



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104958813 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201510167794. 5

(22) 申请日 2011. 09. 14

(30) 优先权数据

61/383, 205 2010. 09. 15 US

(62) 分案原申请数据

201180044022. 2 2011. 09. 14

(71) 申请人 周吉尼克斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·博伊德 J·A·舒斯特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 顾峻峰

(51) Int. Cl.

A61M 5/307(2006. 01)

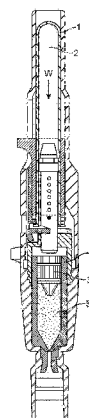
权利要求书2页 说明书15页 附图9页

(54) 发明名称

无针注射器和优化注射性能的无针注射器设计参数

(57) 摘要

披露一种无针注射系统以及使用该系统来输送制剂的方法。该方法包括致动无针注射器以对液体制剂进行加压,并在皮肤穿透阶段中迫使制剂通过喷嘴,在该穿透阶段之后,在输送阶段注射制剂。皮肤穿透阶段由致动之后压力分布相对于时间的曲线所限定,该曲线具有主压力峰,而该主压力峰具有最大压力。输送阶段以比主峰压力的最大压力小的压力发生。该装置可具有一个或多个喷嘴,并且构造成:在穿透阶段对制剂进行加压并在输送阶段使制剂通过每个喷嘴排出,以改进无针输送的特性。



1. 一种无针注射器,其中液体制剂被加压并且从所述注射器的至少一个喷嘴中挤出;
其中所述注射器构造成:在致动所述注射器时,产生相对于时间的压力分布曲线,所述压力分布曲线包括穿刺阶段,而所述穿刺阶段包括具有最大压力的主压力峰,

其中所述注射器还构造成:在所述穿透阶段之后提供输送阶段,所述输送阶段以比所述主压力峰的最大压力小的压力发生,且由每个喷嘴每注射 0.5mL 注射剂的输送时间来表征,选择所述输送时间和所述主压力峰的最大压力以满足以下关系:

$$17.4 * \text{MPP} (\text{MPa}) - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 363.2,$$

其中以单位 ms 来测量 $\text{TotIT}_{0.5}$,并以单位 MPa 来测量 MPP。

2. 如权利要求 1 所述的无针注射器,其特征在于,所述注射器构造成:在被致动时,选择所述输送时间和所述主压力峰的最大压力以满足如下关系:

$$17.4 * \text{MPP} (\text{MPa}) - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 504.4.$$

3. 如权利要求 1 所述的无针注射器,其特征在于,所述注射器构造成:在被致动时,选择所述输送时间和所述主压力峰的最大压力以满足如下关系:

$$17.4 * \text{MPP} (\text{MPa}) - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 530.2.$$

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,还包括能量源,所述能量源选自机械弹簧、压缩气体和烟火药。

5. 如权利要求 4 所述的无针注射器,其特征在于,所述能量源是压缩气体。

6. 如权利要求 4 所述的无针注射器,其特征在于,所述能量源是多个烟火药。

7. 如权利要求 1-3 或 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述至少一个喷嘴的直径小于 1mm 但大于 0.1mm。

8. 如权利要求 4-6 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述主压力峰通过撞击部件产生,所述撞击部件由所述能量源驱动经过间隙,并且在撞击表面时,将从所述能量源获得的大部分能量传递到所述制剂中,此外所述表面是活塞的一部分,并且由于所述能量源的驱动,所述撞击部件和所述活塞在输送阶段持续地运动,迫使所输送的制剂的剩余部分从所述至少一个喷嘴排出。

9. 如权利要求 10 所述的无针注射器,其特征在于,所述注射器构造成:在被致动时,使得所述输送阶段中的最高压力小于所述主压力峰的最大压力的 1/2。

10. 如权利要求 4 所述的无针注射器,其特征在于,所述注射器构造成在被致动时,使得所述输送阶段中的平均压力在所述主压力峰的最大压力的 1/3.2 和 1/2.5 之间;以及选择所述输送时间和所述峰值压力以满足如下关系:

$$17.4 * \text{MPP} (\text{MPa}) - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 554.9.$$

11. 如权利要求 1-3 或 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述注射器构造成:在被致动时,使得所述输送阶段中的最高压力小于所述主压力峰的最大压力的 1/2。

12. 如权利要求 1-3 或 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述无针注射器是预充填的、一次性可替换的注射器。

13. 如权利要求 1-3 或 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述制剂选自受控释放的制剂以及生物药物的制剂。

14. 如权利要求 13 所述的无针注射器,其特征在于,包括单克隆抗体。

15. 如权利要求 12 所述的无针注射器,其特征在于,包括翠普登。

16. 如权利要求 1-3 或 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,所述制剂包括生物活性剂,所述生物活性剂选自抗炎剂、抗菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗肿瘤药、镇痛药、鸦片样物质、用于治疗包括风湿类关节炎的关节炎的药物、抗体、单克隆抗体、蛋白质和肽药物、抗精神病药、麻醉剂、疫苗、中枢神经系统药、生长因子、激素、抗组胺药、骨诱导药、心血管药、抗溃疡药、支气管扩张药、血管扩张药、出生控制剂和生育力提高药、干扰素 α 、生长激素、骨质疏松药 PTH、PTH 类、肥胖药、精神病药、抗糖尿病药、女性不育药、偏头痛药和变应性反应药物。

17. 如权利要求 1-5 中任一项所述的无针注射器,其特征在于,构造成以选自皮下、皮内或肌肉内的方式输送。

18. 一种无针注射器,其中液体制剂被加压并且从所述注射器的至少一个喷嘴中挤出;

其中所述注射器构造成:在致动所述注射器时,产生相对于时间的压力分布曲线,所述压力分布曲线包括穿刺阶段,而所述穿刺阶段包括具有最大压力的主压力峰,

其中所述注射器还构造成:在所述穿透阶段之后提供输送阶段,所述输送阶段以比所述主压力峰的最大压力小的压力发生,

其中,所述主压力峰通过撞击部件产生,所述撞击部件由能量源驱动经过间隙,并且在撞击活塞时,传递从所述能量源获得的大部分能量,并且在撞击活塞时,将从所述能量源获得的大部分能量传递到制剂中,

其中,由于所述能量源的驱动,所述撞击部件和所述活塞在输送阶段持续地运动,迫使所输送的制剂的剩余部分从所述喷嘴排出,预充填有加压气体的腔室,其特征在于气体质量,其中,所述喷嘴的特征在于尺寸,其中,所述气体质量和喷嘴满足如下等式:

$$X = -7.68811 + 13.22749 * \text{喷嘴尺寸} + 0.10781 * \text{气体质量} - 17.18723 * \text{喷嘴尺寸}^2 - 3.19298E-004 * \text{气体质量}^2,$$

其中,以单位毫克来测量所述气体质量,以单位毫米来测量所述喷嘴尺寸,且 $X \geq 3$ 。

19. 如权利要求 18 所述的无针注射器,其特征在于, $X \geq 3.71$ 。

20. 如权利要求 19 所述的无针注射器,其特征在于, $X \geq 3.84$ 。

21. 如权利要求 20 所述的无针注射器,其特征在于, $X \geq 3.96$ 。

22. 如权利要求 18-21 中任一项所述的无针注射器,其特征在于每个喷嘴每注射 0.5mL 注射剂的输送时间,其中,选择所述输送时间和所述主压力峰的最大压力以满足以下关系:

$$17.4 * \text{MPP (MPa)} - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 363.2,$$

其中以单位 ms 来测量 $\text{TotIT}_{0.5}$,并以单位 MPa 来测量 MPP。

无针注射器和优化注射性能的无针注射器设计参数

[0001] 本申请为分案申请,其母案的申请号为 CN 201180044022. 2(国际申请号为 PCT//US2011/051617),国际申请日为 2011 年 9 月 14 日,发明名称为“无针注射器和优化注射性能的无针注射器设计参数”。

技术领域

[0002] 本发明涉及使用无针注射来输送液体药物制剂,并且确切地涉及与输送期间制剂压力分布相关的参数,这些参数可用于优化使用无针注射技术的注射性能。这些参数的合适选择可用于优化期望水平的成功注射,即从无针注射器输送通过皮肤进入皮下组织的注射剂。

[0003] 发明背景

[0004] 在很多情况下,指定药物的注射可以在家里进行。然而,许多患者讨厌针头或者患有针头恐惧症和/或具有其它的难处,包括无法或不愿意遵循复杂的操作说明、对自行施药有所担心以及害怕针刺伤害和交叉感染。于是会难以确保治疗顺应性。此外,存在一个问题、即患者需要进行训练以自行执行注射,然而一些情况表明患者会自行执行注射的数量仅仅是少数。此外,通常需要对针和注射器进行充填,并且对于一些制剂而言,药物是干燥的并且需要重构,这使得自行施药更为复杂并且降低顺应性。这些问题通常排除了在家中进行处理、或者是自行处理或者是通过诸如家庭成员之类相对未经训练的看护者进行处理的可能性。无法在家中服药会导致较高的治疗成本、延迟处理、降低顺应性、减小舒适性以及可能暴露于医源性感染。

[0005] 在高粘度的制剂、包括但不局限于受控释放的制剂以及诸如单克隆抗体 (MAB) 之类生物药物的制剂的情形下,有一些问题尤为突出。高粘度导致许多输送问题,例如对于针和注射器而言高度需要手持强度、较长的输送时间以及与大孔径针相关联的附加疼痛和恐惧。因此,需要不使用针来输送这些复合物,较佳地使用无需充填、重构或其它复杂程序的系统以快速的自动方式来输送这些复合物。

[0006] 对于急性虚衰情况而言,能容易且快速自行施药的剂型会是极为关键的,例如用于偏头痛和丛集性 (cluster) 头痛的翠普登 (triptans) 中的小分子或胰高血糖素、用于低血糖的急性处理的多肽。口服药物具有易于自行施药的优点。然而,许多药物、尤其是肽和蛋白质药物由于消化和首先通过肝代谢而具有极为有限的口服生物药效率。此外,口服输送之后的吸收会延迟,到达峰值等离子浓度的时间 (T_{max}) 是约 40 分钟或更长。

[0007] 已知无针注射器能解决患者对于针的恐惧症、治疗顺应性、针刺伤害以及交叉感染的上述问题。然而,重要的是适当地选择设计参数、例如药物容器中的压力、注射喷嘴或喷口的大小以及输送过程中的压力分布以确保实现成功的注射。参数的不适当选择会导致诸如湿式 (不完全) 注射或者过深 (例如肌肉内注射) 的其它极端情况之类的问题。

