



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102300540 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 200980155729. 3

(22) 申请日 2009. 12. 08

(30) 优先权数据

61/148, 534 2009. 01. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 07. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2009/001770 2009. 12. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/085870 EN 2010. 08. 05

(73) 专利权人 生物相容英国有限公司

地址 英国萨里郡

(72) 发明人 托马斯·J·辛普森

格雷厄姆·邓肯 唐纳德·斯科特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 孙纪泉

(51) Int. Cl.

A61J 1/14(2006. 01)

B65D 47/36(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1509192 A, 2004. 06. 30, 说明书第 1 页第 10 行至第 31 行, 第 29 页第 19 行至第 32 页第 7 行以及图 23 至图 30.

CN 101600410 A, 2009. 12. 09, 权利要求 1, 7-9.

US 3853157 A, 1974. 12. 10, 全文.

审查员 刘婷婷

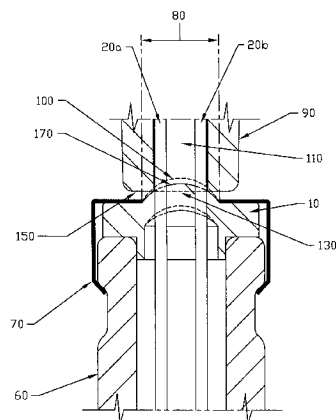
权利要求书2页 说明书8页 附图8页

(54) 发明名称

用于提高包括隔膜密封容器的封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种提高封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法。本方法包括:提供包括用隔膜密封的容器的封闭系统,所述隔膜具有带暴露部分的顶表面,所述系统被保持在至少约5磅/平方英寸的正压下。硬质部件的接触表面固定地放置成与隔膜的暴露部分的边缘部分或者中心部分的至少一部分或者两者相邻或接触,从而减小隔膜的暴露部分中形成的任何凸起或者变形的尺寸。本发明还涉及一种用于提高封闭增压系统中的抗泄漏性能成套工具,该成套工具包括硬质部件。



1. 一种用于提高封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法,所述方法包括下述步骤:

提供包括用隔膜密封的容器的封闭系统,所述隔膜具有带暴露部分的顶表面,所述系统被保持在至少 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)的正压下,以及

将硬质部件的接触表面固定地放置成与以下部分接触,以减小隔膜的暴露部分中形成的任何凸起或者变形的尺寸:

(i) 设置在隔膜的暴露部分内的边缘部分的至少一部分,所述边缘部分与隔膜的暴露部分的周线相邻并沿着隔膜的暴露部分的周线延伸,所述边缘部分具有与隔膜的暴露部分的周线重合的外周线和设置在隔膜的暴露部分内的内周线,所述内周线和所述外周线限定边缘部分的区域;和

(ii) 隔膜的暴露部分的中心部分的至少一部分,所述中心部分从隔膜的暴露部分的中心延伸到边缘部分的内周线,并且,所述中心部分具有由边缘部分的内周线限定的区域,

其中所述硬质部件比所述薄膜硬并且厚度足够厚从而在由从隔膜延伸的凸起的力推动时具有可忽略的变形。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述封闭系统中保持的正压在从 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)到 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)的范围内。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述硬质部件具有一个或者一个以上的通道,所述一个或者一个以上的通道容纳一个或者一个以上的针,并且,所述硬质部件的接触表面具有所述一个或者一个以上的针延伸穿过的一个或者一个以上的开口。

4. 如权利要求 3 所述的方法,其中所述一个或者一个以上的针的每一个的端部从所述硬质部件的接触表面的所述一个或者一个以上的开口延伸穿过形成在所述隔膜的暴露部分中的一个或者一个以上的开口。

5. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述硬质部件包括在所述一个或者一个以上的通道内的一个或者一个以上的针引导管,所述一个或者一个以上的针引导管防止所述一个或者一个以上的针的横向运动。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述容器包含用于注入人类或者动物患者或者用于输送到容器的制品。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述制品为包含活性药物成分、放射性成分或其混合物的医疗装置或者输送系统。

8. 如权利要求 1 所述的方法,还包括在从隔膜密封容器传输材料的同时使用外力压隔膜。

9. 如权利要求 1 所述的方法,将所述硬质部件的接触表面固定地放置成与所述隔膜的暴露部分的中心部分的至少一部分相邻或者接触。

10. 如权利要求 1 所述的方法,将所述硬质部件的接触表面固定地放置成与所述隔膜的暴露部分的所述中心部分相邻或者接触。

11. 如权利要求 1 所述的方法,将所述硬质部件的接触表面固定地放置成与所述隔膜的暴露部分的所述边缘部分的至少一部分以及所述中心部分的至少一部分接触。

12. 如权利要求 1 所述的方法,将所述硬质部件的接触表面固定地放置成与所述隔膜的暴露部分的所述边缘部分和所述中心部分接触。

13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的方法,使用外部硬化机构或者刚性结构固定地保

持所述硬质部件的接触表面。

用于提高包括隔膜密封容器的封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及提高针 - 隔膜界面处的抗泄漏性能的方法。更具体地,本发明提供了提高包括隔膜密封容器的封闭系统中的抗泄漏性能的方法,该封闭系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)的正压下。

背景技术

[0002] 用来保存药物、试剂或者其它制药相关物质并保持无菌状态的针剂药水瓶和其它商业上可获得的容器通常用没有被设计成抵抗高的正压的隔膜密封。为了传输这种隔膜封闭容器中的化合物或制品,需要将制品冲入或者推入容器从而获得对患者或者接受器的安全且有效的注入。两针系统可以用来帮助隔膜密封容器的清洗和清理;一个针挤过冲洗流体而第二个针通过传输管将制品和冲洗流体注入患者。从容器到患者的传输管通常为具有非常小的内径的长导管。长的长度和小的直径的结合造成导管的入口和出口之间非常大的压差。因此,在密封容器中产生大的反压力,原因在于移动流体通过导管所需的抽吸力。这些类型密封容器中的泄漏会造成制品完整性的损失(尤其是杀菌状态的损失、危险或者有毒材料的释放和用于有效治疗的足够的活性成分的损失)。

[0003] 例如,水以约 1mL/sec 的流速流过 1 米长的 3French 导管需要约 827.4kPa(120 磅 / 平方英寸)的压差。3French 导管具有 1mm 的外径和约 0.6mm 的内径。1mL/sec 的流速还是适度的,尽管这个幅度的压力(827.4kPa;120 磅 / 平方英寸)非常大并且隔膜密封件通常未被设计为经受这种压力。

