



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102123750 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 13

(21) 申请号 200980132347. 9

A61M 5/165(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 07. 20

A61M 5/38(2006. 01)

(30) 优先权数据

08162871. 1 2008. 08. 25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 02. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/053128 2009. 07. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/023567 EN 2010. 03. 04

(73) 专利权人 生物技术公司

地址 瑞士洛桑

(72) 发明人 弗朗索瓦·比安基

克里斯托夫·科南

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 陈建芳 阎斌斌

(51) Int. Cl.

A61M 5/142(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6632217 B2, 2003. 10. 14, 说明书第 20 栏第 36-40 行, 第 22 栏第 12-45 行.

US 6632217 B2, 2003. 10. 14, 说明书第 20 栏第 36-40 行, 第 22 栏第 12-45 行.

US 4642098 A, 1987. 02. 10, 说明书第 19 栏第 52-66 行.

W0 02/102450 A1, 2002. 12. 27, 全文.

审查员 杨德智

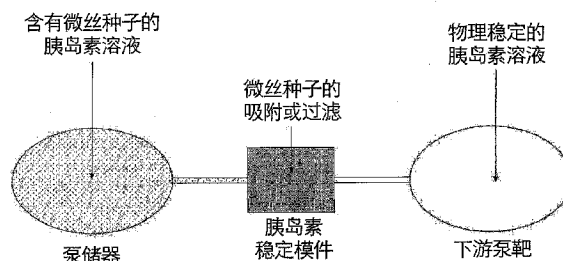
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

具有用于防止其储器下游微丝化的模件的药物递送装置

(57) 摘要

本发明涉及药物递送装置 (1, 100), 尤其是用于递送包含倾向自发形成导致微丝的成核种子的分子的药物, 所述装置包括具有连接到装置出口的储器出口 (107) 的药物储器 (2, 102), 其适于将药流通过包括流体流量控制系统 (4, 104) 的通路 (5) 递送到患者身体中, 所述通路还包括适于保留成核种子的过滤模件 (6, 106), 优选通过驱使成核种子通过过滤膜孔和在与膜的疏水相互作用的基础上保留成核种子。



1. 药物递送装置 (1, 100), 其用于递送包含倾向自发形成导致微丝或聚集物的成核种子的药物分子的药流, 其中所述药物递送装置包括: 具有连接到装置出口的储器出口 (107) 的药物储器 (2, 102), 适于将药流通过包括流体流量控制系统 (4, 104) 的通路 (5) 递送到患者体中, 其特征在于所述通路还包括包含适于通过吸附吸收成核种子的多孔膜的过滤模件 (6, 106), 所述多孔膜在布置在储器侧上的外表面显示亲水的表面性质以阻止气泡在通路中行进, 并且其中所述多孔膜在所述多孔膜内显示疏水的表面性质以促进成核种子的吸附。

2. 根据权利要求 1 的药物递送装置 (1, 100), 其中所述种子是胰岛素种子。

3. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述过滤模件 (6, 106) 位于所述储器出口 (107)。

4. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述药物分子包括胰岛素或具有类似胰岛素的物理化学性质的任何其他药物。

5. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中为了通过在孔表面上的吸附基本保留所述成核种子, 所述多孔膜具有的平均孔径是所述成核种子的平均直径的 X 倍, 其中 X 等于 2 或更大。

6. 根据权利要求 5 的药物递送装置, 其中所述多孔膜具有在范围 50-1000nm 之间的平均孔径。

7. 根据权利要求 5 的药物递送装置, 其中所述药物分子包括胰岛素或具有类似胰岛素的物理化学性质的任何其他药物。

8. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述多孔膜由取自包括以下的组的材料制成: 聚丙烯 (PP)、聚苯乙烯 (PS)、高抗冲聚苯乙烯 (HIPS)、丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS)、聚对苯二甲酸乙二酯 (PET)、聚酯 (PES)、聚酰胺 (PA) (尼龙)、聚氯乙烯 (PVC)、聚氨酯 (PU)、聚碳酸酯 (PC)、聚偏二氯乙烯 (PVDC)、聚乙烯 (PE)、聚碳酸酯/丙烯腈-丁二烯-苯乙烯 (PC/ABS)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚醚醚酮 (PEEK)、聚醚酰亚胺 (PEI)、酚类 (PF)、脲甲醛 (UF)、三聚氰胺甲醛 (MF)、聚乳酸和 Plastarch 材料。

9. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述多孔膜具有范围在 5-50% 的孔隙率。

10. 根据权利要求 9 的药物递送装置, 其中所述多孔膜具有范围在 5-1000 μm 的厚度。

11. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述多孔膜具有横向位于所述通路的有效表面, 并且所述有效表面的面积在 0.25 cm^2 和 5 cm^2 之间的范围。

12. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述多孔膜具有盘形, 并且所述多孔膜在所述通路前布置于储器出口 (107)。

13. 根据权利要求 1 的药物递送装置, 其中所述过滤模件还适于保留气泡, 所述气泡被阻止穿过所述多孔膜运输。

具有用于防止其储器下游微丝化的模件的药物递送装置

技术领域

[0001] 本发明涉及药物递送装置,尤其是用于递送包括倾向于自发形成导致微丝和聚集体的成核种子的分子的药物,所述装置包括药物储器,其具有连接到装置出口的储器出口,其适于通过包括流体流量控制系统的通路将药物流体递送到患者身体。

[0002] 更准确地说,根据本发明的所述递送装置尤其充分地适于递送胰岛素。

[0003] 背景技术 近 40 年前作为 Actrapid(注册商标)推行的中性胰岛素溶液能够在室温下储存几年,其生物活性没有显著的改变或丧失。

[0004] 然而,从递送装置进行连续的胰岛素输注的许多研究者已经发现溶液中的胰岛素渐进性地倾向于积聚并形成沉淀物。因此,胰岛素通过非共价聚合(其被物理因素诸如热、移动和疏水表面促进)形成积聚物或微丝的这种固有的趋势对安全性临床施用胰岛素药物递送系统造成了大的障碍。

[0005] 增加输液泵中使用的胰岛素的物理稳定性的许多方法已被报道。这些方法包括使用有机介质、引入有机和无机添加剂和使用胰岛素衍生物。

[0006] 这些方法中只有一些有效且不损害胰岛素制剂的质量。例如,每个胰岛素六聚体加入两个额外的 Zn^{2+} 已经证实了改善的物理稳定性,且不影响相应的胰岛素溶液的化学稳定性。

[0007] 胰岛素微丝形成涉及天然的联合状态(六聚体、四聚体和二聚体)解离产生天然的单体。因此通过用两个额外的 Zn^{2+} 稳定胰岛素六聚体,强烈地减少了中间体形成(中间体接着寡聚化形成瞬时可溶的寡聚体,导致微丝核),由此稳定性增加,即更长的微丝化滞后时间。

[0008] 然而,已经报道向新鲜的胰岛素溶液加入 0.5% 的微丝种子导致滞后时间减少 10 倍,以相对于天然胰岛素的浓度的 1、5 和 10% 的浓度加入微丝种子完全消除了滞后时间。

[0009] 这些结果表明种子对于滞后时间的显著作用,滞后时间与形成微丝成核的时间直接相关。

[0010] 目前为止已经公开的改善输注系统中胰岛素溶液的物理稳定性的方法集中在制备当暴露于高机械应力或高温时物理稳定性改进的新的胰岛素制剂。

[0011] 它们更具体地旨在用连续的输注装置改善胰岛素的递送,所述装置包括充有向患者递送的药物并与患者身体连接的储器。这样的装置通常附着在需要手术的患者身体上几天,同时储器可以最终性地周期性被重新注入。因此,患者的体温和患者的移动产生储器中以及装置的管和泵中的流体运动,给予药物溶液大量的热机能。

