



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102458518 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080032066. 9

代理人 封新琴

(22) 申请日 2010. 06. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

09009656. 1 2009. 07. 25 EP

61/183, 456 2009. 06. 02 US

61/331, 913 2010. 05. 06 US

A61M 5/20 (2006. 01)

A61M 5/24 (2006. 01)

A61M 5/14 (2006. 01)

A61J 1/20 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/057586 2010. 06. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02010/139676 EN 2010. 12. 09

(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 J. A. 戴维斯 S. 温彭尼

D. T. 德索斯马雷兹林特尔

M. S. 博伊德 N. 雷卡亚

S. L. 比尔顿 J. D. 克洛斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

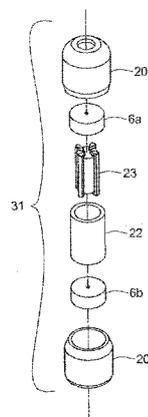
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 6 页

(54) 发明名称

具有整体的流动分布系统的含药模块

(57) 摘要

本发明公开了用于注射系统以共同递送至少两种药剂 (1, 2) 的含药模块 (4), 其中, 容纳主要药剂 (1) 的主要的递送装置 (7) 接收容纳单次剂量的次要药剂 (2) 的含药模块 (4), 次要药剂 (2) 容纳于具有整体的流动分布器 / 流动分布系统 (23) 的封壳 (31) 中, 并且其中, 两种药剂 (1, 2) 都通过单个空心针 (3) 被递送。



1. 一种能够附接于药物递送装置的含药模块,包括:
 - a. 具有近端和远端的壳体 (10),其中,所述近端具有被构造用于附接到药物递送装置 (7) 的连接器 (8);
 - b. 容纳药剂 (2) 的封壳 (31);以及
 - c. 包含于所述封壳 (31) 中的流动分布系统 (23)。
2. 根据权利要求 1 的含药模块,其中,所述封壳 (31) 具有顶部密封件和底部密封件 (6a,6b)。
3. 根据权利要求 2 的能够附接于药物递送装置的含药模块,进一步包括:
 - d. 固定在固位帽 (16) 中的第一针 (5),所述固位帽 (16) 置于所述壳体 (10) 的近端;以及
 - e. 固定于所述壳体 (10) 的远端中的第二针 (3);其中,所述顶部密封件和底部密封件 (6a,6b) 被构造用于与所述第一针和第二针 (5,3) 流体接合。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项的含药模块,其中,所述封壳 (31) 包括指管 (22)。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的含药模块,其中,所述流动分布系统 (23) 包括销 (23)。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项的含药模块,其中,所述流动分布系统 (23) 具有一个、两个或更多的药剂流动通道 (27,28)。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项的含药模块,其中,所述流动分布系统 (23) 构造成导致药剂的径向流动 (29,30)。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项的含药模块,其中,所述流动分布系统 (23) 包括一个或多个径向导向叶片 (25)。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项的含药模块,其中,所述封壳 (31) 是可替换的。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的含药模块,其中,所述封壳 (31) 容纳液体药剂 (2)。
11. 根据权利要求 3-10 中任一项的含药模块,进一步包括旁路 (19),所述旁路 (19) 允许药剂 (1) 从主贮存器 (11) 流过所述旁路 (19) 并且流出所述第二针 (3)。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项的含药模块,其中,所述流动分布系统 (23) 和所述指管 (22) 设置为单件部件。
13. 根据权利要求 12 的含药模块,其中,所述单件部件设置为单件模制部件。
14. 一种可操作通过单个配送接口递送两种或更多药剂的药物递送系统,包括:
 - a. 包含至少一种药物剂的药剂 (1) 的主贮存器 (11);
 - b. 可操作地连接到所述药剂 (1) 的主贮存器 (11) 的剂量按钮 (13);
 - c. 被构造用于与所述主贮存器 (11) 流体连通的单个配送接口 (3);以及
 - d. 含药模块 (4),包含封壳 (31),所述封壳 (31) 包括:
 - i 所述封壳 (31) 中的流动分布系统 (23),所述流动分布系统 (23) 具有一个、两个、或更多个药剂流动通道 (27,28);以及
 - ii 至少一种药物剂;其中,所述剂量按钮 (13) 的单个启动导致药剂 (1) 从所述主贮存器 (11) 和至少一次剂量的所述药物剂从所述封壳 (31) 通过所述单个配送接口 (3) 被排出。

15. 根据权利要求 14 的系统,其中,所述封壳 (31) 容纳单次剂量的至少一种药物剂。
16. 根据权利要求 14 或 15 的系统,其中,所述剂量按钮 (13) 的单次启动导致非使用者能够设定的剂量的所述药物剂从所述封壳 (31) 被排出。
17. 根据权利要求 14-16 中任一项的含药模块,其中,所述主贮存器 (11) 和所述封壳 (31) 中的至少一个容纳液体药剂 (1,2)。
18. 根据权利要求 14-17 中任一项的药物递送系统,其中,所述主贮存器 (11) 与所述封壳 (31) 流体连通。
19. 根据权利要求 18 的药物递送系统,其中,所述剂量按钮 (13) 的启动导致药剂 (1) 从所述主贮存器 (11) 流入所述封壳 (31) 中并由此从所述封壳 (31) 推出所述药物剂。

具有整体的流动分布系统的含药模块

技术领域

[0001] 本公开涉及使用仅具有单个配送接口的装置从独立的贮存器递送至少两种药物剂的医疗装置和方法。由使用者开始的单个递送过程导致非使用者能够设定的剂量的第二药物剂和能够变化设定剂量的第一药物剂被递送到患者。所述药物剂可以从两个或更多个贮存器、容器或包装中得到,其中每个容纳独立的(单种药物化合物)或预混合的(共同配制的多种药物化合物)药物剂。在通过控制和限定治疗方案(profile)针对具体的目标患者群能够优化治疗反应的情况下,本发明可以是特别的有益。更具体地,本发明涉及一种设计用于与药物递送装置一起使用的含药模块,其中所述含药模块包含第二药剂的封壳。在一个实施例中,该封壳构造为确保在剂量递送过程中大于大约 80% 的第二药剂的排出量。

背景技术

[0002] 某些疾病状态需要使用一种或多种不同的药剂。为了递送最优的治疗剂量,有些药物化合物需彼此以特定的关系被递送。这里,由于诸如但不限于稳定性、折衷的治疗性能和毒理学的原因,可能期望组合治疗,而不是采用单种制剂。

[0003] 例如,在有些情况下,用长效的胰岛素和从高血糖素原基因的转录产物衍生的类高血糖素肽-1 (GLP-1) 处理糖尿病患者可能是有益的。GLP-1 发现于人体中并作为肠激素由肠内的 L 细胞 (L cell) 分泌。GLP-1 拥有使得它作为糖尿病的潜在疗法而成为深入考察的主题的几种生理属性。

[0004] 当同时递送两种或更多活性药剂或试剂时有一些潜在的问题。在制剂的长期的、存放期限内的储存过程中,所述两种或更多活性试剂可能彼此相互作用。因此,独立地储存活性成分并且仅在即将递送时组合它们是有利的,其中所述递送例如为注射、无针注射、泵送、或吸入。然而,用于组合所述两种试剂的方法必须易于且便于使用者可靠、重复和安全地执行。

[0005] 另一个问题是构成组合治疗的每种活性试剂的量和 / 或比例可能需要根据每个使用者或他们治疗的不同阶段变化。例如一种或多种活性试剂可能需要滴定周期以逐渐地将患者引入到维持剂量 (maintenance dose)。另一个例子是如果一种活性试剂需要不可调节的固定剂量而另一种根据患者的症状或身体健康状况而变化。这个问题意味着由于多种活性试剂的预混合制剂将具有由专业护理人员或患者或使用者不能使之变化的固定比例的活性成分,这些预混合制剂可能并不适合。

