

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61N 1/30 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780020245.9

[43] 公开日 2009年6月17日

[11] 公开号 CN 101460216A

[22] 申请日 2007.3.28

[21] 申请号 200780020245.9

[30] 优先权

[32] 2006.3.30 [33] US [31] 60/787,616

[86] 国际申请 PCT/US2007/065363 2007.3.28

[87] 国际公布 WO2007/115039 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.1

[71] 申请人 瓦莱里塔斯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·冈内利 S·F·莱韦斯克

R·V·纳迪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 段晓玲 付磊

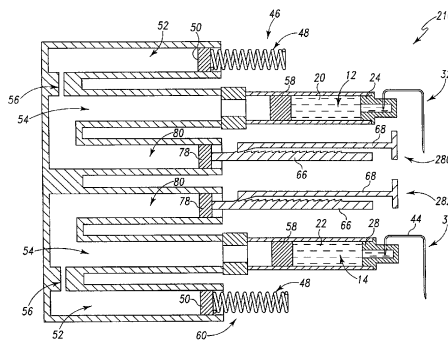
权利要求书4页 说明书30页 附图20页

[54] 发明名称

多筒式流体递送器械

[57] 摘要

用于递送第一药剂和第二药剂的流体递送器械，包括经构造以容纳所述第一药剂的第一流体储器和经构造以容纳所述第二药剂的第二流体储器。所述流体递送器械可以包括一个或多个基础驱动机构以提供第一和第二药剂的一个或多个的基础递送。所述流体递送器械可以进一步包括一个或多个快速浓送驱动机构以提供第一和第二药剂的一个或多个的快速浓送。



- 1、用于给药第一药剂和第二药剂的流体递送器械，包括：  
外壳；  
位于所述外壳内并且经构造以容纳所述第一药剂的第一储器，  
位于所述外壳内并且经构造以容纳所述第二药剂的第二储器，和  
具有经构造以和所述第一储器流体连通的第一端部和经构造以从所述外壳延伸在外的第二端部的针。
- 2、权利要求 1 的流体递送器械，进一步包括用于提供第一药剂的基础递送的基础驱动机构。
- 3、权利要求 2 的流体递送器械，其中所述基础驱动机构提供第二药剂的基础递送。
- 4、权利要求 2 的流体递送器械，其中所述基础驱动机构是第一基础驱动机构，并且进一步包括用于提供第二药剂的基础递送的第二基础驱动机构。
- 5、权利要求 4 的流体递送器械，其中所述第一和第二基础驱动机构每一个包括螺旋弹簧、基础驱动活塞和液压流体储器。
- 6、权利要求 5 的流体递送器械，进一步包括第一泵室和第二泵室，所述第一泵室经由第一流动限制器和第一基础驱动机构的液压流体储器流体连通，所述第二泵室经由第二流动限制器和第二基础驱动机构的液压流体储器流体连通。
- 7、权利要求 6 的流体递送器械，进一步包括第一递送活塞和第二递送活塞，所述第一递送活塞位于第一流体储器内以在第一流体储器内的第一药剂上施加力，所述第二递送活塞位于所述第二流体储器内以在第二流体储器内的第二药剂上施加力。
- 8、权利要求 3 的流体递送器械，进一步包括用于提供第一药剂的快速浓送的快速浓送驱动机构。
- 9、权利要求 8 的流体递送器械，其中所述快速浓送驱动机构提供第二药剂的快速浓送。
- 10、权利要求 8 的流体递送器械，其中所述快速浓送驱动机构是第一快速浓送驱动机构，和其中所述流体递送器械进一步包括用于提供第二药剂的快速浓送的第二快速浓送驱动机构。
- 11、权利要求 8 的流体递送器械，其中所述快速浓送驱动机构包括

棘齿机构以及和所述棘齿机构耦连的快速浓送活塞。

12、权利要求 11 的流体递送器械，进一步包括和所述第一流体储器相关的泵室，和其中所述快速浓送活塞设置在和所述泵室流体连通的快速浓送流体储器中。

13、权利要求 1 的流体递送器械，进一步包括具有第一端部和第二端部的第二针，所述第一端部经构造以和所述第二储器流体连通，所述第二端部经构造以从所述外壳延伸在外。

14、权利要求 13 的流体递送器械，其中所述第一针设置在外壳的第一端部处，第二针设置在外壳的第二端部处。

15、权利要求 13 的流体递送器械，其中所述第一针的递送臂长于第二针的递送臂。

16、权利要求 1 的流体递送器械，其中所述针包括经构造以和第二储器流体连通的第三端部。

17、权利要求 16 的流体递送器械，其中所述针一般是“Y 形的”。

18、权利要求 1 的流体递送器械，其中所述针一般是“J 形的”。

19、权利要求 18 的流体递送器械，其中所述 J 形针包括第一端部和第二端部，所述第一端部经构造以插入到第一储器中，所述第二端部经构造以通常在第一端部插入到第一储器的同时插入到患者中。

20、权利要求 1 的流体递送器械，进一步包括位于所述外壳内并且经构造以容纳第三药剂的第三储器。

21、前述任一权利要求的流体递送器械，进一步包括容纳在所述第一储器中的第一药剂和容纳在所述第二储器中的第二药剂。

22、权利要求 21 的器械，其中第一或第二药剂之一是胰岛素或胰岛素类似物，第一或第二药剂的另一个包含选自肠促胰岛素类、肠促胰岛素模拟物类、肠促胰岛素类似物类、糊精类、胰岛素促分泌素、胰岛素敏化剂、肝葡萄糖生产抑制剂、葡糖苷酶抑制剂、ATP 依赖性钾通道阻滞剂、过氧化物酶增殖物激活受体激动剂、胃肠葡萄糖吸收抑制剂和其组合。

23、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括双胍。

24、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括胰高血糖素类肽-1。

25、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括葡糖苷酶抑制剂。

26、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括磺酰脲。

27、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括美各里替尼。

28、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括过氧化物酶增殖物激活受体激动剂。

29、权利要求 28 的器械，其中所述过氧化物酶增殖物激活受体激动剂是噻唑烷二酮。

30、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括 C 肽。

31、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括胰高血糖素。

32、权利要求 22 的器械，其中所述第一或第二药剂的另一个包括胰岛素类生长因子。

33、从流体递送器械给药第一和第二药剂的方法，包括：

递送第一药剂的第一基础递送，和

递送第二药剂的第二基础递送。

34、权利要求 33 的方法，其中所述第一基础递送大致等于所述第二基础递送。

35、权利要求 33 的方法，其中所述第一基础递送大于所述第二基础递送。

36、权利要求 33 的方法，其中递送第一基础递送包括起动第一基础驱动机构，递送第二基础递送包括起动所述第一基础驱动机构。

37、权利要求 33 的方法，其中递送第一基础递送包括起动第一基础驱动机构，递送第二基础递送包括起动所述第二基础驱动机构。

38、权利要求 33 的方法，进一步包括递送第一药剂的第一快速浓送和递送第二药剂的第二快速浓送。

39、权利要求 38 的方法，其中所述第一快速浓送和第二快速浓送相同。

40、权利要求 38 的方法，其中所述第一快速浓送大于所述第二快

速浓送。

41、权利要求 38 的方法，其中所述递送第一快速浓送包括起动第一快速浓送驱动机构，递送第二快速浓送包括起动所述第一快速浓送驱动机构。

42、权利要求 38 的方法，其中所述递送第一快速浓送包括起动第一快速浓送驱动机构，递送第二快速浓送包括起动第二快速浓送驱动机构。

43、权利要求 33 的方法，进一步包括递送第一药剂的快速浓送。

44、从流体递送器械给药第一和第二药剂的方法，包括：

(i) 推动液压流体从液压流体储器进入第一泵室以在第一活动阻挡上施加力；

(ii) 推动液压流体从所述液压流体储器进入第二泵室以在第二活动阻挡上施加力；

(iii) 在第一活塞上施加力以使至少一部分第一药剂通过所述第一流体储器的孔隙排出，和

(iv) 在第二活塞上施加力以使至少一部分第二药剂通过所述第二流体储器的孔隙排出。

45、权利要求 44 的方法，其中从所述液压流体储器推动液压流体包括在所述液压流体储器中的活塞上施加弹簧力。

46、权利要求 44 的方法，其中从所述液压流体储器推动所述液压流体包括从所述液压流体储器推动液压流体通过流动限制器进入所述第一和第二泵室。

## 多筒式流体递送器械

### 相关申请的交叉引用

本申请要求 2006 年 3 月 30 日提交的美国临时申请系列号 No.60/787616 依据 35 U.S.C. § 119 (e) 的权益，其公开在此通过引用结合进来。

另外，交叉引用了标题为“FLUID DELIVERY AND MEASUREMENT SYSTEMS AND METHODS”的美国专利 No.6939324、标题为“HYDRAULICALLY ACTUATED PUMP FOR LONG DURATION MEDICAMENT ADMINISTRATION”的美国专利公开 No.US2005/0119618、标题为“FLUID DELIVERY AND MEASUREMENT SYSTEMS AND METHODS”的美国申请 No.11/219944 的权益，在此其每一个的公开通过引用结合进来。

### 技术领域

本公开一般涉及流体递送器械，尤其涉及能够将一种或多种药剂递送给患者以提供每种药剂的持续的基础递送（basal delivery）和/或快速浓送（bolus delivery）。

### 背景技术

已经研制了流体递送器械，比如例如移动式灌注泵来递送液体药剂给患者。许多这种泵或药物递送器械能够如需提供稳态递送（“基础递送”）和预定量药物的瞬时发射（“快速浓送”）。在许多情况下，有利地做法是对也可以通过快速浓送补充的药物提供基础递送。例如，用于糖尿病治疗的胰岛素和用于慢性疼痛治疗的患者受控痛觉丧失可以以连续基础递送速率和快速浓送量进行给药。许多这种药物递送器械结构紧凑，而且能够在在使用过程中固定到用户或患者上，以及随后在治疗结束时被抛弃。

已经进行了许多尝试来通过采用各种泵系统连续或接近连续基础递送这种药剂。当被递送的药物量很小时，基础递送速率的精确度常常变化。许多流体递送器械包括用于容纳液体药剂的储器，并采用各种机