[0008] 可使用许多不同类型的能量源来获得无针注射器,能量可通过使用者来供给,例如弹簧被手动地压缩和闭锁以临时地存储能量,直到需要致动致动器为止。或者,注射器可使用已存储的能量,例如借助预压缩弹簧 (机械的或压缩气体的),或者通过烟火药进行供

给,

[0009] 一些注射器倾向于在一次性使用之后废弃,而其它注射器具有可预加载和 / 或多剂量能量存储装置以及单剂量或多剂量药物筒 (cartridge),并且存在许多组合来适应具体的应用和市场。对于本发明而言,不管致动器是否与药物筒进行组合,术语“致动器”将用于描述能量存储和释放机构。在所有的情形下,需要在输送端部处设置充足的力,从而以所需的压力来输送全部剂量的药物。

[0010] EP 0 063 341 和 EP 0 063 342 披露了一种无针注射器,该注射器包括活塞泵,用以排出待注射的液体并且该活塞泵借助压力介质由电动机驱动。液体容器侧向地安装于活塞泵。在活塞缩回时,注射所需的液体量通过进入通道和瓣阀式止回阀而被抽吸到泵腔室中。一旦活塞沿喷嘴本体的方向运动,就促使液体通过出口通道通至喷嘴并且排出。活塞泵的活塞是实心圆头活塞。

[0011] EP 0 133 471 描述了一种无针接种单元,该无针接种单元借助专用的阀利用来自虹吸筒的高压二氧化碳进行操作。

[0012] EP 0 347 190 披露了一种真空压缩气体注射器,其中注射药物的穿透深度能借助气体压力进行调节,而药物容积可借助活塞行程进行调节。

[0013] EP 0 427 457 披露了无针皮下注射器,该注射器借助两级阀通过压缩气体进行操作。注射试剂设置在安瓿中,该安瓿装配到固定于注射器壳体的保护罩中。安瓿装配到活塞杆的端部上。喷嘴设置在安瓿的另一端处并且喷嘴的直径朝向安瓿的端部减小。

[0014] WO 89/08469 披露了一种用于一次性使用的无针注射器。WO 92/08469 描述了一种设计成用于三次注射的无针注射器。容纳药物的安瓿螺纹连接于驱动单元的一个端部,且活塞杆装配到安瓿的开口端部中。在安瓿的一个端部处,安瓿包含使药物通过其中排出的喷嘴。可替换的密封塞大约设置在安瓿长度的中部处。可以通过改变安瓿的深度来调节待注射的剂量。在致动注射器之后,用手将从驱动单元突出的活塞杆推回。两个单元都利用压缩气体进行操作。

[0015] WO 93/03779 披露了一种无针注射器,该无针注射器具有两部式壳体以及侧向地装配于单元的液体容器。借助驱动电动机来对用于活塞的驱动弹簧施压。一旦壳体的两个部分相对于彼此移动,就通过将喷嘴压靠于注射位置来将弹簧释放。相应的阀分别设置在液体的进入通道和计量腔室的出口中。

[0016] WO 95/03844 披露了又一种无针注射器。该无针注射器包括液体充填的筒,该液体充填的筒在一端包括喷嘴,液体通过该喷嘴排出。在另一端处,筒被盖型活塞闭合,该盖型活塞能被推入到筒中。在将弹簧释放之后,通过预加压弹簧加载的活塞使盖型活塞移动到液体充填筒预定的距离,在该情形下将一定量的待注射液体排出。一旦喷嘴充分地紧紧压靠于注射位置,就触发弹簧。该注射器旨在一次性或重复使用。液体充填的筒设置在弹簧加载的活塞前部并且是注射器的固定部件。将旨在多次使用的注射器的活塞的位置在每次使用之后沿朝向喷嘴的方向移动一定距离。活塞和驱动弹簧无法进行重设。弹簧的预加压首先是充分到足以一次就将筒中的所有液体量完全排出。弹簧仅仅能在拆卸注射器时再次加压,且在注射器的驱动部分组装新的充满的筒。

[0017] 美国专利 5,891,086 披露了一种无针注射器,该无针注射器将致动器和药物筒组合起来。药物筒预充填有待注射到患者体内的液体并且具有液体出口和与液体接触的自由

活塞,致动器包括撞击部件,该撞击部件由弹簧驱动并且临时地由闭锁装置限制,并且该撞击部件可在弹簧力下沿第一方向运动以首先撞击自由活塞,然后使活塞持续地沿第一方向运动以使一定剂量的液体通过液体出口排出,弹簧提供内置能量存储件并且适合于从较高的能量状态运动至较低的能量状态,但反之不可。致动器可包括触发装置来操作所述闭锁装置,因此仅仅在所述药物筒的液体出口和患者之间实现预定接触力时启动注射。

[0018] 在美国专利 3,859,996 中,Mizzy 披露一种泄漏可控的方法,以确保注射器喷嘴以正交于患者皮肤的合适姿态在所需的压力下适当地放置在患者皮肤上。在满足放置条件时,可控泄漏通过患者皮肤上的接触压力来密封地实现,注射器控制回路内的压力上升,直到压敏控制阀打开使得高压气体能驱动活塞并进行药物注射为止。

[0019] 在专利 W082/02835 中,Cohen 和 Ep-A-347190Finger 披露了一种改进喷嘴和皮肤之间的密封并且防止两者之间相对运动的方法。该方法采用真空装置以将表皮直接并且牢固地抽吸到排放喷嘴。排放喷嘴正交于皮肤表面定位,以将表皮抽吸到喷嘴中。用于将药物注射到皮肤和注射器机构的该方法由于其独特的安瓿设计因而不同于并且并不适用于本发明。

[0020] 在美国专利 3,859,996 中,Mizzy 披露了一种注射器上的压敏套筒,该压敏套筒放置在患者身上,藉此防止注射的操作进行,直到喷嘴和皮肤之间实现适当接触压力为止。基本目的是在排放喷嘴之上伸展表皮,并且以高于会使表皮变形而脱离喷嘴的速率来施加加压药物。

[0021] 在美国专利 5,480,381 中,T. Weston 披露以足够高的速率对药物进行加压的装置,以在表皮有时间脱离喷嘴变形之前就刺穿表皮。此外,该装置直接感测到排放喷嘴在患者表皮上的压力处于允许注射器操作的预定数值。该装置基于凸轮和凸轮从动机构来进行机械定序,并且包含设有用于排出液体的液体出口的腔室以及用以排出液体的撞击部件。

[0022] 在美国专利 5,891,086 中,T. Weston 描述了一种无针注射器,该无针注射器包含预充填有加压气体的腔室,该加压气体在撞击部件上施加恒定的力,以撞击筒的各部件并且排出一定剂量的药物。该装置包含用来设定剂量和撞击间隙的调节旋钮,并且使用直接接触压力感测来启动注射。在 US6620135、US6554818、US6415631、US6409032、US6280410、US6258059、US6251091、US6216493、US6179583、US6174304、US6149625、US6135979、US5957886、US5891086、以及 US5480381 中可以发现关于无针注射器的又一些示例和改进,这些文献以参见的方式纳入本文。

[0023] 粘性制剂中的各种生物活性试剂会受益于使用无针注射器的输送。该试剂组可包含(但不局限于)抗炎剂、抗菌剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗肿瘤药、包括鸦片样物质的镇痛药、用于治疗包括风湿类关节炎的关节炎的药物、包括单克隆抗体的抗体、包括重组蛋白质和肽的蛋白质和肽药物、抗精神病药、麻醉剂、疫苗、中枢神经系统药、生长因子、激素、抗组胺药、骨诱导药、心血管药、抗溃疡药、支气管扩张药、血管扩张药、出生控制剂和生育力提高药、干扰素 α 、生长激素、骨质疏松药包括 PTH 和 PTH 类似物和片段、肥胖药、精神病药、抗糖尿病药、女性不育药、AIDS、治疗儿童生长迟缓的药物、肝炎药、多发性硬化药、偏头痛药、和变应性反应药物。

发明内容

[0024] 本发明的一方面是从无针注射器输送制剂的方法，该方法包括：

[0025] 致动无针注射器以对液体制剂进行加压，并致使该制剂注射通过注射器的喷嘴；

[0026] 在致动之后，持续地对制剂进行加压以产生相对于时间的压力分布曲线，该曲线包括皮肤穿透阶段，该穿透阶段包括具有最大压力的主压力峰；以及

[0027] 在皮肤穿透阶段之后的整个输送阶段进一步持续地对制剂进行加压，该输送阶段以比主压力峰的最大压力小的压力发生，且该输送阶段由每个喷嘴每注射 0.5mL 注射剂的输送时间来表征，选择输送时间和最大压力以满足以下关系：

[0028] $17.4 * MPP \text{ (MPa)} - TotIT_{0.5} \text{ (ms/0.5ml)} \geq 363.2$

[0029] 其中 $TotIT_{0.5}$ 代表以单位毫秒测得的每个喷嘴输送 0.5 毫升制剂的总注射时间，而 MPP 代表以单位 MPa 测得的穿透阶段的主峰的峰值压力。

[0030] 本发明的另一方面是一方法，其中输送阶段中达到的平均压力在主压力峰的最大压力的 1/4.0 和 1/2.5 之间。

[0031] 本发明的另一方面是一方法，其中输送阶段中达到的平均压力在主压力峰的最大压力的 1/3.2 和 1/2.5 之间。

[0032] 本发明的另一方面是一方法，其中选择输送时间和最大压力以满足如下关系：

[0033] $17.4 * MPP \text{ (MPa)} - TotIT_{0.5} \text{ (ms/0.5ml)} \geq 554.9$ 。

[0034] 本发明的另一方面是一方法，其中每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 200ms。

[0035] 本发明的另一方面是一方法，其中每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 100ms。

[0036] 本发明的另一方面是一方法，其中每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 60ms。

[0037] 本发明的另一方面是一方法，其中每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间大于 35ms。

[0038] 本发明的另一方面是一方法，其中目标输送容积是 1.0mL。

[0039] 本发明的另一方面是一方法，其中目标输送容积大于 1.0mL。

[0040] 本发明的另一方面是一种无针注射器，其中液体制剂被加压以通过至少一个喷嘴中进行无针注射。

[0041] 其中注射器构造成：在致动注射器时，产生相对于时间的压力分布曲线，该压力分布曲线包括穿刺阶段，而该穿刺阶段包括具有最大压力的主压力峰，

[0042] 其中注射器还构造成：在穿透阶段之后提供输送阶段，该输送阶段以比主压力峰的最大压力小的压力发生，且由每个喷嘴每注射 0.5mL 注射剂的输送时间来表征，选择输送时间和最大压力以满足以下关系：