[0006] 再一个问题产生于需要多种药物化合物治疗的地方,因为很多使用者不能应付不得不使用多于一种药物递送系统或做出需要的剂量组合的必要准确计算。特别对有右手使用和计算困难的使用者而言确实是这样。

[0007] 因而,存在强烈的需求以提供用于在单个注射中或使用者易于执行的递送步骤中递送两种或更多药剂的装置和方法。在具体的实施例中,本发明通过提供用于两种或更多活性药物剂的单独的储存容器克服了以上提及的问题,其中药物剂仅在单次递送过程期间组合和 / 或递送到患者。一种药剂的剂量设定自动固定或确定第二药剂的剂量 (即非使用

者能够设定)。此外,在具体的实施例中,给出了用于改变一种或两种药剂的量的机会。例如,通过改变注射装置的属性(例如调拨使用者可变剂量或改变装置的“固定”剂量),一种流体的量能够变化。通过制造多种不同的次要药物容纳包装且每一种容纳有不同体积和/或浓度的第二活性试剂,第二流体的量能够改变。这样,使用者或专业护理人员将选择用于特定治疗制式的最适合的次要包装或系列或不同包装系列的组合。

发明内容

[0008] 从以下本发明的更加详细描述中这些和其它优点将变得明显。

[0009] 本发明要解决的主要问题是提供一种便于给药的含药模块、药物递送系统和方法。

[0010] 在一个具体实施例中,本发明允许单个药物递送系统中多种药物化合物的复杂组合。特别地,可以使得使用者能够通过一个单个的剂量设定机构和单个配送接口来设定和配送多药物化合物装置。该单个剂量设定器可以控制所述装置的机构,使得当一种药剂的单次剂量被设定且通过所述单个配送接口配送时,个体的药物化合物的预定组合被递送。这个公开的上下文中的术语“药物配送接口”可以是任何类型的出口,该出口允许两种或更多药剂从药物递送系统出来并被递送到患者。在一个优选实施例中,单个药物配送接口包括空心的针管。

[0011] 通过限定个体的药物化合物之间的治疗关系,本发明的递送装置可助于确保患者/使用者从多药物化合物装置接收最优治疗组合剂量,而不会有与多个输入相关联的内在风险,其中使用者不得不在他们每次使用装置时计算和设定正确的剂量组合。所述个体的药剂的组合优选地包括至少两种不同的药物剂,其中每种药剂包括至少一种药物剂。所述药剂可以是流体,这里限定为液体或气体或粉末,其能够流动并且当作用有易于改变它的形状的力时以稳定的速率改变形状。可替代地,所述药剂的一种可以由另一种流体药剂携带、溶解或其它方式由另一种流体药剂配送的固体。

[0012] 根据一个具体的方面,由于单个输入和相关联的预先限定的治疗方案可以消除使用者每次使用装置时计算他们的处方剂量的需要、并且单个输入可允许相当容易地设定和配送所述组合的化合物,所以本发明对有使用右手或计算有困难的使用者会是特别的有益。

[0013] 在一个优选的实施例中,多剂量的、使用者可选择的装置中容纳的诸如胰岛素的主导的或主要的药物化合物能够与单次使用的、使用者可替换的、容纳单次剂量的次要药剂的模块和单个配送接口一起使用。当连接到主要的装置上时,所述次要的化合物在配送主要的化合物时被启动/递送。尽管本发明具体地提到了胰岛素、胰岛素类似物或胰岛素衍生物、以及作为两种可能的药物组合的 GLP-1 或 GLP-1 类似物,然而能够与本发明一起使用的还有:诸如止痛剂、激素、 β 激动剂或皮质类固醇、或任意上述提及的药物的组合的其它药物或药物组合。

[0014] 为了本发明的目的,术语“胰岛素”应指胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素衍生物或者它们的混合物,包括人胰岛素或者人胰岛素类似物或者人胰岛素衍生物。胰岛素类似物的示例包括但不限于 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,其中位置 B28 中的脯氨酸被

Asp、Lys、Leu、Val 或者 Ala 代替并且其中在位置 B29 中, Lys 被 Pro 代替;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。胰岛素衍生物的示例是(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-Y-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。

[0015] 如这里使用的,术语“GLP-1”应指 GLP-1、GLP-1 类似物或者它们的混合物,包括但不限于:Exendin-4(1-39),一种具有如下序列的肽: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;Exendin-3;Liraglutide;或者 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-Lys-NH₂)。

[0016] β -激动剂的示例包括但不限于沙丁胺醇(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)。

[0017] 激素类例如是垂体激素类或者下丘脑激素类或者调节活性肽和它们的拮抗剂,比如是促性腺激素(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)。

[0018] 在具体的实施例中,本发明目标于有效地从含药模块排出或冲出所述次要药剂使得至少大约 80%、优选地大于 90% 通过所述单个配送接口从含药模块排出。在有些情况下,可能是必须递送最小剂量的第一药剂到患者。在那些情形下,重要的是当使用者设定最少剂量的所述第一药剂时,所述系统的“冲刷(flush through)”性能尽可能高以排出大致全部的所述第二药剂。我们最初的研究显示通过最小化所述第二贮存器的体积,增加了理论上的“冲刷”性能。例如所述第二贮存器的体积从 40 微升减小到 25 微升,配送 2 单位剂量的第一药剂时第二药剂的冲刷性能将从大约 50% 增加到大约 80%。

[0019] 优选地,所述次要药剂在与所述主要药剂的混合最小的情况下被排出。这能够通过设计具有封壳的含药模块达成,其中该封壳具有整体的流动分布装置或具有限定出流动分布系统的分立部件的集合。术语“流动(flow)分布器”、“流动分布装置”以及“流动分布系统”在本申请中可互换使用,并且其意指包括增加第二药剂从所述含药模块的排出量(优选增加到至少大约 80% 的水平)的所有流动构造。在有些情况下,所述流动分布系统可以是单个部件,然而在其它实施例中它可以是在所述含药模块中使用各种不同结构限定出的

诸如肋、螺旋件、沟槽或通道之类的部件的集合。

[0020] 能够附接到药物递送装置的本发明的含药模块的一个实施例包括具有远端和近端的壳体,其中所述近端具有被构造用于附接到药物递送装置的连接器。所述含药模块包括容纳药剂的封壳。所述封壳可以具有顶部和底部密封件,例如导入密封件、隔膜或其它可刺穿密封件。所述容纳的药剂可以是单次剂量的药剂。此外,流动分布系统包含于所述封壳中。所述流动分布器可最小化所述药剂的流动停滞并且促进/最大化通过所述封壳并流出所述含药模块的塞流(plug flow)。

[0021] 所述隔膜优选地使用套圈(ferrule)或类似于常规地用于将橡胶隔膜紧固到标准的多剂量筒中的那些部件的其它隔膜固持件固定到所述封壳。在其它实施例中,所述隔膜能够通过诸如机械摩擦配合和非机械粘合等的很多可替代方式固定。所述隔膜可以由允许被空心的针刺穿且能够用于与所述封壳的主体实现适当密封的橡胶、聚合物、或其它任何材料构成。优选地,所述封壳包含玻璃指管或指管由能够容纳封壳中储存(独立地或与其它部件或外包装等组合地)的药剂的材料制成的其它类型的指管。

[0022] 所述流动分布器可以是导致所述药剂的径向和/或环状的和/或轴向和/或周向/旋涡流动并且显著减小或阻止回混发生和/或停滞区域形成的任何结构或结构/特征(feature)的集合。优选地,所述流动分布器为圆柱销,所述圆柱销具有限定出一个、两个、或更多药剂流动通道的两个或更多支撑肋或流动沟槽。优选地,所述流动分布器包括一个或更多径向导向叶片(vane)。总的来说,所述流动分布器的使用还大大地提高了在封壳和/或含药模块的制造过程中有关封壳填充的效率。

