



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117062640 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 14

(21) 申请号 202280024907.4

(22) 申请日 2022.03.28

(30) 优先权数据

63/168491 2021.03.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/022085 2022.03.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/212227 EN 2022.10.06

(71) 申请人 美国安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·金 J·贾扎耶里

S·G·瓦伦苏拉 R·D·塞尔夫

S·帕拉玛南达姆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 丁辰 陈岚

(51) Int.Cl.

A61M 5/315 (2006.01)

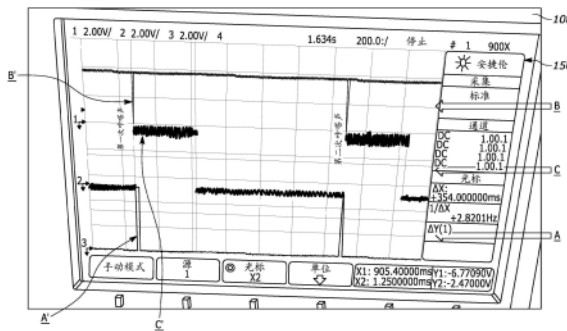
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

用于药物递送装置的基于声音检测的注射时间测量系统

(57) 摘要

一种实时药物注射持续时间测量系统包括：声音换能器；与该声音换能器可操作地耦接的波形整形电路；与该波形整形电路可操作地耦接的脉冲箝位电路；以及与该脉冲箝位电路可操作地耦接的定时器。该声音换能器检测与药物递送启动相关联的第一声音和与药物递送完成相关联的第二声音，并且进一步地将检测到的第一声音和第二声音分别转换为第一电子波形和第二电子波形。该波形整形电路将第一波形和第二波形分别转换为第一脉冲和第二脉冲。该脉冲箝位电路在接收到第一脉冲时触发并产生再生脉冲。该定时器在接收到再生脉冲时启动，并且在经由脉冲箝位电路接收到后续再生脉冲时停止。



1. 一种实时药物注射持续时间测量系统,包括:

声音换能器,该声音换能器被适配为检测与药物递送启动相关联的第一声音和与药物递送完成相关联的第二声音,该声音换能器进一步被适配为将该检测到的第一声音和第二声音分别转换为第一电子波形和第二电子波形;

与该声音换能器可操作地耦接的波形整形电路,该波形整形电路被适配为将该第一波形和该第二波形分别转换为第一脉冲和第二脉冲;

与该波形整形电路可操作地耦接的脉冲箝位电路,该脉冲箝位电路被适配为在接收到该第一脉冲时触发并产生再生脉冲;以及

与该脉冲箝位电路可操作地耦接的定时器,该定时器被适配为在接收到该再生脉冲时启动,并且在经由该脉冲箝位电路接收到后续再生脉冲时停止。

2. 如权利要求1所述的实时药物注射持续时间测量系统,其中,该波形整形电路进一步被适配为对通过该第一电子波形和该第二电子波形产生的高音信号进行滤波。

3. 如权利要求1或2所述的实时药物注射持续时间测量系统,其中,该脉冲箝位电路被适配为产生具有与规定持续时间相对应的指定宽度的脉冲输出,以防止该定时器在该规定持续时间已过去之前接收到该后续再生脉冲。

4. 如权利要求3所述的实时药物注射持续时间测量系统,其中,该规定持续时间大约为300毫秒。

5. 如权利要求3或4所述的实时药物注射持续时间测量系统,其中,该脉冲箝位电路包括单稳态振荡器,该单稳态振荡器被适配为在稳态模式与非稳态模式之间选择性地切换,其中,在该非稳态模式下,该脉冲箝位电路在该规定持续时间完成之前不对后续输入作出响应。

6. 如权利要求3至5中任一项所述的实时药物注射持续时间测量系统,其中,该规定持续时间的持续期比该第一检测到的声音的持续期更长。

7. 一种实时测量药物递送装置的注射持续时间测量结果的方法,该方法包括:

经由声音换能器检测与该药物递送装置的启动相关联的第一声音;

将该第一检测到的声音转换为第一电子波形;

经由与该声音换能器可操作地耦接的波形整形电路将该第一波形转换为第一脉冲;

在接收到该第一脉冲时触发与该波形整形电路可操作地耦接的脉冲箝位电路;

经由该脉冲箝位电路产生再生脉冲;

在接收到该再生脉冲时启动与该脉冲箝位电路可操作地耦接的定时器;以及

在接收到后续再生脉冲时终止该定时器。

8. 如权利要求7所述的方法,进一步包括以下步骤:

经由该声音换能器检测与该药物递送装置完成施用相关联的第二声音;

将该第二检测到的声音转换为第二电子波形;

经由该波形整形电路将该第二波形转换为第二脉冲;以及

经由该脉冲箝位电路产生该后续再生脉冲。

9. 如权利要求8所述的方法,其中,由该脉冲箝位电路产生的该再生脉冲具有与规定持续时间相对应的指定宽度,以防止该定时器在该规定持续时间已过去之前接收到该后续再生脉冲。

10. 如权利要求9所述的方法,其中,该规定持续时间大约为300毫秒。

11. 如权利要求9或10所述的方法,其中,触发该脉冲箝位电路的步骤进一步包括经由单稳态振荡器在稳态模式与非稳态模式之间选择性地切换,其中,在该非稳态模式下,该脉冲箝位电路在该规定持续时间完成之前不对后续输入作出响应。

12. 如权利要求9至11中任一项所述的方法,其中,该规定持续时间的持续期比该第一检测到的声音的持续期更长。

13. 如权利要求7至12中任一项所述的方法,进一步包括以下步骤:经由该波形整形电路对通过该第一电子波形和/或该第二电子波形产生的至少一个高音信号进行滤波。

用于药物递送装置的基于声音检测的注射时间测量系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年3月31日提交的美国临时专利申请号63/168,491的优先权,该专利申请的全部内容通过援引并入本文。

技术领域

[0003] 本披露内容总体上涉及药物递送装置,更具体地涉及用于确定药物递送装置的注射持续时间的基于声音检测的方法。

背景技术

[0004] 可以通过使用比如自动注射器(autoinjector)或随身注射器(on-body injector,也称为可穿戴注射器)等药物递送装置来施用药物。可以使用自动注射器和随身注射器来帮助使注射和递送或施用过程自动化,从而对于无论是由于生理障碍还是心理障碍会不便使用针筒/药瓶组合或预填充针筒系统的某些患者群或子群而言简化了该过程。