[0012] 在公开了进一步稳定的胰岛素制剂的专利 EP 1 283 051 B1 中讨论了改进胰岛素溶液的物理稳定性的现有技术的建议。

[0013] 然而,这些稳定的制剂没有完全解决管和泵材料与胰岛素暴露长时间的有限相容的潜在风险,更尤其是当输注装置具有小的体积即当它是微装置时。

[0014] 其实,预期连续地暴露于模拟胰岛素输注的条件尤其加速微丝化过程。

[0015] 在药物输注系统中,溶液可以在储器中存在几天,这会促进微丝种子的形成,即使

对于上述的稳定的制剂也是如此。如果这些微丝的量不会产生胰岛素的稳定性问题,当溶液进入流体通路的下流时,这些种子的存在对于输注系统的功能产生了严重的问题。

[0016] 事实上,用预先形成的胰岛素聚结物接种溶液显著地加速聚结的速率,这能够改变装置的在储器下游的一些功能,诸如系统的密封性或通道的流体阻力,或也改变胰岛素本身的功效。

[0017] 如果环境条件诸如储器材料、气泡、温度或剪切力在储器下游促进微丝化机制,这会特别重要。因此,阻止装置中的微丝化是一个需要解决的重要挑战。

发明内容

[0018] 本发明的主要目标是通过避免成核种子进入储器的下游,即能够有利地助于微丝化的地点,抵消上述的现有技术的缺陷。

[0019] 为了实现该目标,本发明的实施方案具体包括上述公开的药物递送装置,其特征在于这样的事实,所述装置通路还包括过滤模件,所述过滤模件包括适于吸附成核种子的多孔膜。

[0020] 根据本发明的优选的实施方案,所述过滤模件布置在储器出口并可以包括多孔膜。

[0021] 更具体地说,当装置旨在用于递送胰岛素或具有类似物理化学性质的任何其他药物时,其特征还在于这样的事实:其具有的平均孔径或者为所述成核种子的平均直径的约 X 倍,其中 X 等于 0.9 或更小,以通过大小筛选基本保留所述成核种子,或者为所述核种子的平均直径的约 X 倍,其中 X 等于 2 或更大,以通过孔表面上的吸附基本保留成核种子。

[0022] 实际上,在第二种情况下,过滤模件可以显示疏水表面性质。因此,这样的过滤模件的原理可以基于成核种子的疏水性质:事实上,成核种子在过滤模件表面上的吸附保证了这些种子的堵截。

[0023] 在两种情况下,过滤模件可以显示亲水表面性质,至少布置在储器侧上的外表面显示亲水表面性质,使得能够阻止气泡在通路中、在储器外行进。

[0024] 根据本发明的优选特征,过滤模件可以包括多孔膜,所述多孔膜可以具有范围在 4-25nm 之间的平均孔径,用于大小筛选,或,备选地,在 50-1000nm 之间的范围,以用于通过吸附过滤。

[0025] 所述膜可以由取自包括以下物质的组的材料制成:聚丙烯 (PP)、聚苯乙烯 (PS)、高抗冲聚苯乙烯 (HIPS)、丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)、聚酯 (PES)、聚酰胺 (PA) (尼龙)、聚氯乙烯 (PVC)、聚氨酯 (PU)、聚碳酸酯 (PC)、聚偏二氯乙烯 (PVDC)、聚乙烯 (PE)、聚碳酸酯 / 丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯 (PC/ABS)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚醚醚酮 (PEEK)、聚醚酰亚胺 (PEI)、酚类 (PF)、脲甲醛 (UF)、三聚氰胺甲醛 (MF)、聚乳酸和 Plastarch 材料。

附图说明

[0026] 在阅读了对优选实施方式的以下具体描述和参考所述附图后,本发明的其他特点和优点将更加明显的显而易见,所述附图是通过非限定的实例形式提供,其中:

[0027] - 图 1 显示本发明的药物递送装置的示意图;

- [0028] - 图 2 显示了本发明的药物递送装置的优选实施方式的简化分解图 ; 和
- [0029] - 图 3 实验图, 该图使得本发明的优点显而易见。

具体实施方式

[0030] 图 1 为说明本发明的药物递送装置的示意图。其提出了这样的一种药物递送装置 1, 其通过流量控制系统诸如泵 4 驱动药物传送通过包括管 5 的通路将药物从药物储器 2 递送到患者体中 (如图 1 中的箭头 3 所示)。