[0023] 在另一个实施例中,所述流动分布器和所述指管可以被设置为单件部件,例如为单件模制部件。可替代地,例如,利用诸如成形配合、压配合或材料配合、诸如焊接、粘接等、或它们的任意组合的设计原理,所述流动分布器和所述指管可制成单件部件。所述单件部件可以包括一个、两个或更多药剂流动通道,优选一个流动通道。

[0024] 优选地,所述含药模块包含封壳,该封壳为(次要的)药剂的无菌整装密封的贮存器。所述封壳还可以是能够替换的。优选地所述封壳容纳液体药剂,最优选地包括类高血糖素肽-1(GLP-1)。在有些情况下,优选地所述封壳容纳液体药剂,所述液体药剂包括至少两种药物剂的混合物,例如高血糖素肽-1(GLP-1)和胰岛素的混合物。

[0025] 另一个实施例覆盖一种含药模块,其中,第一针固定在所述模块壳体的近端。所述第一针可以固定于位于所述模块壳体近端的固位帽(retention cap)中。第二针固定于所述壳体的远端中。具有顶部和底部密封件或隔膜的封壳被构造用于与所述第一针和第二针流体接合。所述封壳可以容纳单次剂量的次要药剂。所述含药模块可具有接合所述封壳的固位特征。在一个更优选的实施例中,当所述含药模块附接到药物递送装置时,所述第一和第二针分别刺穿所述顶部和底部密封件。优选地,所述含药模块清洁地密封在单独的无菌保护容器中。所述固位帽优选地构造为当所述含药模块附接到所述药物递送装置时向远端方向轴向移动。

[0026] 在希望对药物递送系统进行填装的有些情况下,所述含药模块中的封壳可以包括旁路,该旁路允许来自主贮存器中的药剂流动绕过(flow around)所述封壳并流出所述第二针。所述旁路可以是能够在不与所述次贮存器/药剂连通的情况下从所述主贮存器携带所述药剂到第二针的诸如通道、管、导管、沟槽、槽、或任何其它类似通路的任何构造。这样

的旁路的优点是允许所述多次使用的药物递送装置被填装并且允许所述主针和次针两者被填装而不排出任何体积的次要药剂。这种情况下,所述次贮存器的密封件在填装后可被刺穿以允许注射所述主要的和次要药剂两者。可替代地,所述旁路通道可用于仅注射所述主要药剂。

[0027] 药物递送装置优选地包括包含至少一种药物剂的药剂的主贮存器、剂量设定器、剂量设定按钮和递送机构。所述剂量按钮可以可操作地连接到所述主贮存器。所述剂量设定器可以可操作地连接到所述主贮存器。所述递送机构可以是任何类型,例如所述递送机构可以利用可旋转的活塞杆,优选利用具有两个不同螺纹的可旋转活塞杆。

[0028] 此外,公开了一种从单独的容器配送固定剂量的一种药剂和可变化剂量的主要药剂的方法,该方法包括如下的步骤:首先,设定具有单个剂量设定器的药物递送装置的主贮存器中容纳的第一药剂的剂量。接着,启动剂量按钮从所述主贮存器向远端方向移动所述设定剂量的第一药剂并且同时迫使大致全部的非使用者能够设定剂量(例如单次剂量)的第二药剂从密封的封壳,通过优选地为空心注射针的单个配送接口,所述封壳具有整体的流量分布器,其中所述封壳容纳于可拆卸的/用后可丢弃的诸如之前描述的那些含药模块样的含药模块中。在递送过程完成时,大致全部的所述第二药剂和所述设定剂量的第一药剂通过所述单个配送接口被排出。我们用“大致全部”意指至少大约 80%的所述第二药剂从所述封壳被排出,优选地至少大约 90%的所述第二药剂从所述封壳被排出。在一种布置中,优选地至少大约 80%在所述主要药剂的第一个 50 微升(5 单位)的流中被递送。

[0029] 在另一个实施例中,本发明指向可操作地通过单个配送接口递送两种或更多药剂的药物递送系统。所述药物递送系统包括容纳至少一种药物剂的药剂的主贮存器。剂量按钮可操作地连接到所述药剂的主贮存器。所述单个配送接口被构造用于与所述主贮存器的流体连通。所述含药模块包含包括流动分布系统的封壳。所述流动分布系统可以具有一个、两个或更多药剂流动通道。至少一种药物剂容纳于所述封壳中。所述剂量按钮的单次启动导致药剂从所述主贮存器以及至少一次剂量的药物剂从所述封壳通过所述单个配送接口被排出。所述药物递送装置可包括壳体,所述壳体包含可操作地连接到所述主贮存器的单个剂量设定器。从所述封壳通过所述单个配送接口被排出的所述药物剂的剂量可以是非使用者能够设定的。所述封壳可以容纳仅单次剂量的至少一种药物剂。

[0030] 所述药物递送系统的主贮存器可以与所述封壳流体连通。这里,所述剂量按钮的启动可导致药剂从所述主贮存器流入所述次贮存器并且由此从所述封壳推出所述第二药剂。

[0031] 在另一个实施例中,本发明指向一种注射装置,其中,次要药物化合物容纳在针子组件(含药模块)中,针子组件包含(永久地或可拆卸地)设计用于附接到相关联的主要的或主导的药物递送装置的封壳。所述主导的装置的启动启动了所述封壳中容纳的所述次要药物化合物和所述主导的药物递送装置的贮存器中容纳的主要药物化合物的配送。作为分离的单位或混合的单位的化合物组合借助于整体的针被递送到人体。这将提供组合药物注射系统,从使用者的角度看,该药物注射系统将以非常紧密地匹配目前可用的使用标准针的注射装置的方式实现。一个可能的递送过程将包括以下步骤:

[0032] 1. 将含药模块附接到主要的注射装置的远端(例如容纳主要药物化合物的 3 毫升筒的筒保持器的螺纹中枢(hub)),使得所述含药针的近端与所述主要的药物化合物流体连

通。

[0033] 2. 调拨 / 设定所述主要的注射装置使得其准备配送期望剂量的所述主要的化合物。

[0034] 3. 将所述含药针的远端插入期望的注射部位。在有些设计中,所述含药针的插入能够触发递送所述次要的化合物。

[0035] 4. 通过启动剂量按钮投送所述主要的化合物。这还可以导致所述次要的化合物自动配送。

[0036] 5. 除去并丢弃所述含药针模块。

[0037] 本发明的所述含药模块能够设计用于与具有适合的相容接口的任何药物递送装置一起使用。然而,可以优选地如以下的方式设计所述模块:通过采用专用的或编码的特征以防止不适合的含药模块附接到不匹配的注射装置,限制所述含药模块使用于一个专用的主要的药物递送装置。在有些情形下,从治疗和安全的观点看确保所述含药模块专用于一种药物递送装置(或装置的族)同时还允许标准的药物配送接口附接到所述装置是有益的。当所述模块附接时,这将允许使用者递送组合的治疗,但是在有些情形下,还将允许通过标准的药物配送接口独立地递送所述主要的化合物,所述情形诸如但不限于:以防止双倍投送次要的化合物的潜在风险的方式进行所述主要化合物的剂量分切或补充。

[0038] 本发明的具体实施例的特别的益处是:所述含药模块使得当需要时定制(tailor)剂量制式(dose regime)成为可能,特别是对于特定药物必需滴定周期的情况下。所述含药模块能够以具有明显区别的特征的很多滴定级别被供应,所述特征例如为但不限于:特征的美观设计或图形或编号等,使得能够指导患者以便于滴定的特定顺序使用所述供应的含药模块。可替代地,开方的内科医生可以为患者提供很多“级别”的滴定含药模块,并当这些结束时,内科医生则可以为下个级别开方。这个滴定程序的关键的优点是主要的装置从头至尾保留不变。