[0004] 因此,在难以从原始容器中安全或者有效地抽回制品的情况下(正如诸如 TheraSphere®Y-90 玻璃微滴或者 SIR Spheres®Y-90 树脂微滴的治疗微滴的情况下),需要一种改善抗这种高压的隔膜性能的方法。还存在其中需要高的抗泄漏性能的其他应用,诸如在将化学试剂添加到隔膜封闭容器内部的物质以后的混合或清洗。这种应用可以包括将活性成分添加到原始灭活微滴,其依次可以包括混合步骤和清洗步骤。

发明内容

[0005] 本发明涉及提高针 - 隔膜界面处的抗泄漏性能的方法。更具体地,本发明提供了提高包括隔膜密封容器的封闭系统中的抗泄漏性能的方法,该封闭系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)的正压下。

[0006] 根据本发明的一个方面,提供一种用于提高封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法,所述方法包括下述步骤:

[0007] 提供包括用隔膜密封的容器的封闭系统,所述隔膜具有带暴露部分的顶表面,所述系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)的正压下,以及

[0008] 将硬质部件的接触表面固定地放置成与以下部分相邻或者与以下部分接触,以减小隔膜的暴露部分中形成的任何凸起或者变形的尺寸:

[0009] (i) 设置在隔膜的暴露部分内的边缘部分的至少一部分,所述边缘部分与隔膜的暴露部分的周线相邻并沿着隔膜的暴露部分的周线延伸,所述边缘部分具有与隔膜的暴露部分的周线重合的外周线和设置在隔膜的暴露部分内的内周线,所述内周线和所述外周线限定加宽部分的区域;或者

[0010] (ii) 隔膜的暴露部分的中心部分的至少一部分,所述中心部分从隔膜的暴露部分的中心延伸到边缘部分的内周线,并且,所述中心部分具有由边缘部分的内周线限定的区域;或者

[0011] (iii) 部分 (i) 和部分 (ii) 两者。

[0012] 在上述方法的示例中,封闭系统中保持的正压在从约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)到约 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,从约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)到约 241.3kPa(35 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,或者,从约 344.7kPa(50 磅 / 平方英寸)到约 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内。

[0013] 在其它示例中,硬质部件的接触表面为大体平坦的或为大体平坦的圆形表面。

[0014] 本发明还涉及以上限定的方法,其中硬质部件具有一个或者一个以上的通道,所述一个或者一个以上的通道容纳一个或者一个以上的针,并且,硬质部件的接触表面具有所述一个或者一个以上的针延伸穿过的一个或者一个以上的开口。通过用所述一个或者一个以上的针的每一个的端部刺穿所述暴露部分,所述一个或者一个以上的针的每一个的端部能够从硬质部件的接触表面的所述一个或者一个以上的开口延伸穿过形成在所述隔膜的暴露部分中的一个或者一个以上的开口。

[0015] 在上述方法的进一步示例中,硬质部件的接触表面上的所述一个或者一个以上的开口既可以设置在接触表面的中心部分内、与接触表面的端部或者周线相邻设置,也可以是设置在接触表面的中心部分的一个开口。此外,形成在隔膜的暴露部分中的所述一个或者一个以上的开口可以设置在隔膜的暴露部分的中心部分内或者与隔膜的暴露部分的端部或周线相邻。

[0016] 硬质部件的接触表面上的所述一个或者一个以上的开口的总面积可以小于隔膜的暴露部分的面积。在其它示例中,硬质部件的接触表面的面积与隔膜的接触表面的面积相同、小于隔膜的接触表面的面积或者大于隔膜的接触表面的面积。

[0017] 上述方法中限定的固体部件可以包括在所述一个或者一个以上的通道内的一个或者一个以上的针引导管,所述一个或者一个以上的针引导管防止所述一个或者一个以上的针的横向运动,以及隔膜中的弯曲和随后的应变。

[0018] 上述限定的方法中限定的容器可以包含用于注入人类或者动物患者或者用于输送到容器的制品,诸如包含制药活性制品、放射性制品或其混合物的输送系统,或者包括制药活性制品或放射性制品和制药可接受的稀释剂或者载体,例如,颗粒(如包含制药活性制品或放射性制品的任何尺寸或者形状的微颗粒或毫颗粒)的剂制品或医疗装置。还有,容器可以用于混合或者清洗。

[0019] 在还进一步的示例中,隔膜可以用夹具密封件(例如金属或者塑料夹具密封件)封闭到容器。

[0020] 在进一步的示例中,上述方法还可以包括在从隔膜密封容器传输材料的同时使用

外力压隔膜。

[0021] 根据另一个方面,本发明涉及一种用于提高封闭增压系统中的抗泄漏性能的成套工具,所述封闭系统包括用具有带暴露部分的顶表面的隔膜密封的容器,所述系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)的正压下,所述成套工具包括:

[0022] 具有接触表面的硬质部件;和

[0023] 用于使用所述硬质部件以减少形成在隔膜的暴露部分中的任何凸起或者变形的尺寸的说明书。

[0024] 本发明还涉及上述限定的成套工具,其中所述说明书描述将所述硬质部件的接触表面固定地放置成与以下部分相邻或者与以下部分接触:

[0025] (i) 设置在隔膜的暴露部分内的边缘部分的至少一部分,所述边缘部分与隔膜的暴露部分的周线相邻并沿着隔膜的暴露部分的周线延伸,所述边缘部分具有与隔膜的暴露部分的周线重合的外周线和设置在隔膜的暴露部分内的内周线,所述内周线和所述外周线限定边缘部分的区域;或者

[0026] (ii) 隔膜的暴露部分的中心部分的至少一部分,所述中心部分从隔膜的暴露部分的中心延伸到边缘部分的内周线,并且,所述中心部分具有由边缘部分的内周线限定的区域;或者

[0027] (iii) 部分 (i) 和部分 (ii) 两者。

[0028] 在上述成套工具的示例中,封闭系统中保持的正压在从约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)到约 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,从约 34.5kPa(5 磅 / 平方英寸)到约 241.3kPa(35 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,或者,从约 344.7kPa(50 磅 / 平方英寸)到约 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内。

[0029] 在其它示例中,硬质部件的接触表面为大体平坦的或为大体平坦的圆形表面。

[0030] 本发明还涉及以上限定的成套工具,其中硬质部件具有一个或者一个以上的通道,所述一个或者一个以上的通道容纳一个或者一个以上的针,并且,硬质部件的接触表面具有所述一个或者一个以上的针延伸穿过的一个或者一个以上的开口。通过用所述一个或者一个以上的针的每一个的端部刺穿所述暴露部分,所述一个或者一个以上的针的每一个的端部能够从硬质部件的接触表面的所述一个或者一个以上的开口延伸穿过形成在所述隔膜的暴露部分中的一个或者一个以上的开口。