[0043] $17.4 * MPP \text{ (MPa)} - TotIT_{0.5} \text{ (ms/0.5ml)} \geq 363.2$

[0044] 其中以单位 ms 来测量 $TotIT_{0.5}$ ，并以单位 MPa 来测量 MPP。

[0045] 本发明的另一方面是注射器，其中该注射器构造成：在被致动时，使得制剂中的压力在输送阶段相对恒定。

[0046] 本发明的另一方面是注射器，其中该注射器构造成：在被致动时，使得制剂中的压力在输送阶段缓慢减小。

[0047] 本发明的另一方面是注射器，其中该注射器构造成：在被致动时，使得输送阶段中的最高压力小于主压力峰的最大压力的 1/2。

[0048] 本发明的另一方面是注射器，其中该注射器构造成：在被致动时，使得输送阶段中

的最高压力小于主压力峰的最大压力的 1/3。

[0049] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得输送阶段中达到的平均压力在主压力峰的最大压力的 1/4.0 和 1/2.5 之间。

[0050] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得输送阶段中达到的平均压力在主压力峰的最大压力的 1/3.2 和 1/2.5 之间。

[0051] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,选择输送时间和最大压力以满足如下关系:

[0052] $17.4 * \text{MPP (MPa)} - \text{TotIT}_{0.5} (\text{ms}/0.5\text{ml}) \geq 554.9$ 。

[0053] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得主压力峰的最大压力在 35 和 40Mpa 之间。

[0054] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 200ms。

[0055] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 100ms。

[0056] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间小于 60ms。

[0057] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得每个喷嘴每注射 0.5mL 的输送时间大于 35ms。

[0058] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得目标输送容积是 0.5mL。

[0059] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得目标输送容积是 1.0mL。

[0060] 本发明的另一方面是注射器,其中该注射器构造成:在被致动时,使得目标输送容积大于 1.0mL。

[0061] 本发明的目的是提供一种用于输送可注射治疗剂的方法,该方法限制了针刺和受到例如艾滋病病毒交叉感染的可能性;改善患者顺应性;以及改进药物输送的效率。

[0062] 本发明较佳地使用无针注射器来执行。更佳地,本发明使用预充填的、自容纳的一次性便携无针注射器来执行。

[0063] 在一个尤其较佳的实施例中,本发明使用由自容纳压缩气体填料来提供动力的无针注射器,并且在美国专利 5,891,086(以参见的方式纳入本文)中描述了该无针注射器的各构件。该实施例包括用于通过无针注射例如皮下地(SC)、皮内地(ID)或肌肉地(IM)输送制剂的装置。致动器可结合药物筒使用以形成无针注射器。该药物筒预充填有待注射到患者中的液体,并且该药物筒具有至少一个液体出口和与液体接触的在液体出口内侧的自由活塞。

[0064] 该致动器包括:

[0065] (a) 壳体,该壳体具有适合于与药物筒连接的前向部分;

[0066] (b) 撞击部件,该撞击部件在前向部分内侧安装在所述壳体内,从而可从第一位置朝向前向部分运动,以在连接有药物筒时撞击自由活塞并且持续地使自由活塞朝向液体出口运动,由此使一定剂量的液体通过药物筒中的液体出口排出;

[0067] (c) 构件, 该构件位于所述壳体内并且与所述撞击部件配合, 以防止撞击部件运动, 其中在致动该构件时允许撞击部件运动。

[0068] 本发明描述了能使用包括 5, 891, 086 所述注射器的无针注射器进行输送的各种制剂。这些制剂包括活性成分并且可包括各种聚合物、载体等等。

[0069] 本发明的一方面是期望的输送时间, 尤其是用于高粘度制剂的输送时间。期望输送时间可包括制剂被成功输送的任何输送时间。较佳的输送时间包括那些小于人类反应时间的的时间, 例如每输送 0.5mL 制剂小于约 600ms, 更佳地每输送 0.5mL 制剂小于 100ms。

[0070] 本发明的另一方面是与注射相关的可接受疼痛。

[0071] 本发明的另一方面涉及缓解与制剂注射相关的针恐惧。

[0072] 本发明的另一方面涉及消除与制剂注射相关的针刺伤害和交叉感染风险。

[0073] 本发明的另一方面涉及通过供给预充填的一次性可替换注射器来简化与制剂注射相关的准备。

[0074] 本发明的另一方面涉及与高粘度储库 (depot) 制剂的注射、尤其是与表面侵蚀系统相关的药物释放分布。

[0075] 本发明的一方面是实现使不完全 (湿) 注射的比值低于预定水平。更确切地说, 本发明的一方面是确保注射可靠性, 使得通过至少确保预定的成功水平, 使患者群体中被处理的合适百分比能实现治疗目标。

[0076] 本发明的另一方面是供给能用于可靠地预测湿注射比值的模型, 使得该模型能用于限制无针注射器的设计。

[0077] 本发明的又一方面为供给体外 / 体内相关性 (IVIVC), 该相关性能够确保无针注射器的设计变化不会导致损失体内效能, 而无需附加的临床测试。

[0078] 本发明的又一方面是无针注射器, 该无针注射器所具有的设计构件与低于预定水平的湿注射比值一致。

[0079] 本发明的又一方面是无针注射器, 该无针注射器实现低于预定水平的湿注射比值。

[0080] 本发明的又一方面是无针注射器, 该无针注射器具有可接受的湿注射比值。在一较佳实施例中, 无针注射器在体内注射 90% 或更高目标剂量的注射剂。更确切地说, 可接受的比值限定为 95%, 确保 95% 或更高的注射会使得 90% 或更高的目标药物量被输送至患者的皮下组织。

[0081] 阅读以下更完整描述的制剂和方法的细节, 本领域技术人员将明白本发明的这些和其他目的、优点和特征。

[0082] 附图简要说明

[0083] 结合附图, 通过以下详述更好地理解本发明。需要强调, 按照惯例, 附图的各个特征不成比例。相反, 各种特征的尺寸被任意放大或者缩小以清楚显示。附图包括以下图 1-10:

[0084] 图 1 是使用本发明优化的无针注射器的一个实施例的剖视图。

[0085] 图 2 是使用一种形式的图 1 所示装置所产生的制剂的压力相对于时间的图表。

[0086] 图 3 是示出“穿透阶段”的初始压力尖峰并且示出与注射性能相关联的所测试的参数。

[0087] 图 4 是“喷射测试器”的示意图,该喷射测试器测量各种参数,包括在体外输送期间的药物制剂压力和喷射速度。

[0088] 图 5 是实际视觉评估标记 (VAS) 相对于使用本发明方法预测得到的 VAS 的图表。

[0089] 图 6 是用于在 IVIVC 的推导和确认中的本发明一实施例的各构造的表格。确切地说,构造 400 用于确定 IVIVC 的人类临床测试 (CPV 测试) 中。

[0090] 图 7 是示出成功注射的百分比相对于测得的平均 VAS 的图表。

[0091] 图 8 是示出示例 2 中描述的气体质量和喷嘴尺寸模型参数空间和预测的图表。

[0092] 图 9 是示出用于示例 2 中描述的气体质量和喷嘴尺寸模型的 ANOVA 表格。

[0093] 图 10 示出示例 2 中描述的压力和喷嘴模型的确认结果。

具体实施方式

[0094] 在描述本制剂和方法之前,应理解的是,本发明并不局限于所描述的特定制剂和方法,当然同样可以改变这些制剂和方法。还应当理解的是,本文所使用的术语仅为了描述特定的实施例,而不是必然限制性的,因为本发明的范围仅仅由所附的权利要求限定。

[0095] 当提供数值范围时应理解,除非文中有明确说明,在该范围上下限之间达到下限单位十分之一的各中间值也视为具体公开。所述范围中的任何所述数值或居中值以及所述范围中的任何其它所述或居中值之间的每个较小范围都包含在本发明内。所述范围可独立地包含或排除这些较小范围的上下限,本发明也包括这些较小范围不包含端值、包含某个或两个端值的各范围。设定范围包含一个或两个端值时,本发明也包括排除这一个或两个被包括端值的范围。

[0096] 除非另有说明,本文所用的所有科技术语与本发明所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。虽然也可采用与本文所述类似或等同的任何方法和材料实施或测试本发明,但在此描述一些优选的方法和材料。本文提及的所有出版物均通过引用纳入本文,以公开和描述与所引用出版物相关的方法和/或材料。

[0097] 必须注意到,本文和所附权利要求书所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数含义,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提到“制剂”包括多种这类制剂,提到“方法”包括本领域技术人员已知的一种或多种方法和其等同方法,等等。

[0098] 提供本文讨论的出版物仅为其在本申请的申请日之前的公开。本文中所有内容均不应解释为承认本发明不能凭借在先发明而先于这些出版物。此外,所提供的出版日期可能与实际公开日期不同,可能需要单独确认。

[0099] 定义

[0100] 活性药物成分、API、活性药物物质、药物等:药物活性并且为产生所期望的效果而输送的药物制剂成分。

[0101] 致动器:用于运动或控制机构或系统的机械装置。致动器的示例是杆件,患者使用该杆件以使自动注射器准备好进行输送。或者,致动器可指代自动注射器的机械部分,该部分包括能量存储件并且可包括须在输送之前进行设定的安全件和用于该装置的触发件,并且确保输送过程中的合适压力分布。

[0102] 聚集体:通过范德瓦耳斯力或化学键保持在一起的接头(linked)分子的制剂。

[0103] AUC:曲线下的面积,或者说是输送药物的等离子浓度相对于时间的积分

[0104] 生物可降解的:能够在体内化学崩解或降解形成无毒成分。储库(或称长效)(depot)降解速率与药物释放速率可以相同或不同。

[0105] 生物制剂:通过生物学处理(与化学处理相反)产生的药物制品。示例包括疫苗、血液和血液成分、过敏原、体细胞、基因疗法、组织、干细胞、免疫球蛋白以及重组治疗蛋白质。生物制剂可以与诸如人类、动物、植物或微生物之类的天然源隔开,或者可以通过生物工艺方法产生。

[0106] 整体侵蚀:水渗入储库的速率超过储库被侵蚀的速率(即转变成水溶性制品)——导致储库的整个体积发生侵蚀——目前用于药物输送的大多数亲水聚合物的特征所在。

[0107] 载体:制剂的非活性部分,该非活性部分可以是液体并且可用作制剂的溶剂,或者制剂可悬浮在该非活性部分中。有效的载体并不会与活性药物成分不利地相互作用,并且具有允许通过注射、尤其是无针注射进行输送的性能。用于注射的较佳载体包括水、盐水以及它们的混合物。也可使用其它载体,只要它们能进行配置来产生合适的制剂并且不会不利地影响活性药物成分或人类组织即可。

[0108] 厘泊和厘沱:粘度的不同度量,并非仅是不同单位。厘泊是粘度的动态度量,而厘沱是粘度的运动(kinematic)度量。厘沱和厘泊向国际单位(s. i.)的转换如下:

