



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069740 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780024984.9

(22)申请日 2017.04.21

(30)优先权数据

62/326257 2016.04.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/028850 2017.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/184985 EN 2017.10.26

(71)申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 C.J.德马利亚 D.M.哈特曼

G.B.琼斯 C.科瓦尔基克

S.M.普森尼 R.瑟卡 M.R.斯温尼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 翟建伟 万雪松

(51)Int.Cl.

A61M 5/165(2006.01)

C07K 14/62(2006.01)

C07K 1/34(2006.01)

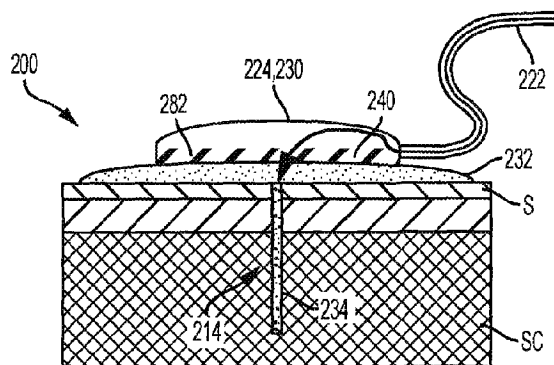
权利要求书2页 说明书9页 附图9页

(54)发明名称

用于减少胰岛素中的间甲酚浓度的具有包含聚合吸着剂的组件的输注组

(57)摘要

胰岛素输注组(IIS)装置,其具有一种或多种经设计以实现患者的连续皮下胰岛素输注(CSII)部位可用期的长久性的特征。一种示例性特征是吸附剂材料,其配置成从胰岛素制剂吸附酚类赋形剂(例如,间甲酚或其他防腐剂)。吸附剂材料可以沿着专门设计以增加和/或延长胰岛素制剂和吸附剂材料之间的暴露的流体通道进行定位。另一种示例性特征是药剂,其配置成减少患者的炎症或减缓患者的炎性反应的进展。又另一种示例性特征是扩散导管,其配置成以扩散方式递送胰岛素制剂。



1. 胰岛素输注组装置,其包括:
配置成接收含有至少一种酚类赋形剂的胰岛素制剂的柔性管道;
偶联至所述管道且配置成接收所述胰岛素制剂的基座;
偶联至所述基座且配置成将所述胰岛素制剂递送至患者的导管;和
与所述装置中的胰岛素制剂流体连通的至少一种聚合吸着剂材料,所述至少一种聚合吸着剂材料经配置成从所述胰岛素制剂收集所述至少一种酚类赋形剂。
2. 权利要求1的装置,其中所述至少一种酚类赋形剂是间甲酚,且所述至少一种聚合吸着剂材料能够收集10%或更多的间甲酚。
3. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料在所述聚合物的主链中具有至少一个苯基环。
4. 权利要求3的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料是基于芳族聚酯的热塑性聚氨酯(TPU)。
5. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料在所述聚合物的侧链中具有至少一个苯基环。
6. 权利要求5的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料是聚(苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯)(SEBS)共聚物。
7. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料位于所述装置的远端,使得在将所述胰岛素制剂递送至所述患者之前收集所述至少一种酚类赋形剂。
8. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料位于所述装置的弯曲流体通路中。
9. 权利要求8的装置,其中所述弯曲流体通路位于所述装置的管道中,所述管道由所述至少一种聚合吸着剂材料构成或用所述至少一种聚合吸着剂材料涂覆。
10. 权利要求8的装置,其中所述弯曲流体通路位于所述装置的基座中,所述基座由所述至少一种聚合吸着剂材料构成或用所述至少一种聚合吸着剂材料涂覆。
11. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料位于所述装置的具有非圆形横截面的流体通路中。
12. 权利要求1的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料位于以下的至少一种上:微珠床、多孔过滤膜和微纤维床。
13. 权利要求1的装置,其还包含与所述装置偶联的药剂,所述药剂包含至少一种抗炎剂,所述药剂与所述胰岛素制剂流体连通。
14. 权利要求1的装置,其中所述导管的外表面包括多个孔,所述多个孔配置成以扩散方式将所述胰岛素制剂递送至所述患者。
15. 胰岛素输注组装置,其包括:
柔性管道;
偶联至所述管道的基座;
偶联至所述基座的导管;
配置成通过所述装置输送含有至少一种酚类赋形剂的胰岛素制剂的弯曲流体通路;和
沿着所述弯曲流体通路定位的至少一种吸着剂材料,所述至少一种吸着剂材料经配置成从所述胰岛素制剂收集所述至少一种酚类赋形剂。

16. 权利要求15的装置,其中所述至少一种吸着剂材料是聚合物。

17. 权利要求16的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料是基于芳族聚酯的热塑性聚氨酯(TPU)或聚(苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯)(SEBS)共聚物。

18. 权利要求15的装置,其中所述弯曲流体通路位于所述管道中且由所述管道中的多个内部障碍物限定。

19. 权利要求15的装置,其中所述弯曲流体通路位于所述基座中且具有曲折的排列。

20. 胰岛素输注组装置,其包括:

柔性管道;

偶联至所述管道的基座;

偶联至所述基座的导管;

配置成通过所述装置输送含有间甲酚的胰岛素制剂的流体通路;和

沿着所述流体通路定位的至少一种聚合吸着剂材料,所述至少一种吸着剂材料能够收集10%或更多的间甲酚。

21. 权利要求20的装置,其中限定所述流体通路的表面由所述至少一种聚合吸着剂材料构成或用所述至少一种聚合吸着剂材料涂覆。

22. 权利要求20的装置,其中所述至少一种聚合吸着剂材料选自:基于芳族聚酯的热塑性聚氨酯、聚砜、聚(苯基甲基硅氧烷)、聚(二苯基硅氧烷)、聚苯乙烯、聚(苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯)、尼龙66、乙烯乙醇醇、聚氯三氟乙烯、聚(丙烯腈)、聚(偏二氯乙烯)、聚异戊二烯、丁基橡胶、氯丁基橡胶、聚丙烯(PP)和硅氧烷。

用于减少胰岛素中的间甲酚浓度的具有包含聚合吸着剂的组件的输注组

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2016年4月22日提交的美国临时专利申请系列号62/326,257的优先权,所述申请的公开内容在此明确地以其整体通过引用并入本文。

[0002] 公开领域

本公开涉及用于肠胃外药物递送的装置,更具体地用于连续皮下胰岛素输注(CSII)的装置。

[0003] 公开背景

可以使用胰岛素输注组(IIS)来进行CSII。IIS装置100的一个实例显示于图1中。说明性装置100包括第一近端112和第二远端114,所述第一近端112与泵的胰岛素储库(未显示)连通以接收胰岛素制剂,所述第二远端114与患者(未显示)连通以递送胰岛素制剂(即输注物)。在第一端112处,说明性装置100包括配置成与胰岛素储库偶联的储库连接器120、线组管道122和基座连接器124。在第二端114处,说明性装置100包括配置成接收基座连接器124的输注基座130、配置成将输注基座130粘合至患者的皮肤的粘合垫132和配置用于插入患者的皮肤的输注导管134。在使用中,胰岛素制剂从泵引导通过线组管道122、通过输注导管134且进入患者的皮下(SC)组织。

[0004] IIS装置的尺寸、形状、外观、材料和其他特征可以变化。在一个实例中,用于构建输注导管134的材料可以变化(例如,可得自Animas Corporation的Contact Detach™输注组使用钢输注导管,而可得自Medtronic的MiniMed® Quick-set®输注组使用塑料输液导管)。在另一个实例中,线组管道122的排列可以变化(例如,可得自Animas Corporation的Contact Detach™输注组使用两组经由中间应力减轻基座偶联在一起的线组管道,而可得自Medtronic的MiniMed® Quick-set®输注组使用单线组管道)。