[0005] 在制造期间测试药物递送自动注射器装置时,注射时间通常被测量为该自动注射器递送被包含在其中的药物体积所需的时间。患者依靠一致的注射时间来防止在注射期间过早拔出和/或移除自动注射器。例如,在注射时间比预期时间长的情况下,患者可能会认为注射已完成,并在完成施用之前过早地移除自动注射器装置。注射时间也可能是用于交付使用测试的重要过程控制参数。在该验证过程期间,重要的是检测电路要表示出所测量的自动注射器的实际变化,而不是测量系统的伪影。在一些示例中,会将基于高速相机的成像系统用于此目的。这些系统可以在注射过程期间捕获整个自动注射器的图像。随后,由操作者逐帧审查这些图像,以识别和测量总注射时间。然而,这种系统涉及大量的人为解释,并且可能容易产生与注射实际完成时间相关的人为错误和/或偏差。

[0006] 如下文更详细描述,本披露内容阐述了体现了现有系统和方法的有利替代方案的、用于基于声音检测的注射测量的系统和方法,并且可以解决本文所提及的一个或多个挑战或需要,并且提供其他的好处和优势。

发明内容

[0007] 根据第一方面,提供了一种实时药物注射持续时间测量系统,该实时药物注射持续时间测量系统包括:声音换能器;与该声音换能器可操作地耦接的波形整形电路;与该波形整形电路可操作地耦接的脉冲箝位电路;以及与该脉冲箝位电路可操作地耦接的定时器。该声音换能器被适配为检测与药物递送启动相关联的第一声音和与药物递送完成相关联的第二声音,并且进一步被适配为将检测到的第一声音和第二声音分别转换为第一电子波形和第二电子波形。该波形整形电路被适配为将第一波形和第二波形分别转换为第一脉冲和第二脉冲。该脉冲箝位电路被适配为在接收到第一脉冲时触发并产生再生脉冲。该定时器被适配为在接收到再生脉冲时启动,并且在经由脉冲箝位电路接收到后续再生脉冲时停止。

[0008] 在一些示例中,波形整形电路可以进一步对通过第一电子波形和第二电子波形产生的高音信号进行滤波。进一步地,在一些示例中,脉冲箝位电路可以产生具有与规定持续时间相对应的指定宽度的脉冲输出,以防止定时器在规定持续时间已过去之前接收到后续再生脉冲。在一些示例中,规定持续时间可以大约为300毫秒。在一些示例中,脉冲箝位电路包括单稳态振荡器,该单稳态振荡器在稳态模式与非稳态模式之间选择性地切换。在这些示例中,在非稳态模式下,脉冲箝位电路在规定持续时间完成之前不对后续输入作出响应。在这些示例及其他示例中,该规定持续时间的持续期可以比第一检测到的声音的持续期更长。

[0009] 根据第二方面,提供了一种实时测量药物递送装置的注射持续时间测量结果的方法,该方法包括经由声音换能器检测与该药物递送装置的启动相关联的第一声音。将第一检测到的声音转换为第一电子波形。与该声音换能器可操作地耦接的波形整形电路将第一波形转换为第一脉冲。与该波形整形电路可操作地耦接的脉冲箝位电路在接收到第一脉冲时被触发。该脉冲箝位电路然后产生再生脉冲,并且与该脉冲箝位电路可操作地耦接的定时器在接收到再生脉冲时被启动。该定时器在接收到后续再生脉冲时被终止。

附图说明

[0010] 通过提供在以下具体实施方式中所描述的、特别是结合附图进行研究的用于基于声音检测的注射持续时间测量的系统和方法,至少部分地满足了上述需求,在附图中:

[0011] 图1展示了根据各种实施例的示例性的基于实时声音检测的注射持续时间测量系统的示例框图;

[0012] 图2展示了根据各种实施例的示例性显示器,其描绘了图1的示例性的基于实时声音检测的注射持续时间测量系统的示例性波形捕获;

[0013] 图3展示了根据各种实施例的图2的示例性显示器,其描绘了示例性的基于实时声音检测的注射持续时间测量系统的示例性后续波形捕获;

[0014] 图4展示了根据各种实施例的、图1至图3的示例性的基于实时声音检测的注射持续时间测量系统的电路图。

[0015] 技术人员将理解,图中的元件是为了简单和清楚而展示的,并不一定按比例绘制。例如,图中一些元件的尺寸和/或相对位置可能相对于其他元件被放大,以帮助提高对本发明的各种实施例的理解。而且,通常没有绘出在商业上可行的实施例中可用或必需的常用但易于理解的元件,以利于较少阻碍地查看这些各种实施例。还将理解,可以用特定的发生顺序来描述或描绘某些动作和/或步骤,而本领域技术人员将理解,实际上不需要关于顺序的这种具体性。还将理解,本文使用的术语和表达具有与上文阐述的技术领域中的技术人员对这些术语和表达所理解的相一致的普通技术含义,本文另外阐述的不同的具体含义除外。

具体实施方式

[0016] 一般来说,根据这些不同的实施例,提供了一种用于基于声音检测的注射持续时间测量的实时方法。在一些示例中,系统可以使用一个换能器和多个电路,以准确和可靠地测量适应于用户的注射时间。进一步地,该系统实时测量样品药物递送装置的注射时间,以

允许用于检查和确保该装置准备好分发给患者和/或负责药物施用的医疗保健机构的测试 workflow 进入自动化。

[0017] 如图1和图4所展示的,提供了实时药物注射持续时间测量系统100,以供与药物递送装置101(例如,自动注射器)一起使用。系统100包括:具有声音换能器110的计算系统108;与声音换能器110可操作地耦接的波形整形电路120;与波形整形电路120可操作地耦接的脉冲箝位电路130;以及与脉冲箝位电路130可操作地耦接的定时器/计数器140。计算系统108可以进一步包括呈显示器形式的接口150,以提供对所接收到的信号和/或对其应用的处理的视觉表示。应当理解,系统100可以包括任何数量的附加部件,比如处理器、存储器模块、程序、可执行指令等,以协助进行操作。进一步地,计算系统108可以包括任何数量的机械和机电部件、子部件、系统、电源、测量装置、处理器、控制器等,以便以自主或半自主方式进行操作。