[0039] 在本发明的一个优选的实施例中,所述主要的药物递送装置使用不止一次,因而为多次使用的。这样的装置可以具有或不具有主要的药物化合物的可替换的贮存器,然而本发明同样地适用于两种情境。还可能的是具有用于不同状况的一套不同的含药模块,能够作为一次性的额外的药品被开给已经使用标准药物递送装置的患者。如果患者试图重复使用之前使用的含药模块时,本发明包括能够警告患者这种情形的特征。这样的警告使用者的手段包括以下的一些或全部:

[0040] 1. 一旦所述模块已经使用且除去,物理上防止含药模块再次附接到所述主要的药物递送装置。

[0041] 2. 物理上防止使用过的药物配送接口插入患者(例如单次使用的护针器类型的布置)。

[0042] 3. 一旦药物配送接口已经使用 / 插入,物理上 / 液压上防止随后的液体流动穿过药物配送接口。

[0043] 4. 物理上锁住所述药物递送装置的剂量设定器和 / 或剂量按钮。

[0044] 5. 可视的警报(例如改变颜色和 / 或一旦插入和 / 或发生流体流动所述模块上指示窗口中的警报文字 / 指示)

[0045] 6. 触觉反馈(以下使用的模块中枢的外部表面上触觉特征的出现或缺失)

[0046] 这个实施例的另一个特征可以是借助一个注射针并且在一个注射步骤中两种药剂都被递送。相比两次单独的注射给送减少了使用者步骤,这为使用者供给了方便的益处。这个方便的益处还可导致提高与所开治疗方案的一致性,特别对发现注射不适或具有计算或使用右手困难的使用者来说。

[0047] 本发明还覆盖递送储存在单独的包装中的两种药剂的方法,单独的包装例如为标准的多次剂量的玻璃筒和单次剂量的封壳。所述药剂可以两者都是液体,或可替代地药剂的一种或多种可以是粉末、悬浮液或浆液。在一个实施例中所述含药模块能够被填充有粉末状的药剂,当该粉末状的药剂通过含药模块被注射时,所述粉末状的药剂或者被溶解或者被夹带在主要药剂中。

[0048] 通过阅读以下的详细描述和参照适合的附图,本发明的这些以及不同方面的其它优点对本领域的普通技术人员而言将变得显而易见。

[0049] 权利要求的内容限定了本发明的范围。本发明不限于具体的实施例和包括不同实施例的元件的任意组合。而且,本发明包括权利要求的任意组合和权利要求公开的特征的任意组合。

附图说明

[0050] 参照附图这里描述了示例性实施例,其中:

[0051] 图 1 示出了能够与含药模块一起使用的一种可能的药物递送装置;

[0052] 图 2 示出了具有次要药剂的整装式 (self-contained) 贮存器的本发明的含药模块的一个实施例,其中贮存器具有两个可刺穿膜片;

[0053] 图 3 示出了具有次要药剂的整装式贮存器的本发明的含药模块的一个实施例,其中贮存器具有附接到递送器的两个可刺穿膜片;

[0054] 图 4 示出了具有次要药剂的整装式贮存器的本发明的含药模块的一个实施例,其中贮存器具有两个可刺穿膜片和装填旁路;

[0055] 图 5 示出了具有环形流动分布器的本发明的含药模块中的整装式贮存器的分解的实施例;

[0056] 图 6 示出了本发明的含药模块中整装式贮存器中包含的环形流动分布器的一个实施例的近距离示图;

[0057] 图 7 示出了本发明的含药模块中整装式贮存器中包含的环形流动分布器的一个实施例使用的药剂流动路径;

[0058] 图 8 示出了本发明的含药模块中整装式贮存器中包含的具有径向导向叶片的环形流动分布器的另一个实施例的近距离示图;

[0059] 图 9 示出了使用图 8 示出的环形流动分布器的理论药剂流动路径;

[0060] 图 10 示出了本发明的环形流动分布器的若干其它可能的实施例的近距离示图。

具体实施方式

[0061] 所公开的药物递送装置的具体实施例能够通过单个出口或药物配送接口给送固定的预定剂量的次要的药物化合物(药剂)和可变剂量的第一主要的或第一药物化合物。使用者设定主要药剂的剂量自动确定了固定剂量的所述第二药剂,其优选地为容纳于具有

整体的流动分布器 / 分布系统的封壳中的单次剂量。在一个优选的实施例中,所述药物配送接口为针管(空心针)。图 1 示出了能够附接本发明的含药模块 4(见图 2-4)的药物递送装置 7 的一个例子。每个含药模块优选地为整装式的并设置为密封且无菌的可用后丢弃模块,该模块具有与药物递送装置 7 的远端 32 处的附接手段相适配的附接手段 8。尽管没有示出,制造商能够供应容纳于保护性的且无菌的容器中的所述含药模块,其中使用者将剥开或撕开密封件或容器本身以获取所述无菌的含药模块。在有些情况下,可能期望设置用于所述含药模块每端的两个或更多的密封件。

[0062] 任何已知的附接手段可被用于将所述含药模块附接到选择的药物递送装置,其中附接手段包括所有类型的永久的和可除去的连接手段,诸如螺纹、搭扣锁、搭扣配合、鲁尔(lure)锁、卡口、搭扣环、键槽以及这些连接的组合。图 2-4 将附接手段 8 示出为如接合药物递送装置 7 的远端 32 的螺纹 9 的螺纹。图 2-4 中示出的实施例具有的益处是:所述第二药剂 2 作为单次剂量完全地容纳于封壳 31 中,因此最小化了第二药剂和含药模块 4 的构造(具体地壳体 10)中使用的材料之间的材料不相容性的风险。这还允许所述封壳被制造和组装为单独的独立子组件。圆柱形销的使用也显著地帮助了封壳的填充(例如将药物填充入大直径开口,插入圆柱形销,装上部密封件)。

[0063] 为了最小化由回流和 / 或停滞区域引起的、在配送操作结束时可能留在封壳 31 中的第二药剂的残余体积,流动分布器 23 定位于封壳 31(见图 5)的指管(vial)22 元件中。指管、次要药剂和流动分布器被隔膜(或类似的、可刺穿类型的密封件)6a 和 6b 密封,隔膜 6a 和 6b 或者使用套圈(ferule)20a 和 20b 被固定到封壳,或者通过其它手段(例如指管内径上的径向干涉卷边(interference bead))固持。优选地,套圈由可卷曲材料制成,最优选诸如铝的金属。优选地,流动分布器 23 的设计应当确保至少大约 80% 的第二药剂通过针 3 的远端从封壳 31 中排出。最优选地应当排出至少大约 90%。第一药剂 1 从主要的容器 11 通过封壳 31 进入针 3 的近端的理想移位将在没有实质上混合两种药剂的情况下移位第二药剂 2。

[0064] 含药模块 4 到多次使用的药物递送装置 7 的附接使得位于模块 4 的近端 17 的接合针 5 刺入密封多次使用的装置 7 的筒 11 的远端的隔膜。一旦接合针穿过筒的隔膜,就产生了在第一药剂 1 和针 5 之间的流体连接。然后以常规的方式(例如通过调拨出适合的数字的单位,或者如果仅可以是单次剂量或固定剂量则旋开(cocking)装置)使用剂量设定器 12(见图 1)设定多次使用的装置 7 的剂量。当次要的容器相对于针 3 轴向移动时(例如附接过程中,或在护针器或类似插入触发器的作用下),容纳所述次要药剂的密封件被针 3 和针 5 刺穿。然后借助装置 7 上的剂量按钮 13 的启动通过皮下注射药剂实现药剂的配送。本发明的剂量按钮能够是使得由剂量设定器设定的剂量的第一药剂朝着装置的远端 32 向远侧移动的任何触发机构。在一个优选实施例中,剂量按钮可操作地连接到接合第一药剂的主贮存器中的活塞的心轴(spindle)。在另一个实施例中,所述心轴为包括两个不同螺纹的可旋转活塞杆。包含于封壳中的流动分布器可以被用于最小化配送过程中两种药剂之间发生混合的风险,因而促进塞流。在促进塞流时可能期望最小化或优选地防止垂直于流动方向的横截面面积的改变,其中两种药剂在流动方向上开始互相接触。虽然期望最小化或优选地防止流动通道横截面面积改变,但是对固定量的第二药剂而言,这在标准针布置中的结果是将增加流动通道的长度。这可导致含药模块的轴向长度过大且不可接受。使用