械式、气体式或者电机械式泵送或计量技术来通过针或者其它经皮插入的导管或者通过患者皮肤来递送药剂给患者。

## 发明内容

本发明包括在所附权利要求中记载的特征的一个或多个，或者下列特征或其组合：

根据本公开的一个方面，提供了用于给药第一药剂和第二药剂的流体递送器械。该流体递送器械可以用于将第一药剂以基础递送方式给药和/或将第二药剂以基础递送方式给药。另外，该流体递送器械可以用于将第一药剂以快速浓送方式给药和/或将第二药剂以快速浓送方式给药。换言之，考虑了对第一和第二药剂每一的基础递送和/或快速浓送的任何组合。

流体递送器械的各种构造的基础驱动机构可以提供第一和/或第二药剂的基础递送。例如，一种基础驱动机构可以提供仅仅第一药剂、仅仅第二药剂、或者第一和第二药剂两者的基础递送。在其中基础驱动机构提供第一和第二药剂仅仅之一的基础递送的情况下，该流体递送器械的第二基础驱动机构可以提供另一药剂的基础递送。

类似地，该流体递送器械的各种构造的快速浓送驱动机构（bolus drive mechanism）可以提供第一和/或第二药剂的快速浓送。例如，一种快速浓送驱动机构可以提供仅仅第一药剂、仅仅第二药剂、或者第一和第二药剂两者的快速浓送。在其中快速浓送驱动机构提供第一和第二药剂的仅仅之一的快速浓送的情况下，该流体递送器械的第二快速浓送驱动机构可以提供另一药剂的快速浓送。

根据本公开的另一方面，流体递送器械可以包括和容纳第一和第二药剂的第一和第二储器流体连通的一个或多个针。例如，第一针可以和容纳第一药剂的储器流体连通，而第二针可以和容纳第二药剂的储器流体连通。这些针可以互相分隔开或者位于流体递送器械的相对端部上，以基本防止在递送过程中第一和第二药剂的任何混合。更进一步地，一个针可以包括比另一针的递送臂长的递送臂（用于皮下插入到患者皮肤中）。在这种情况下，第一和第二药剂之一比第一和第二药剂的另一个被递送到皮下更大的深度。递送药剂到不同深度也可以基本防止第一药剂和第二药剂的任何混合。

根据本公开的另一方面，可以提供和第一和第二药剂的每一储器流体连通的单一针。这种针可以是“Y形的”，包括用于和容纳第一药剂的储器流体连通的第一摄取臂以及用于和容纳第二药剂的储器流体连通的第二摄取臂。该针的第一和第二摄取臂的每一个可以和该针的递送臂流体连通，以使第一和第二药剂可以在被递送到患者之前在该针的递送臂内互相混合。

示例性的，本公开的流体递送器械可以包括外壳、位于所述外壳内经构造以容纳第一药剂的第一储器、和位于所述外壳内经构造以容纳第二药剂的第二储器。该流体递送器械可以进一步包括针，所述针具有经构造以和第一储器流体连通的第一端部和经构造以从外壳向外延伸的第二端部。或者，该针可以包括经构造以和容纳第二药剂的第二储器流体连通的第三端部。该流体递送器械可以进一步包括第二针，所述第二针具有经构造以和第二储器流体连通的第一端部和经构造以从所述外壳向外延伸的第二端部。第一针可以位于外壳的第一端部处，第二针可以位于外壳的第二端部处。进一步地，第一针的递送臂可以比第二针的递送臂长。

进一步示例性地，流体递送器械可以包括用于提供第一药剂的基础递送的基础驱动机构。该同一基础驱动机构也可以提高第二药剂的基础递送。或者，第二基础驱动机构可以提供第二药剂的基础递送。在每一情况下，基础驱动机构可以包括螺旋弹簧、基础驱动活塞和液压流体储器。进一步地，流体递送器械可以包括和第一药剂相关 (associated with) 的第一泵室，其通过第一流动限制器和第一基础驱动机构的液压流体储器流体连通。类似地，和第二药剂相关的第二泵室可以经由第二流动限制器和第二基础驱动机构的液压流体储器流体连通。

进一步示例性地，流体递送器械的第一递送活塞可以位于第一流体储器中以向第一流体储器中的第一药剂施加力。类似地，第二递送活塞可以位于第二流体储器内以向第二流体储器内的第二药剂施加力。

该流体递送器械可以进一步包括用于提供第一药剂的快速浓送的快速浓送驱动机构。该同一快速浓送驱动机构也可以提供第二药剂的快速浓送。或者，第二快速浓送驱动机构可以提供第二药剂的快速浓送。在任一情况下，快速浓送机构可以包括棘齿机构 (ratchet) 和与所述棘齿机构偶联的快速浓送活塞。流体递送器械的泵室和第一流体储器相



连，快速浓送活塞位于和所述泵室流体连通的快速浓送流体储器中。

根据本公开的另一方面，从流体递送器械给药第一和第二药剂的方法包括第一基础递送第一药剂以及第二基础递送第二药剂。第一基础递送可以大致和第二基础递送相等。或者，第一基础递送可以大于第二基础递送。

示例性地，递送第一药剂可以包括起动第一基础驱动机构，递送第二药剂可以类似地包括起动第一基础驱动机构。或者，递送第二药剂可以包括起动不同于第一基础驱动机构的第二基础驱动机构。

该方法可以进一步包括第一快速浓送第一药剂和第二快速浓送第二药剂。第一快速浓送可以和第二快速浓送相同。或者，第一快速浓送可以大于第二快速浓送。

示例性的，第一快速浓送可以包括起动第一快速浓送驱动机构，第二快速浓送可以包括起动第一快速浓送驱动机构。或者，第二快速浓送可以包括起动不同于第一快速浓送驱动机构的第二快速浓送驱动机构。

根据本公开的另一方面，从流体递送器械给药第一和第二药剂的另一方法包括 (i) 推动液压流体 (hydraulic fluid) 从液压流体储器进入第一泵室，以在第一活动阻挡 (movable barrier) 上施加力；(ii) 推动液压流体从液压流体储器进入第二泵室，以在第二活动阻挡上施加力；(iii) 在第一活塞上施加力以将至少一部分第一药剂通过第一流体储器的孔隙排出，和 (iv) 在第二活塞上施加力以将至少一部分第二药剂通过第二流体储器的孔隙排出。

示例性地，从液压流体储器推动 (force) 液压流体可以包括在该液压流体储器内的活塞上施加弹簧力。从液流流体储器推动液压流体可以进一步包括推动液压流体从液压流体储器通过流动限制器进入第一和第二泵室。

本文所述的流体递送器械可以用于递送各种药物、药学试剂和药剂以及用于治疗疾病和疾病状态的其它组分。在一个实施方案中，本文所述的递送器械包括或者经构造或者经适应以在相应储器中包括预先选择的药剂。在一个方面，该预先选择的药剂用于治疗糖尿病和/或糖尿病症状。在另一方面，该预先选择的药剂用于治疗细菌感染和/或与病原体细胞种群相关的其它疾病。在另一方面，该预先选择的药剂用于治疗神经传递素功能紊乱相关的疾病，包括但不限于可以用多巴胺和/或用作

多巴胺激动剂和/或多巴胺拮抗剂的化合物治疗的疾病。

本公开的上述和其它特征将从下面的描述和附图中变得显而易见。

#### 附图说明

具体实施方式特别参考了附图，其中：

图 1-5b 示意性示出了本公开的双筒式药物递送器械，其提供了第一和第二药剂的基础递送，并提供了第一和第二药剂的快速浓送；

图 6-7 示意性示出了本公开的另外的药物递送器械，其提供了仅仅第一药剂的基础递送以及第一和第二药剂的快速浓送；

图 8-9 进一步示意性示出了本公开的另外的药物递送器械，其提供了第一和第二药剂的基础递送，同时提供了仅仅第二药剂的快速浓送；

图 10-11 示意性示出了本公开的另外药物递送器械，其提供了第一和第二药剂的基础递送同时未提供针对第一或第二药剂的快速浓送；

图 12-13 示意性示出了本公开的另外的药物递送器械，其提供了第一和第二药剂的快速浓送，同时没有对第一或第二药剂提供基础递送；

图 14 示意性示出了本公开的另一药物递送器械，提供了仅仅第一药剂的快速浓送和仅仅第二药剂的基础递送；

图 15 示意性示出了本公开的另一药物递送器械，其提供了和第一和第二药剂的每一种有关的气囊状基础流体储器和与各个基础流体储器连接的替换性的基础驱动机构；

图 16 示意性示出了和图 15 所示器械相似的本公开的另一药物递送器械，并提供了用于提供第一和第二药剂每一种的基础递送的单一替换性基础驱动机构和气囊状基础流体储器；

图 17 示意性示出了和图 1 所示器械类似的本公开的另一药物递送器械，其中图 1 的和第一和第二药剂的每一种相关的递送活塞被柔性构件（flexible member）替换；

图 18 示意性示出了本公开的针构造，包括具有不同长度递送臂的第一和第二针以在患者的不同皮下深度递送第一和第二药剂；和

图 19 示意性示出了用于和第一和第二药剂的每一种的储器流体连通的通常为“Y-形”的针。

## 具体实施方式

首先参考图 1-5b, 提供了各种流体或药物递送器械 10、110、210、310、410 和 450。这些药物递送器械 10、110、210、310、410 和 450 的每一个能够以持续性稳态或基础递送或输注的方式递送第一药剂 20, 并能够以第一药剂 20 的瞬时量的方式递送第一药剂 20, 以提供短期脉动式递送或输注或者快速浓送或输注。而且, 药物递送器械 10、110、210、310、410 和 450 的每一种能够既提供第二药剂 22 的基础递送又提供第二药剂 22 的快速浓送。下面讨论每一器械通过其递送第一和第二药剂的方式 (means)。

应该认识到, 本文所述的流体递送器械每个包括外部或在外的壳 (未示出)。在图 1-17 中所示的机构因而通常容纳在所述外壳中。示例性的, 该外壳可以包括由用户或者患者可以啮合的各种按钮或致动器, 所述按钮或致动器起动本文所述的基础驱动机构和快速浓送驱动机构。进而, 如同下面更详细所述的, 在图 1-17 中每一流体递送器械的针 32、34 可以在第一未起动的构造 (未示出) 和第二起动的构造之间移动, 在所述第一未起动的构造中, 整个针或者容纳在外壳中和/或位于外壳的外部按钮中。在第二起动的构造中 (如图 1-17 所示), 针降低以使该针的一个部分和含有第一和第二药剂 20、22 之一的储器流体连通, 并且该针的第二部分位于所述器械的外壳的外面, 用于例如皮下插入到患者中。示例性地, 该针经构造以通常同时插入到流体储器之一 (或者和每一储器相关的塞子) 和患者中。换言之, 针从未起动的的位置移动到起动的位置的移动通常同时将该针的第一端部和相关流体储器流体连通, 将针的第二端部放入患者内。