[0018] 应当理解,自动注射器101只是可以被实时测量的合适的药物递送装置的一个示例。自动注射器101可以包括用于使自动注射器101开始注射和药物递送的致动机构102(例如,按钮)。值得注意的是,自动注射器101配备有听觉通知功能,该听觉通知功能向用户通知重要的操作条件变化。例如,自动注射器101可以产生呈短咔嗒声(clicking sound)形式的音频信号,该音频信号持续较短的持续期(例如,在大约5毫秒与大约50毫秒之间),并且刚好在注射开始和结束之前发出。这些音频信号可以经由任何数量的机械和/或机电部件产生,并由计算系统108捕获,并且被用作触发器以控制计数器140,以允许时间测量系统测量注射时间。

[0019] 在一些示例中,声音换能器110采用传感器的形式,其能够检测由自动注射器101产生的音频信号并将其转换为由图2和图3中的线“A”所描绘的电子波形。更具体地,在图2中,显示器150上展示了与注射的启动相对应的单个检测到的音频信号,并且在图3中,显示器150上分别展示了与注射的启动和完成相对应的第一音频信号和第二音频信号。由图2和图3中的线“B”所描绘的波形整形电路120对由声音换能器110接收到的任何高音毛刺或不期望的频率进行滤波,并将该波形(其是连续变化的)转换为紧跟的高值或低值脉冲串(标注为B')。

[0020] 在一些示例中,脉冲箝位电路130可以采用单稳态振荡器的形式,其被触发以产生具有由规定设计参数确定的宽度的再生脉冲输出。值得注意的是,单稳态振荡器可以响应于特定的触发脉冲在稳态模式与非稳态模式之间变化。在进入非稳态模式时,脉冲箝位电路130进入“恢复”阶段,由此它在规定持续期或时间常数结束之前不对任何后续输入作出响应(即自锁)。在完成时间常数之后,脉冲箝位电路130可以恢复检测能力。

[0021] 在一些方法中,脉冲箝位电路130所使用的时间常数明显长于在声音换能器110检测到与致动器101的启动相对应的第一音频信号时产生的所接收到的输入脉冲串。例如,虽然由致动器101产生的音频信号的持续期可以在大约5毫秒与大约50毫秒之间,但是脉冲箝位电路130所使用的时间常数的持续期可以大约为300ms,以确保脉冲箝位电路130仅对第一传入脉冲作出反应并箝制(或阻断)后续的传入脉冲。该操作确保了从每个音频信号的脉冲串中产生单个脉冲。如图2和图3所展示的,脉冲箝位电路130产生了由线“C”描绘的稳定信号,该稳定信号具有的脉冲由“C”描绘出并且与其激活相对应。

[0022] 定时器140接收并使用脉冲箝位电路130所产生的再生脉冲作为触发信号,以选择

性地启动或停止持续时间测量。因此,定时器140产生可靠且准确的注射时间测量结果,该测量结果是自动化的并且不受由声音换能器110产生的音频波形信号产生的伪影的影响。

[0023] 在一些示例中,用于实时执行对自动注射器101的注射持续时间测量的方法包括首先使用声音换能器110检测与自动注射器的启动相关联的第一声音。将第一检测到的声音转换为第一电子波形。波形整形电路120将第一波形转换为第一脉冲。脉冲箝位电路130在接收到第一脉冲时被触发。脉冲箝位电路130然后产生再生脉冲,并且定时器140在接收到该再生脉冲时被启动。定时器140在接收到后续再生脉冲时被终止。应当理解,后续再生脉冲也可以由声音换能器110产生并转换为波形,并随后由波形整形电路120转换为第二脉冲。

[0024] 参考图2,显示器150上展示了计算系统108的示例性波形捕获操作。如线A所描绘的,声音换能器接收脉冲串,该脉冲串对应于由自动注射器101产生的音频信号的单次咔嗒声。在该示例中,提供了每刻度2毫秒的时基,因此,由音频信号产生的单次咔嗒声大约为8个刻度或16毫秒长。如前所提到的,脉冲箝位电路130仅响应第一输入脉冲,并且不对声音换能器110所产生的后续脉冲作出反应,直到完成其恢复阶段。

[0025] 参考图3,显示器150上展示了计算系统108的示例性波形捕获操作,其中,时基为每刻度200毫秒,以允许对由自动注射器101产生的连续咔嗒声和对应音频信号进行可视化。在该示例中,从第一音频信号到第二音频信号的注射时间为六个刻度,这大约对应于1.2秒。进一步地,在该示例中,脉冲箝位电路130的时间常数被调整为大约1.5个刻度或大约300毫秒,因此,在接收到与注射完成相对应的第二音频信号之前,脉冲箝位电路130将完全恢复并准备好感测后续音频信号。

[0026] 定时器140测量由脉冲箝位电路130产生的再生脉冲之间的经过时间,该经过时间对应于药物递送的启动和完成。通过测量可听信号之间的时间,使该测量结果与用户接收到的用于注射开始和结束时的相同提示相一致。如前所提到的,这种测量可以实时进行,并且不受对捕获镜头的人为回溯解释的影响。与需要操作者对药物递送何时启动和/或完成做出本能判断的传统系统相比,本文所描述的方法具有成本效益并且不易出现操作者错误。进一步地,通过实时测量这些信号,可以提高生产效率,从而实现自动化以及与一系列测试的集成。

[0027] 如果定时数据与可接受的值不同或超出可接受的值范围,则可能需要进行额外检查。更具体地,不同的时间可能指示自动注射器101(和/或在同一组或同一批次中制造的那些自动注射器)不符合预期参数的规格。因此,可能需要检查装置和部件,以确保自动注射器101(和/或在同一组或同一批次中组装的其他自动注射器)的所有部件都是在公差内进行制造和组装的。应当理解,在一些示例中,系统100可以执行“破坏性”测试,这意味着被测的实际自动注射器101不会被运送给消费者使用。在这种示例中,可以将测试的结果外推至同一组或同一批次中的其他装置。

[0028] 如此配置,使得本文所描述的系统确保了自动注射器在可接受的时间范围内递送药物。自动注射器可以包括指示患者应当听到开始和结束通知咔嗒声的使用说明,这样系统就可以提供所测量的注射时间与使用说明中所阐述的时间相匹配的确认。