本发明的流动分布器可以提供具有最小化的横截面面积和足够长度的流体通路以在可接收的最小轴向包装空间中储存第二药剂。

[0065] 图 2- 图 4 中示出了能够使用本发明的含药模块 4 的实施例。在这些实施例中, 所述含药模块 4 包含分离的次要的容器或封壳 31, 次要的容器或封壳 31 容纳固定的单次剂量的次要药剂 2。在一些例子中, 该次要药剂可以是两种或更多药物剂的混合物, 所述药物剂能够与药物递送装置 7 中的主要的药物化合物相同或不同。优选地所述封壳永久地置于含药模块中并且设计为给送固定的预定剂量的第二药剂, 然而, 在一些例子中, 可以优选地设计所述模块使得当所述封壳变空时能够被除去且用新的封壳替换。

[0066] 在图 2- 图 5 中示出的实施例中, 封壳 31 具有用可刺穿膜片或隔膜 6a 和 6b 密封的端部, 可刺穿膜片或隔膜 6a 和 6b 提供了用于第二药剂的密闭的且无菌的容器。主针或接合针 5 能够相对于封壳 31 轴向移位使得在压下位置主针 5 将戳穿顶部膜片 6a。当封壳相对于针 3 轴向移动 (例如附接过程中、或在护针器或类似插入触发器的作用下) 时, 输出针 3 突伸于封壳 31 的下表面之上并且刺穿下部膜片 6b。

[0067] 在将含药模块使用或附接于诸如图 1 所示的药物递送装置的多次使用的药物递送装置的过程中, 所述主针 5 刺穿包含于装置 7 中的筒 11 的隔膜。该附接导致固位帽 16 向向远侧移动预定的轴向位移, 使得固位帽 16 承靠筒, 导致固位特征 15a 和 15b 被克服, 并且所述主针刺穿封壳 31 的顶部膜片 6a。一旦封壳的顶部承靠固位帽, 将封壳保持于含药模块 4 中的固位特征将被克服并且所述封壳轴向向下移动。所述封壳 31 的轴向移动导致输出针 3 的近端刺穿封壳 31 的下部膜片 6b。

[0068] 在配送药剂过程中为了最小化含药模块中的封壳 31 中容纳的第二药剂向主要药剂中的扩散, 一流动分布器包括于所述封壳中。这个流动分布器还确保从系统中有效排出次要药剂, 大大地最小化了残留体积, 并且有助于制造 / 填充所述封壳。图 6-9 中, 流动分布器的两个可能实施例被示出为圆柱销。首先看图 6 和图 7, 圆柱销 23 置于指管 22 中并且构造为使得次要药剂填充由两个或更多支撑肋 24 的形状和位置限定的流动通道 27 和 28。在一个优选的实施例中, 销定位成使得流动通道的边缘直接接触指管的内壁。在另一个实施例中, 流动分布器和指管可以被设置为单件的部件, 例如为单件的模制的部件。可替代地, 流动分布器和指管一起能够制造或组装成流动分布器和指管构成整体的单件部件。例如, 利用诸如成形配合 (form fit)、压配合、或材料配合 (material fit)、诸如焊接、粘接、或类似、或上述任意组合的设计原理实现这样的单一构造。该单件部件可以包括一个或更多的药剂流动通道, 优选地一个流动通道。所述流动分布器 (圆柱销) 能够以与主要的和第二药剂相容的任何材料构造。优选地能够制成指管和 / 或流动分布器的相容的构造材料包括但不限于: COC (基于乙烯和降冰片烯 (norbornene) 的非晶态聚合物, 也称为环烯烃共聚物、乙烯共聚物、环烯烃聚合物、或乙烯降-降冰片烯共聚物); LCP (具有芳香聚酰胺化学结构的液晶聚合物, 其中所述化学结构包括由酰胺基链接的线性替代芳香环, 并且还可以包括基于对羟基苯 (甲) 酸和相关单体的部分晶状的芳香聚酯以及高聚芳香酯); PBT (聚对苯二甲酸丁二醇酯热塑性的晶状聚合物或聚酯); COP (基于降冰片烯或降冰片烯衍生物的开环聚合的环烯聚合物); HDPE (高密度聚乙烯); 以及 SMMA (基于甲基丙烯酸甲酯和苯乙烯的苯乙烯甲基丙烯酸甲酯共聚物)。与封壳和主要药剂的筒两者一起使用的针可刺穿隔膜、塞子、和 / 或密封件、甚至流动分布器可以采用 TPE (热塑性的弹性体); LSR (液体硅

橡胶) ;LDPE(低密度聚乙烯) ;和 / 或任何种类的自然的或合成的医用橡胶制成。

[0069] 通过支撑肋 24 的尺寸、几何形状和数量的变化,流动通道的形状能够被优化以促进箭头 29 和 30 所示的药剂的塞流。流动分布器和指管壁之间形成的环带的横截面面积应当保持相对小。可用于储存次要药剂的体积将等于封壳的内部体积减去流动分布器的体积。因而,如果流动分布器的体积少量地小于封壳的内部体积,则将留下次要药剂占据的小体积。因此,当储存小体积的药剂时,封壳和流动分布器两者的尺度可以较大。另一个益处是,由于用于药剂的可用体积由流动分布器及其外壳之间的体积差限定,所以外部封壳的几何形状不受药剂的体积支配。结果,对于小体积的次要药剂(例如 50 微升)而言,封壳的尺寸对于操作、运输、制造和组装而言能够是可接受的。通过使用不同的销几何形状,还可相对容易地制造一系列具有不同固定剂量体积的针而无需改变封壳的外部尺寸,因此没有牵涉到含药模块子组件的其余部分。如图 7 所示,来自所述针的流动 30 最初为径向,直到该流动抵达指管 22 和圆柱销 23 之间形成的环带。

[0070] 优选地,将使用考虑流体动力学和热动力学的流体动力学计算机模拟程序以获得最优的圆柱销设计。最小化或消除封壳中次要药剂的逆流将极大地提高从系统中排出的百分比。除去或减小封壳中的逆压力梯度能避免回流(recirculation)。这能通过封壳中具有不变的横截面以实现环形流动模式而达成。可替代地,使用径向流和 / 或周向流(即旋涡)改变流动方向能够避免逆压力梯度(adverse pressure gradient)。如提及的,能够通过操纵由流动分布器占据 / 移位的体积调节次要药剂的体积。

[0071] 为了进一步除去在下部隔膜的表面处产生滞留体积的可能性和减少在径向流动部分和环形流动部分之间的过渡处形成涡流的可能性,图 8 和图 9 示出了包括一个或更多径向导向叶片 25 的圆柱销 23 的另一个实施例。此外,存在于径向流动部分的通道 27 的宽度变窄以加速基部处的流动从而有助于排出次要药剂和减少存在于下部隔膜上的滞留体积。此外,由于插入圆柱销(它们将象缓冲板一样帮助起作用以偏转 / 容纳发生的任何向上的飞溅),所以类似这些的径向特征还可以有助于减少 / 去除填充进程中由飞溅造成的药剂损失。图 9 示出了从计算机流体动力学模型获得的通过封壳的流动模式。使用图 8 和 9 示出的流动分布器,计算机模型预计封壳中小于 5% 的残留体积的次要药剂将在剂量递送后留在封壳中,因此实现了大约 95% 的排出量。图 10 示出了能够使用于本发明中的流动分布器的替代设计。当然,如所提及的,流动分布系统能够同样地包括含药模块中的结构部件的组合。例如,指管的内表面能够构造成具有沟槽和肋以限定流体流动通道,并且密封件能够构造为帮助将从轴向到径向的流体流动变为旋涡或相反。