[0109] $1\text{cS} = 0.0001\text{m}^2/\text{s}$ $1\text{cP} = 0.001\text{Ns}/\text{m}^2$

[0110] 热膨胀的系数、热膨胀系数等:每摄氏度C的材料尺寸的单位变化($\Delta L/L$)。

[0111] 摩擦系数:使两种材料之间的法向力和这些材料之间的摩擦力相关联的比例常数。通常,摩擦系数被认为独立于其它因素,例如接触面积。静态摩擦系数的特征在于,两种材料在静止时的摩擦力。该力通常是开始相对运动所需的力。动态摩擦系数的特征在于,两种材料相对于彼此运动时的摩擦力。通常,静态摩擦系数高于动态摩擦系数。

[0112] 容器闭合件、容器闭合系统等:药物容器设计成保持无菌并且消除药物制剂受污染的可能性。对于容纳液体制剂的容器闭合系统而言,容器闭合系统还需具有足够低的透气率,使得制剂浓度在制品贮藏寿命期间不会显著地变化。较佳的材料具有足够低的可浸出材料,使得它们在存储过程中不会污染制剂。用于容器闭合件的较佳材料包括玻璃,更佳地包括硅酸硼玻璃或者诸如聚四氟乙烯(PTFE)之类的氟化材料。

[0113] 容器闭合件的整体性:容器闭合系统保持无菌、消除污染可能性以及使载体在存储期间损失最小的能力。

[0114] CPV 测试:用于确定本发明 IVIVC 的预测功效的对 400 个对象的测试。

[0115] 输送阶段:制剂压力恒定或缓慢变化,在此期间大部分制剂剂量从无针注射器输送出(参见图 2)。在本发明的较佳实施例中,所期望的注射是皮下注射。这通常需要事先较高的压力阶段(参见“穿透阶段”),其中形成注射剂通过其中输送的孔。

[0116] 储库注射、储库等:药物试剂的注射,通常是在较长时间段内以恒定的方式释放药物试剂的活性化合物的药物试剂的皮下、经皮或肌肉内注射。储库注射可适用于某些形式的药物、例如癸酸盐或酯类。储库注射的示例包括甲羟孕酮和氟哌丁苯。储库可以位于但并非总是位于身体中的一个位点中。

[0117] 多斯普罗(DosePro)或因杰特(Intraject):当前由周吉尼克斯(Zogenix)公司制造的一次性、预充填、可替换的无针注射针。药物筒预充填有待注射到患者体内的液体并且具有液体出口和与液体接触的自由活塞,致动器包括撞击部件,该撞击部件由压缩气

体弹簧驱动并且临时受限制直到装置被致动为止,并且该撞击部件可在弹簧力下沿第一方向运动以首先撞击自由活塞,然后使活塞持续地沿第一方向运动以使一定剂量的液体通过液体出口排出,弹簧提供内置能量存储件并且适合于从较高的能量状态运动至较低的能量状态,但反之不可。致动器可包括触发装置来致动装置,因此仅仅在该装置压靠于皮肤时启动注射。在美国专利 5,891,086 中描述了 DosePro 的各构件和变型,并且在 US6620135、US6554818、US6415631、US6409032、US6280410、US6258059、US6251091、US6216493、US6179583、US6174304、US6149625、US6135979、US5957886、US5891086、以及 US5480381 中可以发现附加的描述、改进以及变型,这些文献以参见的方式纳入本文。虽然许多输送系统和技术可用于本发明,但 DosePro 是较佳的方法。

[0118] 赋形剂:增添至活性药物物质的任何物质,包括载体,以使得混合物能实现用于活性药物有效输送所需的合适物理特性。

[0119] 滤纸重量或 FPW:在无针注射事件之后留在皮肤上的注射剂的量的测量值。为了测量 FPW,使未经注射的材料吸收到滤纸上,对试样进行称重并且减去皮重。如果试样中看到血液,则注意到通常并不使用这些结果,因为血液会导致对于 FPW 估计过高。FPW 可用于校准和校正 VAS,参见 VAS 的定义和示例 1。

[0120] 制剂、注射剂等等:可被注射的任何液体、固体或其它物态。较佳的制剂是液态制剂,包括但不限于溶液、悬浮液(包括纳米悬浮液)、乳剂、聚合物以及凝胶剂。制剂包括但不限于那些包含适合于注射的赋形剂的制剂,并且包含一种或多种活性药物成分。

[0121] 免疫原性:物质(抗原)激起免疫应答的能力。即使在非凝集分子是不产生免疫性的情形下,块状生物药物仍可以是产生免疫性的。

[0122] 撞击间隙、敲击-捶打距离等:用于产生敲击捶打效应的撞击部件和活塞之间的宽度,即制剂中的压力尖峰。在无针输送情形中,例如通过压缩气体或其它能量源促使撞击部件经过间隙,其中撞击部件在经过间隙行进时结合由能量源进行的工作,并且在撞击时将该能量输送至制剂,产生早期压力尖峰。同样参见“穿透阶段”。

[0123] 体内(来自拉丁文“活体内”):与部分的或死体或者体外实验相反,使用完整的活体进行实验。体内研究包括动物测试和人类临床试验。体内测试通常由于结果更易于预测临床结果而优于体外测试。

[0124] 体外(来自拉丁文“玻璃内”):并非在活体(参见体内)而是在受控环境中、例如在试管或其它实验室实验装置中进行的程序。体外测试通常由于降低成本并且减小对于人类和/或动物受检者的危害而优于体内测试。

[0125] 体内/体外相关性, IVIVC 等等:模型,较佳的是数学模型,该模型基于体外测量值、设计参数等预测体内性能。预测性 IVIVC 无需昂贵且可能有害的人类或动物临床试验就能够预测体内测量值。IVIVC 较佳地基于使用不同构造的药物、药物输送技术或其它医疗器械技术进行的若干临床试验,较佳的是人类临床试验的元分析。为了进行描述,能采用 IVIVC 来表示一模型,该模型基于注射器设计参数和性能的试验测量值来预测无针注射器的体内注射性能。

[0126] 喷射试验、喷射试验器、喷射试验方法等:台式设备,该台式设备测量在模拟药物输送情形下在受到液体射流撞击时传感器上的力。使用这些数据,能计算制剂随着时间的压力。通常在进行该喷射试验的同时进行应变仪的测试。图 4 是用在本发明研发中的喷射

试验器的视图。

[0127] 无针注射器、不带针的注射器、喷射注射器等：药物输送系统，该药物输送系统在不使用皮下注射针的情形下进行皮下、肌肉内或皮内注射。通过产生至少一个高速液体射流来实现注射，该液体射流具有足够高的速度以穿透皮肤、皮下层或肌肉至所期望的深度。无针注射系统包括但不局限于由周吉尼克斯公司制造的 DosePro® 系统、Bioject® 2000、由百尔杰克特医学技术公司 (Bioject Medical Technologies) 制造的 Iject or Vitaject 装置、由安塔尔 (Antares) 制造的 Mediject VISION 和 Mediject VALEO 装置、由梦想医疗 (Visionary Medical) 制造的 PenJet 装置、克鲁斯杰克特 (Crossject) 制造的 CrossJect 装置、生物瓣膜 (Biovalve) 制造的 MiniJect 装置、凯尔泰克医疗 (Caretek Medical) 制造的 Implaject 装置、安新 (AlgoRx) 制造的 PowderJect 装置、由天然医疗制品 (National Medical Product) 制造的 J-tip 装置、由埃克提瓦系统 (Activa System) 制造的 AdvantaJet、由英杰利达 (Injex-Equidyne) 制造的 Injex 30 装置以及家用医疗制品 (Medical House Products) 制造的 Mhi-500 装置。

[0128] 活塞：无针注射器的部件，该部件在来自能量源的力的作用下驱动液体制剂流出喷嘴以实现无针注射。在一较佳实施例中，无针注射器预充填有制剂，而活塞则变为容器封闭系统的药物接触表面。在一尤其较佳实施例中，活塞具有将能量从撞击部件传递至制剂以产生压力尖峰（参见“穿透阶段”）的附加功能。较佳的是，活塞包括 PTFE。

[0129] 聚四氟乙烯、PTFE、特氟隆等：四氟乙烯的合成含氟聚合物。PTFE 通过杜邦 (DuPont) 的商标名为特氟隆是最为众所周知的。PTFE 是高分子量的碳氟化合物固体，完全由碳和氟构成。PTFE 具有相对于任何固体的最低摩擦系数之一。

[0130] 预防：施加药物，用以防止不利条件或医疗失调的发生或发展。

[0131] 穿透阶段、初始压力尖峰等：无针注射器中制剂中的初始压力尖峰，该初始压力尖峰产生具有充足能量的射流，以进入或穿过皮肤钻至所期望的深度（参见图 2 和 3）。在本发明的一较佳实施例中，注射是皮下注射。为了实现有效的可重现皮下注射，重要的是，射流是充分高能的，以向下钻至皮下层。然而，重要的是，以低压输送大量制剂，从而在注射变成疼痛的肌肉内注射之前就停止形成孔。

[0132] 皮褶增厚是皮下脂肪量的测量，通过将皮褶插到卡尺爪中来获得。通常在人类患者的上臂、大腿或大腹上测量皮褶厚度。

[0133] 表面侵蚀：水渗入储库的速率小于储库被侵蚀的速率，在水穿透装置的整个容积之前储库从表面开始侵蚀。

[0134] 比重：化合物的密度与水密度的比值。

[0135] 弹簧：能够存储能量用以将注射器中的药物推入并穿过患者皮肤并进入身体中的机构，其中由这种能量存储件提供的力与位移成正比。该机构可以是机械的，例如诸如卷簧或贝氏 (Belleville) 弹簧垫圈之类的可压缩金属部件。较佳的是，该机构是压缩气体弹簧，且能量存储在该压缩气体弹簧中，在压缩气体弹簧被释放时气体扩张。

[0136] 应变仪测试、应变仪方法等：测量体外输送情形下制剂压力的方法，其中应变仪附连于制剂容器，校准制剂压力，然后用于测量制剂随着时间的压力分布。通常与喷射测试并行地执行应变仪测试。

[0137] 皮下组织、皮下层、下皮、下皮层或浅筋层等等：位于皮肤真皮正下方的组织层，主

要由疏松结缔组织和脂肪小叶构成。皮下层是皮下注射的对象。

[0138] 成功的注射 :注射,其中期望注射容积的 90%以上通过皮肤输送到皮下组织中。

[0139] 视觉评估标记、VAS 等 :基于观察在 0-4 标度的范围内标记无针注射的半定量方法。通过对留在皮肤上的注射剂的量进行称重来校准该视觉评估,参见上文定义的“滤纸重量”。任何标为 0、1 或 2 的注射被认为是不成功的(参见下文的“湿注射”),而 3 或 4 则是成功的注射。