[0029] 以上描述对与药物递送装置相关地使用的各种装置、组件、部件、子系统和方法进行了描述。装置、组件、部件、子系统、方法或药物递送装置可以进一步包括药物或与药物一

起使用,这些药物包括但不限于下文标识的那些药物以及它们的类属对应物和生物仿制药对应物。如本文所用,术语药物可以与其他类似术语互换使用,并且可以用于指代任何类型的药物或治疗材料,包括传统和非传统药物、营养保健品、补品、生物制剂、生物活性剂和组合物、大分子、生物仿制药、生物等效物、治疗性抗体、多肽、蛋白质、小分子和类属物。还包含非治疗性可注射材料。药物可以呈液体形式、呈冻干形式、或呈可以由冻干形式重构的形式。以下示例性药物清单不应视为包括所有的或限制性的。

[0030] 药物将包含在储器中。在一些情况下,储器是主容器,该主容器用药物进行填充或预填充以用于治疗。主容器可以是小瓶、药筒、大瓶、袋、预填充注射器、或任何合适的药物容器、药物产品容器、药物物质容器或其他与药物有关的容器。

[0031] 在一些实施例中,药物递送装置的储器可以填充有集落刺激因子(比如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)),或该装置可以与集落刺激因子一起使用。这种G-CSF剂包括但不限于Neulasta®(培非格司亭、聚乙二醇化非格司亭、聚乙二醇化G-CSF、聚乙二醇化hu-Met-G-CSF)和Neupogen®(非格司亭、G-CSF、hu-MetG-CSF)。

[0032] 在其他实施例中,药物递送装置可以包含红细胞生成刺激剂(ESA)或与其一起使用,该红细胞生成刺激剂可以呈液体或冻干形式。ESA是刺激红细胞生成的任何分子。在一些实施例中,ESA是红细胞生成刺激蛋白。如本文所用,“红细胞生成刺激蛋白”意指任何直接或间接引起促红细胞生成素受体激活(例如,通过结合并引起受体的二聚化)的蛋白。红细胞生成刺激蛋白包括结合并激活促红细胞生成素受体的促红细胞生成素及其变体、类似物或衍生物;与促红细胞生成素受体结合并激活该受体的抗体;或结合并激活促红细胞生成素受体的肽。红细胞生成刺激蛋白包括但不限于Epogen®(依伯汀 α)、Aranesp®(达贝泊汀 α)、Dynepo®(依伯汀 δ)、Mircera®(甲氧基聚乙二醇-依伯汀 β)、Hematide®、MRK-2578、INS-22、Retacrit®(依伯汀 ζ)、Neorecormon®(依伯汀 β)、Silapo®(依伯汀 ζ)、Binocrit®(依伯汀 α)、依泊汀 α Hexal、Abseamed®(依伯汀 α)、Ratioepo®(依伯汀 θ)、Eporatio®(依伯汀 θ)、Biopoin®(依伯汀 θ)、依伯汀 α 、依伯汀 β 、依伯汀 ι 、依伯汀 ω 、依伯汀 δ 、依伯汀 ζ 、依泊汀 θ 和依伯汀 δ 、聚乙二醇化促红细胞生成素、氨甲酰化促红细胞生成素、以及其分子或其变体或类似物。

[0033] 具体的说明性蛋白质是下文阐述的特定蛋白质,包括其融合物、片段、类似物、变体或衍生物:OPGL特异性抗体、肽体、相关蛋白等(也称为RANKL特异性抗体、肽体等),包括完全人源化OPGL特异性抗体和人OPGL特异性抗体,特别是完全人源化单克隆抗体;肌生成抑制蛋白结合蛋白、肽体、相关蛋白等,包括肌生成抑制蛋白特异性肽体;IL-4受体特异性抗体、肽体、相关蛋白等,特别是抑制由IL-4和/或IL-13与受体的结合介导的活性的那些;白介素1-受体1(“IL1-R1”)特异性抗体、肽体、相关蛋白等;Ang2特异性抗体、肽体、相关蛋白等;NGF特异性抗体、肽体、相关蛋白等;CD22特异性抗体、肽体、相关蛋白等,特别是人CD22特异性抗体,比如但不限于人源化和完全人抗体,包括但不限于人源化和完全人单克隆抗体,特别地包括但不限于人CD22特异性IgG抗体,比如像人-小鼠单克隆hLL2 γ -链与人-小鼠单克隆hLL2 κ 链进行二硫化物连接的二聚体,例如,依帕珠单抗(Epratuzumab)中的人CD22特异性完全人源化抗体,CAS登记号501423-23-0;IGF-1受体特异性抗体、肽体和相