[0005] 患者的身体可以在输注导管134的部位处表现出炎性和/或异物反应。输注部位处的这种反应可以因患者而不同,这取决于各种因素,包括患者对伤口形成的易感性、患者的相关组织重塑以及患者对特定胰岛素制剂的敏感性,所述特定胰岛素制剂例如在胰岛素制剂中包括酚类赋形剂(例如,间甲酚、苯酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯(butylbaraben)、其他防腐剂及其组合)。具体而言,已经显示间甲酚诱导炎性通路[Weber,2015],在体外负面影响人免疫细胞类型[Woodley,2016],降解脂质双层和神经元细胞膜[Paiva,2013],和诱导蛋白聚集和起始蛋白解折叠(其可能导致输液部位事件)[Bis,2015;Singh,2011;Hutchings,2013]。

[0006] 由于输注部位处的这些炎性和/或异物反应,用于CSII的已知IIS装置现在标识用于2至3天(2-3d)使用。甚至短佩戴时间之后,炎性和/或异物反应可能损害患者的输注部位的效力,由此限制胰岛素摄取,增加高血糖症的风险,和限制可行的输注部位长久性(longevity)。与连续葡萄糖监测仪(CGM)的穿戴时间相比,IIS装置的有限穿戴时间表现出两至七倍的差异,因此为实现方便、完全整合的CSII/CGM人工胰腺系统带来障碍。

[0007] 概述

本公开提供了IIS装置,其具有一种或多种经设计以实现患者的CSII输注部位可用期(viability)的长久性的特征。一种示例性特征是吸着剂材料,其配置成通过吸着作用(诸如吸附和/或吸收)从胰岛素制剂收集酚类赋形剂(例如,间甲酚、苯酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、其他防腐剂及其组合)。吸着剂材料可以沿着专门设计以增加和/或延长胰岛素制剂和吸着剂材料之间的暴露的流体通路进行定位。另一种示例性特征是药剂,其配置成减少患者的炎症或减缓患者的炎症反应的进展。又另一种示例性特征是扩散导管,其配置成以扩散方式将胰岛素制剂递送至患者。

[0008] 根据本公开的一个实施方案,公开了胰岛素输注组装置,其包括配置成接收含有至少一种酚类赋形剂的胰岛素制剂的柔性管道,偶联至所述管道且配置成接收胰岛素制剂的基座,偶联至所述基座且配置成将胰岛素制剂递送至患者的导管,和与所述装置中的胰岛素制剂流体连通的至少一种聚合吸着剂材料,所述至少一种聚合吸着剂材料经配置成从胰岛素制剂收集所述至少一种酚类赋形剂。

[0009] 根据本公开的另一个实施方案,公开了胰岛素输注组装置,其包括柔性管道,偶联至所述管道的基座,偶联至所述基座的导管,配置成通过所述装置输送含有至少一种酚类赋形剂的胰岛素制剂的弯曲流体通路,和沿着所述弯曲流体通路定位的至少一种吸着剂材料,所述至少一种吸着剂材料经配置成从胰岛素制剂收集所述至少一种酚类赋形剂。

[0010] 根据本公开的又一个实施方案,公开了胰岛素输注组装置,其包括柔性管道,偶联至所述管道的基座,偶联至所述基座的导管,配置成通过所述装置输送含有间甲酚的胰岛素制剂的流体通路,和沿着所述流体通路定位的至少一种聚合吸着剂材料,所述至少一种吸着剂材料能够收集10%或更多的间甲酚。

[0011] 附图简述

通过参考结合附图的以下本发明的实施方案的描述,本公开的上述和其他特征和优点以及实现它们的方式将变得更加显而易见并且将更好地理解,其中:

图1是已知胰岛素输注组(IIS)装置的俯视图;

图2是本公开的示例性IIS装置的透视图,所述装置包括储库连接器、线组管道、基座连接器和具有弯曲流体通路的输注基座;

图3是图2的线组管道和基座连接器的俯视图;

图4是沿着图3的线4-4截取的图3的线组管道的横截面图;

图5是第二线组管道与图2的基座连接器的俯视图;

图6是沿着图5的线6-6截取的图5的第二线组管道的横截面图;

图7是第三线组管道与图2的基座连接器的俯视图;

图8是第四线组管道与图2的基座连接器的俯视图;

图9是第五线组管道与图2的基座连接器的俯视图;

图10是沿着图9的线10-10截取的图9的第五线组管道的横截面图;

图11是应用于患者的皮肤的图2的装置的示意性横截面图,所述装置还包括粘合垫和输注导管,其中所述装置含有微珠床;

图12是类似于图11的另一个示意性横截面图,其中所述装置含有多孔过滤膜;

图13是类似于图11的另一个示意性横截面图,其中所述装置含有微纤维床;

图14是应用于患者的皮肤的图2的装置的另一个示意性横截面图,其中所述装置包括

在输注导管上的药剂；

图15是类似于图14的另一个示意性横截面图，其中所述药剂被释放至患者中；

图16是应用于患者的皮肤的图2的装置的另一个示意性横截面图，其中输注导管包括单个递送孔；

图17是类似于图16的另一个示意性横截面图，其中输注导管包括多个递送孔；

图18是显示当胰岛素制剂暴露于第一吸着剂材料时，间甲酚随时间吸着的图表；

图19是显示当胰岛素制剂暴露于第二吸着剂材料时，间甲酚随时间吸着的图表。

[0012] 在几个视图中，相应的附图字符表明相应的部分。本文给出的例举说明本发明的示例性实施方案，并且此类例举不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0013] 详述

本公开的示例性IIS装置200显示于图2中。装置200类似于图1的装置100，其中同样的参考编号表示同样的部件，除了如下所述之外。在其第一近端212处，装置200包括配置成与胰岛素储库（未显示）偶联的储库连接器220、柔性线组管道222和呈阳扣环部分的形状的基座连接器224。在其第二远端214处，装置200包括配置为接收基座连接器224的呈阴扣环部分的形状的输注基座230、配置成将输注基座230粘合至患者的皮肤S（图11）的粘合垫232（图11）和配置成用于插入患者的皮肤S中的输注导管234（图11）。在使用中，胰岛素制剂从泵引导通过线组管道222、通过输注导管234（图11）且进入患者的皮下（SC）组织（图11）。

[0014] 装置200可以包括经设计用于实现CSII输注部位可用期的长久性的各种特征。作为结果，输注部位可以持续长于3天、5天、7天或更长时间，诸如约7至14天，其可以减少胰岛素浪费，减少瘢痕形成，且对于完全集成的人工胰腺系统能够实现每周一次或每两周一次的转换时间框。这些特征在下面单独描述，但应理解，这些特征可以单独使用或组合使用。

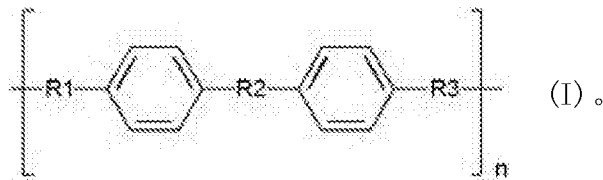
[0015] 尽管以下公开内容集中于IIS平台，但本文描述的原理在多肽递送（更通常是肠胃外药物递送）的领域中具有广泛的适用性。

[0016] 1. 吸着剂材料

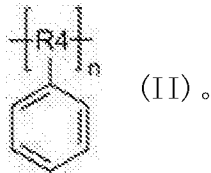
装置200的第一示例性特征包括一种或多种吸着剂材料240，如图2中所示。吸着剂材料240被配置成当胰岛素制剂行进通过装置200时接触胰岛素制剂，且在递送至SC组织前通过吸着作用（诸如吸附和/或吸收）从胰岛素制剂收集酚类赋形剂（例如，间甲酚、苯酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、其他防腐剂及其组合）（图11）。