[0140] 注射标记如下所述进行限定 :

[0141] 0 =注射剂 100%都喷溅返回,甚至没有在表皮中形成孔

[0142] 1 =如果存在注射剂穿透的话,也仅仅是极少的注射剂会穿透表皮中的孔

[0143] 2 =注射剂一定程度的穿透(~ 5%并 <90%)

[0144] 3 =注射剂的 ~ 90 并且 <95%的穿透

[0145] 4 =注射剂的 ~ 95%的穿透

[0146] 水蒸汽传输率(WVTR)是水蒸汽渗透材料的稳态速率。这些数值在美国标准单位中以 $\text{g}/100\text{in}^2/24\text{hr}$ 进行表述,而在公制单位中以 $\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$ 进行表述。

[0147] 湿注射 :不成功的无针注射,藉此超过 10%的注射剂无法穿透至皮下层。相关的定义是视觉评估标记(VAS)小于 3 的注射。

[0148] 发明概述

[0149] 预充填注射器的使用具有许多优于标准的针和注射器的优点,包括 :

[0150] 无需在使用之前将制剂抽吸到注射器中

[0151] 较少的步骤

[0152] 较为简单的说明

[0153] 需要最少量的设备(对于使用者须随身携带注射器的急性病症来说尤为重要。)

[0154] 快速施药

[0155] 改善患者顺应性

[0156] 改善疾病后果

[0157] 预充填的自动注射器具有附加的优点,其中用于输送的能量来自装置而非施加药物的患者或看护者。这例如在输送高粘度制剂时会是极为重要的,否则在使用标准的针和注射器进行输送时,高粘度制剂的输送会需要较高的手持强度、较长的输送时间以及较大规格的针。

[0158] 自动注射器的一较佳实施例是无针注射器。无针注射器是较佳的,因为 :

[0159] 不具有针刺伤害和产生相关疾病的危害

[0160] 不存在针恐惧症

[0161] 产生较小或无痛觉的较小直径液体射流

[0162] 不需要丢弃锐器

[0163] 极短的流路(与皮下注射针相比),极短的流路能减小粘滞损失并且能够输送较高粘度的制剂。

[0164] 无针注射器虽然具有优于针和注射器或者标准的带有针的自动注射器的优点,但通常具有如下缺点 :不同于标准注射器(其中由针设定注射深度,并且如果适当地执行了注射则基本上所有的注射剂会输送至目标区域),液体在离开装置时的动力学确定了注射

的深度和质量。因此,需要了解各种设计参数和 / 或测得的喷射动力学参数会如何影响注射性能,然后对那些参数进行控制以确保合适级别的成功注射,尤其是确保当体内地使用该系统时产生少于预先规定数量的湿注射。

[0165] 无针注射器具有多个能被修改并且会对注射性能产生影响的参数。这些参数包括动力源,该动力源可以是压缩气体、烟火药、机械弹簧或任何其它能量存储装置。诸如气体压力和容积、烟火药化学性质和可燃材料量或者机械弹簧常数和预压缩之类的动力源强度对于性能会是重要的。较为重要的其它参数包括但不限于:喷嘴直径、喷嘴数量、诸如喷嘴长度和形状之类的液压参数、诸如粘度之类的制剂特性以及致动器的机械特性,即致动器如何将来自动力源的能量转换成制剂压力,更确切地是在输送期间相对于时间而言的压力分布。

[0166] 在一较佳实施例中,无针注射器包括撞击部件,该撞击部件与活塞分开,该活塞与液体药物制剂接触。当装置(较佳的通过压靠于目标皮肤区域)被触发时,通过膨胀的气体将来自压缩气体动力源的能量传递至撞击部件,使撞击部件穿过间隙。这样产生了“敲击捶打”效应,藉此在撞击部件撞击活塞时,在制剂中产生压力尖峰。该压力尖峰产生能量极高的液体射流,该液流射流在表皮中产生至期望深度,较佳地至皮下层的孔(“穿透阶段”)。加压气体然后持续地驱动撞击部件且由此使活塞向前,以低压将制剂输送通过孔并进入皮下层组织(“输送阶段”),该低压使孔保持打开并输送试剂,但不会持续地增大孔的深度。于是,实现了可重复的皮下注射,同时避免疼痛的肌肉内注射。控制间隙尺寸、作用在撞击部件上的力以及可能的撞击部件质量都会影响成功注射的速度以及所输送的注射剂量。

[0167] 在研发或者后调节批准过程中希望或需要改变这些或其它参数,以改进诸如工艺性、成本、可靠性或可用性之类的情况。然而,如果这些改变无需大规模地重复临床测试以使改变有效,则这是极为有利的,因为临床测试、尤其是人类临床测试涉及较高的费用和 risk。至少希望任何所需要的人类临床测试的结果具有与无针注射的质量相关的最低程度的 risk。这需要如下所述的一种方法:通过直接预测装置参数对于体内影响的模型,或者较佳地通过使体外或实验室实验或者它们的组合与体内性能相关联的模型来预测这些变化对于体内性能的影响。该模型称为体内 / 体外相关性或 IVIVC。

[0168] 已推出了此种 IVIVC(参见下文的示例 1)。使用在美国专利 5,891,086 中描述的 DosePro 技术来推出该模型,并且在 US6620135、US6554818、US6415631、US6409032、US6280410、US6258059、US6251091、US6216493、US6179583、US6174304、US6149625、US6135979、US5957886、US5891086、以及 US5480381 中可以发现附加的描述和改进。在该模型中,用于测量随着时间变化的制剂压力分布的台式系统(参见图 4)用来表征多个不同构造的 DosePro 技术。对这些数据进行分析,并且使用这些构造来与预先存在的体内注射性能进行比较,并推导出相关性。通过受过训练的观察者对于在输送之后留在皮肤上的注射剂量的视觉评估来测量体内性能。通过将这些结果与那些通过收集滤纸上未注射的流体并对其称重而直接测得的结果进行比较,来使该视觉评估技术生效。

[0169] 该工作的结果是得到非显而易见的并且有些令人惊讶的结果,即仅仅基于两个参数就能精确地预测注射性能,也就是由上述敲击捶打效应产生的穿透阶段制剂压力峰值的高度和每 0.5mL 制剂的总注射时间。

[0170] $VAS = +1.1728 - 5.0305 \times 10^{-3} * (T_{ot}IT_{0.5}) + 0.0873 * (MPP)$

[0171] 其中 $TotIT_{0.5}$ 是每个喷嘴输送 0.5mL 制剂的总注射时间 (单位 ms), 而 MPP 是穿透阶段的主峰的峰值压力 (单位 MPa) (参见图 3)。

[0172] 在气体压力、喷嘴直径、撞击间隙以及撞击部件的质量和液压直径被认为会影响注射性能的系统, 会以较高的效能产生不可预计的效果, 即简单地使用两个参数就能预测所期望的体内性能。使用该公式, 可发现如果某人以主峰压力和每 0.5mL 制剂的注射时间来设计无针注射器的话, 则

$$[0173] \quad +17.4 * MPP (MPa) - TotIT_{0.5} (ms/0.5mL) \geq 363.2$$

[0174] 期望的是可避免湿注射。上述公式假定平均 VAS ≥ 3 , 即平均会注射超过 90% 的期望输送容积。

[0175] 然而, 平均 VAS ≥ 3 会被认为是不可接受的。从图 7 中可观察到, 在平均 VAS 是 3 处, 仅仅 60% 的注射被认为是成功的 (成功的注射被限定成注射 90% 的期望输送容积)。这是可预料到的, 因为 VAS 是平均值, 并且数据的大约 50% (如果数据是高斯分布则是精确地 50%) 会落在该平均值下方。最佳拟合线 (参见图 7) 是:

$$[0176] \quad FSI_{90} = 0.4053 * VAS - 0.6066$$

[0177] 其中 FSI_{90} 限定为所测得的成功注射的部分, 且成功的注射限定为注射 90% 的期望输送容积。可对该表达式进行转化, 以给出所需要的 VAS 来实现期望级别的成功注射:

$$[0178] \quad VAS = 2.4673 * FSI_{90} + 1.4967.$$

[0179] 因此, 如果所期望的成功注射的分数是 0.9 (90%), 则目标 VAS 应是 3.71。因此, 较佳的是具有满足以下公式的无针注射器:

$$[0180] \quad +17.4 * MPP (MPa) - TotIT_{0.5} (ms/0.5mL) \geq 505.4$$

[0181] 甚至更佳的是具有 95% 的成功注射。这会需要 3.84 的目标 VAS, 即无针注射器须满足:

$$[0182] \quad +17.4 * MPP (MPa) - TotIT_{0.5} (ms/0.5mL) \geq 530.2$$

[0183] 最佳的是具有期望的 100% 成功注射, 这需要 ≥ 3.96 的 VAS。因此, 较佳的是具有满足以下公式的无针注射器:

$$[0184] \quad +17.4 * MPP (MPa) - TotIT_{0.5} (ms/0.5mL) \geq 554.9$$

[0185] 为了实现皮下注射而非疼痛的 IM 注射, 重要的是, 输送阶段的压力须小于主峰压力, 且持续地以会在皮肤中形成孔的压力进行输送意味着在输送阶段持续地形成孔。输送阶段的压力应小于穿透阶段峰值压力的 1/2, 较佳地小于主峰压力的 1/3。较佳的是, 使输送阶段的平均压力在主压力峰的最大压力的 1/4 和 1/2.5 之间, 更佳地在 1/3.2 和 1/2.5 之间。在一个较佳实施例中, 主压力峰的最大压力在 35 和 40MPa 之间, 且每个喷嘴每 0.5mL 的输送时间小于 100ms, 较佳地小于 60ms, 但较佳的是每个喷嘴每 0.5mL 的输送时间须大于 35ms。

[0186] 在一个较佳实施例中, 喷嘴数量是 1, 且目标输送容积是 0.5mL。另一实施例中, 采用 1 个喷嘴则具有目标输送容积 1.0mL, 较佳地大于 1.0mL。

[0187] 在下文的示例 1 中对产生该结论的过程进行详细描述。

[0188] 示例

[0189] 提供以下实施例的目的是向本领域普通技术人员完整地公开和描述如何制备和使用本发明, 这些实施例不应限制发明人认为的发明范围, 也不用于代表下述实验是所进

行的所有和仅有的实验。努力保证所用数值（如含量、温度等）的准确性，但应允许一些实验误差和偏差。除非另有说明，份数是重量份数，分子量是重量均分子量，温度是摄氏度，压力是大气压或接近大气压。

