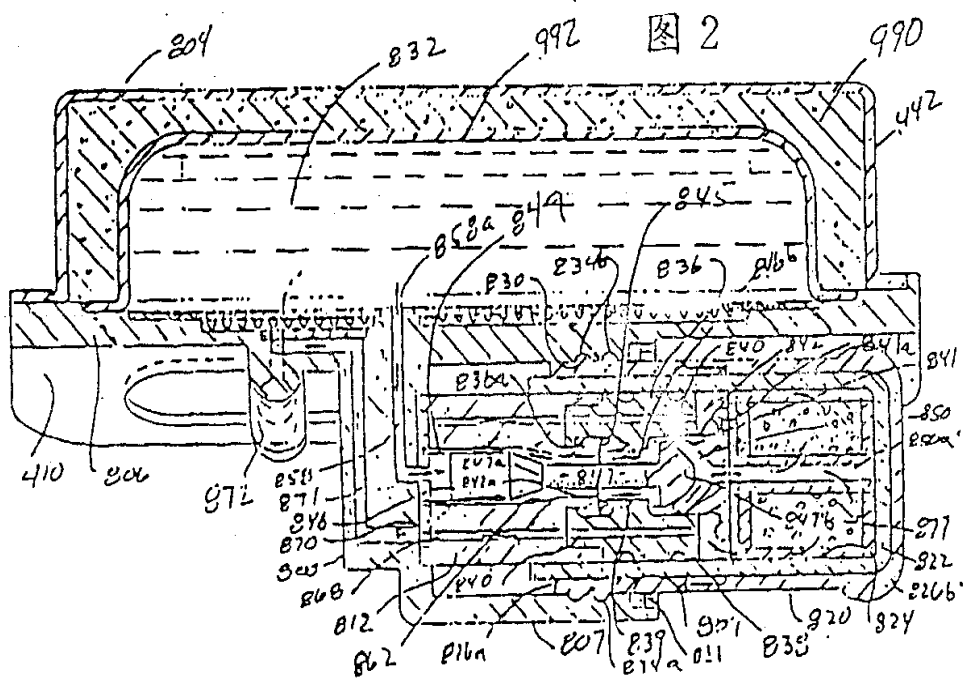
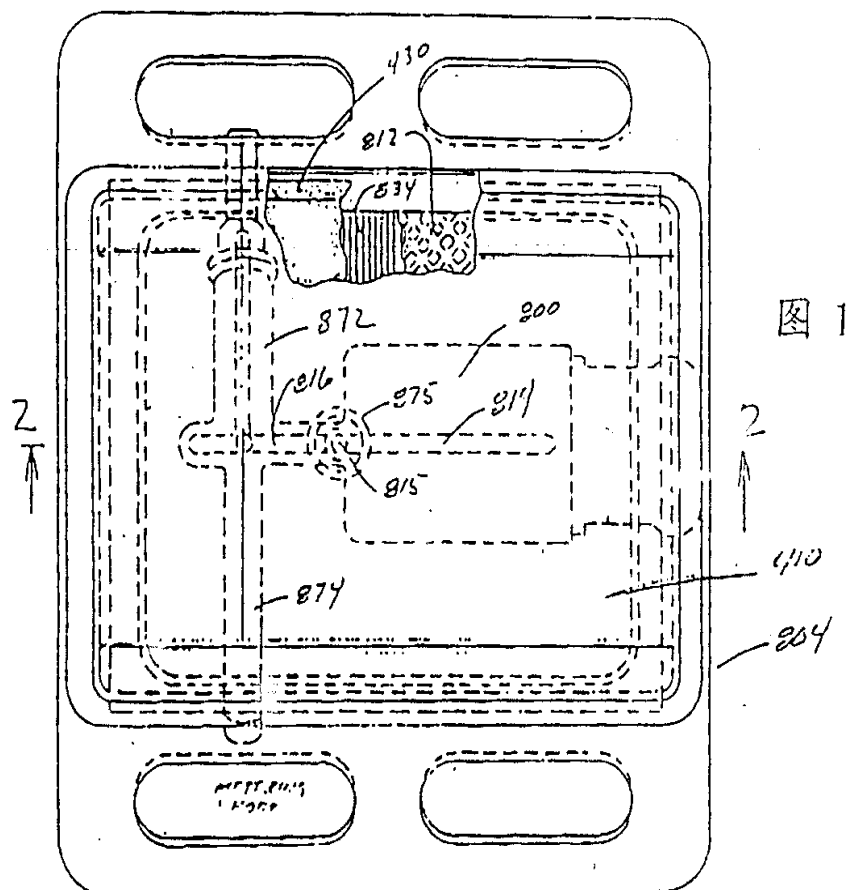
继续转动液体载体瓶组件将使它如图 13 那样移到右边。这使弹性柱塞 970 在腔室 964 中运动到左边, 因此强制载体液体或稀释剂 D 在一定压力下通过套管 971a 进入药瓶组件中。稀释剂流过玻璃体 979, 然后强制流过、流经和通过添加装置的带花槽的基体 982。在压力下流过玻璃体 980 进入套管 971 的稀释剂使单向阀件 962 运动到右边进入图 1.3 所示的打开位置, 使液体混合物通过通道 959 朝储液器 960 流。朝储液器 960 流的液体混合物将与含在预注入的储液器中液体成分混合, 形成可注入的液体混合物。在压缩形状下, 海绵件 990 以上述方式提供了从装置中控制地排出可注入的混合物的能源。