[0072] 在任一上述描述的本发明的实施例中,第二药剂可以是粉末状的固体状态、容纳于封壳中的任意流体状态,或者涂覆于药物配送接口的内侧表面或圆柱销。较大浓度的固体形式的药剂具有的益处是相比于具有较小浓度的液体占据较小的体积。这从而减少了含药模块的耗损(ullage)。附加的益处是固体形式的第二药剂相比液体形式的药剂可以更加直接地密封于次贮存器中。所述装置将以与配送过程中第二药剂溶解于第一药剂的优选实施例相同的方式使用。

[0073] 返回图 4,示出了本发明的另一个实施例,其中旁路通道 19 作为封壳 31 的部分被结合以便于为输出针 3 装填第一药剂。可替代地,能够使用所述旁路在没有第二药剂 2 的情况下直接配送的第一药剂 1。当这个实施例的含药模块 4 附接到诸如图 1 中示出的装置

的装置时,主针 5 刺穿封壳 31 的隔膜 6a。然而,在主针 5 刺穿隔膜前,使用者有利用旁路通道 19 进行装填或进行仅配送主要药剂的操作的选择权。这是通过配送主要药剂到固位帽 16 和顶部可刺穿膜片 6a 之间的空腔 33 中实现的。由于空腔 33 与旁路通道 19 流体连通,所述主要药剂绕封壳 31 流动并进入下部空腔 34 且通过输出针 3 排出。在可选的装填操作完成后或执行主要药剂的直接配送后,含药模块能够完全地附接(在螺纹的情况下旋转)到多次使用的药物递送装置 7,导致输出针和主针分别地刺穿贮存器或封壳的下部和顶部膜片。膜片 6a 和 6b 的刺穿开通了第一和第二药剂之间的流体连通以允许它们通过多次使用的装置上的配送机构被配送。当这发生时,旁路通道 19 与封壳 31 的内含物隔离。

[0074] 以上描述的实施例的含药模块之间的连接或附接可包含附加的特征(未示出),诸如连接器、挡块、花键(spline)、肋、沟槽以及类似设计特征,它们确保具体的含药模块仅对匹配的药物递送装置是可附接的。这样的附加的特征将防止不适合的含药模块插入到不匹配的注射装置中。

[0075] 含药模块的形状可以是圆柱体或适合于限定流体贮存器或容纳次要药剂的分离的整装式贮存器以及附接一个或更多针管的任意其它几何形状。贮存器或封壳能够由玻璃或其它适合接触药物的材料制造。整体的注射针能够是适于皮下或肌肉内注射的任意针管。

[0076] 此外,含药模块能够结合安全遮护装置,该安全遮护装置将防止意外的针卡住并减少患针恐惧症的使用者经历的焦虑。安全遮护的确切设计对本发明并不重要,然而,一个优选的设计是可操作连接到第一和/或第二贮存器的安全遮护装置。在这样的设计中,安全遮护的启动将解锁药物递送系统并且在一些情况下导致在启动剂量按钮以从第一贮存器中配送主要药剂之前配送第二药剂。它还能够作为使用者输入/触发器使用以使得封壳被刺穿(由此提供了自动装填模式功能,如果需要)。

[0077] 优选地,所述含药模块作为被密封以保持无菌的孤立且单独的装置由制造商提供。所述模块的无菌密封优选地设计为当使用者将所述含药模块推进或附接到药物递送装置时自动打开,例如通过切割、撕开或剥开自动打开。诸如注射装置端部上的倾斜表面的特征或所述模块内的特征可以帮助打开密封。

[0078] 本发明的含药模块可以设计为与多次使用的注射装置结合操作,注射装置优选地为与图 1 示出的注射装置类似的笔状多剂量注射装置。所述注射装置能够是重复使用的或用完后即丢弃的装置。用完后即丢弃的装置意指从制造商获得的预装有药剂并且初始药剂用尽后不能再装新药剂的注射装置。所述装置可以是固定剂量的或能够设定剂量的。它还可以是多剂量装置或单次使用的装置。

[0079] 一般的注射装置包含筒或其它的药品贮存器。这个筒一般为圆柱形状且通常以玻璃制造。所述筒在一个端部用橡胶塞密封并在另一个端部用橡胶隔膜密封。所述注射装置设计为递送多次注射。所述剂量按钮可以是使得由剂量设定器设定的第一药剂的剂量朝着装置的远端向远侧移动的任何触发结构。在一个优选实施例中,所述剂量按钮可操作地连接至接合第一药剂的主要贮存器中的活塞的心轴。递送机构通常由使用者的手动动作驱动,然而,所述注射机构还可以通过诸如弹簧、压缩气体或电能的其它手段驱动。在另一个实施例中,心轴为包括两个不同的螺纹的可旋转活塞杆。

[0080] 在含药模块容纳单次剂量的药剂的某些实施例中,含药模块可能不得不附接到药

物递送装置以为患者给送贮存器中的单次剂量药剂。换句话说,所述含药模块不可以构造成为孤立的注射装置使用。这是因为所述含药模块不具有递送机构而是依赖于它必须附接的药物递送装置容纳的剂量递送机构。

[0081] 以上已经描述了本发明的示例性实施例。然而,本领域的熟练技术人员将理解,可以在不偏离权利要求限定的本发明的真实范围和精神的情况下针对这些实施例做出改变和变型。