[0031] 本发明的装置还包括过滤模件 6, 其设计成用于阻止在储器中形成的微丝种子进入通路, 其中潜在的微丝聚结对所述递送装置或药物可产生严重的问题。

[0032] 有益地, 过滤模件可以包括位于储器出口下游的流体通路中的滤器或滤膜, 所述滤器或滤膜优选具有横向定位在通路中的表面, 并且就所涉及的微装置而言, 其面积可以在范围约 $0.25\text{--}5\text{cm}^2$ 之间。

[0033] 布置滤器以通过大小排阻堵截孔径例如包括 $10\text{--}20\text{nm}$ 的成核种子, 所述孔径被报道基本上相当于胰岛素微丝种子的通常直径。

[0034] 然而, 通过在通路中引入高的流体阻力, 使用这些孔径可以对递送装置产生严重的不利, 其妨害了实施期间的装置的流动特性。

[0035] 事实上, 在相同的表面和相同的孔隙率的情况下, 具有 20nm 孔径的滤器显示的流体阻力比具有 220nm 孔径的滤器高 120 倍, 而后者基本上能够确保通过滤器的无菌药物的输注。

[0036] 因此, 在一个优选的实施方式中, 膜可以包括较大尺寸的孔以通过经疏水相互作用的在过滤模件表面上的吸附进行堵截成核种子。

[0037] 申请人已经通过实验观察到过滤膜可以优选地具有促进成核种子的吸附的有良好疏水性质的表面和足够大的防止表面成核种子饱和的面积。而且, 选择的膜孔隙率能够实现有效的表面接触以促进成核种子吸附。

[0038] 那些实验使得申请人将过滤膜的一般的优选参数限定如下 : 其具有的平均孔径或者为所述成核种子的平均直径的约 X 倍, 其中 X 等于 0.9 或更小, 以通过大小筛选基本保留成核种子, 或者为所述核种子的平均直径的约 X 倍, 其中 X 等于 2 或更大, 以通过孔表面上的吸附基本保留成核种子。

[0039] 更具体地, 多孔膜可以具有范围在 $4\text{--}25\text{nm}$ 之间的平均孔径, 用于大小筛选, 或, 备选地, 在 $50\text{--}1000\text{nm}$ 之间的范围的平均孔径, 以用于通过吸附过滤。

[0040] 优选地, 其可由材料诸如微结构的塑料制成, 例如取自包括以下的组的材料 : 聚丙烯 (PP)、聚苯乙烯 (PS)、高抗冲聚苯乙烯 (HIPS)、丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS)、聚对苯二甲酸乙二酯 (PET)、聚酯 (PES)、聚酰胺 (PA) (尼龙)、聚氯乙烯 (PVC)、聚氨酯 (PU)、聚碳酸酯 (PC)、聚偏二氯乙烯 (PVDC)、聚乙烯 (PE)、聚碳酸酯 / 丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯 (PC/ABS)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚醚醚酮 (PEEK)、聚醚酰亚胺 (PEI)、酚类 (PF)、脲甲醛 (UF)、三聚氰胺甲醛 (MF)、聚乳酸和 Plastarch 材料。优选地膜可以显示范围在 $5\text{--}50\%$ 之间的孔隙率, 其厚度可以在范围 $5\text{--}1000\text{ }\mu\text{m}$ 之间。

[0041] 更具体地, 和作为非限定性的实例, 用具有面积为 1.17cm^2 和平均孔径为 350nm 的聚碳酸酯膜进行的实验导致约 13% 的滞后时间值的增加, 滞后时间值对应于形成微丝

核需要的时间长度,如已经提及的那样。已经根据 L. Nielsen, R. Khurana, A. Coats 等人在 "Effect of Environmental Factors on the Kinetics of Insulin Fibril Formation: Elucidation of the Molecular Mechanism.", Biochemistry vol. 40 (2001), 第 6036-6046 页中描述的方法,没有对实验条件优化,测量了所述滞后时间。能够进一步注意到申请人已经观察到膜表面面积的增加倾向增加所述滞后时间。