含在储存能源装置 990 中的任何气体可通过排气口 444 排出(见图 6)。类似地, 任何含在储液器中的气体可通过透气的变形件 992 排出及经排气口 444 排到大气中。

虽然上面按专利法的要求对本发明作了详细说明, 但是本专业技术人员将没有困难可对单个部件或它们有关的组件作改变及改型以满足特殊要求或条件。这种改变及改型可在不背离下面所附权利

要求书提出的本发明的范围及精神中作出。

说明书附图



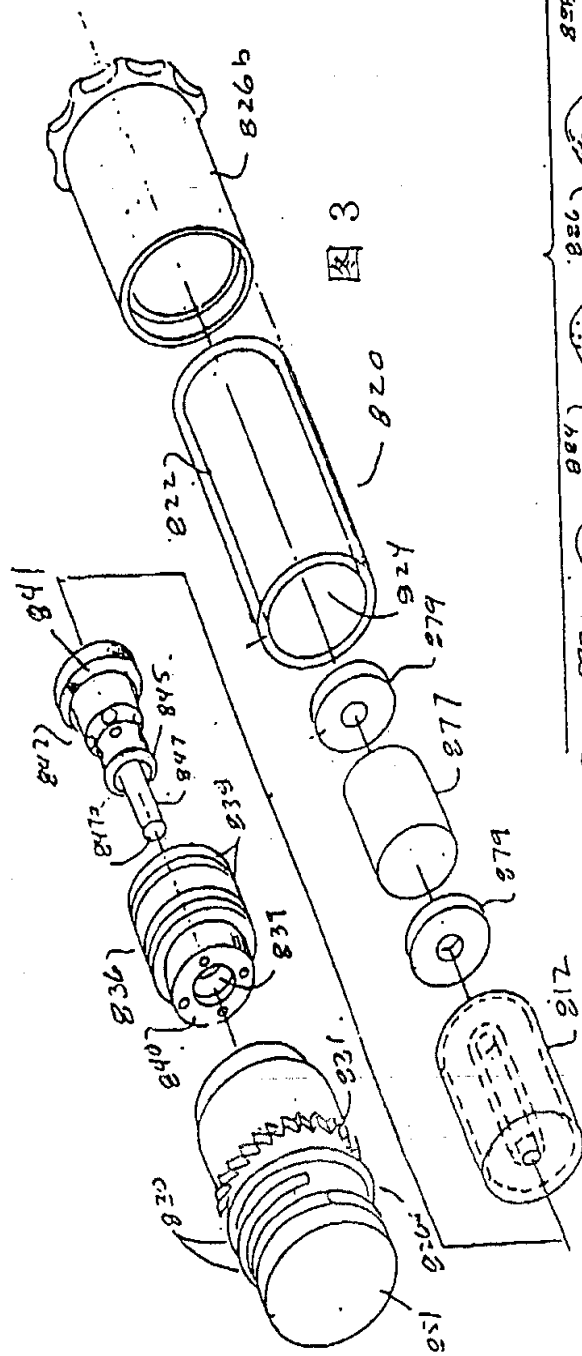


图 3

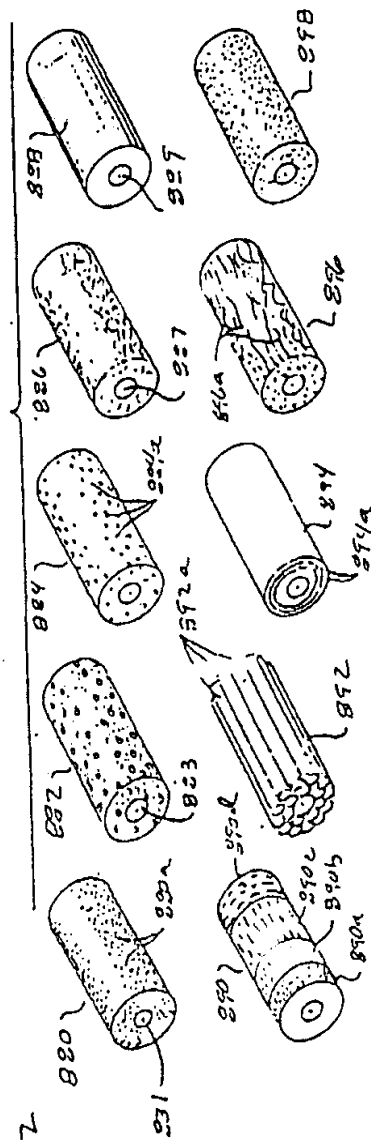
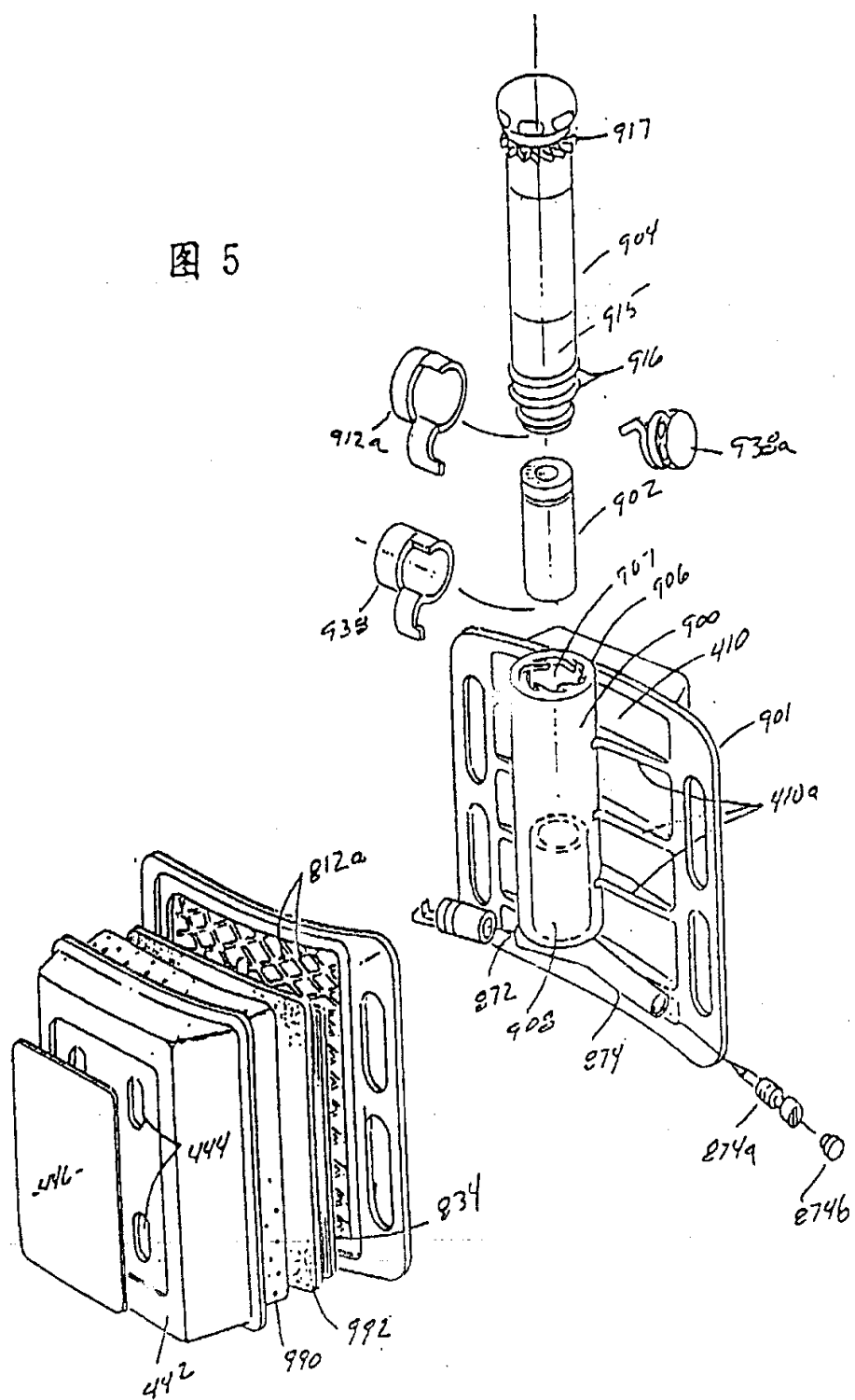