[0017] 吸着剂材料240可以具有高有机亲和力，以通过吸着作用（诸如吸附和/或吸收）吸引和收集有机酚类赋形剂、特别是间甲酚。一些吸着作用可以在接触后的大约几秒或几分钟内发生。吸着作用可以随时间而增加。例如，在1小时暴露时间之后，吸着剂材料240能够收集最初存在于胰岛素制剂中的间甲酚的超过5%、10%、15%、20%、25%或30%。在某些实施方案中，吸着剂材料240能够在1小时暴露时间之后收集超过60%、65%、70%、75%或80%的间甲酚。随着吸着剂材料240的表面积和/或体积增加，吸着作用也可以增加。具体实例在下面第4节（实施例1和2）中提供。

[0018] 示例性吸着剂材料240包括在聚合物结构的主链中具有至少一个苯基环的聚合物。在一个具体实施方案中，吸着剂材料240在聚合物结构的主链中包括两个或更多个苯基环，如下式（I）中所示。基于式（I）的此类聚合物结构的实例包括芳族聚氨酯（PU）（例如，Texin[®] 285，其为可得自Covestro AG的基于芳族聚酯的热塑性聚氨酯（TPU））和聚砜。



[0019] 其他示例性吸着剂材料240包括在聚合物结构的侧链中具有至少一个苯基环的聚合物,如下式(II)中所示。基于式(II)的此类聚合物结构的实例包括聚(苯基甲基硅氧烷)、聚(二苯基硅氧烷)和聚苯乙烯。



[0020] 可以共聚上述聚合物以形成嵌段或无规共聚物。例如,上述聚苯乙烯可以共聚以形成聚(苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯)(SEBS)共聚物(例如,可得自HEXPOL TPE的Mediprene[®] 500450M),或聚苯乙烯:SEBS嵌段共聚物。

[0021] 其他示例性吸着剂材料240可以包括尼龙66(例如,可得自Solvay Engineering Plastics的Technyl[®] A 205F)、乙烯乙烯醇(EVOH)(例如,可得自Kuraray Co., Ltd.的EVAL[™] F171)、聚氯三氟乙烯(PCTFE)、聚(丙烯腈)(PAN)、聚(偏二氯乙烯)(PVDC)、聚异戊二烯、丁基橡胶、氯丁基橡胶和聚丙烯(PP)(例如,可得自Formosa Plastics的Formolene[®] 3435E)。

[0022] 还有其他示例性吸着剂材料240可以包括硅氧烷,诸如聚(二甲基硅氧烷)(PDMS)(例如,可得自Dow Corning Corporation的SYLGARD[®] 184,可得自NuSil Technology的MED-6755,可得自Dow Corning Corporation的XIAMETER[®] RSN树脂)。

[0023] 吸着剂材料240至装置200的应用可以变化。在某些实施方案中,装置200可以部分或全部由吸着剂材料240构成。例如,装置200可以部分或全部由TPU构成。在其他实施方案中,可以将吸着剂材料240应用(例如,涂覆、内衬、包覆模制)至装置200的下垫表面(underlying surface)上。例如,可以将包含苯乙烯和一种或多种聚烯烃(例如,SEBS)的嵌段共聚物应用至装置200的下垫表面上。在其他实施方案中,吸着剂材料240可以应用至装载到装置200中的过滤机构上。下面例举吸着剂材料240的各种应用。

[0024] 装置200上的吸着剂材料240的位置也可以变化。在某些实施方案中,且如图2中所示,吸着剂材料240位于装置200的远端214,更具体地,位于通过输注基座230输送胰岛素制剂的流体通路250中,使得胰岛素制剂在临递送至患者之前或在递送至患者之前不久接触吸着剂材料240。这种排列可以保持胰岛素制剂的完整性和稳定性,并使胰岛素沉淀和流体路径阻塞的风险最小化。另外或可替代地,吸着剂材料240可以位于装置200的远端214处,诸如在装置200的线组管道222和/或基座连接器224上。在一个实例中,装置200的近端212(例如,线组管道222)可以包括对酚类赋形剂具有相对低亲和力的第一吸着剂材料240,且装置200的远端214(例如,输注基座230)可以包括对酚类赋形剂具有相对高亲和力的第二吸着剂材料240,因此产生跨越装置200的扩散梯度,其从胰岛素制剂吸引酚类赋形剂。还可以通过将装置200的元件(例如,线组管道222)与两种不同的吸着剂材料240共挤出来产生扩散梯度,所述两种不同的吸着剂材料240对酚类赋形剂具有渐增的亲和力。下面例举吸着

剂材料240的各种位置。

[0025] 根据本公开的一个示例性实施方案,装置200可以包括一个或多个修改的流体通路,其通过装置200输送胰岛素制剂且被设计成增加胰岛素制剂和吸着剂材料240之间的表面积接触、体积接触和/或暴露时间。例如,相对于标准流体通路,可以使包含吸着剂材料240的表面积增加(例如,延长)和/或可以使含有吸着剂材料240的体积增加(例如,增厚),例如约5倍、10倍、15倍、20倍或更多倍。胰岛素制剂和吸着剂材料240之间的暴露时间可以具有相应的增加。取决于将胰岛素制剂递送至患者的速率,装置200可设计成具有低至几秒且高至几小时的总停留时间。对于接受基础剂量(例如,0.75单位/小时)的患者,装置200可以被设计成具有例如约23分钟至约10小时或更长的总停留时间。对于接受推注剂量(例如,2单位/小时)的患者,装置200可以被设计成具有例如约8秒至约4分钟或更长的总停留时间。在其他实施方案中,流体通路可以保持未改变,同时仍实现与吸着剂材料240的充分接触。

[0026] 在图2的所示实施方案中,输注基座230的流体通路250由具有大表面积以容纳吸着剂材料240的内表面251限定。在图2中,通过以多个弯曲或转弯252通过输注基座230形成长的、间接和弯曲的流体通路250来实现该大表面积(图11)。例如,通过在表面251上放置多个内部障碍物(例如,指状物)(未显示)来实现该大表面积也在本公开的范围内。取决于输注基座230的尺寸和形状,流体通路250中的弯曲252的数量可以变化,诸如约5个弯曲、10个弯曲、15个弯曲、20个弯曲或更多个弯曲。每个弯曲252的位置也可以变化。在图2中,流体通路250具有曲折的排列,其中弯曲252位于输注基座230的相对的左侧和右侧,但例如弯曲252位于输注基座230的相对的前端和后端和/或输注基座230的相对的顶部和底部表面也在本公开的范围内。限定弯曲流体通路250的表面251可以具有比限定直接(例如,线性)通路的标准表面更大(诸如约为其5倍、10倍、15倍、20倍或更多倍)的表面积。在该实施方案中,限定图2的说明性流体通路250的表面251可以具有约150 mm²至约750 mm²的总表面积。而且,胰岛素制剂行进通过弯曲流体通路250所需的时间可以长于行进通过直接(例如,线性)通路所需的时间,诸如约为其5倍、10倍、15倍、20倍或更多倍。通过在表面251上包括吸着剂材料240,行进通过输注基座230的流体通路250的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0027] 在图3和4的所示实施方案中,线组管道222的流体通路260由具有大表面积以容纳吸着剂材料240的内表面261限定。在图3和4中,通过在表面261上放置多个内部障碍物、特别是左侧指状物264L和右侧指状物264R来实现该大表面积。在该实施方案中,限定图3和4的说明性流体通路260的表面261(包括指状物264L、264R)可以具有约0.6英寸²至约2英寸²的总表面积。相对的指状物对264L、264R可以彼此纵向偏移,如基座连接器224附近所示,其可以产生具有弯曲或转弯262的弯曲流体通路260。另外或可替代地,相对的指状物对264L、264R可以彼此纵向对齐,如图4中所示,其可以产生流体通路260中的窄横截面的非圆形区域(例如,在具有指状物264L、264R的区域中)和流体通路260中的宽横截面的区域(例如,在没有任何指状物264L、264R的区域中)。通过在指状物264L、264R和/或表面261的剩余部分上包括吸着剂材料240,行进通过线组管道222的流体通路260的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0028] 在图5和6的所示实施方案中,线组管道222'的流体通路260'由具有大表面积以容