现在参见图 1, 药物递送器械 10 包括第一药物储器或筒 12 和第二药物储器或筒 14。如此, 药物递送器械 10 (以及本文描述的其它药物递送器械) 可以被认为是双筒式器械。示例性地, 第一药剂 20 容纳在第一储器 12 中, 而第二药剂 22 容纳在第二储器 14 中。第一隔膜 (septum) 或塞子 24 部分容纳在第一储器 12 的内室中, 以使第一塞子 24 的一部分从第一储器 12 的近端 25 突出。第一塞子 24 包括和第一储器 12 流体连通的中空室 26。相似地, 第二塞子 28 部分容纳在第二储器 14 的内室中, 以使第二塞子 28 的一部分从第二储器 14 的近端 25 突出。第二塞

子 28 类似地包括和第二储器 14 流体连通的中空室 26。示例性地，第一和第二塞子 24、28 可以各自由橡胶制成。但是，第一和第二塞子 24、28 由其它合适材料制成也在本公开的范围内。

药物递送器械 10 的第一和第二针 32、34 每一个包括第一端部 36 和第二端部 38。每个针 32、34 的第一端部 36 分别穿过第一和第二塞子 24、28 的外壁以置于每一塞子 24、28 的中空室 26 中。每一针 32、34 的第二端部 38 用于皮下插入患者中，以递送第一和第二药剂 20、22 到患者中。示例性地，第一和第二针 32、34 所示限定了“J 形”，从而每一针 32、34 包括摄取臂 (uptake arm) 40 和递送臂 42 (所述两臂通常互相平行) 和将摄取臂 40 和递送臂 42 连接在一起的横臂 44。每一针 32、34 的每一臂 40、42、44 经插入以提供通常连续的 J 形通道，以允许第一和第二药剂 20、22 分别从每一针 32、34 的第一端部 36 移动到每一针 32、34 的第二端部 38。

如图 1 所示，每一针 32、34 的臂 40、42 具有不同长度。但是，包括具有不同长度或相同长度的臂 40、42、44 的针 32、34 在本公开的范围内。包括其它针设计也在本公开的范围内，在所述针设计中，针的一个端部置于或者能够置于塞子 24、28 之一的中空室 26 中并且其中针的另一端部能够皮下插入到患者中。另外，包括用于从各自的储器 12、14 将药剂 20、22 递送到患者的其它输注器械在本公开的范围内。例如，可以采用管腔和针套件、导管-套管套件、和/或通过一个或多个管腔连接的显微针或显微针阵列来代替针 32、34。另外，流体储器 12、14 的每一个可以包括通过其排出每一室中的药剂 20、22 的孔隙。本领域普通技术人员会认识到，许多器械可以用来将药剂输送到身体中。相应地，本公开不限于本文所示的输注或注射器械的类型。

再次参见图 1，药物递送器械 10 包括第一基础驱动机构 46，其提供第一药剂 20 到患者的基础递送。第一基础驱动机构 46 包括固定到基础驱动活塞 50 的螺旋弹簧 48 (coil spring)。基础驱动活塞 50 设置在基础流体储器 52 的内室中。基础驱动活塞 50 可以相对于流体储器 52 的臂移动。泵室 54 通过连接通道或者流动限制器 56 和基础流体储器 52 流体连通。弹簧 48 向基础驱动活塞 50 施加一般恒定的力，以确保在基础流体室 52 中的液压流体上的压力。

药物递送器械 10 的被活塞驱动或递送活塞 58 设置在储器 12 的内

室内，并作为在第一药物储器 12 内所含的第一药剂 20 和泵室 56 中所含的液压流体之间的隔板 (partition) 或活动阻挡。示例性地，泵室 54 和基础流体储器 52 中所含的液压流体是油 (未示出)，或者例如特别是硅油。但是，这些室可以填充其它不可压缩的流体以及比如在美国专利申请公开 US2005/0119618 中公开的那些，该专利申请公开在此通过引用全文结合进来。

在操作中，第一基础驱动机构 46 的螺旋弹簧 48 缓慢膨胀以在基础驱动活塞 50 上施加偏压 (bias)，由此在基础流体储器 52 和泵室 54 中的液压流体上施加力。在泵室 54 中的流体压力的这种增加将递送活塞 58 向右推送 (在图 1 的取向中所见)。活塞 50 的这种移动导致储器 12 中的一定量的第一药剂 20 被迫通过针 32 递送到患者。在美国专利申请公开 No.US 2005/0119618 中更详细讨论了这种基础驱动机构的操作。

药物递送器械 10 进一步包括第二基础驱动机构 60，其提供第二药剂 22 到患者的基础递送。第二基础驱动机构 60 和第一基础驱动机构 46 相同或相似。这样，相同的附图标记被用来表示相同的部件。例如，第二基础驱动机构 60 包括固定到基础驱动活塞 50 上的螺旋弹簧 48。第二基础系统的基础流体储器 52 通过连接通道或者流动限制器 56 和泵室 54 流体连通。相似的，和第二药剂相关的流体储器 52、泵储器 54 和流动限制器 56 每一个都填充了油比如例如硅油。另外，第二基础驱动机构 60 和第一基础驱动机构 46 相同或相似操作，以推动第二药剂 22 从第二储器 14 中通过针 34 进入患者。

如上所述，流体递送器械 10 包括两个独立的基础驱动机构 46、60 来提供第一和第二药剂 20、22 每一种的基础递送。在操作中，单一按钮或致动器可以通过用户起动以一次起动第一和第二驱动机构 46、60 两者。当然，分开的致动器也可以用来独立地起动驱动机构 46、60 的每一个。示例性地，这种按钮 (一个或多个) 或致动器 (一个或多个) 可以位于流体递送器械 10 的外壳 (未示出) 之上或之外，以由用户或患者起动。

仍然参见图 1，采用单一快速浓送驱动机构 62 来提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的快速浓送。快速浓送驱动机构 62 包括具有齿条 66 和与齿条 66 的齿啮合的棘爪 (pawl) 68 的棘齿机构 (ratchet) 66。齿条 66 连接到双头活塞组件 70 上，后者包括第一和第二臂 72、74，所述第

一和第二臂通过连接到第一和第二臂 72、74 两者之上的横臂 76 互相分开。示例性地，棘齿机构 64 的齿条 66 连接到横向臂 76 上。快速浓送驱动活塞 78 连接到双头活塞组件 70 的第一和第二臂 72、74 的每一个上。活塞 78 的每一个位于快速浓送储器 80 的一个或者两个的内室中。快速浓送储器 80 和它们各自的泵室 54 流体连通。

在操作中，施加在齿条 66 上的力推动双头活塞组件 70 以推动流体从每一快速浓送流体储器 80 进入到各自的泵室 54 中以移动各自的被驱动活塞 58，由此导致第一和第二药剂 20、22 两者从各自的第一和第二药物储器 12、14 中快速浓送。快速浓送致动器按钮可以连接到齿条 66 上，以使当用户下压快速浓送致动器按钮时，齿条 66 前进预定距离。可替换地，这种快速浓送致动器按钮可以连接到棘爪 68 上，以使当用户下压快速浓送致动器按钮时，棘爪 68 前进预定距离并推动齿条 66 也前进相同的预定距离。在所述设置中，可以采用二级机构来使棘爪 68 相对于齿条 66 回缩到起动的位置，以使棘爪 68 可以再次前进以提供另一快速浓送递送。在每一种情况下，棘齿机构 64 的棘爪 68 防止齿条 66 在前进后向后移动。进而，棘齿机构 64 的棘爪 68 防止齿条 66 由于任何流体压力增加而向后移动，所述流体压力增加是例如通过流体从基础流体储器 52 流入泵室 54 引起的。

如上所述，流体递送器械 10 包括两个分开的其中含有两种不同药剂 20、22 的流体储器 12、14。示例性地，提供分开的针 32、34 来递送每一药剂 20、22 到患者。但是，包括用于递送第一和第二药剂 20、22 每一种的单一针也在本公开的范围内。下面更详细讨论这类实施方案。

现在参见图 2，流体递送器械 110 和上述流体递送器械 10 相似。这样，相同的附图标记用于表示相同或相似的部件。流体递送器械 110 包括位于第一快速浓送储器 180 中的第一快速浓送活塞 178。快速浓送活塞 178 大于快速浓送活塞 78。具体而言，第一快速浓送活塞 178 的直径  $D_1$  大于第二快速浓送活塞 78 的直径  $D_2$ 。这样，快速浓送活塞 178 的面积大于第二快速浓送活塞 78。第一和第二快速浓送活塞 78、178 之间的尺寸不同导致响应双头活塞组件 70 的移动产生第一和第二药剂 20、22 每一种的不同的快速浓送（例如，被递送的药剂的量或数量）。

换言之，活塞 78、178 的一致性运动将不同量的流体从各自的快速浓送储器 80、180 移位以作用在和第一和第二储器 12、14 的每一个

相关的被驱动活塞 58 上。这导致和储器 14 相关的压力相比以更大的压力施加在和储器 12 相关的活塞 58 上。这进而导致相对于第二药剂 22 的快速浓送, 将递送更大量的快速浓送第一药剂 20。所以, 快速浓送驱动机构 62 的双头活塞组件 70 的增加的移动导致和第二药剂 22 相比更大量的第一药剂 20 被递送到患者。

在许多情况下, 例如, 可能优选递送第一量的第一药剂和第二量的第二药剂。所以, 改变快速浓送驱动活塞的大小允许在快速浓送中递送的两种药剂的比例改变。换而言之, 改变在本文中描述的流体递送器械的快速浓送活塞的尺寸以在递送到患者的两种药剂之间实现任何所需的快速浓送比值也在本公开的范围内。

如同下面更详细讨论地, 和流体递送器械相关的其它部件(例如, 驱动活塞、流动限制器等)的大小也可以改变从而以不同于第二药剂的速率基础递送第一药剂。再次, 这些尺寸中的任何一种可以经构造以在第一和第二药剂的基础递送率之间产生所需的比例。

现在参见图 3, 提供了另一种流体递送器械 210。再次, 该流体递送器械 210 和上述器械 10、110 类似。同样, 相同的附图标记用来表示相同的部件。流体递送器械 210 包括第一快速浓送驱动机构 280 和第二快速浓送驱动机构 282。第一和第二快速浓送驱动机构 280、282 中的每一个包括具有齿条 66 和与所述齿条 66 的齿啮合的棘爪的棘齿机构 64。快速浓送驱动机构 280、282 的每一个进一步包括和每一齿条 66 的一端连接并且位于各自快速浓送流体储器 80 的内室中的活塞 78。同样, 药剂 20、22 每一的快速浓送特征通过分开的快速浓送驱动机构 280、282 独立地操作。