[0031] 在上述成套工具的进一步示例中,硬质部件的接触表面上的所述一个或者一个以上的开口既可以设置在接触表面的中心部分内、与接触表面的端部或者周线相邻设置,也可以是设置在接触表面的中心部分的一个开口。此外,形成在隔膜的暴露部分中的所述一个或者一个以上的开口可以设置在隔膜的暴露部分的中心部分内或者与隔膜的暴露部分的端部或周线相邻。

[0032] 包括在上述成套工具中的硬质部件的接触表面上所述一个或者一个以上的开口的总面积可以小于隔膜的暴露部分的面积。在其它示例中,硬质部件的接触表面的面积与隔膜的接触表面的面积相同、小于隔膜的接触表面的面积或者大于隔膜的接触表面的面积。

[0033] 上述成套工具中限定的硬质部件可以包括在所述一个或者一个以上的通道内的

一个或者一个以上的针引导管,所述一个或者一个以上的针引导管防止所述一个或者一个以上的针的横向运动,以及隔膜中的弯曲和随后的应变。

[0034] 上述限定的成套工具还可以包括用隔膜密封的容器,其中,容器包含用于注入人类或者动物患者或者用于输送到另一器皿的制品,如包含制药活性制品、放射性制品或其混合物的输送系统,或者包括制药活性制品或放射性制品和制药可接受的稀释剂或者载体,例如,颗粒(如包含制药活性制品或放射性制品的任何尺寸或者形状的微颗粒或毫颗粒)的剂制品或医疗装置。还有,容器可以用于混合或者清洗。

[0035] 在还进一步的示例中,隔膜可以用夹具密封件(例如金属或者塑料夹具密封件)封闭到容器。

[0036] 上述成套工具还包括用于将硬质部件保持在相对于隔膜的暴露部分的固定位置中的注射器组件。

[0037] 根据又一个方面,本发明涉及一种用于提高封闭系统中的抗泄漏性能的、具有接触表面的硬质部件的使用,所述封闭包括用隔膜密封的容器,所述隔膜具有带暴露部分的顶表面,所述系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅/平方英寸)的正压下,其中硬质部件的接触表面适合于减小隔膜的暴露部分中形成的任何凸起或者变形的尺寸。

[0038] 根据还一个方面,本发明涉及一种用于减少形成在隔膜的暴露部分的任何凸起或者变形的尺寸的、具有接触表面的硬质部件的使用,其中所述隔膜的暴露部分设置在隔膜的顶表面上,隔膜密封到容器,并且,用隔膜密封的容器形成保持在至少约 34.5kPa(5 磅/平方英寸)的正压下的封闭系统的一部分。

[0039] 本发明还涉及上述限定的使用,其中硬质部件的接触表面用于固定地放置成与以下部分相邻或者与以下部分接触:

[0040] (i) 设置在隔膜的暴露部分内的边缘部分的至少一部分,所述边缘部分与隔膜的暴露部分的周线相邻并沿着隔膜的暴露部分的周线延伸,所述边缘部分具有与隔膜的暴露部分的周线重合的外周线和设置在隔膜的暴露部分内的内周线,所述内周线和所述外周线限定边缘部分的区域;或者

[0041] (ii) 隔膜的暴露部分的中心部分的至少一部分,所述中心部分从隔膜的暴露部分的中心延伸到边缘部分的内周线,并且,所述中心部分具有由边缘部分的内周线限定的区域;或者

[0042] (iii) 部分 (i) 和部分 (ii) 两者。

[0043] 在上述使用的示例中,封闭系统中保持的正压在从约 34.5kPa(5 磅/平方英寸)到约 2413kPa(350 磅/平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,从约 34.5kPa(5 磅/平方英寸)到约 241.3kPa(35 磅/平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内,或者,从约 344.7kPa(50 磅/平方英寸)到约 2413kPa(350 磅/平方英寸)的范围或者两者之间的任何值或子范围内。

[0044] 在其它示例中,硬质部件的接触表面为大体平坦的或为大体平坦的圆形表面。

[0045] 本发明还涉及以上限定的使用,其中硬质部件具有一个或者一个以上的通道,所述一个或者一个以上的通道容纳一个或者一个以上的针,并且,硬质部件的接触表面具有所述一个或者一个以上的针延伸穿过的一个或者一个以上的开口。通过用所述一个或者一个以上的针的每一个的端部刺穿所述暴露部分,所述一个或者一个以上的针的每一个的端

部能够从硬质部件的接触表面的所述一个或者一个以上的开口延伸穿过形成在所述隔膜的暴露部分中的一个或者一个以上的开口。

[0046] 在上述限定的使用的进一步示例中,硬质部件的接触表面上的所述一个或者一个以上的开口既可以设置在接触表面的中心部分内、与接触表面的端部或者周线相邻设置,也可以是设置在接触表面的中心部分的一个开口。此外,形成在隔膜的暴露部分中的所述一个或者一个以上的开口可以设置在隔膜的暴露部分的中心部分内或者与隔膜的暴露部分的端部或周线相邻。

[0047] 本发明还涉及以上限定的使用,其中硬质部件的接触表面上所述一个或者一个以上的开口的总面积可以小于隔膜的暴露部分的面积。在其它示例中,硬质部件的接触表面的面积与隔膜的接触表面的面积相同、小于隔膜的接触表面的面积或者大于隔膜的接触表面的面积。

[0048] 上述使用中限定的硬质部件可以包括在所述一个或者一个以上的通道内的一个或者一个以上的针引导管,所述一个或者一个以上的针引导管防止所述一个或者一个以上的针的横向运动,以及隔膜中的弯曲和随后的应变。

[0049] 本发明还涉及以上限定的使用,其中容器用隔膜密封,其中容器包含用于注入人类或者动物患者或者用于输送到另一器皿的制品,诸如包含制药活性制品、放射性制品或其混合物的输送系统,或者包括制药活性制品或放射性制品和制药可接受的稀释剂或者载体,例如,颗粒(如包含制药活性制品或放射性制品的任何尺寸或者形状的微颗粒或毫颗粒)的剂制品或医疗装置。还有,容器可以用于混合或者清洗。

[0050] 在还进一步的示例中,隔膜可以用夹具密封件(例如金属或者塑料夹具密封件)封闭到容器。

附图说明

[0051] 根据下文参考附图的描述,本发明的这些和其它特征将会变得明显,在附图中:

[0052] 图 1 显示由具有尖锐斜边端 (beveled end) 的近端受限、远端不受限的针插入弹性隔膜引起的弯曲效果。

[0053] 图 2 显示根据本发明的用于减少隔膜变形的方法的示例,其包括将硬质台架放置在邻近隔膜密封容器的隔膜的暴露部分的位置处。

[0054] 图 3 显示根据本发明的用于减少隔膜变形的方法的示例,其包括将台架放置成与隔膜密封容器的隔膜的暴露部分接触。

[0055] 图 4 和 5 显示根据本发明的用于减少隔膜变形的方法的示例,其包括硬质台架放置成与隔膜密封容器的隔膜的暴露部分接触并向台架施加外部压缩力。

[0056] 图 6 显示根据本发明的隔膜的示例的暴露部分的俯视平面图。

[0057] 图 7A-C 显示本发明的台架的示例的仰视平面图。

[0058] 图 8A-C 显示图 7A-C 中所示的台架的示例的局部俯视平面图,这些台架与图中所示的隔膜的暴露部分接触。台架的接触表面示出为交叉影线以有助于显示每个台架和隔膜的暴露部分之间的接触区域。