[0082] 附图标记

[0083] 1 第一药剂

[0084] 2 第二药剂 / 次要药剂

[0085] 3 针

[0086] 4 含药模块

[0087] 5 主针 / 接合针

[0088] 6a 顶部隔膜 / 膜片 / 密封件

[0089] 6b 底部隔膜 / 膜片 / 密封件

[0090] 7 药物递送装置

[0091] 8 附接手段 / 连接器

[0092] 9 螺纹

[0093] 10 壳体

[0094] 11 主贮存器 / 筒

[0095] 12 剂量设定器

[0096] 13 剂量按钮

[0097] 15a, 15b 固位特征

[0098] 16 固位帽

[0099] 17 模块的近端

[0100] 19 旁路通道

[0101] 20a, 20b 套圈

[0102] 22 指管

[0103] 23 流动分布器 / 销 / 环状销 / 圆柱销

[0104] 24 支撑肋

[0105] 25 径向导向叶片

[0106] 27, 28 通道

[0107] 29, 30 药剂的流动, 箭头

[0108] 31 封壳 / 次贮存器

[0109] 32 装置的远端

[0110] 33 空腔

[0111] 34 下部空腔

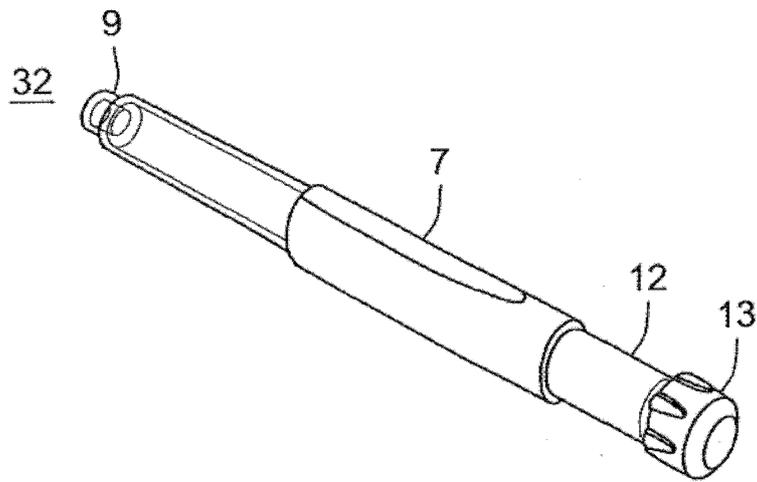


图 1

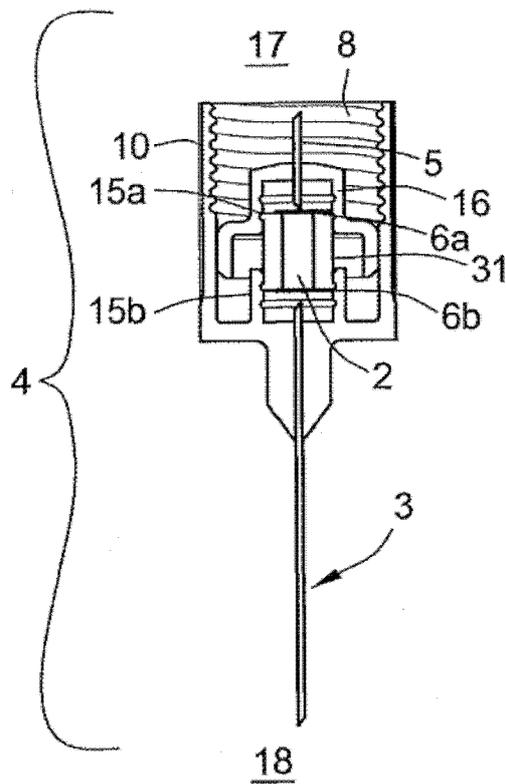


图 2

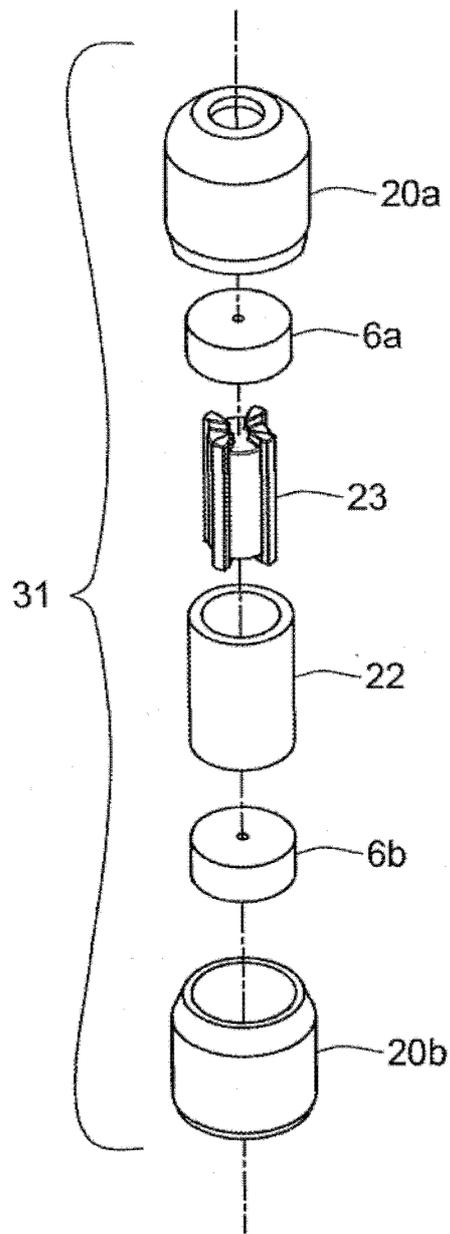


图 5

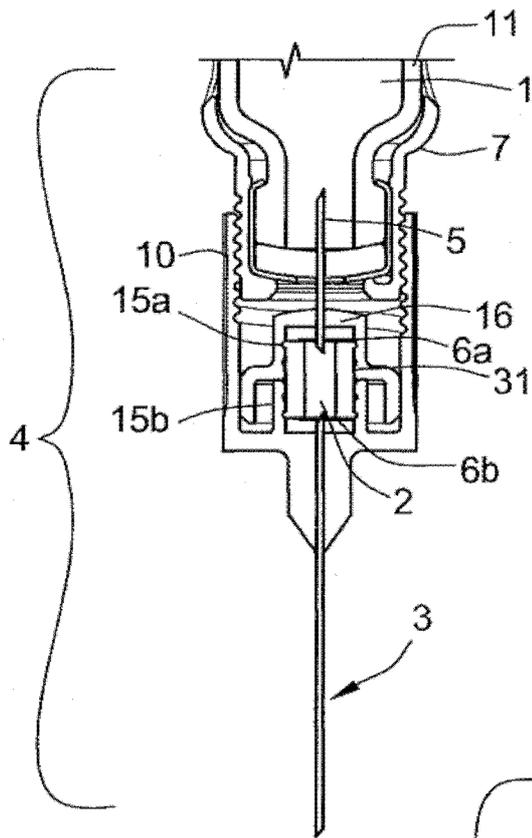


图 3

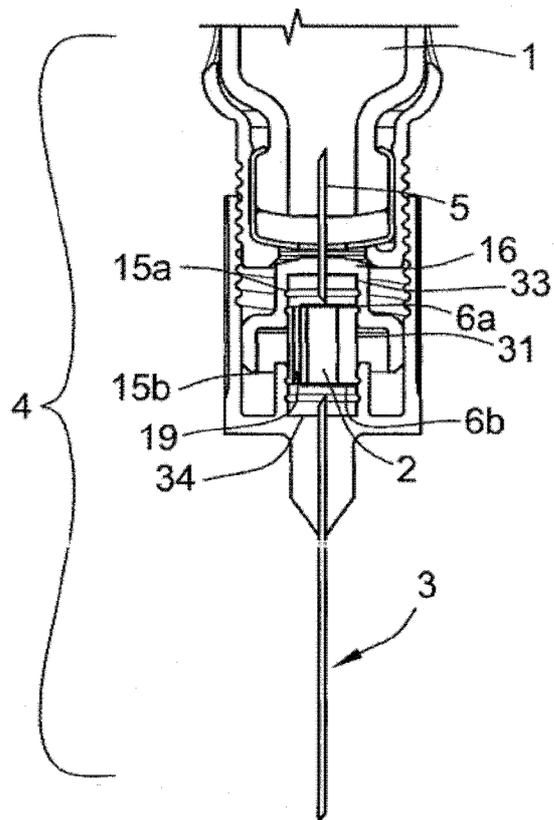


图 4

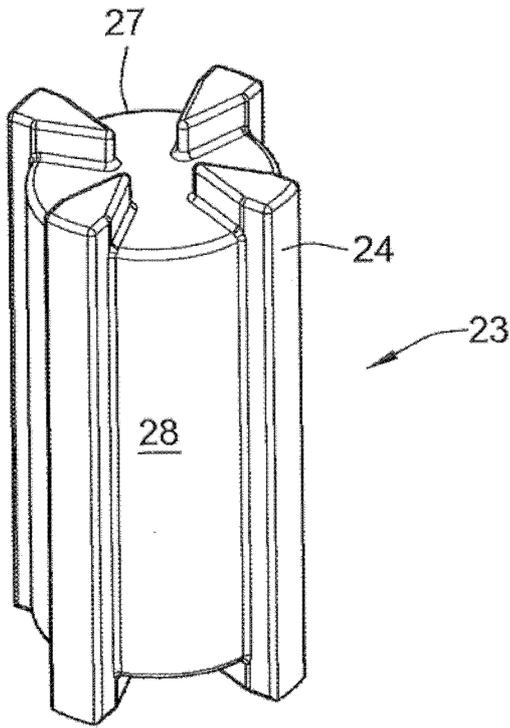


图 6

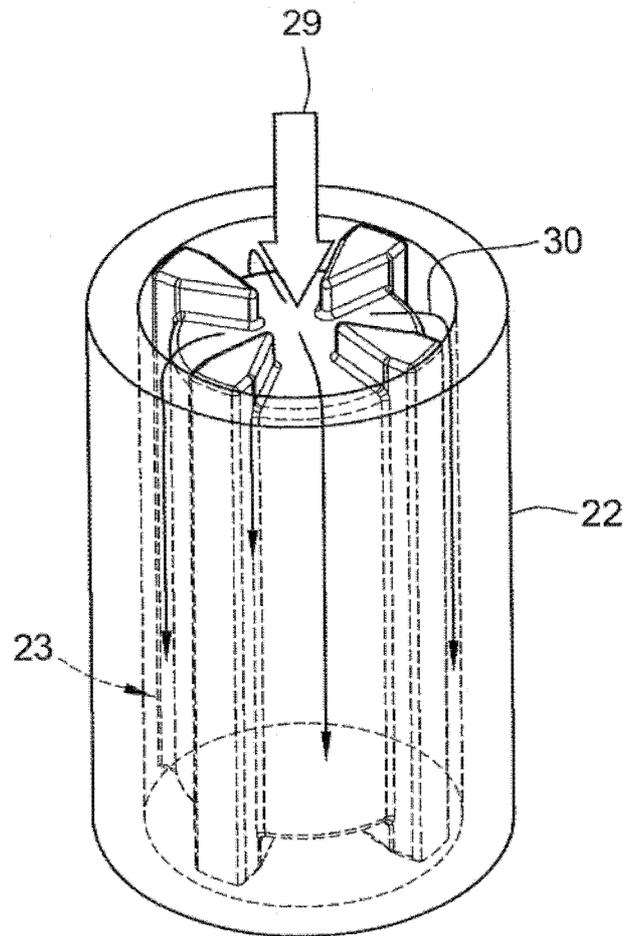


图 7

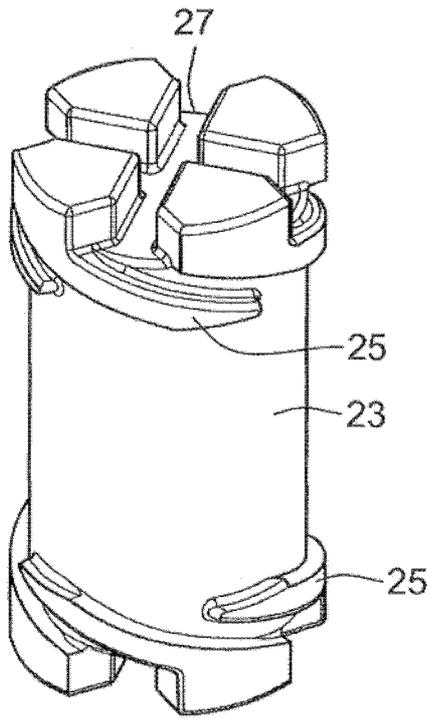


图 8

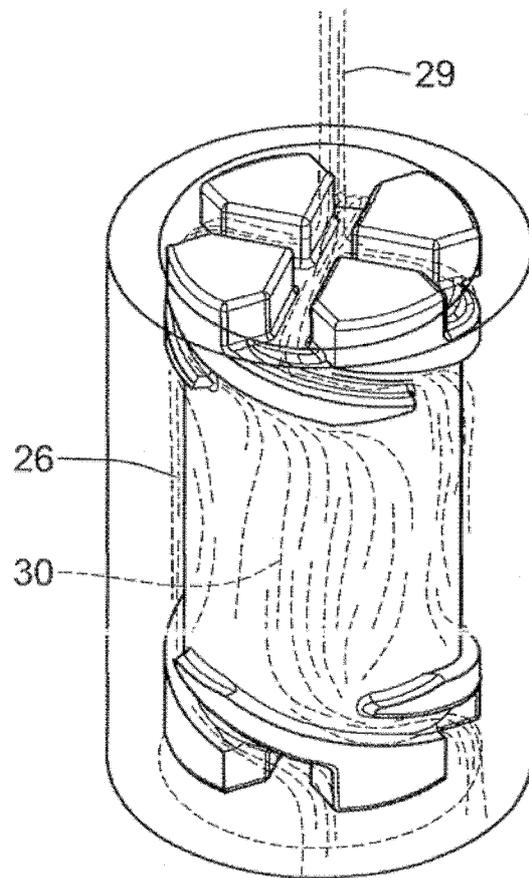


图 9

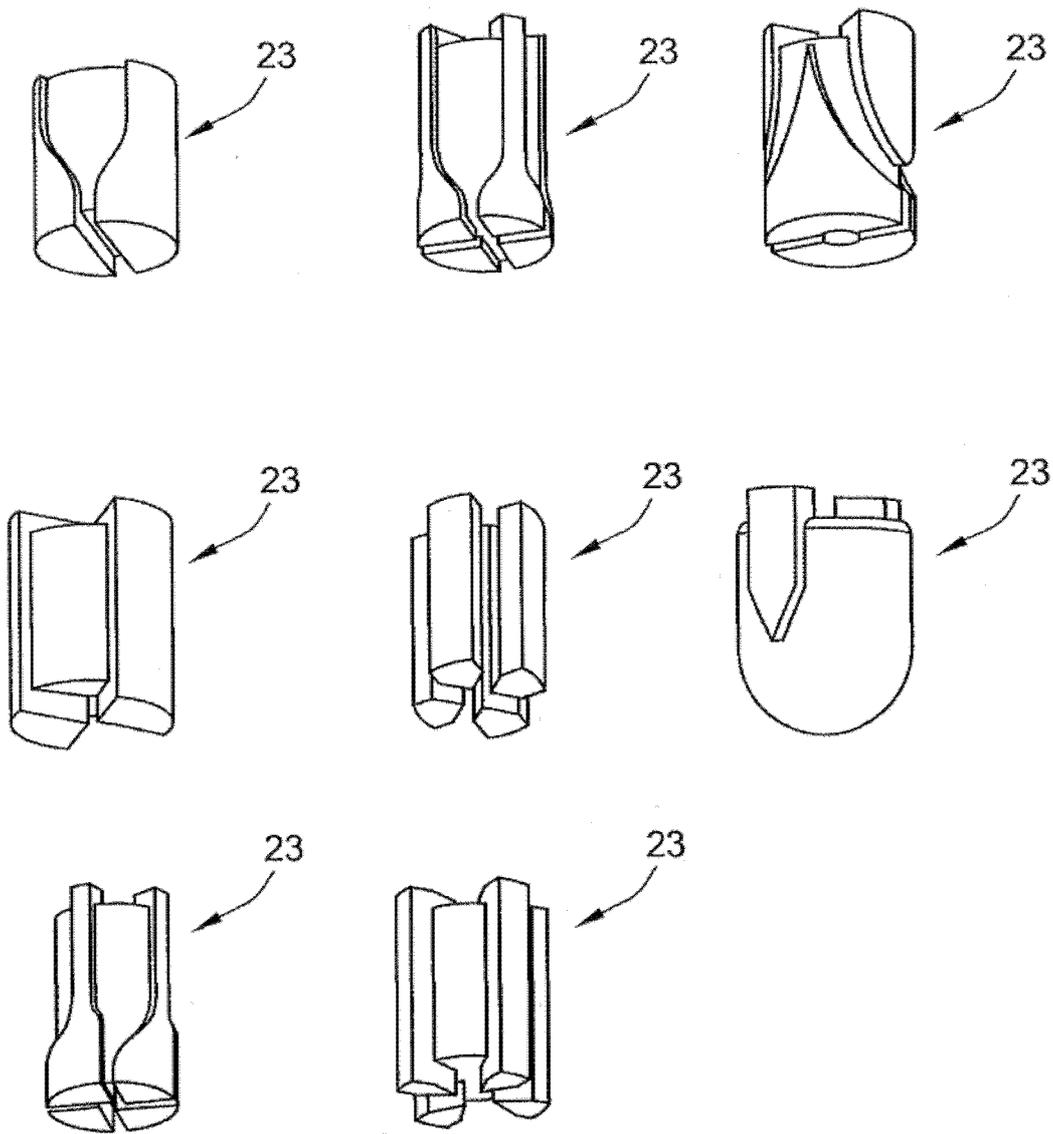


图 10