在操作中, 快速浓送驱动机构 280、282 因而可以独立地起动以分开地推进所述分开的快速浓送驱动机构 280、282 的齿条 66 的每一个, 使得用户可以提供药剂 20、22 之一的一个快速浓送, 而不提供另一药剂 20、22 的快速浓送。例如, 通过用户起动第一快速浓送驱动机构 280 提供了仅仅第一药剂 20 的快速浓送, 而第二快速浓送驱动机构 282 的起动提供了仅仅第二药剂 22 的快速浓送。当然, 快速浓送驱动机构 280、282 也可以通过能够同时推进齿条 186 的每一的单一致动器(未示出)来起动。

现在参见图 4, 提供了流体递送器械 310。递送器械 310 和上述递

送器械 10、110 和 210 类似。同样，相同的附图标记用于表示相同的部件。流体递送器械 310 包括单一基础驱动机构 346，后者具有螺旋弹簧 48 和基础驱动活塞 50。基础流体储器 352 和与第一和第二药物储器 12、14 的每一个相关的各自的泵室 54 流体两者都连通。示例性地，第一流动限制器 356 位于流体储器 352 和与第一储器 12 相关的泵室 54 之间。第二流动限制器 358 位于流体储器 352 和与第二储器 14 相关的泵室 54 之间。示例性地，第一流动限制器 356 位于第二流动限制器 358 的上游。但是，提供如下相似的流体递送器械也在本公开的范围内：其中，和第二药剂相关的流动限制器位于和第一药剂相关的流动限制器的上游，或者，其中两个流动限制器互相平行。换言之，和第一和第二基础驱动机构的每一个相关的流动限制器的位置或场所可以按需改变。

流体递送器械 310 的单一基础驱动机构 346 驱动针对第一和第二药剂 20、22 两者的基础递送。因此，起动驱动机构 346 以允许螺旋弹簧 48 推进所述基础驱动活塞 50 将导致两个驱动活塞 58 都前进。示例性地，所示的流动限制器 356、358、泵室 54、活塞 58 和药物储器 12、14 的每一个的尺寸（包括直径或宽度，和长度）一般相同。同样，第一和第二药剂 20、22 的基础递送速率通常相同或相似。但是，应该认识到，和任一药剂 20、22 相关的一种或多种上述部件的一种或多种尺寸的改变将提供如下流体递送器械：其能够以第一基础递送速率递送第一药剂 20，同时以不同于第一基础递送速率的第二基础递送速率递送第二药剂 22。在这种情况下，这些不同的基础递送速率通过使用单一基础驱动机构提供。

根据本公开的另一方面，和图 4 的流体递送器械 310 相似的流体递送器械（未示出）可以相似地包括用于提供第一和第二药剂 20、22 的每一个的基础递送的单一基础驱动机构。但是，这种流体递送器械可以包括经由单一流动限制器和单一泵室连通的基础流体储器。一般 Y 形的活塞（未示出）的尾端可以容纳在该单一泵室中，而 Y 形活塞的每个分开的臂可以容纳在分别含有药剂 20、22 的流体储器 12、14 中。

同样，驱动机构操作起来推动液压流体比如例如硅油从基础流体储器通过流动限制器进入泵室，以作用在 Y 形活塞的尾端。该作用在 Y 形活塞上的力导致活塞由此将第一和第二药剂 20、22 从储器 12、14 中排出。在这种流体递送系统中，单一快速浓送驱动机构也可以起动第一



和第二药剂每一的快速浓送。进而，彼此之间尺寸或横截面表面积不同的活塞臂提供了两种药剂 20、22 之间的不同的基础递送和不同的快速浓送。

示例性地，图 4 所示的流体递送器械 310 包括和图 1、2 所示类似的单一快速浓送驱动机构 62，用于提供第一和第二药剂 20、22 两者的快速浓送。但是，可以提供流体递送器械，比如在图 5a 中的流体递送器械 410，其包括图 4 所示的单一基础驱动机构 346 和类似于图 3 所示的分开快速浓送驱动机构 280、282。

进而，图 5b 所示的流体递送器械 450 和图 5a 所示的流体递送器械 410 相似。例如，器械 450 类似地包括单一基础驱动机构 346，并提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的基础递送，同时两个分开快速浓送驱动机构 280、282 提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的快速浓送。但是，示例性地，两个流动限制器 356、357 将基础流体储器 352 流体式连接到和第一储器 12 相关的泵室 54 上。单一流动限制器 358 提供在基础流体储器 352 和与第二储器 14 相关的泵室 54 之间。这种双流动限制器 356、357 允许另外的液压流体（未示出）从基础流体储器 352 进入到和第一储器 12 相关的泵室 54 中。同样，在和第一储器 12 相关的驱动活塞 58 上施加比在和第二储器 14 相关的驱动活塞 58 施加的压力更大的压力。这进而导致相对于第二药剂 22 的基础递送，更大地（即，递送速率更大）基础递送第一药剂 20。可以提供其它包括将流体储器 352 和泵室 54 的任一个连接的任何数量的流动限制器的系统。

如上所述，流体递送器械 10、110、210、310、410 和 450 的每一个能够提供第一药剂 20 的基础递送和快速浓送以及第二药剂 22 的基础递送和快速浓送。这个功能可以通过这些器械 10、110、210、310、410 和 450 的各种特征的各种组合来实现。例如，流体递送器械 10 包括两个分开的基础驱动机构和能够提供第一和第二药剂 20、22 的每一种快速浓送的单一快速浓送驱动机构。另一方面，图 3 的流体递送器械 210 包括两个分开的基础驱动机构和两个分开快速浓送驱动机构。图 4 的流体递送器械 310 包括仅仅一个基础递送机构和一个快速浓送机构，而图 5a 和 5b 的流体递送器械包括单一基础递送机构和两个分开快速浓送机构。

如上所述，图 2 的流体递送器械 10 示出了和第一和第二储器 12、

13 的每一个相关的快速浓送驱动活塞 178、78 之间的表面积大小差，以便采用单一快速浓送驱动机构 62 提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的不同快速浓送。如前所述，各种流体递送器械 10、110、210、310、410 和 450 的许多其它部件的尺寸可以改变，以提供其中第一和第二药剂 20、22 的基础递送和/或快速浓送互相不同的器械。

现在参见图 6 和 7，提供流体递送器械 510 和 610。流体递送器械 510、610 在本质上和图 1-5b 所示的流体递送器械相似。同样，相同的附图标记用来表示相同的部件。流体递送器械 510 和 610 的每一种提供仅仅一种药剂（示例性的，第一药剂 20）的基础递送。换而言之，图 6 和 7 中所示的流体递送器械 510、610 都不提供第二药剂 22 的基础递送。但是，提供每一药剂 20、22 的快速浓送。这种设置可以有利于采用第一和第二药剂的各种组合，其中仅仅一种药剂必需基础递送，而每一药剂都需要快速浓送。当然，流体递送器械 510、610 可以相反经构造以提供仅仅第二药剂 22 的基础递送。

首先参见图 6，流体递送器械 510 包括一个基础驱动机构 46 用于提供第一药剂 20 的基础递送。流体递送器械 510 进一步包括一个快速浓送驱动机构 62 用于提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的快速浓送。图 7 的流体递送器械 610 包括用于提供第一药剂 20 的基础递送的一个基础驱动机构 46。流体递送器械 610 进一步包括用于提供第一药剂 20 的快速浓送的第一快速浓送驱动机构 280 和用于提供第二药剂 22 的快速浓送的第二快速浓送驱动机构 282。当然，流体递送器械 510、610 的许多部件的尺寸可以改变，以提供其中第一和第二药剂 20、22 的快速浓送彼此不同的器械。

现在参见图 8 和 9，提供流体递送器械 710 和 810。这些流体递送器械 710 和 810 的每一个和上述流体递送器械类似。同样，相同的附图标记用来表示相同的部件。在图 8 和 9 中所示的流体递送器械 710、810 每个都提供第一和第二药剂 20、22 的基础递送，同时仅仅提供第二药剂 22 的快速浓送。没有提供针对第一药剂 20 的快速浓送功能。当然，流体递送器械 710、810 可以经修改以提供仅仅第一药剂 20 的快速浓送。如果需要基础递送两种不同药剂到患者同时提供所述两种药剂仅仅之一的快速浓送，则这种设置可以是有利的。

首先参见图 8，流体递送器械 710 包括第一基础驱动 46 以提供第一

药剂 20 的基础递送，并包括第二基础驱动机构 60 以提供第二药剂 22 的基础递送。该单一快速浓送机构 282 提供第二药剂 22 的快速浓送。示例性地，快速浓送流体储器 80 和与第二储器 14 相关的泵室 54 流体连通。同样，快速浓送驱动机构 282 的带齿传动装置 66 的前进对快速浓送驱动活塞 78 的推进，在被驱动活塞 58 上施加压力以推进该被驱动活塞 58 并通过针 34 递送快速浓送量的第二药剂 22。

和流体递送器械 710 相似，图 9 中所示的流体递送器械 810 提供了第一和第二药剂 20、22 的基础递送，同时提供了仅仅第二药剂 22 的快速浓送。第一和第二药剂 20、22 两者的基础递送是通过使用单一基础驱动机构 846 来提供的。第一流动限制器 856 将基础流体储器 52 和与第一药物储器 12 相关的泵室 54 流体式连接，同时第二流动限制器 858 将基础流体储器 52 和与第二药物储器 14 相关的泵室 54 流体式连接。

进一步示例性地，基础驱动机构 846 位于泵室 54 和含有第一和第二药剂 20、22 的第一和第二药物储器 12、14 之间。同样，流体限制器 856、858 都没有位于彼此的上游或下游。虽然提供了单一基础驱动机构 846，但是，例如，流体递送器械 810 包括图 4 和 5 所示的单一基础驱动机构 346 也在本公开的范围内。流体递送器械 810 的快速浓送驱动机构 282 提供仅仅第二药剂 22 的快速浓送。当然，流体递送器械 710、810 的许多部件的尺寸可以改变，以便提供其中第一和第二药剂 20、22 的基础递送彼此不同的器械。