纳吸着剂材料240的内表面261'限定。在图6中,通过在表面261'周围放置多个内部延伸物、特别是三角形指状物266'以形成非圆形的星形流体通路260'来实现这种大表面积。在该实施方案中,限定图5和6的说明性流体通路260'的表面261'(包括指状物266')可以具有约7英寸²至约15英寸²的总表面积。每个指状物266'可以延伸线组管道222'的整个长度,或者离散的指状物266'可以沿着线组管道222'的长度定位。每个指状物266'遵循穿过线组管道222'的螺旋通路、使得通路260'也遵循螺旋通路也在本公开的范围之内。通过在指状物266'和/或表面261'的剩余部分上包括吸着剂材料240,行进通过线组管道222'的流体通路260'的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0029] 在图7和8的所示实施方案中,线组管道222''的流体通路260''由具有大表面积以容纳吸着剂材料240的内表面261''限定。在图7中,通过在流体通路260''中放置多个内部障碍物、特别是具有孔269''的圆形盘268''来实现该大表面积。在该实施方案中,限定图7的说明性流体通路260''的表面261''(包括盘268'')可以具有约0.6英寸²至约2英寸²的总表面积。相邻盘268''的孔269''可以彼此不对齐定位,以增强流体通路260''的弯曲性质。在图8中,通过在流体通路260''中放置多个内部星形桨叶270''来实现该大表面积。在该实施方案中,限定图8的说明性流体通路260''的表面261''(包括桨叶270'')可以具有约0.6英寸²至约2英寸²的总表面积。相邻桨叶270''可以彼此不对齐定位,以增强流体通路260''的弯曲性质。通过在盘268''、桨叶270''和/或每个表面261''的剩余部分上包括吸着剂材料240,行进通过线组管道222''的流体通路260''的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0030] 在图9和10的所示实施方案中,线组管道222'''的流体通路260'''由具有大表面积以容纳吸着剂材料240的内表面261'''限定。在图10中,通过在线组管道222'''中放置多个内壁、特别是圆形壁272'''以将流体通路260'''分成多个单独的流体通路260A'''、260B'''等来实现该大表面积。在该实施方案中,限定图9和10的说明性流体通路260'''的表面261'''(包括壁272'')可以具有约1.3英寸²至约4.6英寸²的总表面积。在一个实施方案中,所述胰岛素制剂可以紧邻周围的圆形壁272'''行进通过单个流体通路(例如,流体通路260A'')。在另一个实施方案中,所述流体通路可以在线组管道222'''的末端互连,使得胰岛素制剂来回地行进通过曲折排列的多个互连的流体通路(例如,流体通路260A'')、260B'''等)。通过在内壁272'''和/或表面261'''的剩余部分上包括吸着剂材料240,行进通过线组管道222'''的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0031] 在另一个实施方案中,装置200可以包括扩大的流体孔(未显示),其配置成将胰岛素制剂保持延长的一段时间。例如,所述孔可以沿着装置200的线组管道222、基座连接器224和/或输注基座230的流体通路进行定位。限定孔的表面可以包括吸着剂材料240,如上所讨论。

[0032] 根据本公开的另一个示例性实施方案,装置200可以包括一个或多个吸着剂材料240的过滤机构,其配置成增加胰岛素制剂和吸着剂材料240之间的表面积接触、体积接触和/或暴露时间。例如,所述过滤机构可以沿着装置200的线组管道222、基座连接器224和/或输注基座230的流体通路进行定位。在其他实施方案中,装置200可以缺乏过滤机构,同时

仍实现与吸着剂材料240的充分接触。

[0033] 在图11的所示实施方案中,基座连接器224和/或输注基座230包括微珠床280。通过在微珠280本身和/或装置200的内壁上包括吸着剂材料240,行进通过微珠280的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0034] 在图12的所示实施方案中,基座连接器224和/或输注基座230包括多孔过滤膜282。膜282本质上可以是纤维性的,并且可以是编织的或非编织的。通过在膜282本身和/或装置200的内壁上包括吸着剂材料240,行进通过膜282的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0035] 在图13的所示实施方案中,装置200的基座连接器224和/或输注基座230包括微纤维床284。通过在微纤维284本身和/或装置200的内壁上包括吸着剂材料240,行进通过微纤维284的胰岛素制剂可以经历对吸着剂材料240的增加和/或延长的暴露,以增强酚类赋形剂从胰岛素制剂的吸着和去除。

[0036] 2. 药剂

装置200的第二示例性特征包括药剂290,如图14中所示,其配置为减少炎症或减缓炎症性反应的进展。药剂290可以沿着装置200的流体通路定位并且被配置用于释放和溶解入胰岛素制剂,其行进通过装置200用于递送给患者。

[0037] 药剂290可以包括一种或多种抗炎剂。示例性抗炎剂包括例如布洛芬、萘普生、阿司匹林、白花丹素、鸡蛋花素(plumericin)、塞来昔布、双氯芬酸、依托度酸(etodolac)、吡罗昔康、托美汀、雷帕霉素、地塞米松、倍他米松、肝素、西罗莫司和紫杉醇。

[0038] 药剂290还可以包括单独或与抗炎剂组合的其他治疗剂。示例性治疗剂包括例如酪氨酸激酶的抑制剂(例如,马替尼),基质细胞蛋白血小板反应蛋白2(TSP2)的抑制剂,纤维化刺激细胞因子(包括结缔组织生长因子(CTGF))的抑制剂,整联蛋白受体家族成员的抑制剂,血管内皮生长因子(VEGF),抗微生物剂(例如,银)和扩散增强剂(例如,透明质酸酶)。在一个具体实例中,药剂290包括治疗剂VEGF与抗炎剂地塞米松的组合,但也涵盖其他组合。

[0039] 药剂290可以与一种或多种聚合物组合以形成共混物或基质,其可以改善膜或涂层特性,改善溶解性或洗脱特性,和/或为药剂290至患者的SC组织中的洗脱赋予时间释放效果。示例性聚合物包括例如聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)、聚(甲基丙烯酸)(PMAA)、藻酸盐(酯)(alginate)、(聚)磷酰氯和(聚)酯酰胺。

[0040] 药剂290至装置200的应用可以变化。在某些实施方案中,药剂290可以直接并入(例如,嵌入)装置200中。在其他实施方案中,可以将药剂290应用(例如,涂覆)至装置200的下垫表面上。在其他实施方案中,药剂290可以应用至装载到装置200中的过滤机构上。

[0041] 装置200上的药剂290的位置也可以变化。如上所示,药剂290可以沿着装置200的流体通路定位。更具体地,药剂290可以位于装置200的线组管道222内部、基座连接器224内部、输注基座230内部、输注导管234内部和/或输注导管234外部。在图14的所示实施方案中,例如,药剂290被涂覆至输注导管234的外表面235上,以基本上覆盖外表面235。在图15

中,药剂290连同行进通过装置200的胰岛素制剂分散至患者的SC组织中,其可以降低患者的炎性反应的幅度或速度。

[0042] 3. 分散导管

装置200的第三示例性特征包括分散输注导管234',如图17中所示。分散输注导管234'可以被设计成经更大体积以更扩散的方式递送胰岛素制剂(和溶解于其中的任何酚类赋形剂和/或药剂290),由此将SC组织损伤分布在更大的体积上并且使局部化影响最小化。例如,不是在单个位置(例如,在最远端尖端214处)离开输注导管234(如图16中所示),胰岛素制剂可以通过分布在外表面235'上的多个孔236'离开分散输注导管234',如图17中所示。图17的分散输注导管234'可以具有海绵样构造,其具有多个不同的或互连的内部通路(未显示),产生多个孔236'。