图 4

图 5



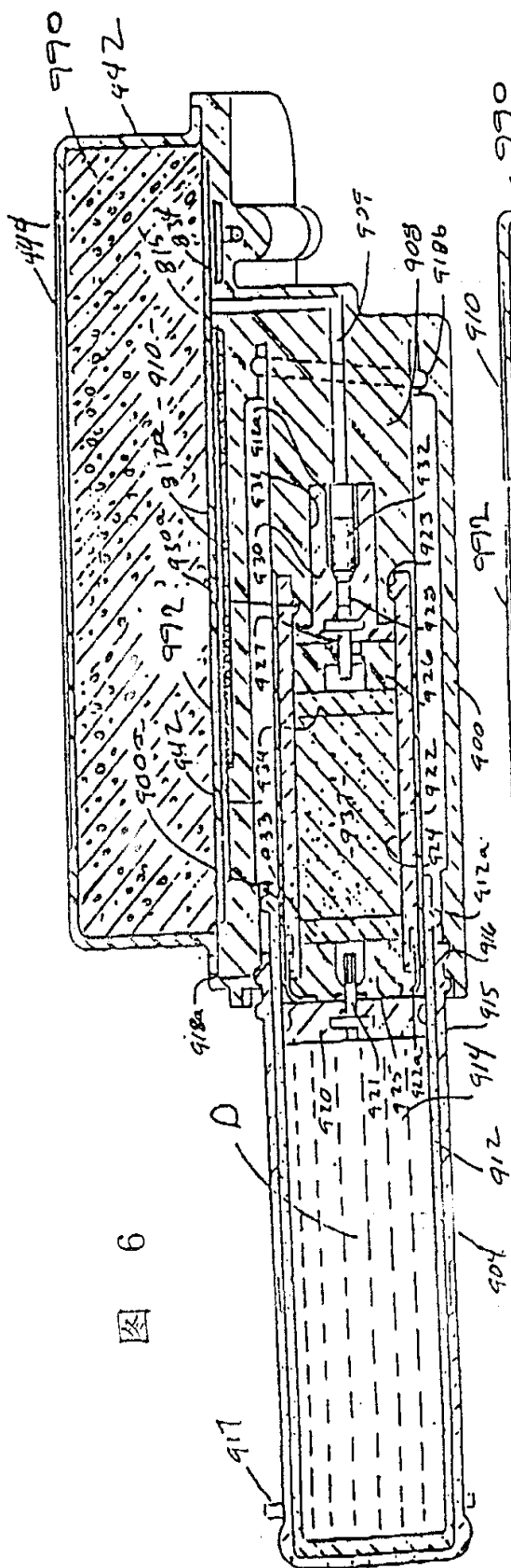


图 6

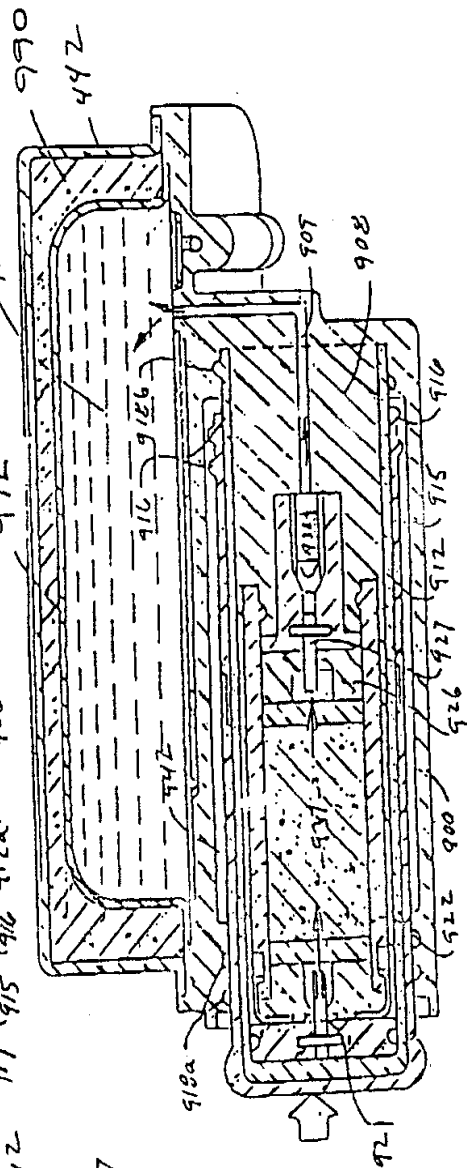


图 7