[0190] 示例 1

[0191] 主要目的是产生 IVIVC，该 IVIVC 是预测性的，并且不会受到细微压力分布变化的影响，而这些细微的压力分布的变化不会影响注射成功性。为了产生 IVIVC，既使用视觉评估标记 (VAS) 和滤纸重量 (FPW) 作为反应参数来对 DosePro 无针注射器的构造进行体内研究，又使用图 3 所示的各个测量值进行体外研究。FPW 和 VAS 具有以下关系：

[0192] • $FPW > 475mg \sim VAS 1$

[0193] • $FPW \leq 475mg$ 且 $FPW > 50mg \sim VAS 2$

[0194] • $FPW \leq 50mg$ 且 $FPW > 25mg \sim VAS 3$

[0195] • $FPW \leq 25mg \sim VAS 4$

[0196] FPW 用于如下所述地校正 VAS：如果 FPW 小于应该由 VAS 指示的数值，且 VAS 保持不变，原因是在不良的注射过程中，注射剂会喷离注射部位，导致低于期望的 FPW。如果 FPW 高于应该由 VAS 指示的数值，则向下修正 VAS 以与 FPW 适应。如果在滤纸上观察到出血，则 VAS 是未经校正的，因为不存在校正血液重量的机构。对于本文所研究的注射，VAS 的修正程度小于 1%。

[0197] 所研究的构造使用相同的材料和部件，变化在于喷嘴直径和气体装料。所有的构造都使用相同的撞击间隙。

[0198] 为了推出 IVIVC，将经修正的 VAS 与图 3 所示的各个测得压力参数匹配，并且令人满意地使用相当大的相关性。

[0199] 预测的 IVIVC 的验收标准如下所述：

[0200] • 模型须使用现有的人类临床结果来适当地预测随后的人类临床测试（所谓的“CPV”测试）中的性能。通过“适当地预测”，意味着模型预测间隔须包含 CPV 测试的性能。此外，IVIVC 须具有合理的总预测能力。

[0201] • 经预测的 R-sq. 统计量应大于 0.7，并且在经调整的 R-sq. 统计量的 0.2 内。

[0202] • 模型不应不适当地预测到产生不良性能的构造会良好地执行，反之亦然。

[0203] • 构造 400 的模型预测间隔（参见图 6）不应包含构造 200 的平均的体内性能，反之亦然。

[0204] • 模型中所有点的预测误差的绝对值应小于 15%。

[0205] 对于所测试的不同构造而言，使用两种完全不同的方法来确定输送期间随着时间的制剂压力（参见图 4）。在输送过程中，使液体射流撞击到力传感器上。这能够测量喷射动量，由此计算药物的给药压力（“喷射测试”方法）。同时，附连于玻璃药物胶囊的经校准的应变仪直接测量制剂压力测量值（“应变仪”方法）。试样数据显示在图 2 和图 3 中。

[0206] 从压力曲线（参见图 3）确定 31 个体外测量值的数值，对于每种构造计算平均值，并且利用经校正的 VAS 对它们进行校正。在 31 个体外测量值中，使用两个测量值来推出 IVIVC 并且在图 3 中加亮。用在该模型中的两个测量值是：2- 每个喷嘴每 0.5mL 的总注射时间 ($T_{tot1T_{0.5}}$) 以及 15- 主峰压力 (MPP)。

[0207] 模型是：

[0208] 经校正的 $VAS = +1.1728 - 5.0305 \times 10^{-3} * (Tot1T_{0.5}) + 0.0873 * (MPP)$

[0209] 其中总注射时间的单位是 ms/(0.5mL), 而主峰压力的单位是 MPa。

[0210] 虽然示例 1 中概括的预测模型可广泛地应用于无针注射器, 然而专用于 5,891,086 描述类型的无针注射器(下文称为“DosePro”)的更为有限的模型在利用本文所描述的参数设定而进行操作时也是有用的。所发现的最佳模型是仅仅使用气体质量和喷嘴尺寸的相关性模型。这两个参数都是作为制造过程的一部分而确定的装置参数, 即无需任何实验数据来评估系统性能。仅仅将皮褶厚度大于 10mm 的患者包括在该分析中, 因为之前已示出皮褶厚度小于 10mm 的患者具有较低的注射性能。

[0211] 模型是:

[0212] $VAS = -7.68811 + 13.22749 * \text{喷嘴尺寸} + 0.10781 * \text{气体质量} - 17.18723 * \text{喷嘴尺寸}^2 - 3.19298E-004 * \text{气体质量}^2$

[0213] 在喷嘴尺寸的单位是 mm 的情形下, 气体质量的单位是 mg。

[0214] 在图 8 中示出模型空间。在模型基于相关性时, 期望的是, 顶部仅仅在每个输送变量的参数空间内或者刚好位于外部时有效。

[0215] 在图 9 中示出基于相关性的 ANOVA 结果。46.99 的模型 F-数值意味着模型是有意义的。由于噪声而产生如此大的“模型 F-数值”仅仅存在 0.01% 的可能性。小于 0.0500 的“Prob>F”数值指示模型关系是有意义的。0.8816 的“Pred R-Squared”理想地与 0.9195 的“Adj R-Squared”相符。“Adeq Precision”测量信噪比。大于 4 的比值是理想的。20.160 的比值指示合适的信号。

[0216] 利用临床结果来确认模型, 而在模型的推导中并不使用这些临床结果。在图 10 中示出所使用的构造和测量结果。这些结果确认模型实际上可以预测 DosePro 临床结果。

[0217] 本文在被认为最具实践性并且较佳的实施例 1 中示出并描述本发明。然而, 应认识到, 可进行落在本发明范围中并且对于在阅读了本文之后的本领域技术人员显而易见的各种修改。

[0218] 尽管已参照其特定实施例描述了本发明, 但本领域技术人员应当理解, 可在不偏离本发明范围的条件下进行各种改变并且用等同构件来替换本发明的各构件。此外, 可作出许多修改以使特定情形、材料、物质构成、处理、处理步骤适应本发明的目的、精神和范围。所有这些修改应落在所附的权利要求的范围内。