[0059] 图 9 显示包括根据本发明的台架的注射器组件的示例的横断面平面图。

[0060] 图 10-11 显示图 9 中所示的与隔膜密封剂药水瓶的隔膜的暴露部分相邻的注射

器组件的横断面平面图。

具体实施方式

[0061] 本发明涉及一种提高针-隔膜界面处抗泄漏性能的方法。更具体地,本发明提供一种提高封闭系统中的抗泄漏性能的方法,该封闭系统包括隔膜密封容器,该封闭系统被保持在至少约 34.5kPa(5 磅/平方英寸)的正压下。

[0062] 隔膜密封容器在压力下的正常的第一泄漏位置是在针-隔膜界面处。在将隔膜保持到容器的密封件卷曲以后,隔膜密封容器的抗泄漏性能(或抗压性能)可以会瞬间合理地变高,但是该值随着时间的推移会降低,原因在于大多数弹性密封材料自然会产生蠕变(creep)(在压力下永久地变形和松弛)。抗泄漏性能的损失可能通过针剂药水瓶的容纳物而加速,由于制品和隔膜之间的化学交互作用或物理交互作用。在 Y-90 微滴的情况下,产生物理交互作用,原因在于从制品散发的贝塔颗粒引起的辐射损伤。交互作用材料相对于隔膜的位置是确定损伤率和随后的蠕变或松弛的主要因素。已经“松弛的”隔膜的抗泄漏性能会小于 34.5kPa(5 磅/平方英寸)。

[0063] 在隔膜密封容器的高压测试期间,观察到测试下的隔膜趋于向外“凸起”(即遭受严重的扭曲或高的张力),原因在于随着时间的推移所观察到的内部压力降低了隔膜的抗泄漏性能。图 1 显示隔膜 10 上不希望的应变的另一种形式,其在针 20a,20b 插入隔膜时产生,特别地对于那些在顶尖被削尖为具有斜边切口(bevel cut)30 的针。当斜边切口针插入隔膜 10 时,由削尖的顶尖产生的初始开口在隔膜 10 的体内产生倾斜的孔,如果没有横向限制地插入,则针 20a,20b 会跟进。在本发明中,术语“针”是指中空管或套管或注射管状针。在一些情况下,诸如从隔膜密封容器流动或者传输微滴,为了最佳流动特性(即,微滴的快速流动和传输),重要的是将针准确地定位。在这些情况的一些情况下,针可以以它们的横向运动在针的远端不受限而在针的近端受限的方式插入。这些针会弯曲以跟随初始孔方向。

[0064] 在带斜边切口顶尖的近端受限、远端不受限的针的插入结束时,会有两个不希望的效果。第一,针弯曲且不会定位在容器中的理想位置。第二,由于弯曲,隔膜遭受严重的横向应变,该横向应变位于针插入穿过隔膜的区域 50 处。在近端受限、远端不受限的针用在具有凸起隔膜的增压针剂药水瓶中的情况下,这种应变将会增加。这种局部应变因此可能会进一步明显地降低针-隔膜界面处的抗泄漏性能。

[0065] 本发明提供了三种提高包括隔膜密封容器的封闭系统中隔膜与针的界面处的抗泄漏性能的基本方法,如图 2-5 所示。图 2-5 中所示的隔膜密封容器包括针剂药水瓶 60,隔膜 20 已经被装配到针剂药水瓶 60。隔膜可以是与容器形成密封并能够被至少一个针刺穿以将制品传送出容器的任何弹性封闭装置。隔膜 10 通过压接帽(crimped cap)70 保持在合适的位置上,压接帽 70 在其顶端具有的开口,该开口使隔膜 10 的顶表面的一部分 80 暴露。在图示的方法中,硬质台架部件 90 由夹具或者其它类型限制元件固定地保持在隔膜 10 的暴露部分 80 处或者附近,以将形成在隔膜 10 的暴露部分 80 中的任何凸起或变形 100 的尺寸减少到具有相对小体积的凸起 170。台架部件 90 具有用于容纳用来稀释、冲洗和操纵针剂药水瓶 60 的容纳物的一对针 20a,20b 的一个或一个以上的通道(110;120a,120b)。针 20a,20b 通过使针的斜边端刺穿隔膜而从设置在台架部件 90 的接触表面 150 上的一个

或一个以上的开口 (130 ;140a, 140b) 延伸通过形成在隔膜的暴露部分中的一对开口。

[0066] 台架主体的运动受到台架部件自身的强度和硬度限制,且任选地受到外部保持结构或装置(诸如夹具)的限制。总之,为了这个目的,可以采用明显比隔膜硬且厚度足够厚以至于在由从隔膜延伸的凸起的力推动时具有可忽略的变形的任何材料。

[0067] 在图 2-4 所示的方法中,台架部件 90 由外部硬化机构或者刚性结构保持在邻近隔膜 10 的暴露部分 80(图 2) 的固定位置或者直接保持在隔膜 10 的暴露部分 80 上,从而至少部分地使形成在隔膜 10 的暴露部分 80 上的任何凸起或者变形 100 变平。在图 4-5 所示的方法中,在从隔膜密封容器传输材料的同时,还在台架上施加向下方向的外部压力 180,从而保持对隔膜的压力。可以采用施加这种力的任何常规方法,诸如注射器组件,其将在接下来进行更详细的描述。

[0068] 为了减少在插入时由针偏转和弯曲引起的隔膜扭曲,刚性针引导件 190a, 190b 可以非常靠近隔膜 10 放置,使得隔膜中产生的初始孔与插入方向适当地对齐(参见图 5)。针引导件 190a, 190b 还用作保持针适当地笔直并与用于最佳流体流动特性的理想位置对齐。任选地,针引导件可以具有扩口近端 200,以方便在系统的组装期间将针 20a, 20b 插入台架部件 90 的通道 120a, 120b。对于所有的搭台架的方法,限制隔膜扭曲的台架主体 90 中的一个或者一个以上的开口 (130 ;140a, 140b) 的区域理想上小于隔膜 10 的暴露部分 80 的区域。此外,减少隔膜的被允许凸起的部分的直径降低了给定压力下的扭曲,并因此提高了抗泄漏性能。还有,在台架的接触表面上设置恰好足够大以允许针插入的开口将会最大化台架的效果。