[0042] 图 2 显示本发明的药物递送装置的优选实施方案的简易分解图。

[0043] 装置 100 包括储器 102 和泵元件 104,而多孔膜 106 布置在储器的出口 107,以保护泵元件和患者免受微丝聚结的风险。

[0044] 应该注意,膜可以布置在沿着所述流体通路的任何位置。然而,所述储器出口是优选的,只要所述膜在该位置的布置能够防止泵元件与递送装置的其他部件一起闭塞。

[0045] 装置及其管越小,本发明的过滤模件就越重要。其实,聚结能够进行到形成可见沉积物的程度,这显而易见地可以堵塞储器下游的装置管,尤其当管具有小的体积时。

[0046] 可以提供滤器以阻止气泡穿过储器进入通路下游。本领域技术人员无需经过特别的困难就能够优化一个膜来过滤气泡和成核种子,或备选地根据其需要使用两个不同的膜,而不会偏离本发明的范围。其实,与过滤类型无关,无论是大小筛选还是吸附,过滤模件可以显示亲水表面性质,至少在布置在储器侧上的外表面上显示亲水表面性质,使得能够阻止气泡在通路中、在储器外行进。

[0047] 图 3 显示在图 2 的装置的基础上进行的比较实验的结果的图。

[0048] 更准确地,该图显示滞后时间作为在轨道搅拌 (orbital agitation) 下在 37° C 在泵储器 (参阅图 2 描述) 中温育的同一批次的胰岛素溶液的温育时间 (14 和 30 天) 的函数。具有横向条纹的块表示在分析前穿过滤膜的溶液的数据,具有斜条纹的块表示同样的溶液,其储存在储器中并且在分析前没有加工通过滤器。所代表的值是 8 个测量的平均并且所述误差棒是标准差。该图显示本发明的滤器导致了滞后时间的明显改善。