[0043] 4. 实施例

实施例1:用SEBS吸着间甲酚

制备多种样品,每种样品包括浸入胰岛素制剂中的吸着剂材料。每种吸着剂材料是模塑的Mediprene[®] 500450M SEBS结构,其具有450 mm²的表面积和375 mm³的体积,导致表面积与体积比为1.2mm⁻¹。每种胰岛素制剂是1 mL Humalog[®] U-100赖脯胰岛素制剂,其可得自Eli Lilly and Company。在2分钟、4分钟、15分钟、25分钟、60分钟、90分钟、180分钟、6小时、9小时、12小时、24小时、2天、4天、6天、8天或10天(240小时)的预定浸泡时间之后,从其胰岛素制剂中去除SEBS吸着剂材料。然后,使用反相高效液相色谱(HPLC)测量每种胰岛素制剂的间甲酚浓度。

[0044] 结果呈现于图18中,其显示与对照样品相比,当暴露于SEBS吸着剂材料时,胰岛素制剂中的间甲酚浓度随时间降低。1小时之后,间甲酚浓度已经从约3.4 mg/mL降低至约0.9 mg/mL,其代表74%降低。240小时之后,间甲酚浓度已经降低至约0.3 mg/mL,其代表91%总体降低。

[0045] 制备SEBS吸着剂材料的额外样品并以类似方式测试。吸着结果受到SEBS吸着剂材料的表面积和体积的影响,其表明可以通过表面吸附和本体吸收来收集间甲酚。例如,额外样品中的两种具有比上述样品更小的表面积,特别是82 mm²和165 mm²。1小时之后,这些较小样品已经收集比上述较大样品更少的间甲酚,特别是对于82 mm²尺寸的样品吸着19%,且对于165 mm²样品吸着34%。

实施例2:用TPU吸着间甲酚

重复实施例1,但用Texin[®] 285 TPU作为吸着剂材料。结果呈现于图19中,其显示与对照样品相比,当暴露于TPU吸着剂材料时,胰岛素制剂中的间甲酚浓度随时间降低。1小时之后,间甲酚浓度已经从约3.3 mg/mL降低至约0.9 mg/mL,其代表73%降低。240小时之后,间甲酚浓度已经降低至约0.1 mg/mL,其代表97%降低。

[0047] 制备TPU吸着剂材料的额外样品并以类似方式测试。吸着结果受到SEBS吸着剂材料的表面积和体积的影响,其表明可以通过表面吸附和本体吸收来收集间甲酚。例如,额外样品中的一种具有比上述样品更小的表面积,特别是150 mm²。1小时之后,该较小样品已收集比上述较大样品更少的间甲酚,特别是吸着29%。

[0048] 尽管本发明已经描述为具有示例性设计,但本发明可以在本公开的精神和范围内进一步修改。因此,本申请意在覆盖本发明使用其一般原则的任何变化、使用或修改。此外,