关蛋白等,包括但不限于抗IGF-1R抗体;B-7相关蛋白1特异性抗体、肽体、相关蛋白等(“B7RP-1”,还称为B7H2、ICOSL、B7h和CD275),包括但不限于B7RP特异性完全人单克隆IgG2抗体,包括但不限于结合B7RP-1的第一免疫球蛋白样结构域中的表位的完全人IgG2单克隆抗体,包括但不限于抑制B7RP-1与在激活T细胞上的其天然受体ICOS的相互作用的那些;IL-15特异性抗体、肽体、相关蛋白等,例如特别是人源化单克隆抗体,包括但不限于HuMax IL-15抗体和相关蛋白,诸如例如146B7;IFN γ 特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于人IFN γ 特异性抗体,并且包括但不限于完全人抗IFN γ 抗体;TALL-1特异性抗体、肽体、相关蛋白等,以及其他TALL特异性结合蛋白;甲状旁腺激素(“PTH”)特异性抗体、肽体、相关蛋白等;促血小板生成素受体(“TPO-R”)特异性抗体、肽体、相关蛋白等;肝细胞生长因子(“HGF”)特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括靶向HGF/SF:cMet轴(HGF/SF:c-Met)的那些,比如中和肝细胞生长因子/分散子(HGF/SF)的完全人类单克隆抗体;TRAIL-R2特异性抗体、肽体、相关蛋白等;激活素A特异性抗体、肽体、蛋白等;TGF- β 特异性抗体、肽体、相关蛋白等;淀粉样蛋白- β 蛋白特异性抗体、肽体、相关蛋白等;c-Kit特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于结合c-Kit和/或其他干细胞因子受体的蛋白质;OX40L特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于结合OX40L和/或OX40受体的其他配体的蛋白质; **Activase®** (阿替普酶、tPA); **Aranesp®** (达贝泊汀 α); **Epogen®** (依伯汀 α ,或促红细胞生成素); GLP-1, **Avonex®** (干扰素 β -1a); **Bexxar®** (托西莫单抗,抗CD22单克隆抗体); **Betaseron®** (干扰素- β); **Campath®** (阿仑单抗,抗CD52单克隆抗体); **Dynepo®** (依伯汀 δ); **Velcade®** (硼替佐米);MLN0002(抗 α 4 β 7mAb);MLN1202(抗CCR2趋化因子受体mAb); **Enbrel®** (依那西普, TNF受体/Fc融合蛋白, TNF阻断剂); **Eprex®** (依伯汀 α); **Erbix®** (西妥昔单抗,抗EGFR/HER1/c-ErbB-1); **Genotropin®** (生长激素,人生长激素); **Herceptin®** (曲妥珠单抗,抗HER2/neu(erbB2)受体mAb); **Humatrope®** (生长激素,人生长激素); **Humira®** (阿达木单抗); **Vectibix®** (帕尼单抗)、**Xgeva®** (迪诺舒单抗)、**Prolia®** (迪诺舒单抗)、**Enbrel®** (依那西普、TNF-受体/Fc融合蛋白、TNF阻断剂)、**Nplate®** (罗米司亭)、利妥木单抗(rilotumumab)、盖尼塔单抗(ganitumab)、可那木单抗(conatumumab)、布罗达单抗(brodalumab)、溶液中的胰岛素; **Infergen®** (干扰素 α 1); **Natreacor®** (奈西立肽;重组人B型利尿钠肽(hBNP)); **Kineret®** (阿那白滞素); **Leukine®** (沙格司亭, rhuGM-CSF); **LymphoCide®** (依帕珠单抗,抗CD22 mAb); Benlysta™(lymphostat B,贝利单抗,抗BlyS mAb); **Metalyse®** (替奈普酶,t-PA类似物); **Mircera®** (甲氧基聚乙二醇-依伯汀 β); **Mylotarg®** (吉妥珠单抗奥佐米星); **Raptiva®** (依法利珠单抗); **Cimzia®** (塞妥珠单抗,CDP 870);Soliris™(依库丽单抗);培克珠单抗(抗C5补体); **Numax®** (MEDI-524); **Lucentis®** (兰尼单抗); **Panorex®** (17-1A,依决洛单抗); **Trabio®** (乐地单抗(lerdelimumab));TheraCim hR3(尼妥珠单抗);Omnitarg(帕妥珠单抗,2C4); **Osidem®** (IDM-1); **OvaRex®** (B43.13); **Nuvion®** (维西珠单抗);莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)(huC242-DM1); **NeoRecormon®** (依伯汀 β);

Neumega® (奥普瑞白介素,人白细胞介素-11);**OrthocloneOKT3®** (莫罗单抗-CD3,抗CD3单克隆抗体);**Procrit®** (依伯汀 α);**Remicade®** (英夫利昔单抗,抗TNF α 单克隆抗体);**Reopro®** (阿昔单抗,抗GP 1Ib/IIia受体单克隆抗体);**Actemra®** (抗IL6受体mAb);**Avastin®** (贝伐单抗),HuMax-CD4(扎木单抗(zanolimumab));**Rituxan®** (利妥昔单抗,抗CD20 mAb);**Tarceva®** (埃罗替尼);**Roferon-A®** (干扰素 α -2a);**Simulect®** (巴利昔单抗);**Prexige®** (罗美昔布);**Synagis®** (帕利珠单抗);146B7-CHO(抗IL15抗体,参见美国专利号7,153,507);**Tysabri®** (那他珠单抗,抗 α 4整合素mAb);**Valortim®** (MDX-1303,抗炭疽杆菌保护性抗原mAb);**ABthrax™**; **Xolair®** (奥马珠单抗);ETI211(抗MRSA mAb);IL-1trap(人IgG1的Fc部分和IL-1受体组分(I型受体和受体辅助蛋白)的胞外结构域);VEGF trap(与IgG1 Fc融合的VEGFR1的Ig结构域);**Zenapax®** (达利珠单抗);**Zenapax®** (达利珠单抗,抗IL-2R α mAb);**Zevalin®** (替伊莫单抗);**Zetia®** (依泽替米贝);**Orencia®** (阿塞西普,TACI-Ig);抗CD80单克隆抗体(加利昔单抗(galiximab));抗CD23 mAb(鲁昔单抗);BR2-Fc(huBR3/huFc融合蛋白,可溶性BAFF拮抗剂);CNT0 148(戈利木单抗,抗TNF α mAb);HGS-ETR1(马帕木单抗(mapatumumab));人抗TRAIL受体-1mAb);HuMax-CD20(奥瑞珠单抗(ocrelizumab),抗CD20人mAb);HuMax-EGFR(扎鲁木单抗(zalutumumab));M200(伏洛昔单抗(volociximab),抗 α 5 β 1整合素mAb);MDX-010(易普利姆玛,抗CTLA-4mAb和VEGFR-1(IMC-18F1);抗BR3 mAb;抗艰难梭菌毒素A和毒素B C mAb MDX-066(CDA-1)和MDX-1388);抗CD22 dsFv-PE38缀合物(CAT-3888和CAT-8015);抗CD25 mAb(HuMax-TAC);抗CD3mAb(NI-0401);阿德木单抗(adecatumumab);抗CD30 mAb(MDX-060);MDX-1333(抗IFNAR);抗CD38 mAb(HuMax CD38);抗CD40L mAb;抗Cripto mAb;抗CTGF特发性肺纤维化I期纤维蛋白原(FG-3019);抗CTLA4 mAb;抗嗜酸性粒细胞趋化因子1mAb(CAT-213);抗FGF8 mAb;抗神经节苷脂GD2 mAb;抗神经节苷脂GM2 mAb;抗GDF-8人mAb(MYO-029);抗GM-CSF受体mAb(CAM-3001);抗HepC mAb(HuMax HepC);抗IFN α mAb(MEDI-545,MDX-1103);抗IGF1R mAb;抗IGF-1R mAb(HuMax-Inflam);抗IL12 mAb(ABT-874);抗IL12/IL23 mAb(CNT0 1275);抗IL13 mAb(CAT-354);抗IL2Ra mAb(HuMax-TAC);抗IL5受体mAb;抗整合素受体mAb(MDX-018,CNT0 95);抗IP10溃疡性结肠炎mAb(MDX-1100);BMS-66513;抗甘露糖受体/hCG β mAb(MDX-1307);抗间皮素dsFv-PE38缀合物(CAT-5001);抗PD1mAb(MDX-1106(ONO-4538));抗PDGFR α 抗体(IMC-3G3);抗TGF β mAb(GC-1008);抗TRAIL受体-2人mAb(HGS-ETR2);抗TWEAK mAb;抗VEGFR/Flt-1mAb;以及抗ZP3 mAb(HuMax-ZP3)。