[0069] 在图 2-4 所示的示例中,隔膜 10 的暴露部分 80 具有两个独立的子部分:(i) 设置在隔膜的暴露部分内的边缘部分 210,其邻近隔膜的暴露部分的周线 230 并沿着隔膜的暴露部分的周线 230 延伸;和,(ii) 从隔膜的暴露部分的中心延伸到加宽部分的内周线 240 的中心部分 220(图 6)。边缘部分 210 具有与隔膜的暴露部分的周线 230 重合的外周线和设置在隔膜的暴露部分内的内周线 240,内周线 240 和外周线限定边缘部分的区域。中心部分 220 的区域由边缘部分的内周线 240 限定。

[0070] 图 2-4 中所示的台架部件 90 具有存在于接触表面 150 中的单个中心设置的开口 110(图 7A)。图 8A 以交叉影线的方式显示图 7A 中所示的台架部件 90 和隔膜 10 的暴露部分 80(图 6) 之间重合的区域限定为隔膜的暴露部分 80 的边缘部分 210 的区域。结果,形成在隔膜的暴露部分中凸起或者变形的部分仅在与图 7A 中所示的台架的接触表面 150 接触时变平。

[0071] 图 7C 显示台架的可替换示例,该台架的尺寸与隔膜 10 的暴露部分 80 的中心部分 220 的大致相等。图 8C 以交叉影线的方式显示图 7C 中所示的台架部件 90 和隔膜 10 的暴露部分 80(图 6) 之间重合的区域限定为隔膜的暴露部分 80 的中心部分 220 的区域。结果,仅形成在隔膜的暴露部分中的凸起或者变形的中心部分仅在与图 7C 中所示的台架的接触表面 150 接触时变平。

[0072] 结果,虽然根据本发明的、使用图 2-4、7A 和 7C 中所示的台架的方法能够减少形成在隔膜的暴露部分内的凸起的总体尺寸,但是它们不能完全消除凸起。

[0073] 在图 5 所示的示例中,两个独立的中心设置开口 140a, 140b 存在于台架部件 90 的接触表面 150 上(图 7B),这样,台架部件的接触表面 150 与隔膜 10 的暴露部分 80 的边缘

部分 210 的所有区域和中心部分 220 的大多数区域接触（图 8B）。结果，本发明的方法的这个示例能够以完全的方式消除形成在隔膜的暴露部分中的任何凸起或者扭曲。

[0074] 所需隔膜应变调节的程度是所需压力、隔膜结构和基于存放时间和与所包含的制品相互作用的程度所产生的松弛量的函数。最有效的应变调节（在使用时外力压紧隔膜）允许使用至 2413kPa(350 磅 / 平方英寸) 的压力。对于不能经受太大压力（例如， $< 34.5\text{kPa}$ (5 磅 / 平方英寸)）的完全松弛的隔膜，前述应变调节方法（结合针引导件的台架）能够将抗泄漏性能从 $< 34.5\text{kPa}$ (5 磅 / 平方英寸) 提高到约 2413kPa(350 磅 / 平方英寸)，所使用的方法取决于压力需求。

[0075] 参见图 9，显示了注射器组件 250 的示例，注射器组件 250 包括与图 5 中所示的台架连接的柱塞机构，其包括可滑动地定位在柱塞套 270 内的柱塞 260。柱塞套具有用于容纳针 20a 和 20b 的纵向延长内部隔室，针 20a 和 20b 固定在柱塞 260 的内部的中间位置。针 20a 连接到稀释剂源，诸如制药可接受的盐溶液或者缓冲剂，而针 20b 连接到下游接收针剂药水瓶或者连接到用于插入患者内的导管。在使用前，柱塞位于缩回位置，针 20a 和 20b 的下端被封闭在柱塞套 270 内而通道的顶部被封闭在台架 90 内，并且，台架 90 的接触表面覆盖有帽 290 以防止无菌状态的台架表面被污染。

[0076] 为了装配根据本发明的输送系统，隔膜密封针剂药水瓶 60 放置在注射器组件 250 的台架部件 90 下放，台架 90 的接触表面的中心与隔膜 10 的暴露部分的中心对齐。向注射器组件 250 的把手 265 的顶部施加压力造成针 20a 和 20b 的末端沿向下方向延伸通过台架 90 的接触表面中的开口并刺穿隔膜 10 且进入针剂药水瓶 60（图 10）。针的进一步伸入受到柱塞 260 的远端部分 275 和台架 90 的顶表面 285 之间接触的限制。注射器组件任选地可以包括制动器，诸如塑料扣搭或者球形柱塞制动器，其安装在柱塞 260 上并在柱塞 260 的远端部分 275 接合台架 90 的顶表面 285 的同时与设置在柱塞套 270 内的保持边缘或孔接合，从而防止柱塞 260 的缩回。

[0077] 包含感兴趣的化合物和成分的针剂药水瓶可以设置在具有用于容纳台架 90 的顶部钻孔的针剂药水瓶保持器 310 内（图 11）。如果针剂药水瓶包含放射性物质，那么针剂药水瓶保持器可以用衰减材料所发射的任何辐射的保护性材料制成，如由丙烯酸酯或铅制成。针剂药水瓶保持器还包含套环 300，以帮助将柱塞套 270 和台架 90 与针剂药水瓶 60 的顶部对齐。在装配输送系统的过程中，当台架和柱塞套的远端部分移动到针剂药水瓶保持器内时，设置在台架 90 的底部上的压紧弹簧环 305 被接收在设置在该套环的顶端的内部径向表面内的凹槽（未示出）中，以在套环、柱塞套的末端和台架 90 之间形成压紧配合（compression fit），其将台架固定地保持在针剂药水瓶保持器内。

[0078] 在使用本发明的用于提高被保持在 5 磅 / 平方英寸和 35 磅 / 平方英寸之间的正压下的封闭增压系统中的抗泄漏性能的方法进行的涉及 1301 个患者治疗的八个月期间，没有听说隔膜和系统的相邻部件的泄漏。

[0079] 需要理解的是，本发明这里公开的实施例是说明本发明的原理。可以采用的其它修改在本发明的范围内。因此，举例来说，而非限制性的，根据这里的教导可以采用本发明的可替换的构造。因此，本发明并不限于正好所显示和所描述的那些。