本申请意在覆盖落入本公开涉及且落入所附权利要求的范围内的领域内的已知或习惯做法内的此类与本公开的偏离。

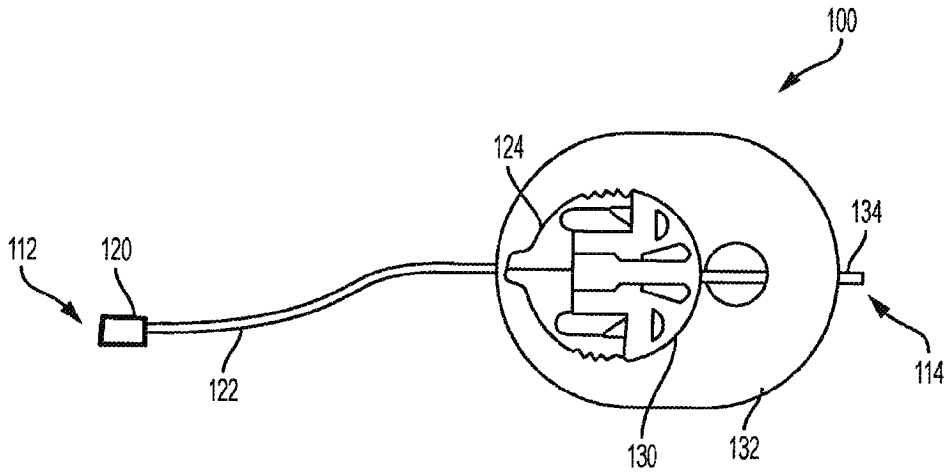


图 1

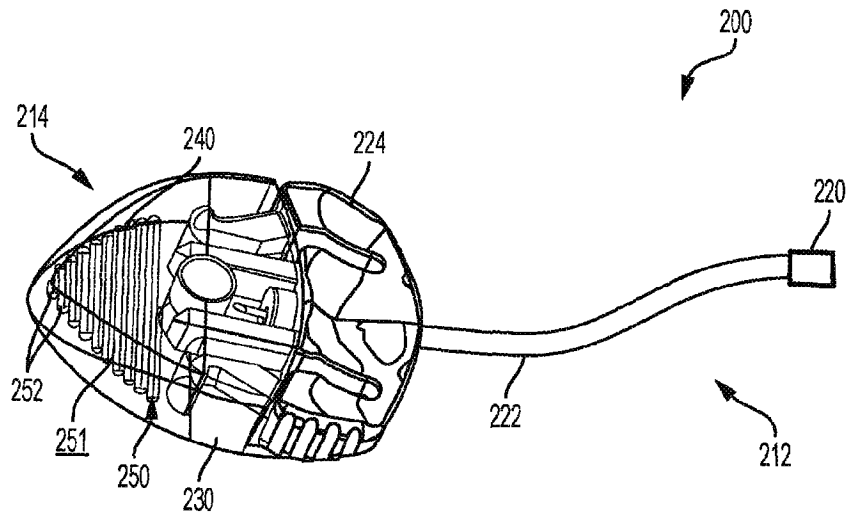


图 2

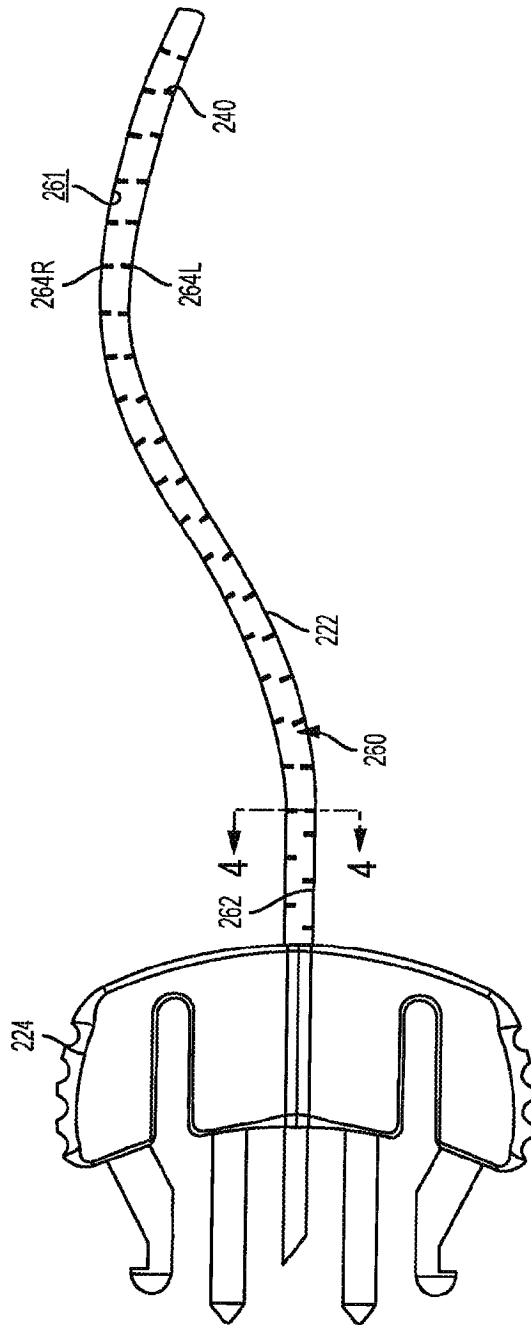


图 3

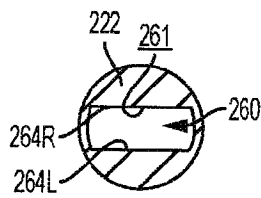


图 4

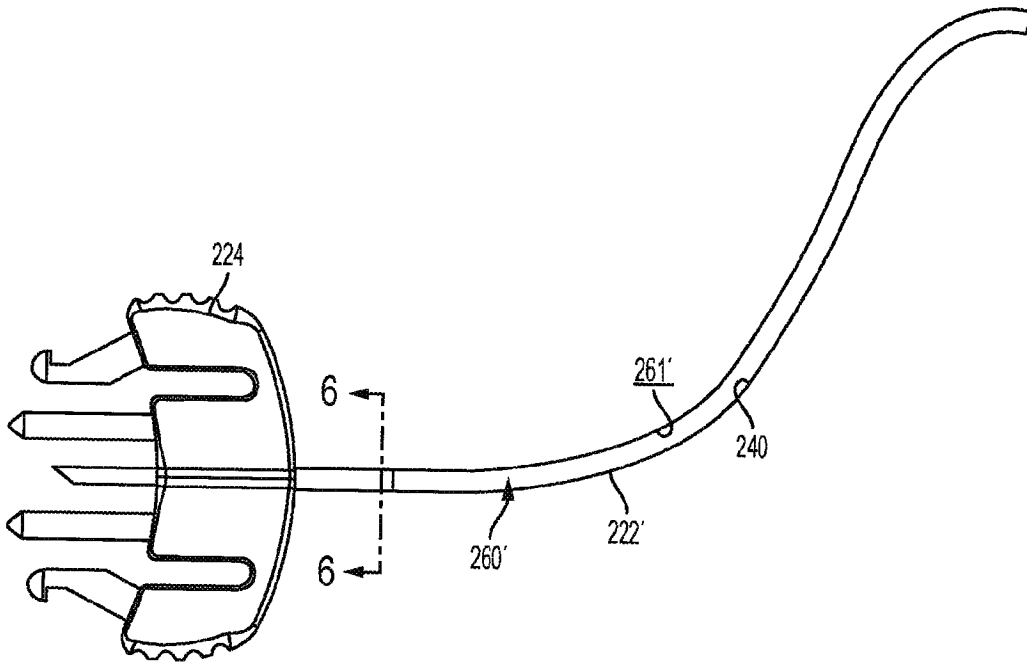


图 5

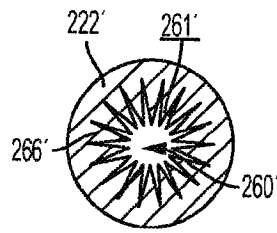