现在参见图 10 和 11，提供了本公开的流体递送器械 910、1010。器械 910、1010 和上面讨论的流体递送器械相似。同样，相同的附图标记用来表示相同的部件。流体递送器械 910、1010 的每一种仅仅提供第一和第二药剂 20、22 两者的基础递送。所以，先参见图 10，流体递送器械 910 包括分别和第一和第二药物储器 12、14 相关的第一和第二基础驱动机构 46、60，以提供第一和第二药剂 20、22 的每一种的独立的基础递送。对第一或第二药剂 20、22 都没有提供快速浓送功能。示例性地，图 10 所示的流体递送器械 910 采用两个分开的基础驱动机构 46、60 提供了第一和第二药剂 20、22 的基础递送。但是，单一基础驱动机构 846 可以用于提供第一和第二药剂 20、22 的基础递送，例如，如图 11 的流体递送器械 1010 所示。同样，图 11 的器械 1010 没有提供快速浓送功能。当然，流体递送器械 910、1010 的许多部件的尺寸可以改变

以提供其中第一药剂 20 的基础递送不同于第二药剂 22 的基础递送的器械。

现在参见图 12 和 13，提供了本公开的流体递送器械 1110、1210。器械 1110 和 1210 和上面讨论的流体递送器械相似。同样，相似的附图标记用于表示相同的部件。流体递送器械 1110、1210 的每一种仅仅提供第一和第二药剂 20、22 两者的快速浓送，并不提供第一和第二药剂 20、22 任一的基础递送。所以，首先参见图 12，流体递送器械 1110 包括分别和第一和第二药物储器 12、14 的每一个都相关的一个快速浓送驱动机构 62，以提供第一和第二药剂 20、22 每一种的快速浓送。对于第一或第二药剂 20、22 都没有提供基础递送功能。现在参见图 13，流体递送器械 1210 包括分别和第一和第二药物储器 12、14 相关的第一和第二快速浓送驱动机构 280、282，以提供第一和第二药剂 20、22 每一种的分开快速浓送。再次，没有提供针对第一或第二药剂 20、22 的基础递送功能。当然，流体递送器械 1110、1210 的许多部件的尺寸可以改变，以提供其中第一药剂 20 的快速浓送不同于第二药剂 22 的快速浓送的器械。例如，快速浓送活塞 78 的一个或两个的尺寸或直径可以改变，比如在图 5b 的流体递送器械 450 中所示。

现在参见图 14，流体递送器械 1310 提供第二药剂 22 的基础递送和第一药剂 20 的快速浓送。示例性地，不提供对于第一药剂 20 的基础递送，同时不提供针对第二药剂 22 的快速浓送。在需要仅仅第一药剂的基础递送同时希望仅仅第二药剂的补充性快速浓送的情况下，这种装置可以是有利的。提供如下流体递送器械在本公开的范围内：例如，该器械能够提供仅仅第一药剂 20 的基础递送，同时提高提供仅仅第二药剂 22 的快速浓送。示例性地，图 14 所示的流体递送器械 1310 包括和第一流体储器 12 相关的快速浓送驱动机构 280 和与第二流体储器 14 相关的基础驱动机构 60。

上述流体递送器械 10、110、210、310、410、510、550、610、710、810、910、1010、1310 和 1410 各自包括通过流动限制器（比如，流动限制器 56、356、357、358、856、858）流体式连接到一个或多个泵室 54 的基础流体储器 52、352 中的一个或多个。示例性地，流体储器 52、352 各自限定内室，其中特定基础驱动机构的各自的基础驱动活塞 50 位于所述内室内。但是，也可以提供其它各种和一个或多个泵室流体连通

的基础流体储器。例如，参见图 15 和 16，提供了如下流体递送器械 1410 和 1510：其中，每个都包括其中含有液压流体比如油的柔性、气囊状流体递送储器 1452。

特别参见图 15，提供了两个分开的流体递送储器 1452，每一个都与第一和第二流体储器 12、14 的一个相关。进一步地，提供了替换性基础驱动机构 1446 以推动流体从各自的基础流体储器 1452 通过流动限制器 56 进入泵室 54。示例性地，每个基础驱动机构 1446 都包括连接到各自的柔性基础流体储器 1452 的铰链式板构件 1450。铰链式板构件 1450 可以通过弹簧 1460 或其它外力压缩，以推动储器 1452 中的液压流体通过流动限制器进入泵室 54，从而推动驱动活塞 58 并提供例如第一药剂 20 的基础递送。虽然公开了铰链式板构件 1450 和弹簧 1460，但是提供用于压缩柔性基础流体储器 1452 的其它合适驱动机构也在本公开的范围之内。

如图 15 所示，第一和第二基础驱动机构 1446、1460 操作起来以压缩各自的柔性基础流体储器 1452，从而提供第一和第二药剂 20、22 每一种的基础递送。替换性地，图 16 所示的流体递送器械 1510 的单一基础驱动机构 1446 操作起来提供第一和第二药剂 20、22 两者的基础递送。

示例性地，本文公开的任何流体递送器械可以包括基础驱动机构和/或快速浓送驱动机构，所述驱动机构包括铰链式板构件和可压缩的流体储器，比如图 15 和 16 所示。包括其它用于推进流体通过流动限制器的合适驱动机构也在本发明的范围之内。例如，气体驱动机构可以产生气体比如氧气，例如其在活塞（比如本文所述的基础驱动活塞和快速浓送驱动活塞）上施力，或者施力在柔性膜上，以推动液压液体通过流动限制器以随后推进待递送的药剂。示例性地，这种柔性膜可以直接推动药剂通过针或其它这种输注器械。进而，可以提供弹簧压缩的折叠式曲柄、成对辊组或者其它机构推动液压流体（例如，来自流体储器）通过流动限制器进入泵室，以由此在药物递送室内的活动阻挡上施加压力，从而将至少一些流体从该药物递送室推动通过所述药物递送室的孔隙。

现在参见图 17，提供了流体递送器械 1610。流体递送器械 1610 和上述的流体递送器械相似。同样，同样的附图标记用于表示相同的部件。流体递送器械 1610 的柔性构件 1658 代替了前面实施方案的被驱动活塞 58。柔性构件 1658 能够响应由液压流体施加在其上的压力而变形，其

中所述液压流体是或者从基础流体储器 53 通过流动限制器 56 或者从快速浓送流体储器 80 受迫进入泵室 54 的。柔性构件 1658 向药物储器 12 中的变形推动储器 12 中的第一药剂 20 通过针 32。

示例性地，柔性构件 1658 和在前述实施方案中所述的活塞 58 作为药剂 20、22 之一和液压流体之间的阻挡机构，其中所述液压流体在所述阻挡机构上施加压力。虽然活塞 58 和柔性构件 1658 已经在本文中特别公开了，但是包括其它将药剂 20、22 和液压流体分开的这种合适阻挡机构也在本公开的范围之内。所述阻挡机构的至少一部分能够在所述流体储器的内室内相对于该流体储器的外壁移动，以便推动药剂排出流体储器。在美国专利 No.6969324 和美国专利申请公开 No.US2005/0119618 中更详细描述各种其它阻挡机构，所述文献在此通过引用结合进来。

每一上述流体递送器械包括第一针 32 和第二针 34，其中所述第一针和容纳第一药剂 20 的储器 12 流体连通，所述第二针和容纳第二药剂 22 的储器 14 流体连通。这些分开的针 32、34 可以彼此分开所需的距离，以便防止一旦药剂经皮下引入患者中后第一和第二药剂 20、22 的任何混合或者混杂。例如，通常希望防止两种不同药剂在递送之前、递送之中和递送在患者中之后出现任何混合（如果和当例如这两种药剂之间可能存在着相容性问题时）。同样，针 32、34 可以位于各个流体递送器械的相对端部处，以便使得两种药剂在每种都递送到患者中时之间的距离最大化。

另外地或者替换性地，第一针 32 可以配有递送臂 142，其明显长于第二针 34 的递送臂 42，例如如图 18 所示。同样，第一针 32 的递送臂 142 插入到患者中的皮下深度大于第二针 34 的递送臂 42 插入的深度。在这种情况下，第一药剂 20 递送到患者的皮下深度不同于第二药剂 22 递送到患者的皮下深度。通过改变针 32、34 的递送端部插入到患者中的深度，可以基本防止第一和第二药剂 20、22 在注入到患者中之后混合。

所以，示例性地，可以采用分开的针 32、34 分开地递送第一和第二药剂 20、22。在其中两种药剂 20、22 之间可能存在相容性问题的情况下，针 32、34 可以互相分开合适的距离，以基本防止在药剂 20、22 递送到患者的过程中和之后出现药剂 20、22 的任何混合。另外或替换性地，针 32、34 可以插入到患者中不同深度，以进一步防止在药剂 20、

22 的递送过程中或之后出现药剂 20、22 的任何混合。

再次参见图 18，提供了针盖按钮 200，其示例性地在其中容纳了针 32、34 两者。同样，通过用户或者患者对针盖按钮 200 的起动将同时使针 32、34 起动。示例性地，在操作中，针 32、34 位于第一未起动的位置（未示出），由此针 32、34 每个的摄取臂 40 和各自的塞子 24、28 分开。另外，针 32、34 每个的递送臂 142、42 被容纳在流体递送器械的外壳（未示出）中。为了将针移动到起动的位置，用户将按钮 200 下压以降低每个针 32、34，使得每个针 32、34 的摄取臂 40 刺穿各自的塞子 24、28，和包含各自的第一和第二药剂 20、22 的中空室 26 流体连通，例如如图 1-17 所示。进而，在起动的位置，每个针 32、34 的递送臂 142、42 的远端 38 延伸超过递送器械的外壳，用于皮下进入患者中。虽然图 18 示出的是单一针盖按钮 200，但是包括和每个针 32、34 相关的分开的针盖按钮以使针 32、34 可以分开地起动也在本发明的范围内。

现在参见图 19，提供了一般“Y 形”的针 232，其可以和本文公开的递送器械的一个或多个一起使用。示例性地，针 232 包括单一递送臂 242、和所述递送臂 242 分开并且所示为平行的第一摄取臂 244、以及和所述递送臂 242 分开并且所示为平行的第二摄取臂 246。第一和第二横向臂或连接臂 248、250 各自将摄取臂 244、246 的每一个连接到递送臂 242 上。针 232 插入以限定延伸通过臂 242、244、246、248 和 250 的每一个的连续通道。在起动的位置中，摄取臂 244、246 每一的第一端部 36 分别通过本文公开的各种流体递送器械的第一和第二塞子 24、28 的外壁。同样，当针 232 处于起动的位置时，摄取臂 244、246 每一的第一端部 36 位于塞子 24、28 每一的中空室 26 中。针 232 的递送臂 242 的第二端部 38 用于皮下插入到患者中，以便递送第一和第二药剂 20、22 到患者。