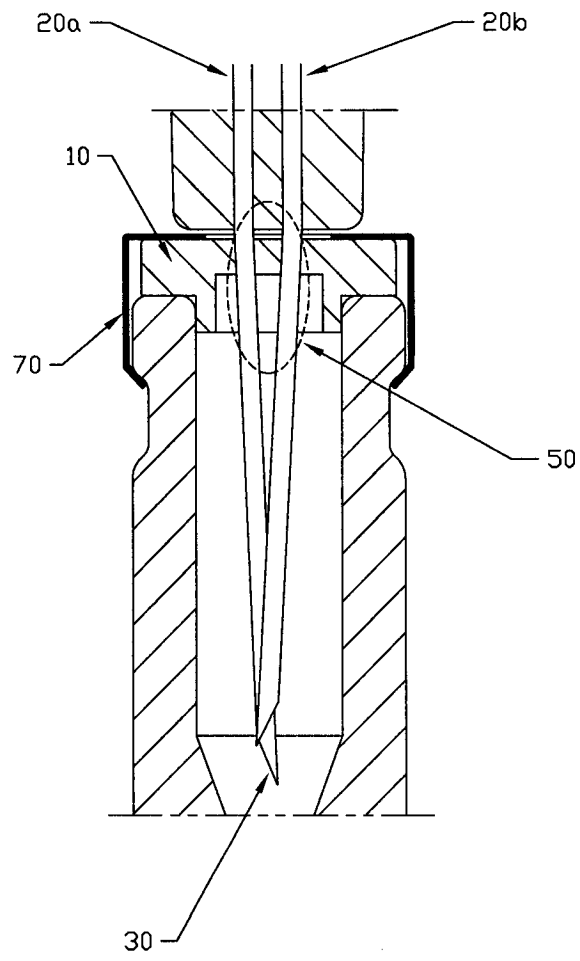


图 1

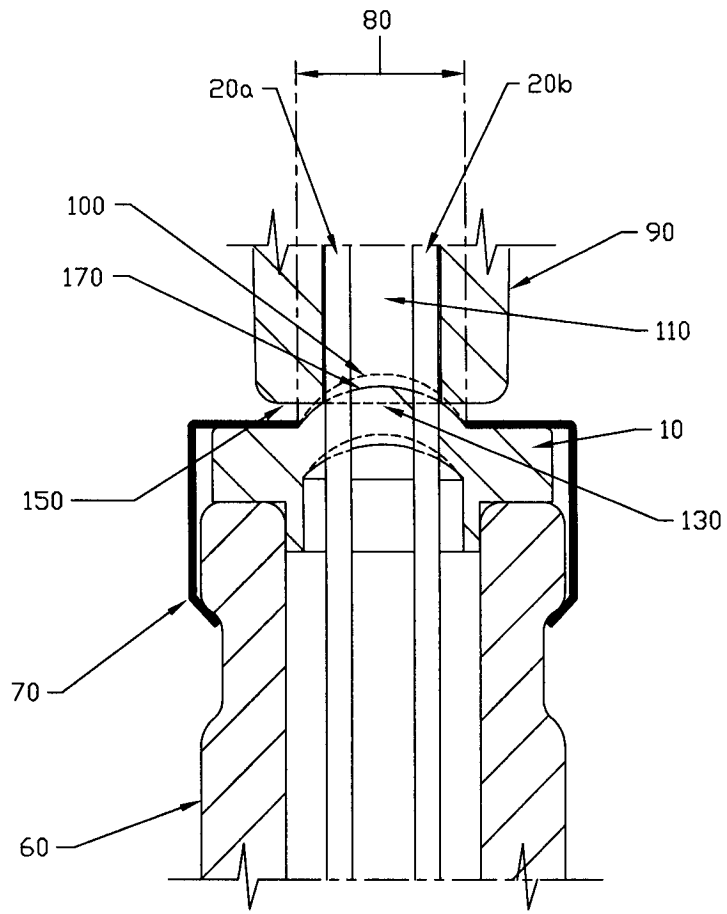


图 2

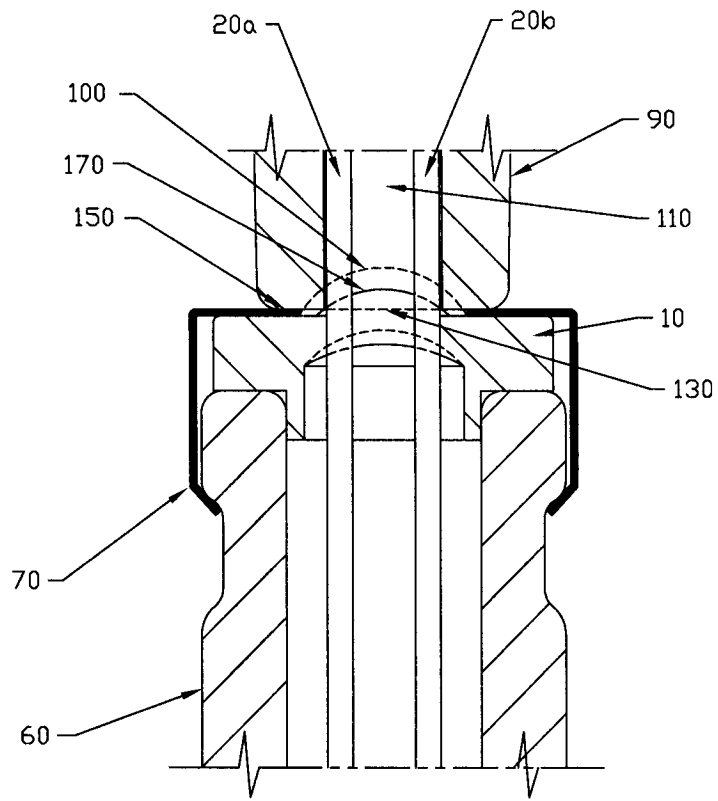


图 3

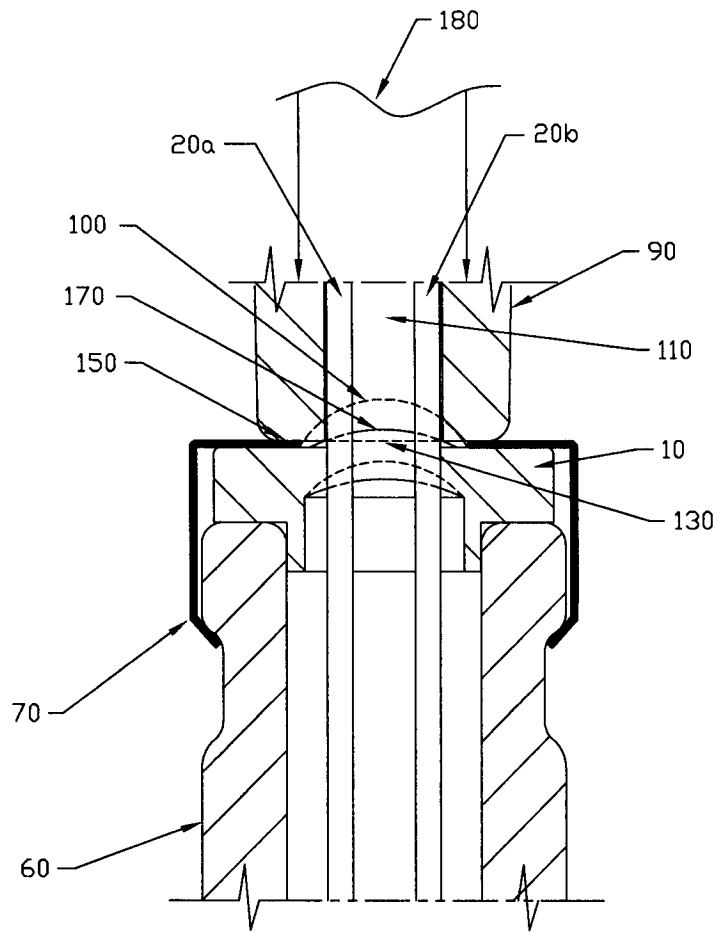


图 4

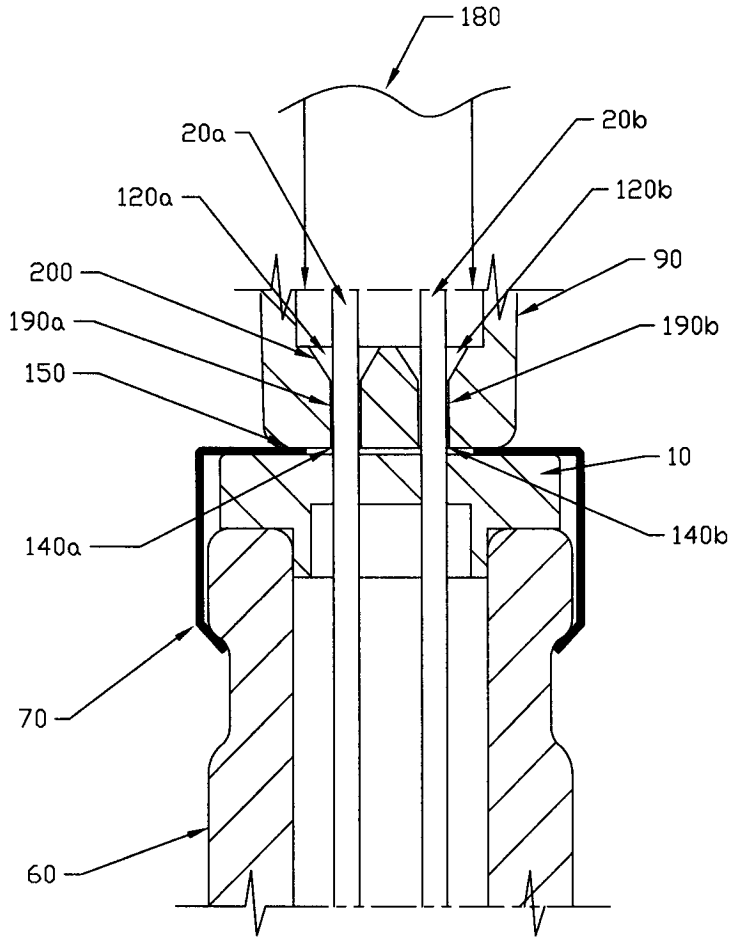


图 5