[0034] 在一些实施例中,药物递送装置可以包含硬化蛋白抗体或与硬化蛋白抗体一起使用,比如但不限于洛莫素珠单抗(romosozumab)、布索珠单抗(blosozumab)或BPS 804(诺华公司(Novartis)),并且在其他实施例中,包含结合人前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin9型(PCSK9)的单克隆抗体(IgG)。这种PCSK9特异性抗体包括但不限于**Repatha®** (依洛尤单抗(evolocumab))和**Praluent®** (阿利库单抗(alirocumab))。在其他实施例中,药物递送装置可以包含利妥木单抗(rilotumumab)、比沙洛姆(bixalomer)、曲班尼布(trebananib)、盖尼塔单抗(ganitumab)、可那木单抗(conatumumab)、二磷酸莫替沙尼

(motesanib diphosphate)、布罗达单抗(brodalumab)、维度匹仑(vidupiprant)、帕尼单抗或与其一起使用。在一些实施例中,药物递送装置的储器可以被填充有用于治疗黑色素瘤或其他癌症的**IMLYGIC®**(塔利莫金(talimogene laherparepvec))或另一种溶瘤HSV,或该装置可以与其一起使用,该另一种溶瘤HSV包括但不限于OncoVEXGALV/CD;OrienX010;G207,1716;NV1020;NV12023;NV1034;和NV1042。在一些实施例中,药物递送装置可以包含内源性组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)或与其一起使用,诸如但不限于TIMP-3。针对人降钙素基因相关肽(CGRP)受体的拮抗性抗体(比如但不限于艾诺维单抗)以及靶向CGRP受体和其他头痛靶标的双特异性抗体分子也可以利用本披露内容的药物递送装置来递送。附加地,双特异性T细胞接合剂(**BiTE®**)抗体(比如但不限于包含抗体Fc区的半衰期延长的BiTE, **BLINCYTO®**(博纳吐单抗))可以用于本披露内容的药物递送装置中或与之一起使用。在一些实施例中,药物递送装置可以包含APJ大分子激动剂或与其一起使用,比如但不限于爱帕琳肽(apelin)或其类似物。在一些实施例中,治疗有效量的抗胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)或TSLP受体抗体被用于本披露内容的药物递送装置中或与其一起使用。

[0035] 尽管已经根据示例性实施例描述了药物递送装置、组件、部件、子系统和方法,但是它们不限于此。该详细说明仅被解释为是示例性的而并不描述本披露内容的每个可能的实施例。可以使用当前技术或在本专利申请日之后开发的技术来实施许多替代性实施例,这些实施例仍然落入限定本文披露的本发明的权利要求的范围内。

[0036] 本领域普通技术人员将了解到,在不脱离本文披露的本发明的精神和范围的情况下,关于以上描述的实施例可以做出各种各样的修改、改变和组合,并且可以将此类修改、改变和组合视为在本发明构思的范围内。