[0049] 以上描述对应于通过非限定的实例描述的本发明的优选实施方案。尤其是,用于显示和描述药物递送装置的各组成组件的形式不是限定性的。

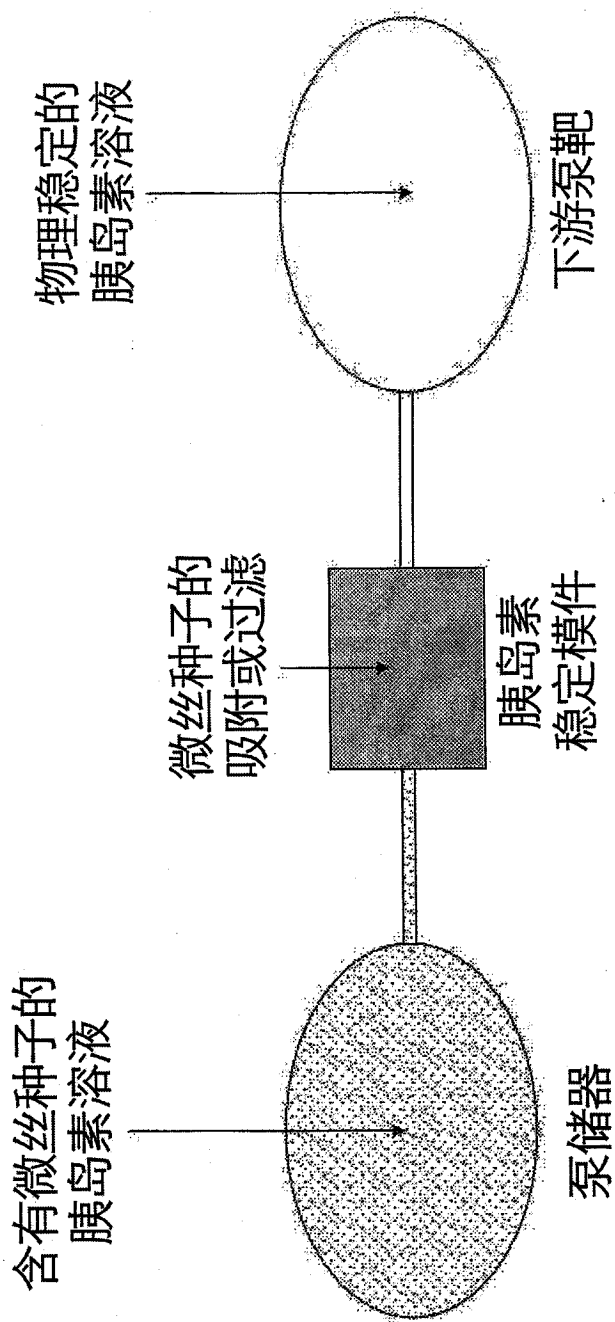