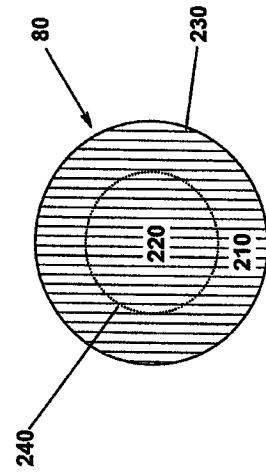


图 6

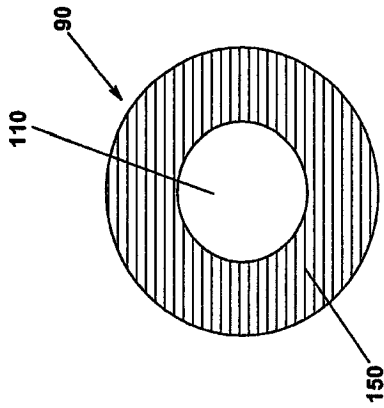


图 7A

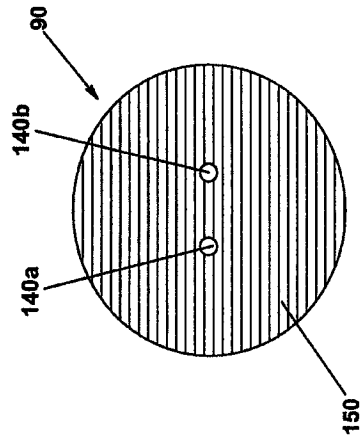


图 7B

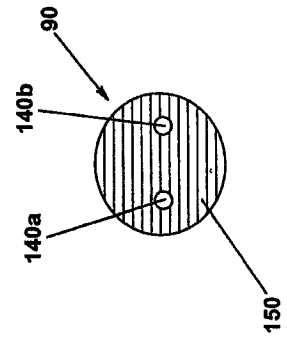


图 7C

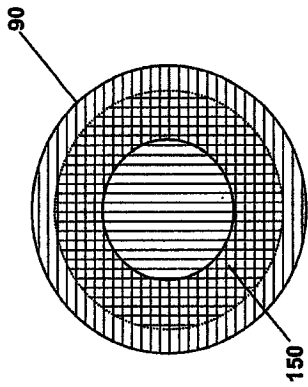


图 8A