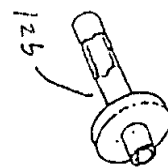


图 8

图 9

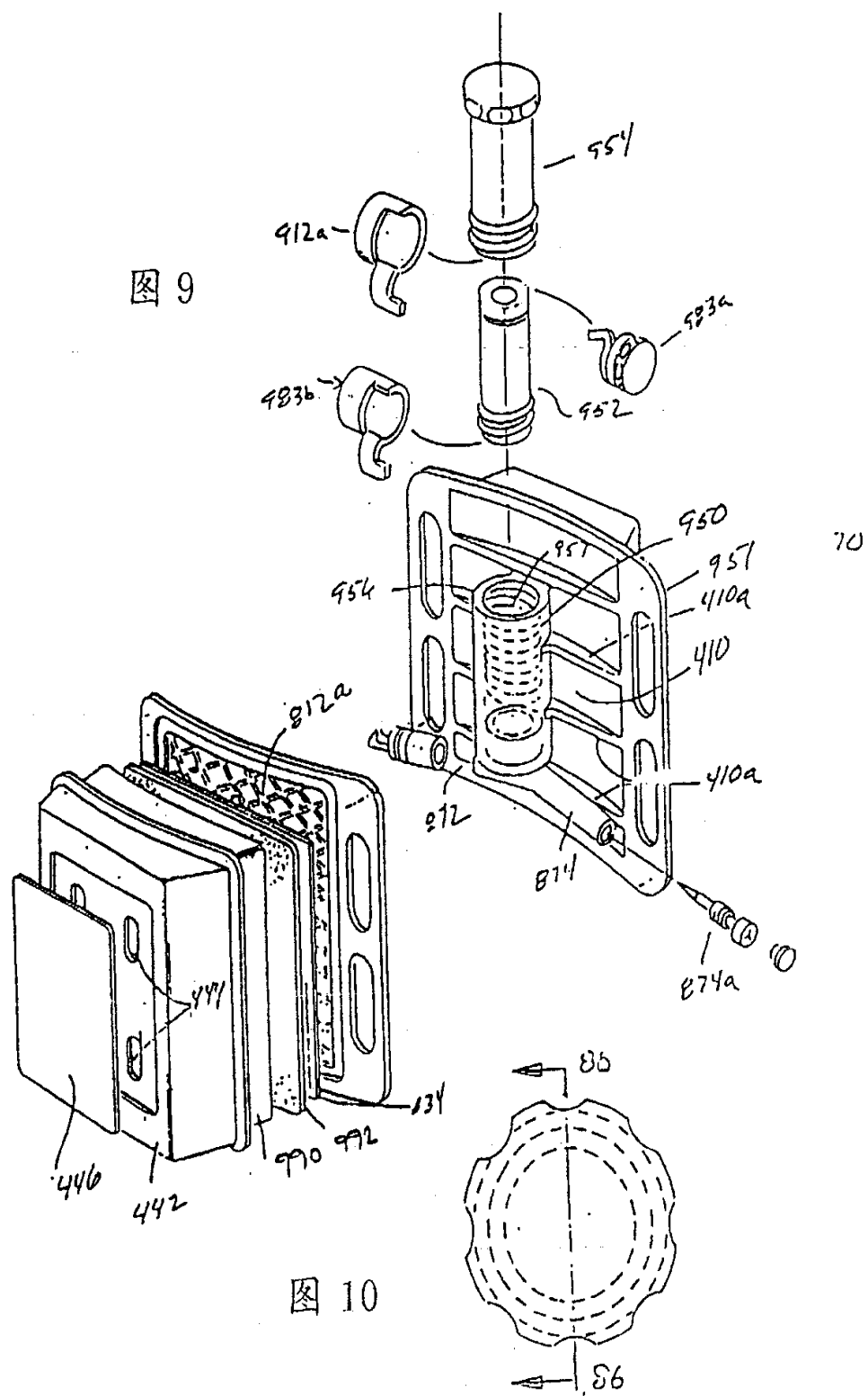


图 10

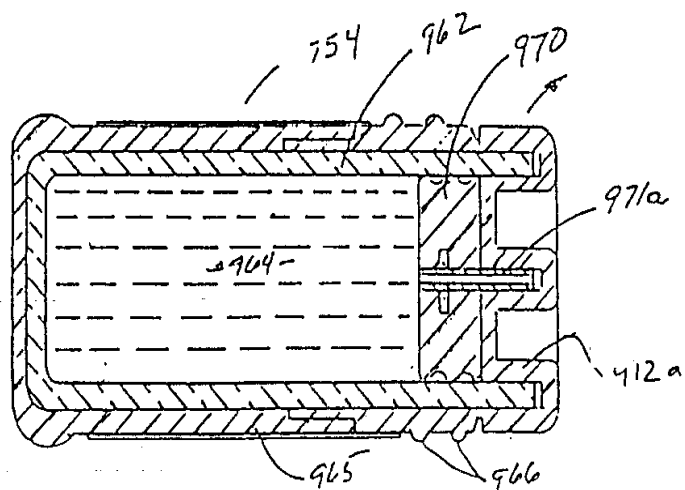