图 6

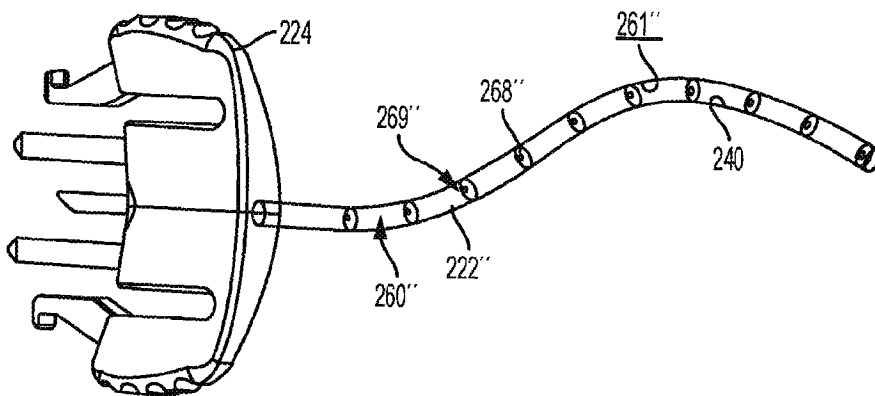


图 7

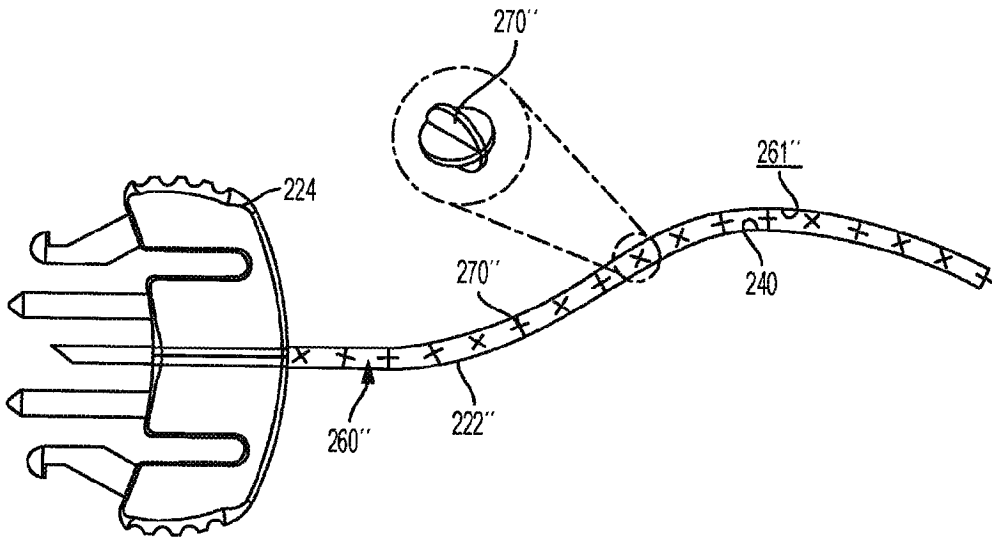


图 8

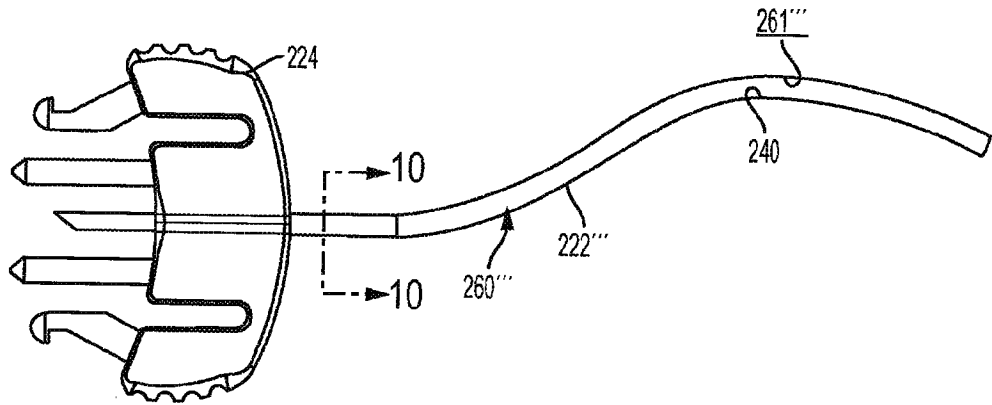


图 9

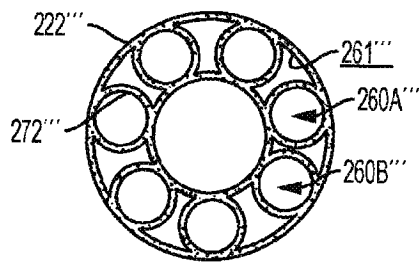


图 10

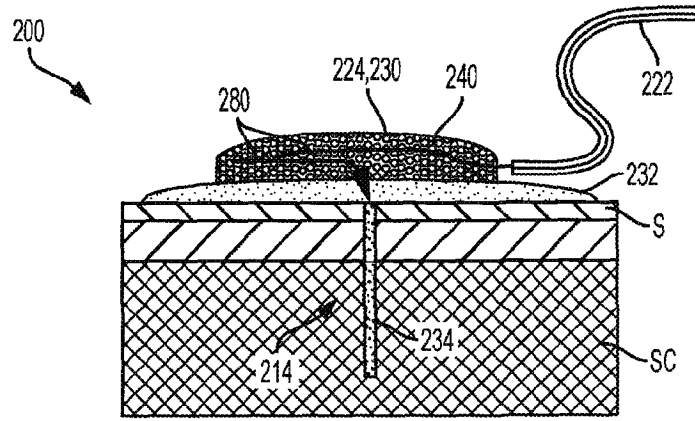


图 11

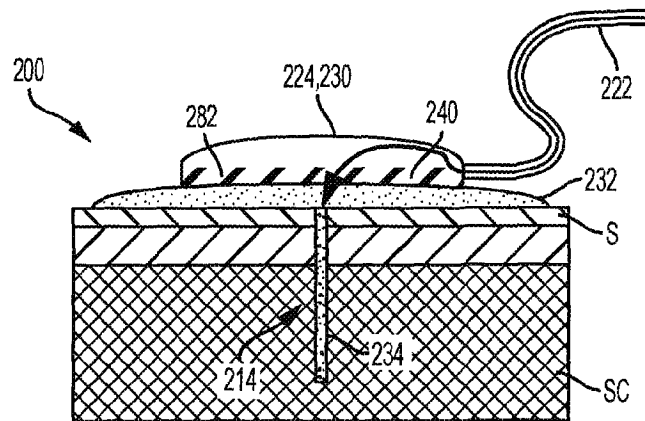


图 12