图 1

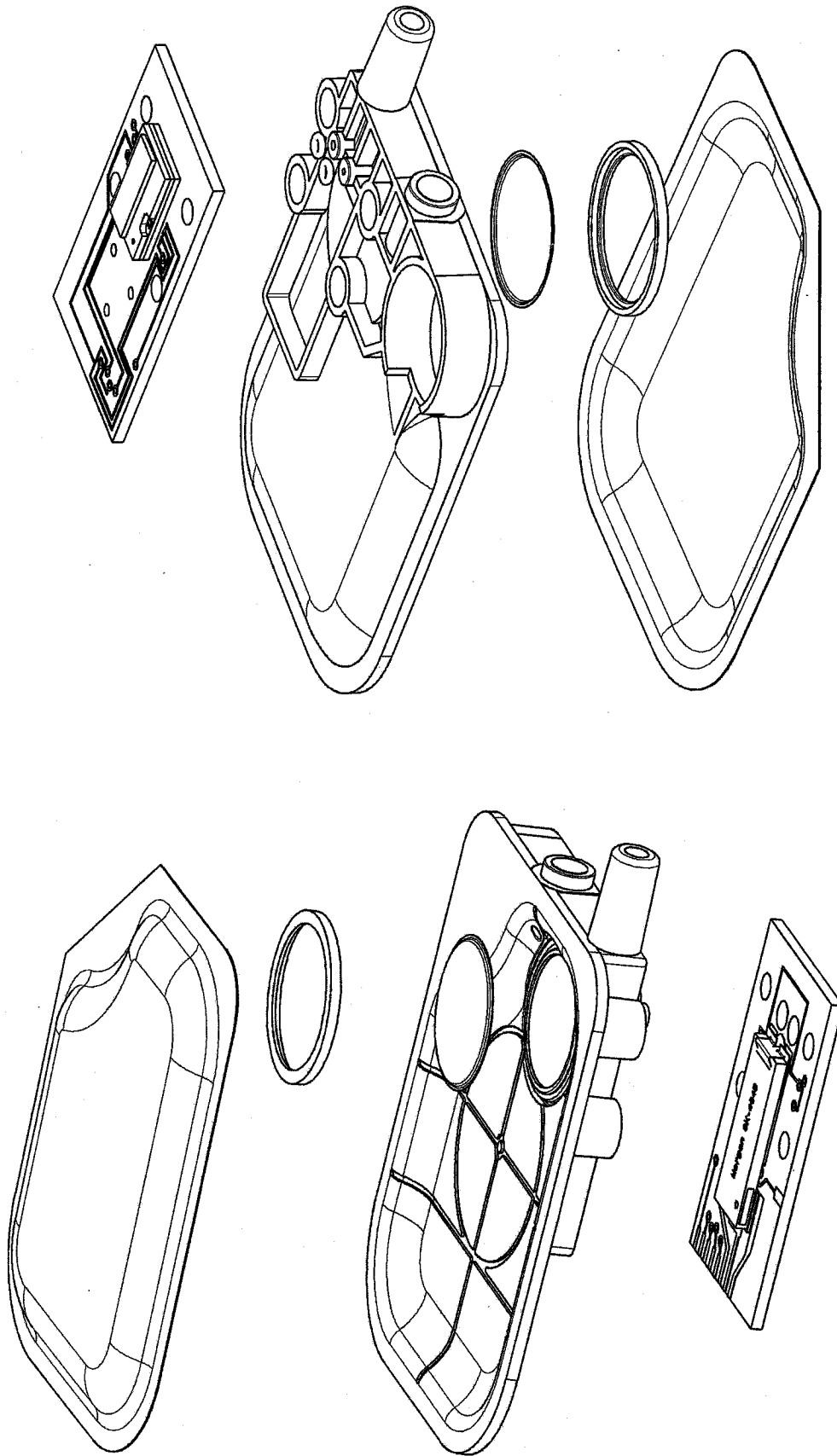


图 2

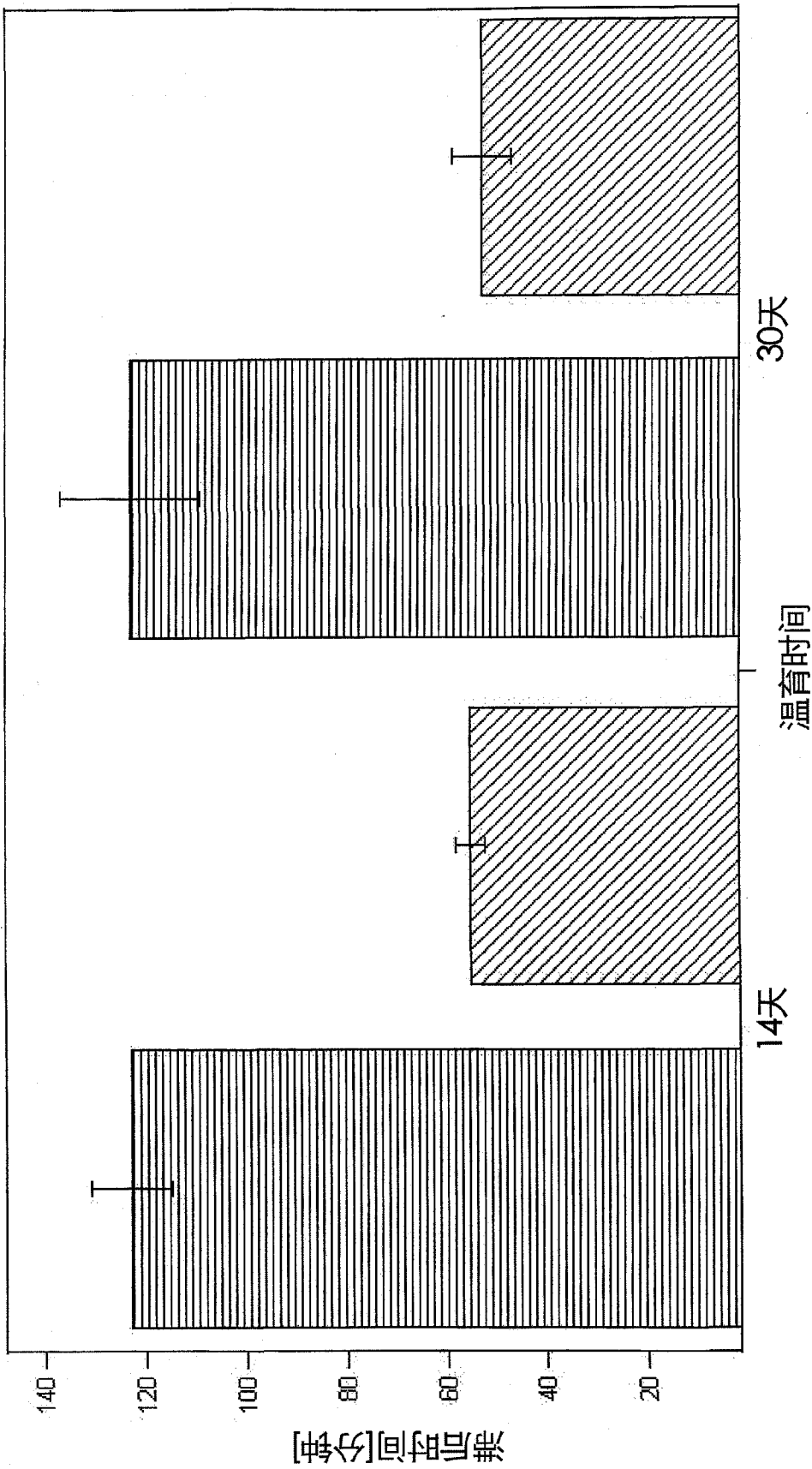


图 3