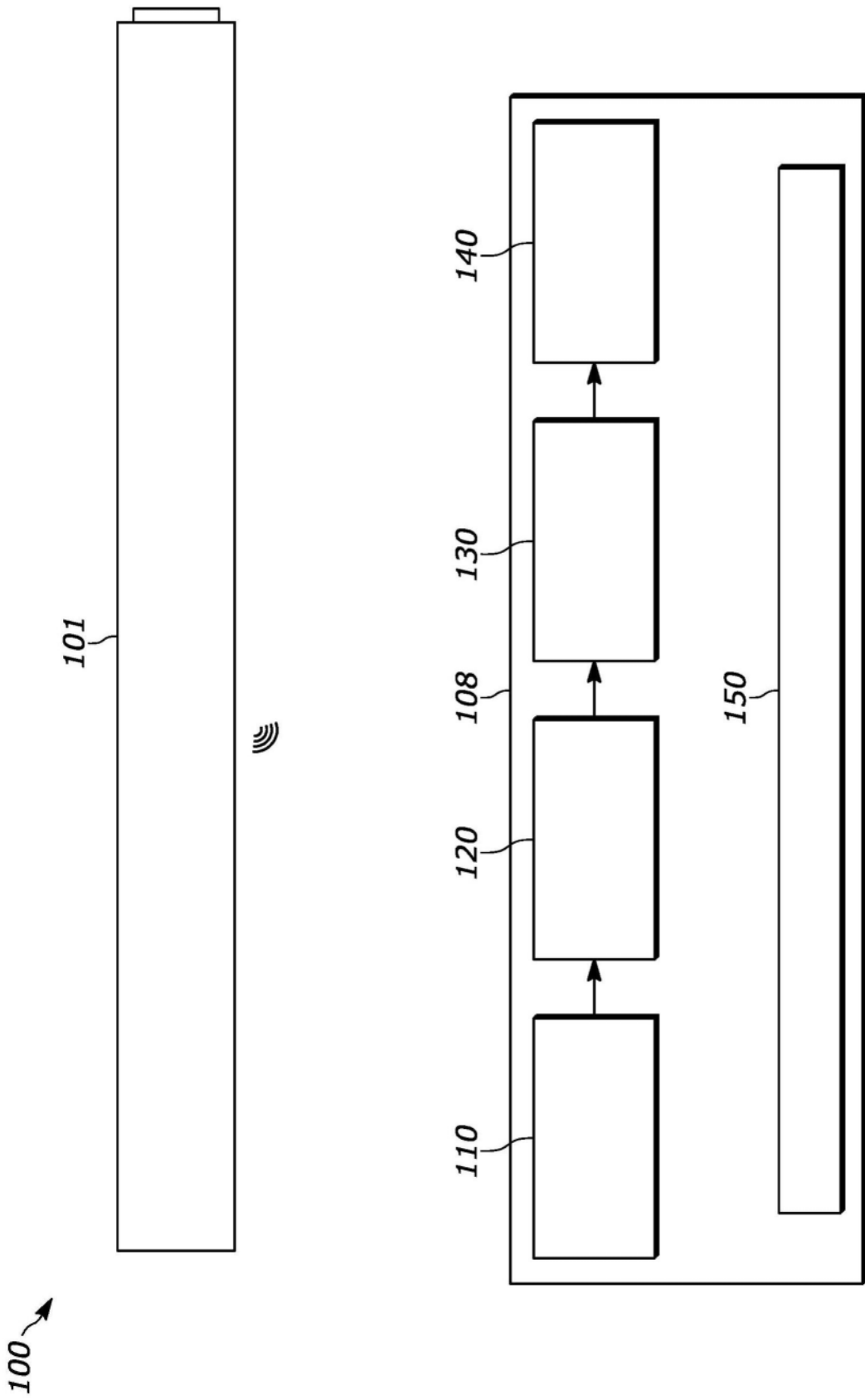


图1

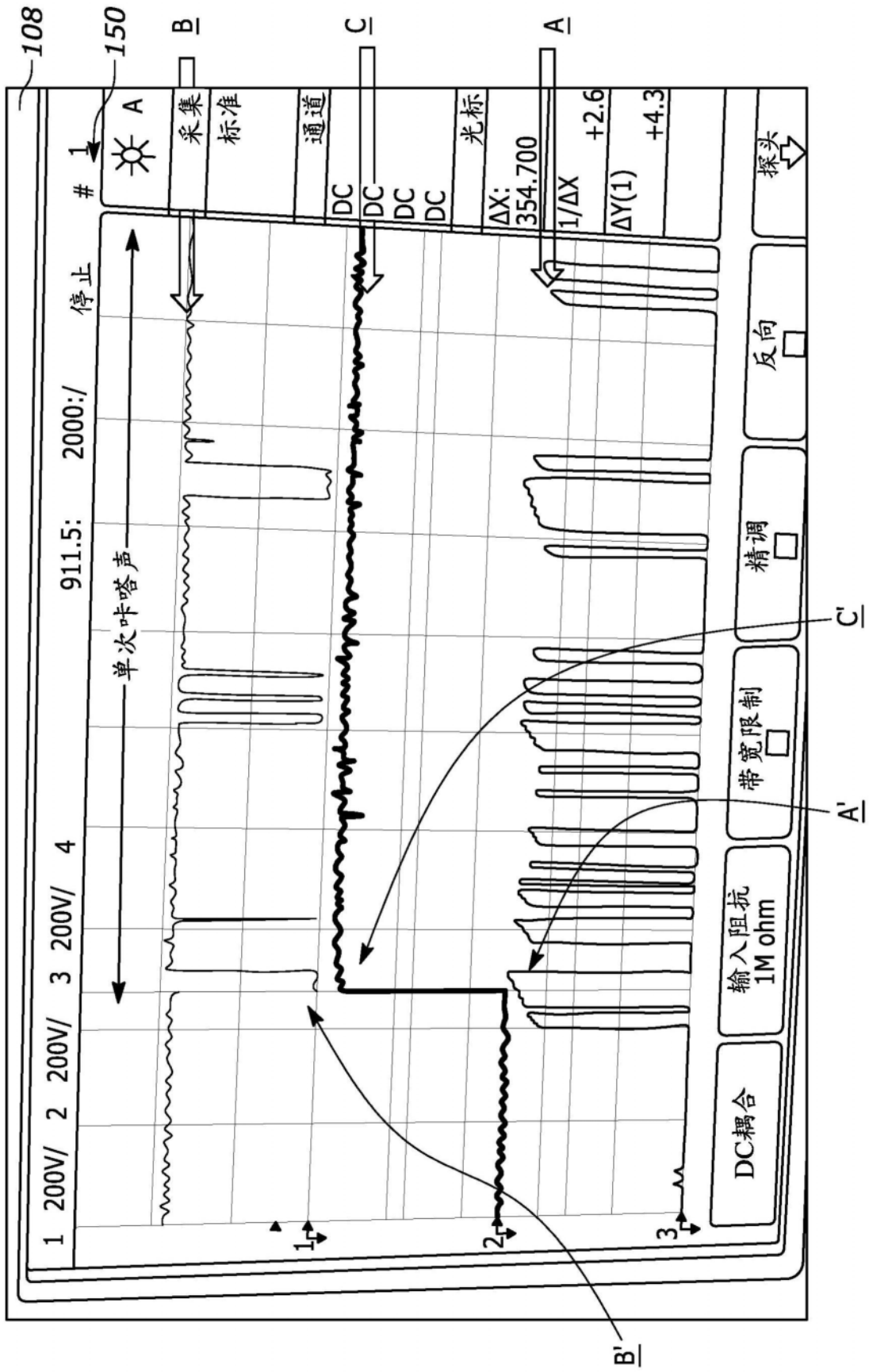


图2