示例性地，针 232 允许第一和第二药剂 20、22 在递送到患者之前彼此混合。例如，第一药剂 20 可以进入针 232 的摄取臂 244 并沿着横臂 248 到达递送臂 242。第二药剂 22 可以类似地进入针 232 的摄取臂 246 并沿着横臂 250 运行以和第一药剂 20 在递送臂 242 中混合。针 232 可以和如下递送器械一起使用：在所述递送器械中，其中所含的第一和第二药剂 20、22 彼此相容并且可以在递送到患者中之前混合。当然，采用分开的基础递送机构和快速浓送机构，可以存在其中仅仅第一药剂

20 或者仅仅第二药剂 22 通过针 232 递送的情况。

虽然本文公开了和能够混合在一起的相容性药剂一起使用的“Y形”针 232，但是应该理解可以使用其它允许药剂在离开其每一种容纳在其中的流体储器之后彼此混合的合适的针。例如，应该理解，Y形旨在包括T形。进一步示例性地，图 19 示出了盖按钮 252 以覆盖和保持针 232 处于未起动的位罝，直到按钮 252 被下压或者被用户或患者启动为止。进而，一旦压下盖按钮 252，针 232 可以移动到起动的位罝，以允许流体从第一和第二储器 12、14 进入各自的摄取臂 244、246。

根据本公开的一个方面，流体递送器械可以包括用于容纳和递送多种不同药剂的多个药物储器。例如，尽管在上述的和图 1-17 中所示的流体递送器械包括容纳在第一和第二储器 12、14 中的第一和第二药剂 20、22，但是包括具有容纳在第三储器中的第三药剂的流体递送器械也在本公开的范围之内。分开的或者共享的基础驱动机构可以和包含第三药剂的第三储器相关，而分开的或者共享的快速浓送驱动机构也可以和包含第三药剂的第三储器相关。进而，共享的或者分开的针也可以和第一、第二和第三药剂的每一种相关，以分开地或者组合地递送每一药剂。相似地，包括具有多于三种药剂（每种包含在分开的流体储器中）的流体递送器械也在本公开的范围之内。

根据本公开的另一方面，本文公开的递送器械相对紧凑、可便携并且能够在使用过程中固定到用户或患者上随后在治疗完成时被抛弃。当然，其它这类非便携式、非一次性递送器械也在本公开的范围之内。

根据本公开的另一方面，本文所述的流体递送器械经适应以递送两种不同的药剂 20 和 22。在一个实施方案中，第一和第二药剂 20、22 选择以适于治疗可能以伴发疾病状态出现的两种不同疾病。在另一实施方案中，第一和第二药剂 20、22 选择以适于治疗可以在单一疾病中存在的两种不同症状。在另一实施方案中，第一和第二药剂 20、22 选择为适于治疗同一疾病和/或症状，在所述疾病和/或症状中可以考虑或者希望所述两种或更多种药剂的这种组合。

在另一实施方案中，第一和第二药剂 20、22 选择为适于治疗如下疾病状态：其中，例如，第一或第二药剂 20、22 的一种导致不理想的或者不想要的副效应或者其它负面事件，而且第一和第二药剂 20、22 的另一种对这些副效应或负面事件进行调解 (mediate)、改进或者缓解。



在另一实施方案中，第一和第二药剂 20、22 选择为适于治疗如下疾病状态：其中，第一和第二药剂 20、22 之一的效力或性能通过第一或第二药剂 20、22 的另一种的共同给药而改善或改进。效力改进可以是增加性的或者协同性的，或者可以对可能伴随着使用第一或第二药剂 20、22 之一而出现的敏化、脱敏或耐受性进行校正或调解。应该认识到，这种改善或改进可能导致所述效力或性能改善的药剂的总量下降。

应该理解，本文所述的器械可以允许两种药剂的成对递送，而这两种药剂否则通过常规方式不能在单一剂量中递送。例如，由于化学不相容性、不同的稳定性要求、不同的配制要求、和其它效力所需的最优化参数，在常规单一剂型中可能不能实现药剂的某些成对递送。另外，由于需要在改变第一和第二药剂之间的比例上具有灵活性，在常规单一剂型中可能不能实现药剂的某些成对递送。这意味着常规剂型会要求固定的比值。另外，由于要求在预定时间内交替给药的复杂计量给药方案，所以在常规单一剂型中可能不能实现药剂的某些成对递送。应该进一步理解的是，虽然前面描述了药物的成对递送，但是这些方面同等适用于在本文中描述的经构造以递送三种或更多种药剂的递送器械的实施方案。

在一个实施方案中，本文所述的器械适于递送药剂来治疗糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病）、糖尿病症状和糖尿病状况。

在一个实施方案中，第一或第二药剂 20、22 是胰岛素或者胰岛素类似物，另一药剂 20、22 是经选择以改善胰岛素或胰岛素类似物的性能或者降低负效应情况的药物。应该理解，第一和第二药剂 20、22 可以每一种是指胰岛素或其类似物。例如，如同本文中所用的，胰岛素类似物包括前胰岛素（pro-insulin）、胰岛素前驱物（pre-insulin）、和已经用各种氨基酸改性（比如通过插入、删除和替代）的胰岛素。本文所述的器械包括有关下列的各种选项：是否存在快速浓送和/或基础递送、快速浓送的相对规模、基础递送的相对速率、和其它特征。相应地，在一些实施方案的器械中，胰岛素或胰岛素类似物是第一药剂 20，而在其它实施方案中，胰岛素或胰岛素类似物是第二药剂 22。相应地，如同全文中所用的那样，术语第一药剂 20 和第二药剂 22 可以和用于本文描述的器械的不同构造和实施方案的药剂的身份互换使用。

在另一实施方案中，天然的和合成的胰岛素和胰岛素类似物都可以

用作第一或第二药剂 20、22。在一方面，所用的胰岛素是天然存在的，比如天然存在的人胰岛素和其类似物，包括但不限于用重组方法由其它有机体比如细菌制备的那些。在另一方面，所用的胰岛素是合成胰岛素或者包括在胰岛素系列中有氨基酸链改性（比如插入、删除和交换）的改性胰岛素。示例性地，胰岛素是 Lispro 胰岛素、Aspart 胰岛素、Glargine 胰岛素、Detemir 胰岛素等。另外，胰岛素包括但不限于来自人体和其它来源的各种胰岛素的氨基酸插入、氨基酸删除和氨基酸替换。应该理解所述改性可以在 A 链或 B 链上。示例性地，胰岛素可以在本文中作为药剂 20、22 包括进来，其中 B 链上的 Asp-28 被比如 Pro28 或 Lys28 取代；其中 B 链中的 Lys29 被 Pro29 或 Glu29 取代；其中 B 链比如用 Arg31 或 Arg31-Arg32 扩增；其中 A 链上的 Asn21 被比如 Gly21 取代；其中 B 链上的 Asn3 被例如 Lys3 取代；和类似改性。

在另一方面，用作本文药剂的胰岛素是中效胰岛素（intermediate acting insulin），包括但不限于 HUMULIN L、HUMULIN N、NOVOLIN N 和 NOVOLIN R 等。在另一方面，用作本文药剂的胰岛素是速效胰岛素，包括但不限于 APIDRA、HUMALOG HUMULIN R、NOVOLIN R 和 NOVOLOG 等。在另一方面，用作本文药剂的胰岛素是长效胰岛素，包括但不限于 HUMULIN U、LANTUS 等。在另一方面，用作本文中药剂的胰岛素是各种胰岛素的混合物，包括但不限于 HUMALOG MIX 75/25、HUMULIN 50/50、HUMULIN 70/30、NOVOLIN 70/30、和 NOVOLOG MIX70/30 等。

在一种变体中，两种药剂 20、22 都是胰岛素。应该认识到，胰岛素的更多变化的混合物可以采用其中第一药剂 20 是一种胰岛素而第二药剂 22 是另一种胰岛素的构造递送到某些患者。应该理解，胰岛素可以经选择以适应各种患者亚群的需要，对这些患者亚群而言，容易获得的预混胰岛素不是很理想，或者不希望将胰岛素混合。在另一方面，第一胰岛素是长效胰岛素比如 HUMULIN U、LANTUS 等，第二胰岛素是中效或短效胰岛素，如同本文所述的那样。在一种构造中，选择器械以使第一和第二药剂 20、22 两者主要或专门以快速浓送方式而不是基础递送方式给药给患者。在这些构造中，应该理解，例如，长效胰岛素可以以一天一次的浓送量给药，短效或中效胰岛素以就餐时间备好的快速浓送量给药。在一种变体中，考虑短效胰岛素或中效胰岛素也可以以基

础方式给药，或者在另一变体中，短效或中效胰岛素可以在和就餐时间相应的缩短时间内以基础方式给药。

在替换性实施方案中，另一药剂 20、22 可以包括进来以提高用作药剂的胰岛素或胰岛素类似物的效力、改善其性能或者减少其副效应。用于这种增加胰岛素效力或者改善性能的机制可以是任何机制，包括改善内源性胰岛素生产、降低胰岛素抗力或胰岛素不敏感性、改善外周组织对胰岛素和葡萄糖的利用、增加外周组织对葡萄糖的摄取、降低来自某些器官（包括但不限于肝脏）的内源性糖生产量或者减缓其生产速率、和减少胃肠糖吸收量或减缓其吸收速率等。

在一种构造中，另一药剂是肠促胰岛素、肠促胰岛素模拟物或肠促胰岛素类似物，比如胰高血糖素状肽（Glucagon-like Peptide, GLP）、GLP-1 类似物、exenatide（BYETTA, Amylin, Lilly）、和 Extendin-4 等。肠促胰岛素模拟物和/或肠促胰岛素类似物可以和胰高血糖素状肽-1（GLP-1）类似起效，后者是天然肽，响应升高的血浆葡萄糖水平而提高胰岛素分泌，可以作为辅助药物包括进来。应该理解，GLP-1 体系仅仅在存在升高的血浆葡萄糖水平的情况下增加胰岛素分泌，从而避免了在禁食过程中出现不合适的高胰岛素水平。应该认识到，肠促胰岛素可以提高葡萄糖依赖性胰岛素分泌，并在其释放到循环中之后显示出其它抗高血糖效用。肠促胰岛素也可以在就餐之后的高血糖时期过程中缓解峰值血清胰高血糖素水平，而不干扰响应低血糖的胰高血糖素释放。肠促胰岛素也可以具有下列的增益性副效应：减少胃排空速度和减少食物摄入、在就餐后缓解高血糖事件的潜在严重性。在一种实施方案中，本文所述的器械包括范围是大约 5 - 大约 10 微克的每日剂量的 BYETTA。在前述构造中，应该认识到器械可以经选择以包括针对容纳药剂 20、22 的储器的每一个的单独的针，以使这两种药剂不在注射部位或者任选地注射部位附近发生这两种药剂的明显混合。