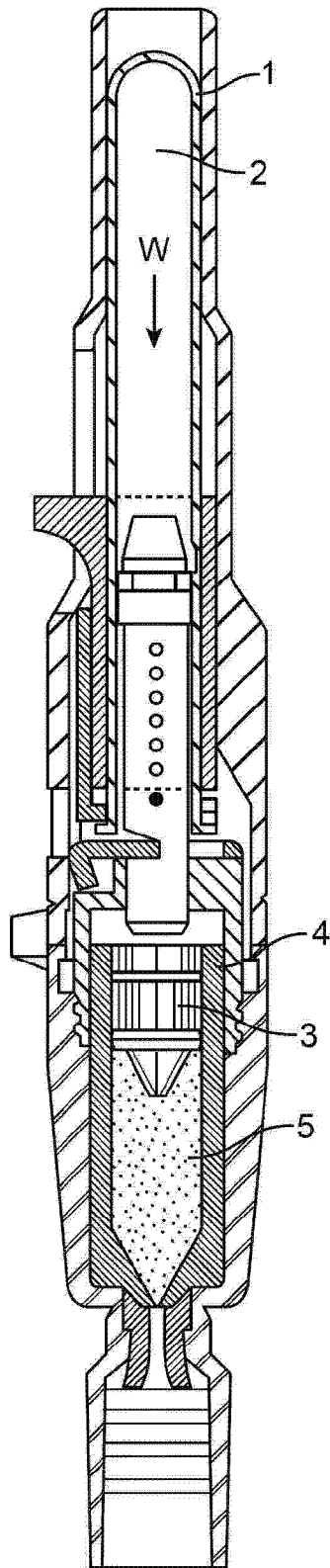


图 1

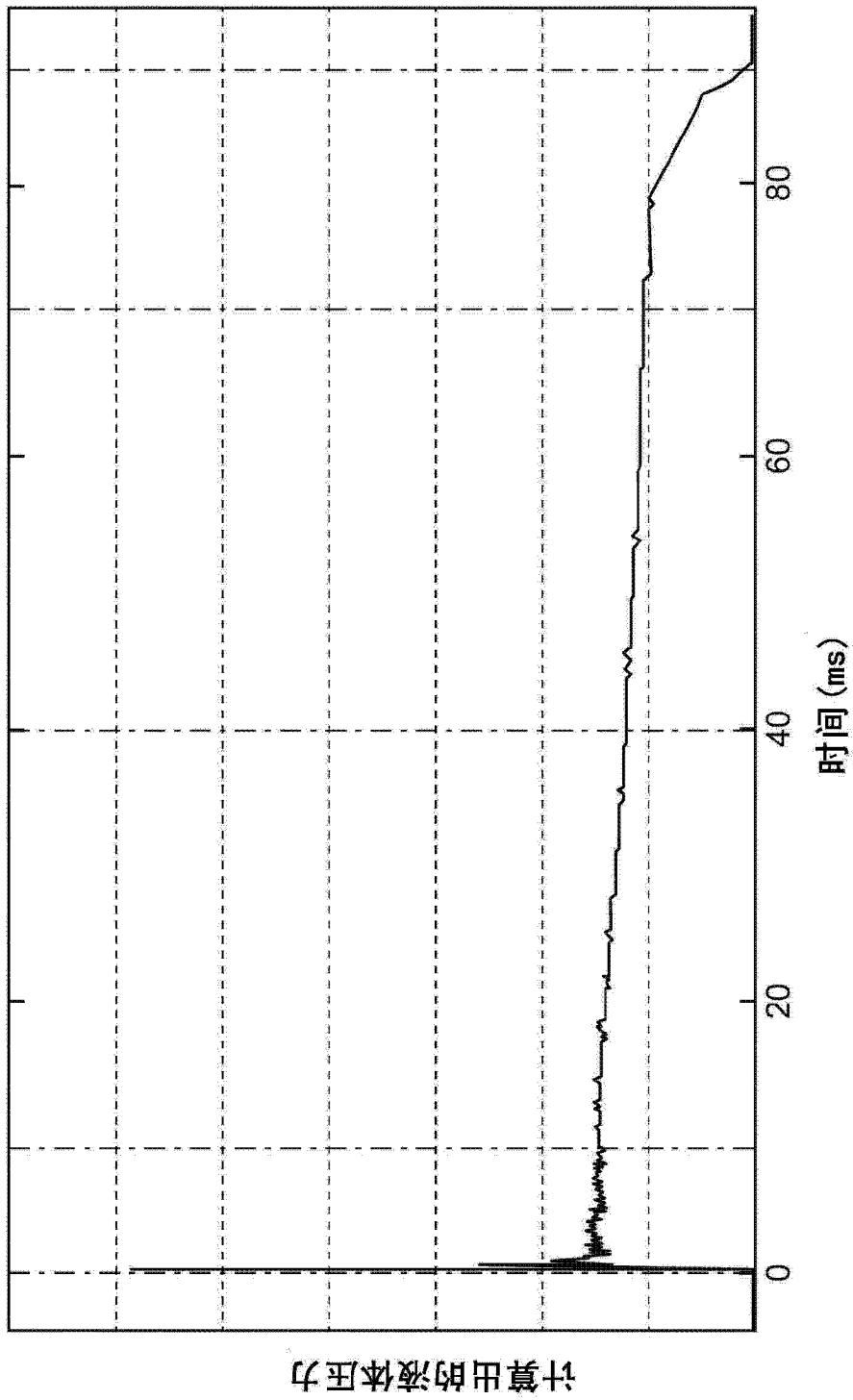
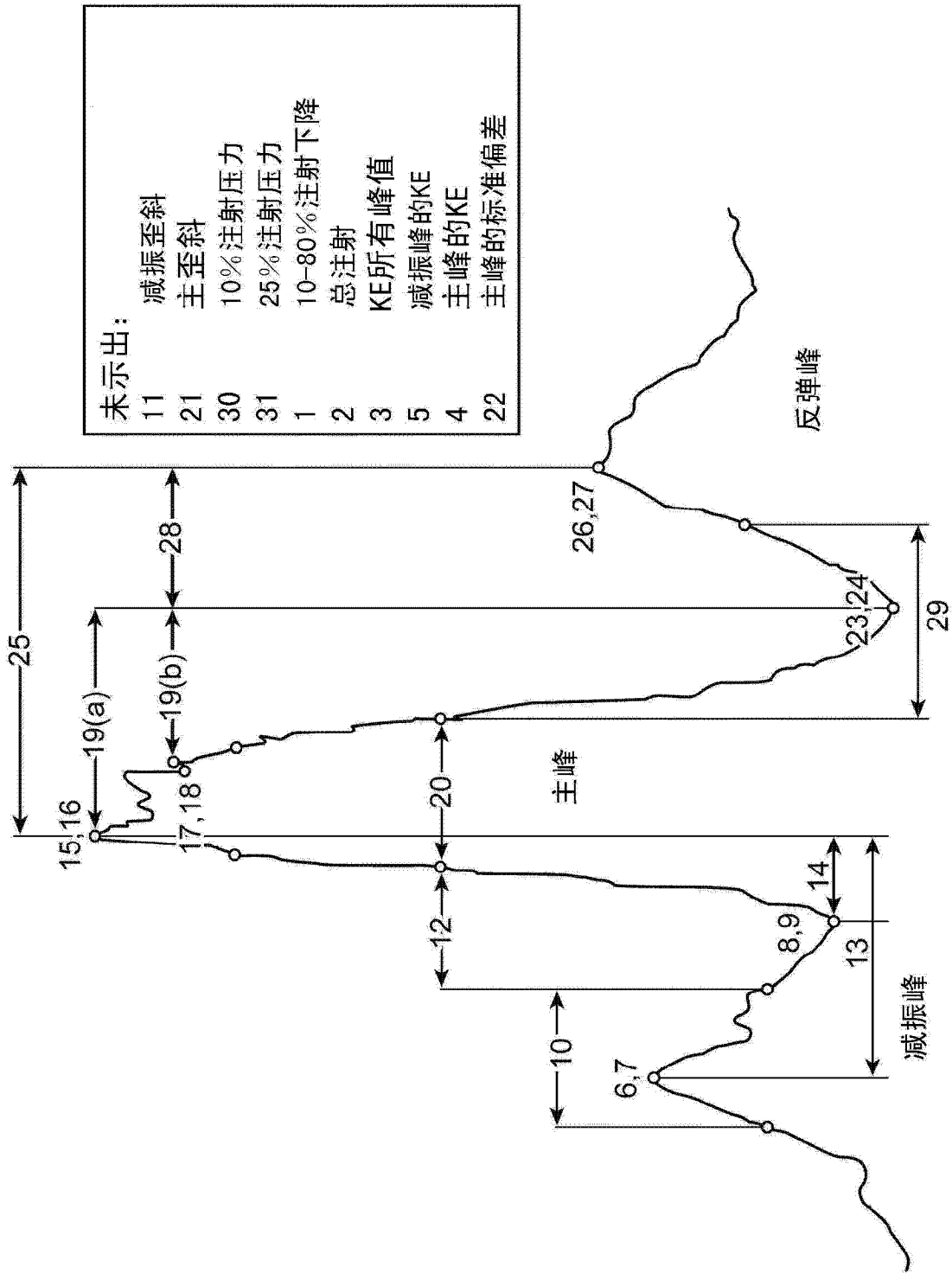