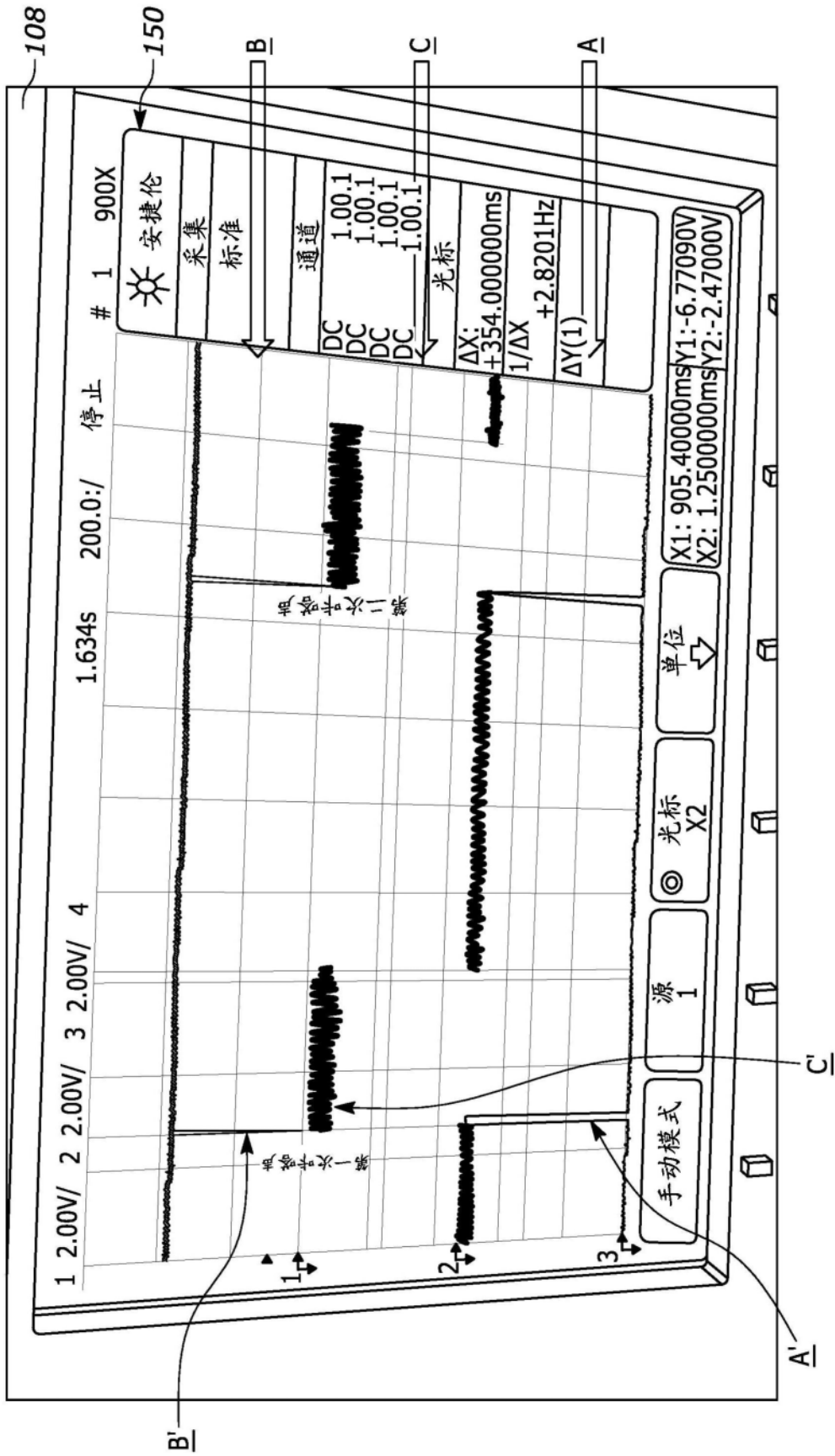


图3

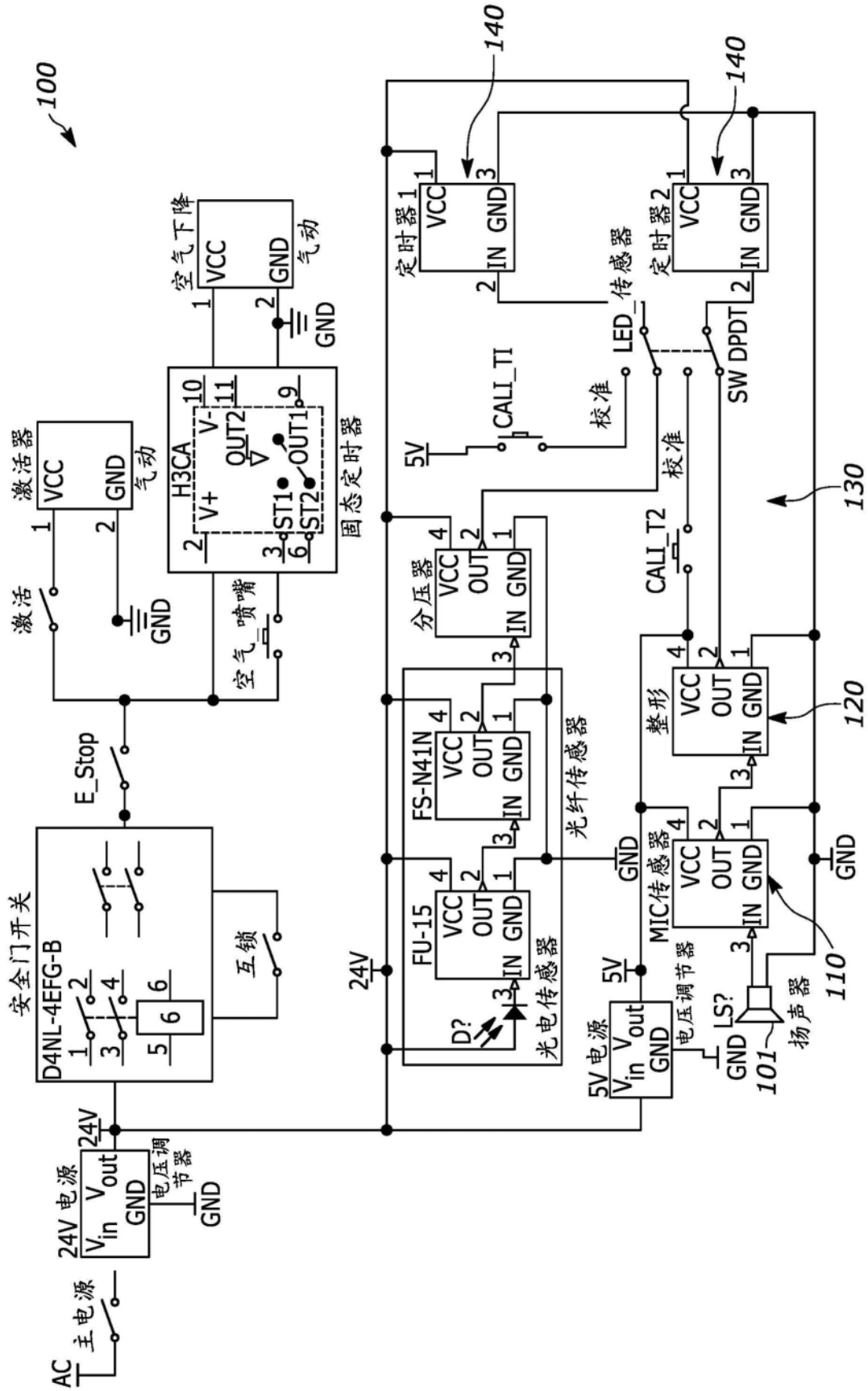


图4