图 11

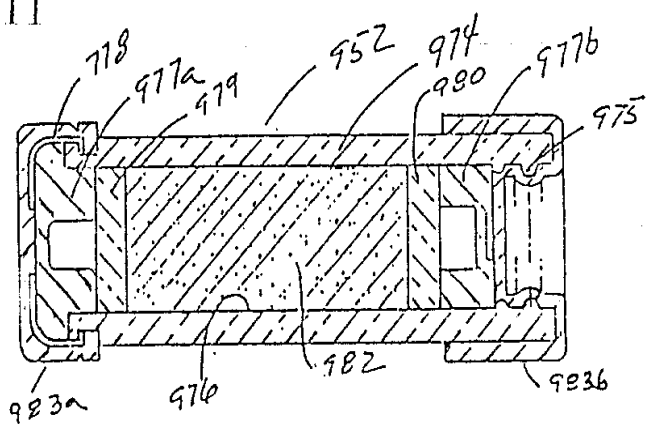


图 12

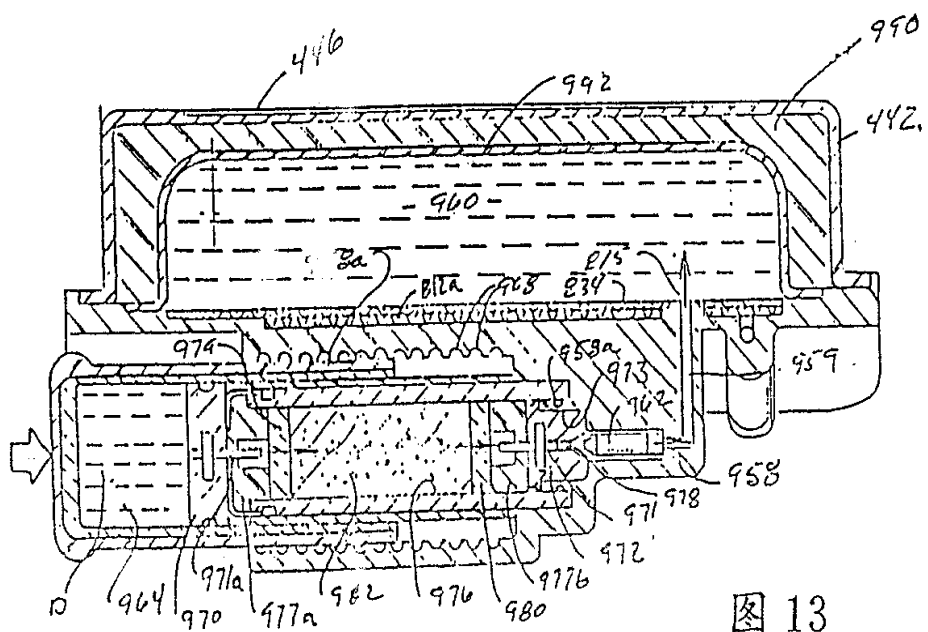


图 13