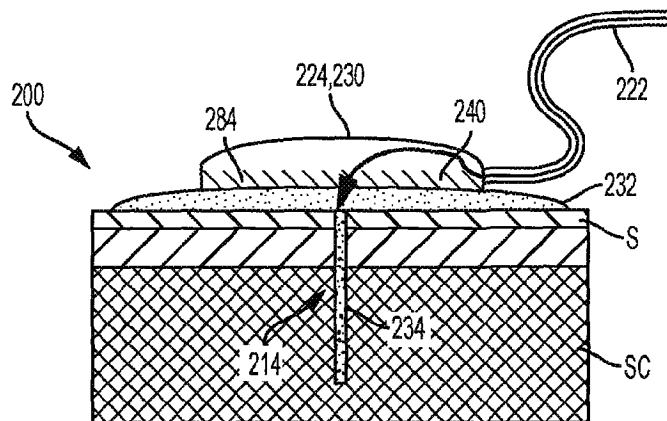


图 13

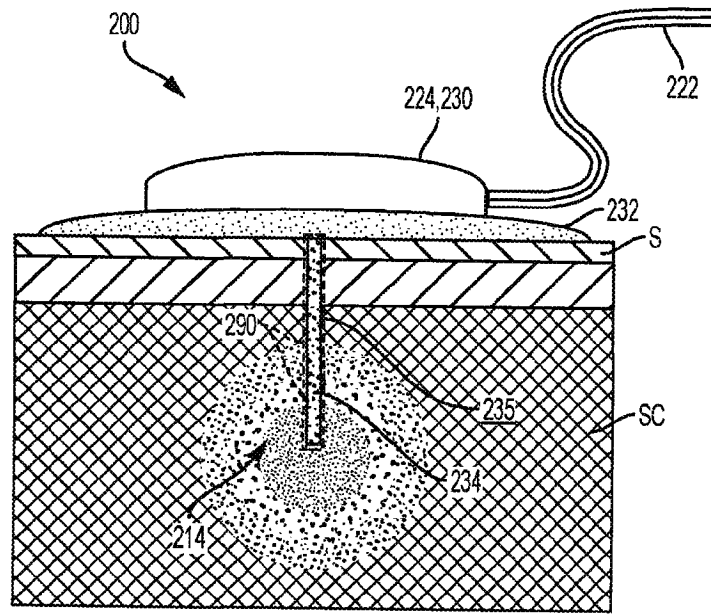


图 14

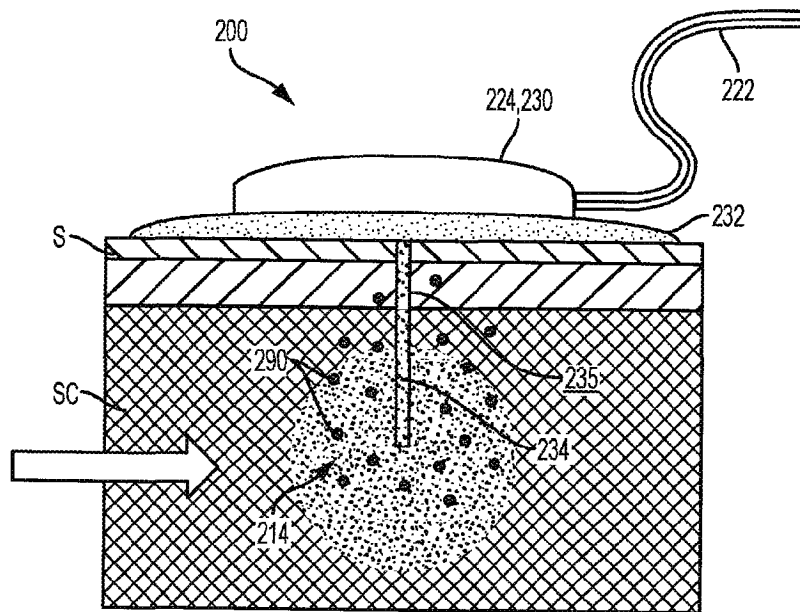


图 15

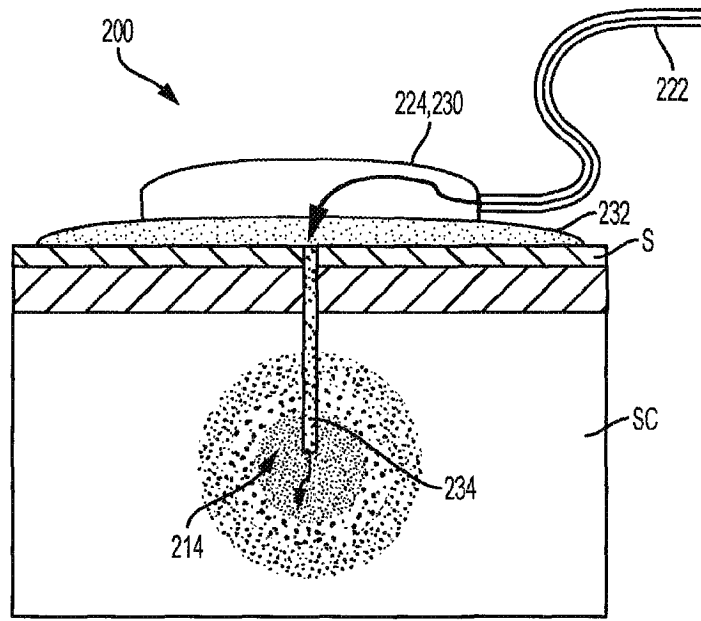


图 16

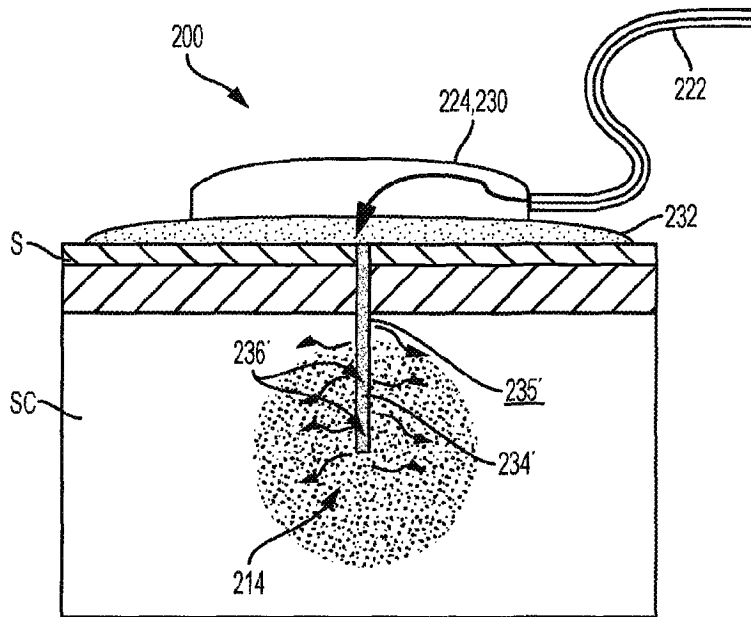


图 17

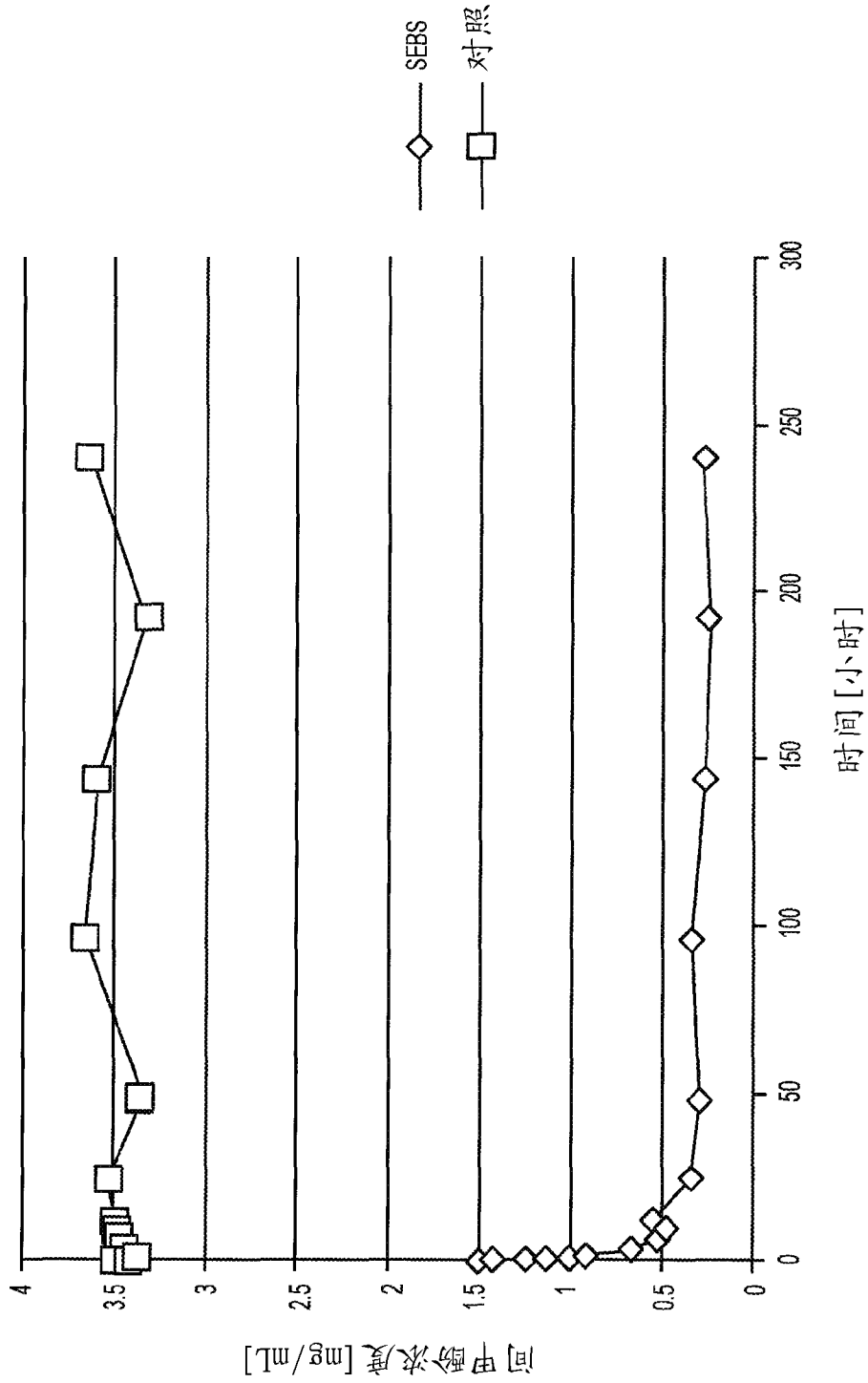


图 18

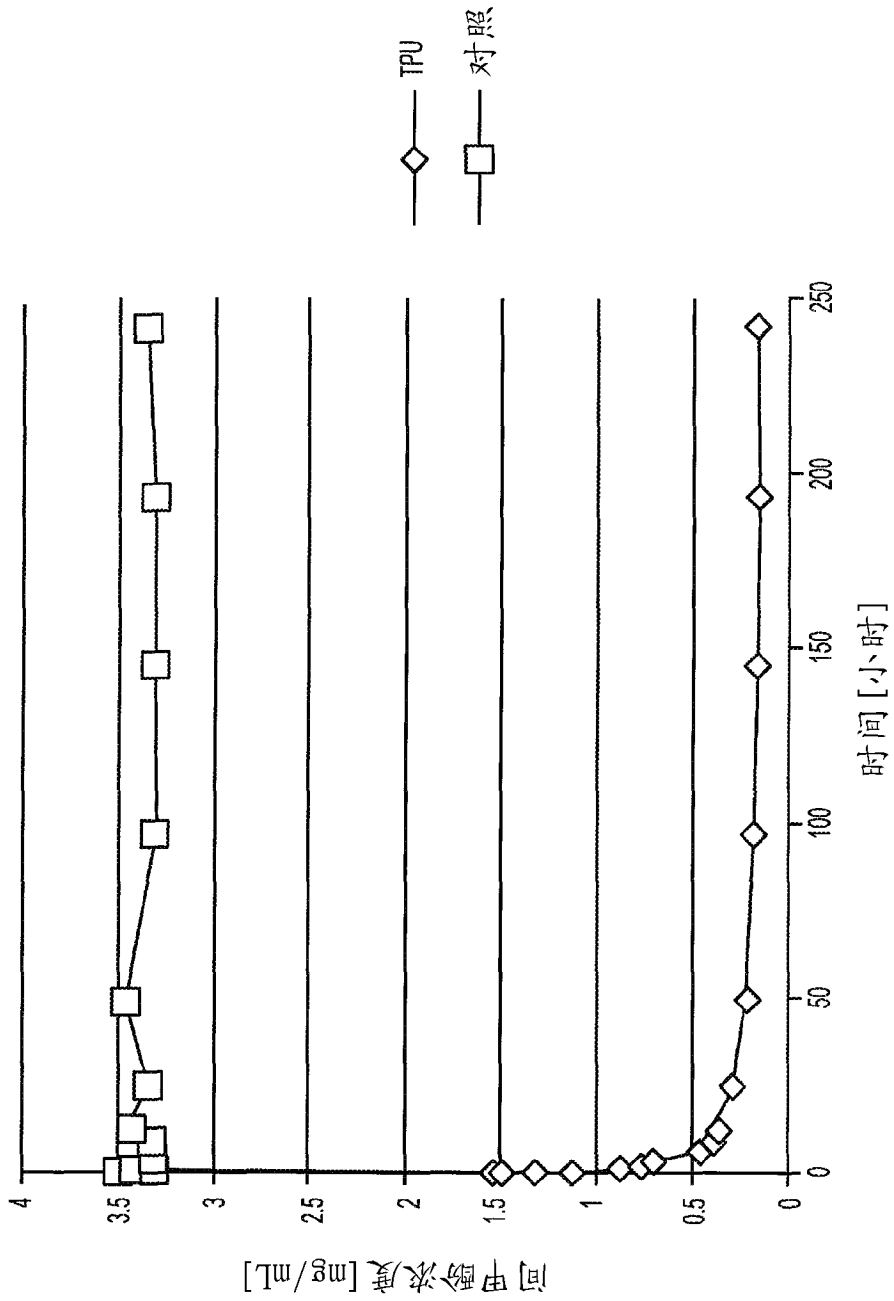


图 19