在另一构造中，另一药剂是糊精肽（amylin peptide），比如普兰林肽（SIMLYN, Amylin）。应该认识到胰岛素缺失可以和糊精缺失相匹敌。糊精可以对从内脏进入血液的血糖吸收有缓和效应，减慢和管理源自就餐的葡萄糖流入、控制胰腺的胰高血糖素分泌、和随后调解肝脏的葡萄糖生产。在所述前一构造中，应该认识到器械可以经选择以包括用于容纳药剂 20、22 的储器的每一个的单独的针，以使这两种药剂不在

注射部位或者任选地注射部位附近发生明显混合。

在另一构造中，另一药剂是双胍或双胍组合。在一个示例性方面中，双胍是二甲双胍（GLUCOPHAGE, FORTAMET, RIOMET）。在另一个示例性方面中，双胍是肝脏葡萄糖生产的抑制剂。在另一方面，双胍是胃肠葡萄糖吸收的抑制剂。应该认识到，双胍可以通过减少肝脏葡萄糖生产、减少肠内葡萄糖吸收、和/或增加外周葡萄糖摄取和利用来增加胰岛素疗法的效力。在一种变体中，在本文所述的器械中包括所述药剂的药学可接受的盐。

在另一种构造中，另一药剂是葡糖苷酶抑制剂，比如阿卡波糖（PRECOSE, Bayer）等。应该认识到，葡糖苷酶抑制剂可以通过减少复合碳水化合物的胰脏和/或肠道水解成葡萄糖而提高胰岛素治疗的效力。

在另一构造中，另一药剂是磺酰脲，比如 Amaryl 格利美脲（AMARYL, Aventis）、优降糖（DIABETA, Aventis）、格列甲脲（GLUCOTROL, Pfizer）和类似的胰岛素促分泌素。应该认识到，磺酰脲可以通过提高内源性胰岛素分泌量（比如，来自胰腺β细胞）来增加胰岛素疗法的效力。另外，磺酰脲可以通过提高外周组织对胰岛素的敏感性来提高胰岛素疗法的效力。

在另一构造中，另一药剂是美各里替尼（meglitinide），比如瑞格列奈（PRANDIN, Novo Nordisk）、纳格列奈（STARLIX, Novatis）和类似的胰岛素促分泌素。应该认识到，美各里替尼可以通过增加内源性胰岛素分泌量（比如来自胰腺β细胞）、通过阻挡ATP依赖性钾通道来增加胰岛素疗法的效力。

在另一构造中，另一药剂是过氧化物酶增殖物激活受体（peroxisome proliferator activated receptor, PPAR）的激动剂比如 PPAR  $\gamma$ 。在一种实施方案中，PPAR  $\gamma$  激动剂是噻唑烷二酮（thiazolidinedione, TZD）胰岛素敏感剂，包括但不限于吡格列酮（ACTOS, Takeda）、AVANDAMET（GlaxoSmithKline）、罗格列酮马来酸盐（AVANDIA, GlaxoSmithKline）、苯乙双胍和丁双胍等。应该认识到，TZD胰岛素敏化剂和其它 PPAR  $\gamma$  激动剂可以通过降低外周组织和肝脏中的胰岛素抗力或不敏感性来提高胰岛素疗法的效力，导致胰岛素依赖性葡萄糖处置的增加和肝脏葡萄糖输出的减少。应该认识到，也缺乏 PPAR  $\alpha$  结合作用的化合物可以有

利地包括在本文所述的器械中。

在另一构造中，考虑了这种其它药剂的混合物。示例性地，所述混合物可以是TZD胰岛素敏化剂或PPAR $\gamma$ 激动剂和双胍，比如和罗格列酮马来酸盐（AVANDAMET, GlaxoSmithKline）混合的二甲双胍、和类似混合物。应该认识到，其它降低肝脏糖异生的药物可以单独或者和TZD组合包括进来。应该认识到，其它降低肠内葡萄糖吸收的药物可以单独或者和TZD组合包括进来。还应该认识到，其它通过提高外周葡萄糖摄取和利用而改善胰岛素灵敏度的药物可以单独或者与TZD组合包括进来。另外，该混合物可以是肠促胰岛素模拟物或肠促胰岛素类似物和双胍或磺酰脲，比如和二甲双胍或格列美脲混合的exenatide，和类似混合物。另外，该混合物可以是双胍和磺酰脲，比如和格列甲嗪（METAGLIP, Bristol Meyers Squibb）混合的二甲双胍、和类似的混合物。

在另一构造中，另一药剂是糖类，比如胰高血糖素或其类似物。应该认识到，在用本文所述的器械给药胰岛素的过程中，可能希望或必需缓解和/或减轻胰岛素给药的影响（所述影响可能导致低血糖症或低血糖状态）。还应该进一步认识到，所述糖类的给药可以通过本文所述器械的基础递送功能来控制，或者可替换地通过本文所述器械的快速浓送功能来控制。例如，在一个示例性实施方案中，一旦低血糖症或低血糖状况发作，被治疗的患者可能开始以快速浓送方式给药糖类。应该理解，低血糖症或低血糖症状的发作可以通过使用监测血糖水平的任何常规方法，包括但不限于血糖条等来确定。在一种变体中，低血糖症或低血糖状况的发作可以由患者通过训练和/或在识别表明所述低血糖症或低血糖状况的一些症状方面的经验来确定。应该进一步理解的是，在其它构造中，任何持续水平的胰高血糖素给药是较不希望的，所以该实施方案的一个变体会包括糖类的快速浓送作为主要的或专门的给药途径。

在另一构造中，另一药剂是胰岛素状生长因子（IGF）1或者2，或其类似物或衍生物。应该认识到，IGF-1和/或IGF-2可以和胰岛素或其类似物一起给药，以减少可能由单独给药胰岛素导致的低血糖症和/或低血糖状况。IGF-1和IGF-2结合到胰岛素受体上，但是比胰岛素的亲和力低许多，比如是胰岛素亲和力的大约10倍或者甚至100倍的低。不受理论的束缚，建议IGF-1或IGF-2、或其类似物或衍生物的共同递送，

可以降低胰岛素敏感性并因而可以降低由于胰岛素给药导致的低血糖和/或低血糖状况的发作潜力。应该理解, IGF-1 和 IGF-2 可以一旦给药就快速结合到结合蛋白上。相应地, IGF-1 和 IGF-2 和它们的类似物的配体缀合物也在本公开的考虑之内。这种配体缀合物可以增加如同本文所述给药的 IGF-1 和 IGF-2 或其类似物的整体生物利用度。

在另一构造中, 另一药剂是 C-肽或者其类似物。应该理解, 在内源性胰岛素制备和新陈代谢中, 前胰岛素在  $\beta$  细胞中制备, 一旦释放将被肽酶劈开以释放 C-肽片段。最后, 羧肽酶 E 通过截除 B-链的端部而制备成熟的胰岛素。应该理解, C 肽可以和胰岛素或其任何类似物或衍生物共同给药, 作为第二药剂。不受理论束缚, 意味着 C-肽可用于调节葡萄糖新陈代谢以及其它生物学上重要的过程, 并因而用外源完全或者接近完全的替代内源性胰岛素可能导致出现不理想水平的 C 肽。例如, 神经病就是可能伴随着糖尿病或其它糖尿病状况或葡萄糖调节不当状况出现的共存性病理学 (a co-morbid pathology)。因此, 意味着 C 肽给药可以治疗神经病, 减弱神经病的发展, 或者延迟或阻止神经病的发作。应该认识到, 本文所述器械可以导致和常规方法 (包括包括通过注射给药 C 肽的常规方法) 相比患者的顺从性更好。

在一个方面, 将 C 肽或其类似物或衍生物以相比于胰岛素成大约 1:1 的摩尔比给药给患者, 因此反映出健康患者中的内源性状况。在另一方面, C 肽或其类似物或衍生物以相比于胰岛素成小于 1:1 的摩尔比给药给患者。在该后一实施方案中, 应该理解 C 肽水平可以无需保持和治疗糖尿病和相关状况一样高的胰岛素水平 (level of C-peptide may not need to be maintained as high as those of insulin to treat diabetes and associated conditions)。另外, 应该理解, C 肽给药可能导致平台效应 (plateau effect), 相应地, 患者对 C 肽的需要可能随时间下降。因此, 在该替换性方面中, C 肽或其类似物或衍生物以相比于胰岛素成大约 4:5、大约 3:4、大约 2:3、或者大约 1:2 的摩尔比给药给患者。

另外, 应该理解的是, 尽管前述其中第二药剂是 C 肽或其类似物或衍生物的实施方案可以采用本文所述的任何器械给药, 但是在一种变体中, 器械经选择以包括单一针, 由此药剂 20、22 两者在给药之前混合。在另一变体中, 器械经选择以包括两个或更多个针, 其中所述针的至少两个彼此相邻设置, 因此允许两种药剂 20、22 在于进入部位给药到患

者之后立刻或不久后混合。

在另一构造中，第一和第二药剂 20、22 都是抗感染化合物。在一个方面，该抗感染化合物是抗菌剂，比如青霉素和相关化合物，包括碳头孢烯类（carbacephems）、碳青霉烯类（carbapenems）、和头孢菌素类（cephalosporins）等、单环内酰胺类、多肽类、氨基糖苷类、糖肽类、万古霉素类、大环内酯抗生素类包括红霉素类、喹啉酮类（quinolones）、磺酰胺类、和四环素类等。

可以包括在本文所述器械中的示例性氨基糖苷类包括但不限于阿米卡星（amikacin）、庆大霉素（gentamicin）、卡那霉素（kanamycin）、新霉素（neomycin）、乙基西梭霉素（netilmicin）、链霉素（streptomycin）、和托普霉素（tobramycin）等。示例性的碳头孢烯类包括劳拉头孢（loracarbef）等。示例性的碳青霉烯类包括厄他培南（Ertapenem）、亚胺培南（Imipenem）、西司他丁（Cilastatin）和美罗培南（meropenem）等。示例性的头孢菌素类包括第一、第二、第三和第四代头孢菌素类，比如头孢羟氨苄（cefadroxil）、头孢唑啉（cefazolin）、头孢氨苄（Cephalexin）、杏复可乐（cefaclor）、头孢孟多（cefamandole）、甲氧头孢噻吩（cefoxitin）、头孢丙烯（cefprozil）、头孢呋辛（cefuroxime）、头孢克肟（cefixime）、头孢地尼（cefdinir）、头孢托仑酯（cefditoren）、达诺欣（cefoperazone）、头孢氨噻肟（cefotaxime）、头孢泊肟酯（cefpodoxime）、头孢噻甲羧肟（ceftazidime）、头孢布坦（ceftibuten）、头孢去甲噻肟（ceftizoxime）、头孢曲松钠（ceftriaxone）、和头孢吡肟（cefepime）等。