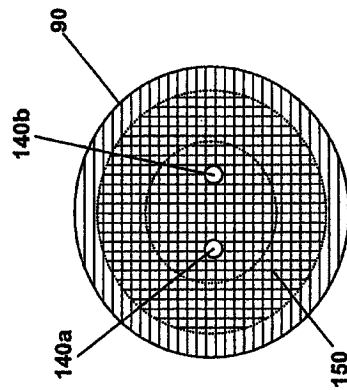


图 8B

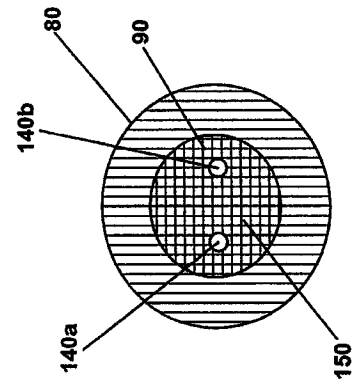


图 8C

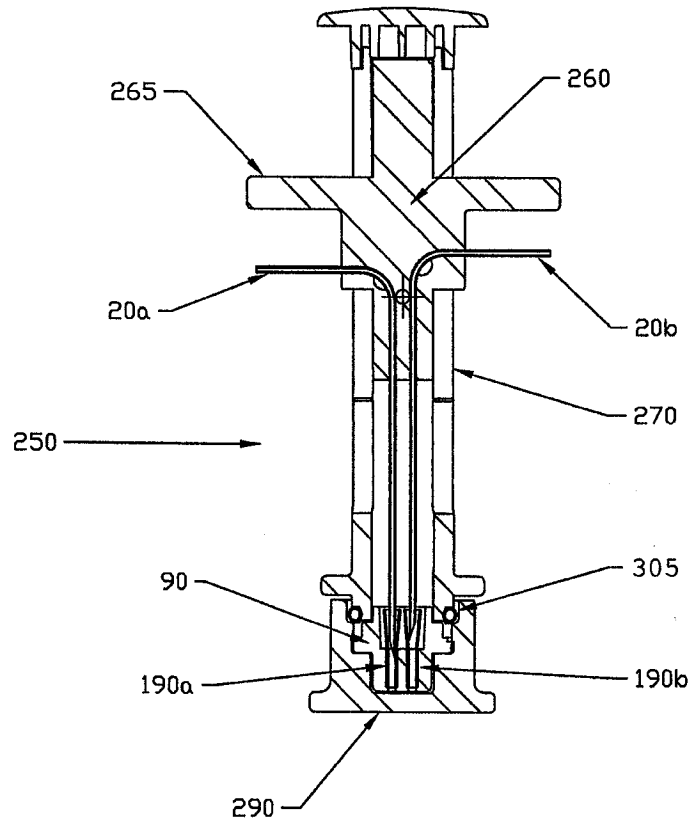


图 9

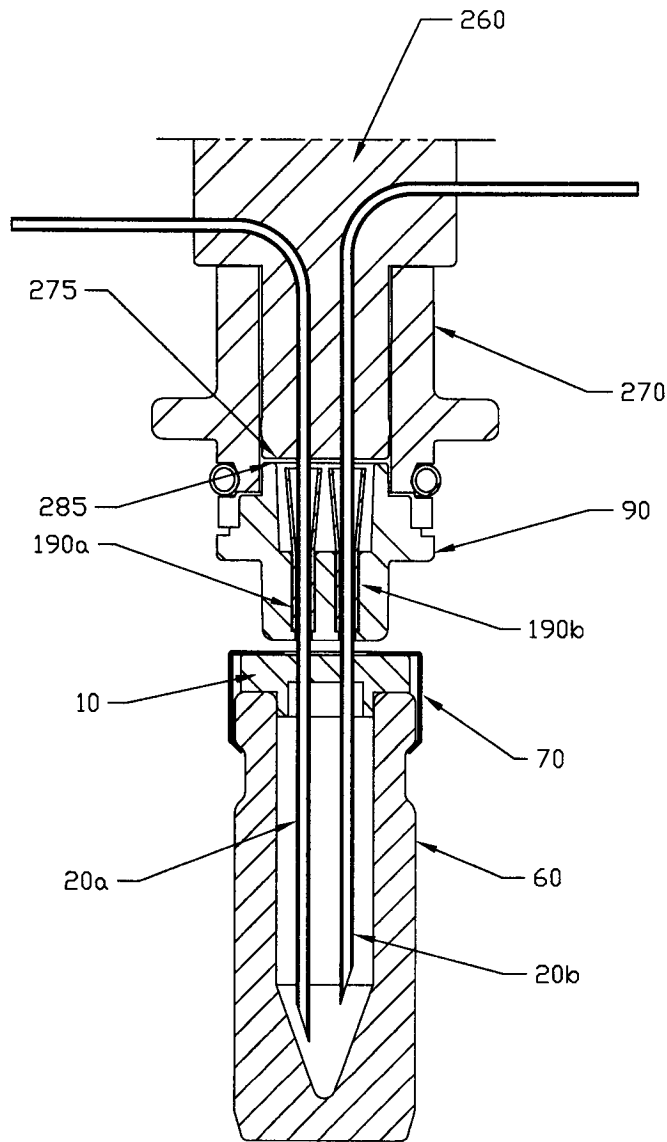


图 10

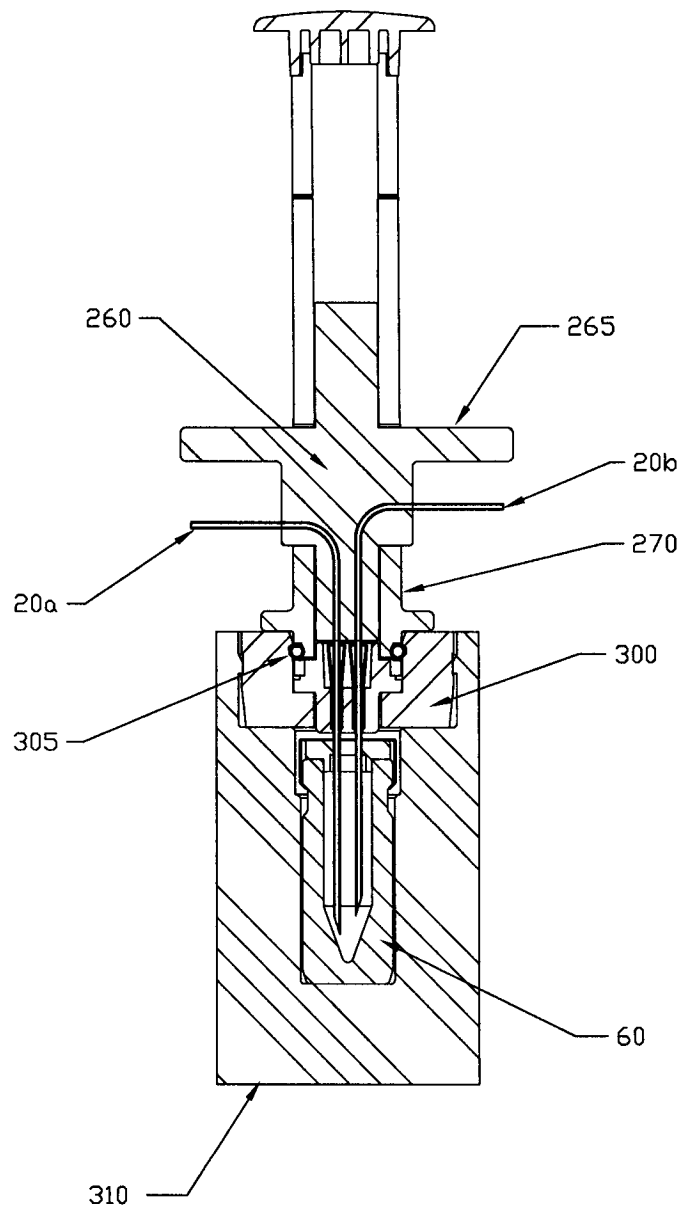


图 11