图 2



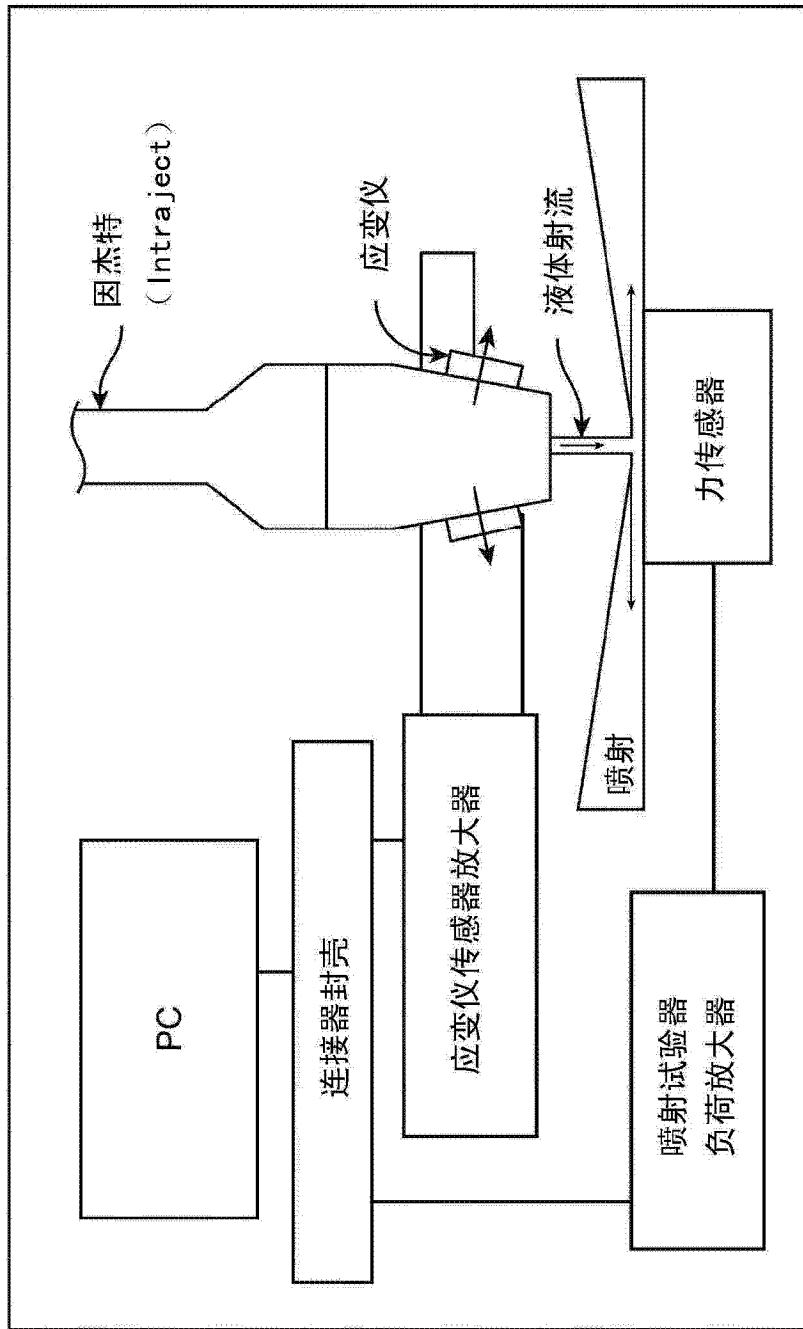


图 4

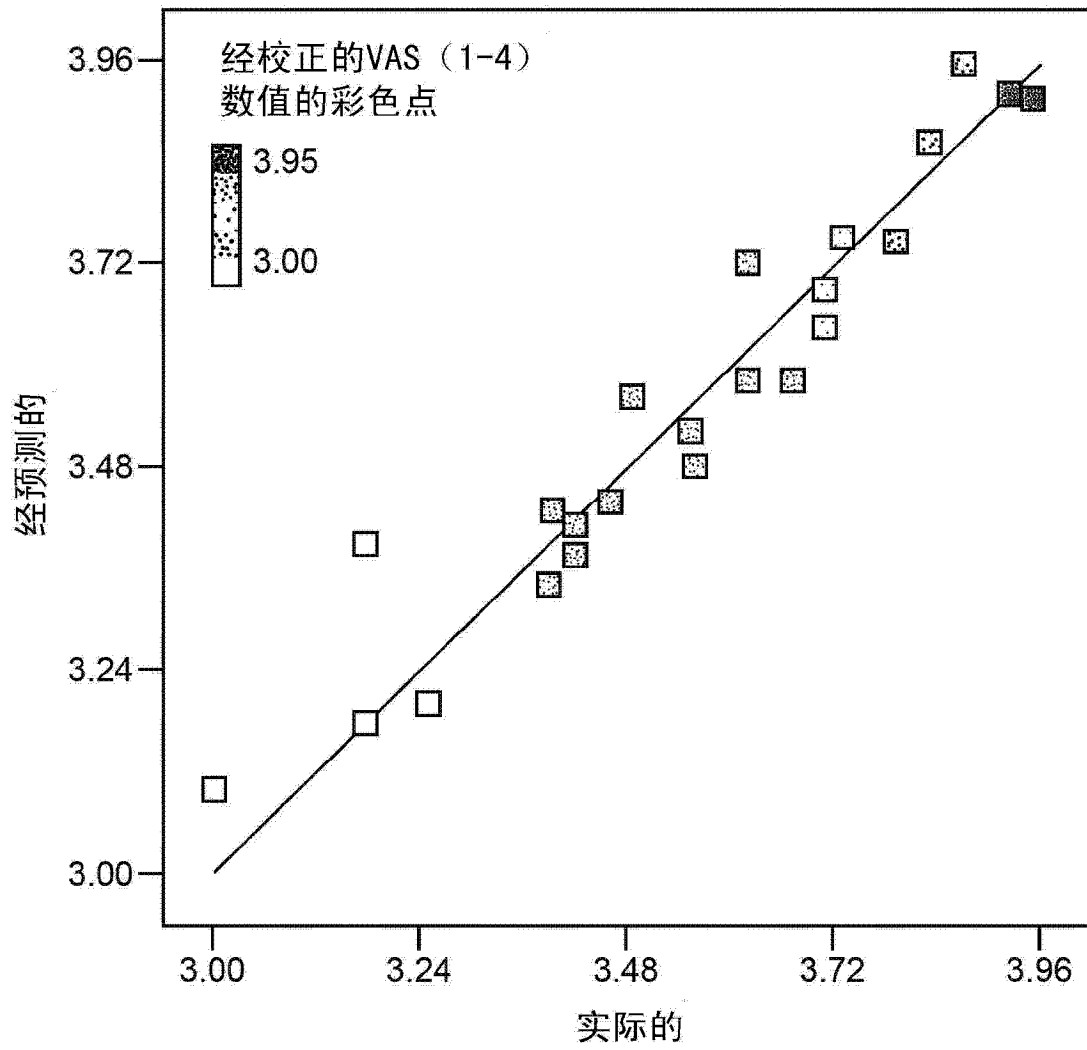


图 5

构造数	测试号	测试名称	喷嘴 (mm)	经转化的气体 腔室压力 (mg)	注射次数 (体内)	致动次数 (体外)
13	12-0083C	B1	0.350	115	100	5
14	12-0083D	B1	0.330	115	100	5
313 & 15	12-0084AB	B2	0.381	136	198	50
16 & 17	12-0084CD	B2	0.381	115	200	50
196	P095	C	0.295	127	101	25
198	P095	C	0.295	141	100	25
199	P095	C	0.295	162	100	24
200	P095	C	0.340	127	149	25
202	P095	C	0.340	134	149	25
204	P095	C	0.340	141	150	25
206	P095	C	0.340	150	150	25
208	P095	C	0.340	162	100	25
209	P095	C	0.385	127	202	25
211	P095	C	0.385	134	202	25
213	P095	C	0.385	141	199	24
215	P095	C	0.385	150	200	25
217	P095	C	0.385	162	100	24
218	P095	C	0.435	127	100	25
219	P095	C	0.435	134	99	25
220	P095	C	0.435	141	101	25
221	P095	C	0.435	150	101	25
222	P095	C	0.435	162	102	25
400	CPV	CPV	0.410	165	1152	25
总共	-	-	-	-	4155	582

图 6

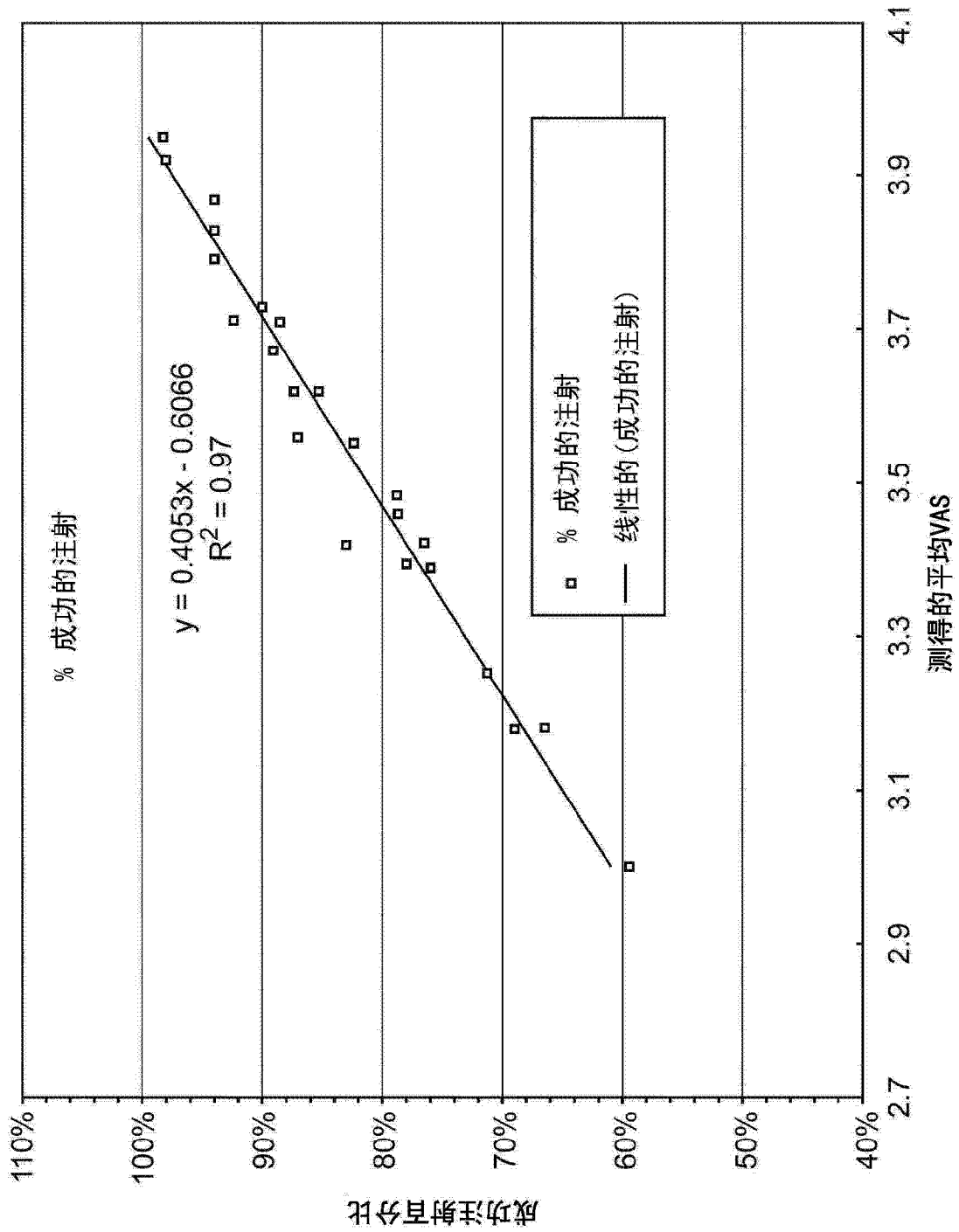


图 7

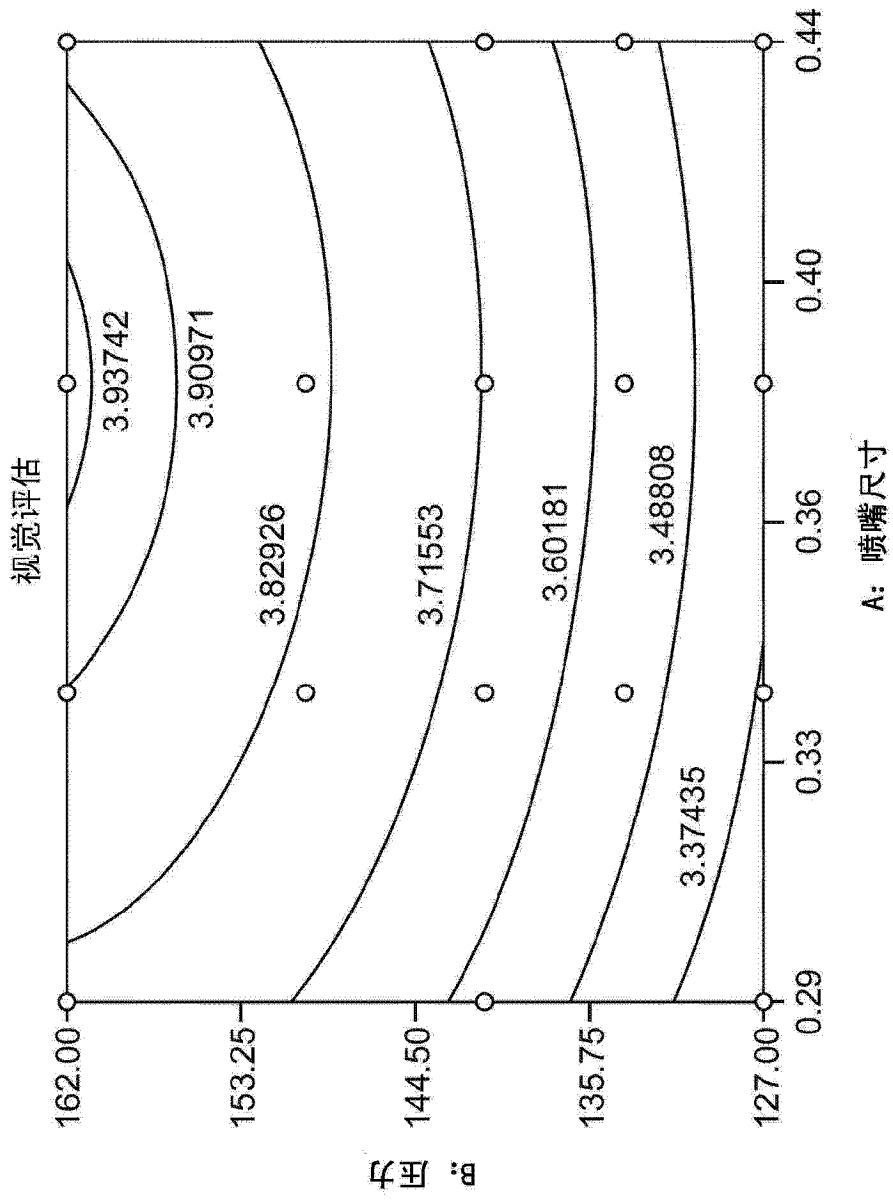


图 8

源	平方和	DF	均方	F数值	可能性 (Prob) > F
模型	0.73	4	0.18	46.69	<0.0001
喷嘴尺寸	0.018	1	0.018	4.59	0.0533
气体质量	0.67	1	0.67	172.63	<0.0001
喷嘴尺寸 ²	0.023	1	0.023	5.79	0.0332
气体质量 ²	0.029	1	0.029	7.53	0.0178
剩余	0.047	12	3.896E-003		
相关的总数 (Cor Total)	0.77	16			
标准偏差 (Std. Dev.)		0.062		R-平方	0.9396
平均		3.64		调节R-平方	0.9195
变差系数 (C. V.)		1.72		预测R-平方	0.8816
压力		0.092		合适的精确度	20.160

图 9

测试号	喷嘴 (mm)	气体质量 (mg)	实际 VAS	经预测的 VAS	95% 预测间隔		预测误差	
					较低 PI	较高 PI	最小	最大
12- 0077A	0.300	136	3.75	3.80	3.64	3.96	-2.4%	+3.2%
P095	0.435	150	3.42	3.47	3.31	3.63		

图 10