可以包括在本文所述器械中的示例性大环内酯包括但不限于阿泽红霉素（azithromycin）、克拉红霉素（clarithromycin）、地红霉素（dirithromycin）、红霉素（erythromycin）、罗红霉素（roxithromycin）、醋竹桃霉素（troleandomycin）等。可以包括在本文所述器械中的糖肽类包括肽可霉素（teicoplanin）和万古霉素（vancomycin）等。示例性的青霉素类包括阿莫西林（amoxicillin）、氨苄西林（ampicillin）、阿洛西林（azlocillin）、cabenicillin、氯唑西林（cloxacillin）等，单环内酰胺等包括氨曲南（aztreonam）等。示例性的多肽包括杆菌肽（bacitracin）、粘菌素（colistin）、多粘菌素 B（polymyxin B）等。

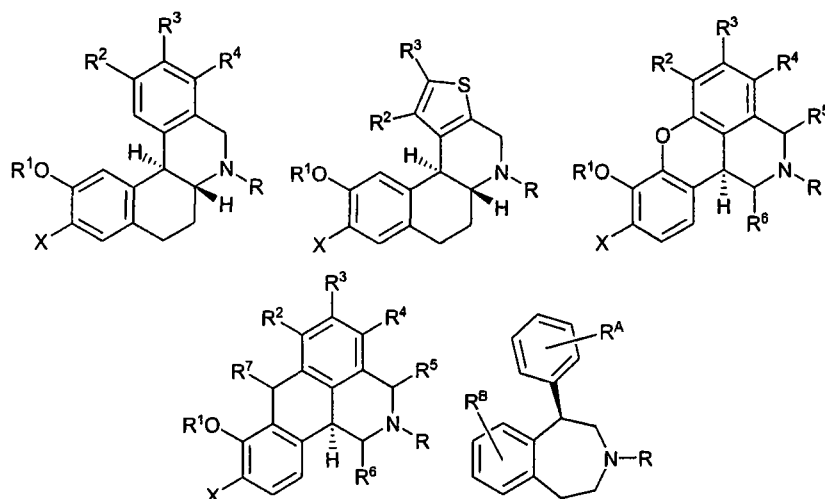
示例性的喹诺酮类（quinolones）包括环丙沙星（ciprofloxacin）、

依诺沙星 (enoxacin)、加替沙星 (gatifloxacin)、左旋氧氟沙星 (levofloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin) 等。示例性的磺酰胺包括氨基磺胺 (mafenide)、磺胺醋酰 (sulfacetamide)、磺胺甲噁唑 (sulfamethizole)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、磺胺异噁唑 (sulfisoxazole)、甲氧苄氨嘧啶 (trimethoprim)、增效磺胺甲基异噁唑 (BACTRIM) 等。示例性的四环素等包括去甲金霉素 (demeclocycline)、强力霉素 (doxycycline)、二甲胺四环素 (minocycline)、土霉素 (oxytetracycline)、四环素 (tetracycline) 等。可以包括在本文所述器械中的其它示例性抗生素包括但不限于脾凡纳明 (arsphenamine)、氯霉素 (chloramphenicol)、氯霉素葡萄糖苷酸 (floramphenicol)、氯林肯霉素 (clindamycin)、乙胺丁醇 (ethambutol)、磷霉素 (fosfomicin)、呋喃唑酮 (furzolidone)、异烟肼 (isoniazid)、利奈唑胺 (linezolid)、甲硝唑 (metronidazole)、呋喃妥因 (nitrofurantoin)、利福平 (rifampin)、奇霉素 (spectinomycin)、特力霉素 (telithromycin) 等。

在另一实施方案中，第一和第二药剂 20、22 是神经递质受体的激动剂或拮抗剂。在一个示例性方面，第一药剂是多巴胺或多巴胺受体激动剂，第二药剂是多巴胺受体拮抗剂。示例性的多巴胺受体激动剂和拮抗剂描述在 PCT 国际申请系列 No.PCT/US2004/043145，其公开在此通过引用全文结合进来。在一个方面，多巴胺激动剂是针对多巴胺 D<sub>1</sub> 受体选择的。在另一方面，多巴胺拮抗剂是针对多巴胺 D<sub>2</sub> 受体选择的。应该认识到多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂的共同给药可以改善或者提高多巴胺受体激动剂（包括多巴胺 D<sub>1</sub> 受体激动剂）的效力或整体利益。还应该认识到，多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂的共同给药可以使和该多巴胺受体激动剂（包括多巴胺 D<sub>1</sub> 受体激动剂）相关的副效应下降、改善或缓解。

可以包括在本文所述器械中的示例性多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂包括但不限于下式的化合物：





和其药学上可接受的盐，其中 R 是氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；R<sup>1</sup> 是氢、酰基比如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷酰基、苯甲酰基和新戊酰基等、或任选取代的苯基或苯氧基保护基团，比如前药等；X 是氢、氟、氯、溴、碘或式子-OR<sup>8</sup> 的基团，其中 R<sup>8</sup> 是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、酰基，比如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷酰基、苯甲酰基和新戊酰基等、或者任选取代的苯基或苯氧基保护基团，前提是当 X 是式子-OR<sup>8</sup> 的基团时，R<sup>1</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以任选结合起来形成-CH<sub>2</sub>-或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 基团，因此表示亚甲二氧基或者亚乙二氧基官能团；R<sup>A</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 每一个独立选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、苯基、氟、氯、溴、碘和-OR<sup>9</sup> 的基团，其中 R<sup>9</sup> 是氢、酰基比如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷酰基、苯甲酰基和新戊酰基等、或者任选取代的苯基或苯氧基保护基团；R<sup>B</sup> 选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、苯基、氟、氯、溴、碘、基团-OR<sup>9</sup>，其中 R<sup>9</sup> 是氢、酰基比如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷酰基、苯甲酰基、和新戊酰基等、-OR<sup>1</sup> 和 X，如上定义、和任选取代的苯基或苯氧基保护基团，前提是 R<sup>B</sup> 的至少之一是-OR<sup>1</sup>。

在本文所述器械中可以包括的示例性的多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂包括但不限于抗精神病剂，示例性地选自典型系列的和非典型系列的抗精神病剂。应该认识到，非典型的抗精神病剂通常可以和较不急性的锥体外症状（尤其是肌张力障碍）以及和该症状相关的血清催乳激素浓度的较不频繁的、较小的增长相关。在一个方面，典型的抗精神病剂包括吩噻嗪类和非吩噻嗪类，比如克塞平（loxapine）和莫林酮（molindone）。在另一方面，非典型的抗精神病剂包括氯氮平（clozapine）类试剂和其它试剂，包括阿立哌唑（Aripiprazole）、利培酮（risperidone）（3-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)哌啶子基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮）、阿密舒必利（amisulpiride）、舍吩啉（sertindole）

(1-[2-[4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-1-哌啶基]乙基]咪唑啉-2-酮等。吩噻嗪类包括但不限于氯丙嗪(chlorpromazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、甲硫哒嗪(mesoridazine)、佩吩嗪(perphenazine)、普鲁氯嗪(prochlorperazine)、甲硫哒嗪(thioridazine)和三氟拉嗪(trifluoperazine)。非吩噻嗪类包括但不限于氟哌啶醇(haloperidol)、哌迷清(pimozide)和氨硫噻吨(thiothixene)。其它氯氮平类试剂包括但不限于奥氮平(olanzapine)(2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯二氮革)、氯氮平(8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮革)、喹硫平(5-[2-(4-二苯并[b,f][1,4]硫氮杂革-11-基-1-哌嗪基)乙氧基]乙醇)、齐拉西酮(Ziprasidone)(5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-6-氯-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮)等。应该认识到,其它的典型和非典型的抗精神病剂可以用作本文所述的多巴胺受体拮抗剂。还应该认识到,可以使用典型的和非典型的抗精神病剂的各种组合。

本文所述的器械可以经构造以和常规药物制剂相当的生物等价水平(at bioequivalency level)递送日常剂量的各种第一和第二药剂20、22。示例性地,二甲双胍可以以和常规口服剂量500、850、1000或2000mg/天相关的速率递送。应该理解的是,通过本文描述的用于各种器械的肠道外路线递送的量通常明显低于等价的口服剂量形式。例如,二甲双胍可以以脉动递送方式或快速浓送方式递送,所述递送速率对应于不超过口服剂量形式所观察到的峰值血浆浓度( $C_{最大}$ ),比如大约0.5-大约4微克/毫升。或者,二甲双胍可以以持续的或基础递送方式递送,所述递送速率低于 $C_{最大}$ 并且对应于在曲线下的面积(AUC)下面的平均值,比如大约4-大约10微克·小时/毫升。针对二甲双胍的以及针对本文中所述的其它第一和第二药剂20、22的这些和其它值,见于或者常规源自于在Physicians' s Desk Reference, Thompson PDR, Montvale NJ(第59版,2005)中给出的针对所述药剂的常规剂量形式的值,该文献在此通过引用结合进来。

意味着本文描述的器械可以特别适用于基础递送或者以更频繁但较小的剂量快速浓送如下药剂:所述药剂由于配制问题、方便性、或者预期患者顺从性差而常规每天一次或每天两次递送。相应地,本文所述的器械可以经构造以递送具有不能用常规制剂形式递送的药物代谢动力学分布的药剂。例如,通常伴随着一天一次剂量的峰-谷PK分布可

以转换成较低水平的持续释放 PK 分布，或者更低峰值-峰高谷值的更频繁脉动式 PK 分布。

由于本文公开的装置和方法的各种特征，本公开具有许多优点。应该认识到，本公开的装置和方法的替换性实施方案可以不包括所述的所有特征，但是仍然得益于这些特征的至少一些优点。本领域普通技术人员可以很容易地想出他们自己对结合了本公开的一个或多个特征并且落在本公开精神和范围内的装置和方法的实施方式。

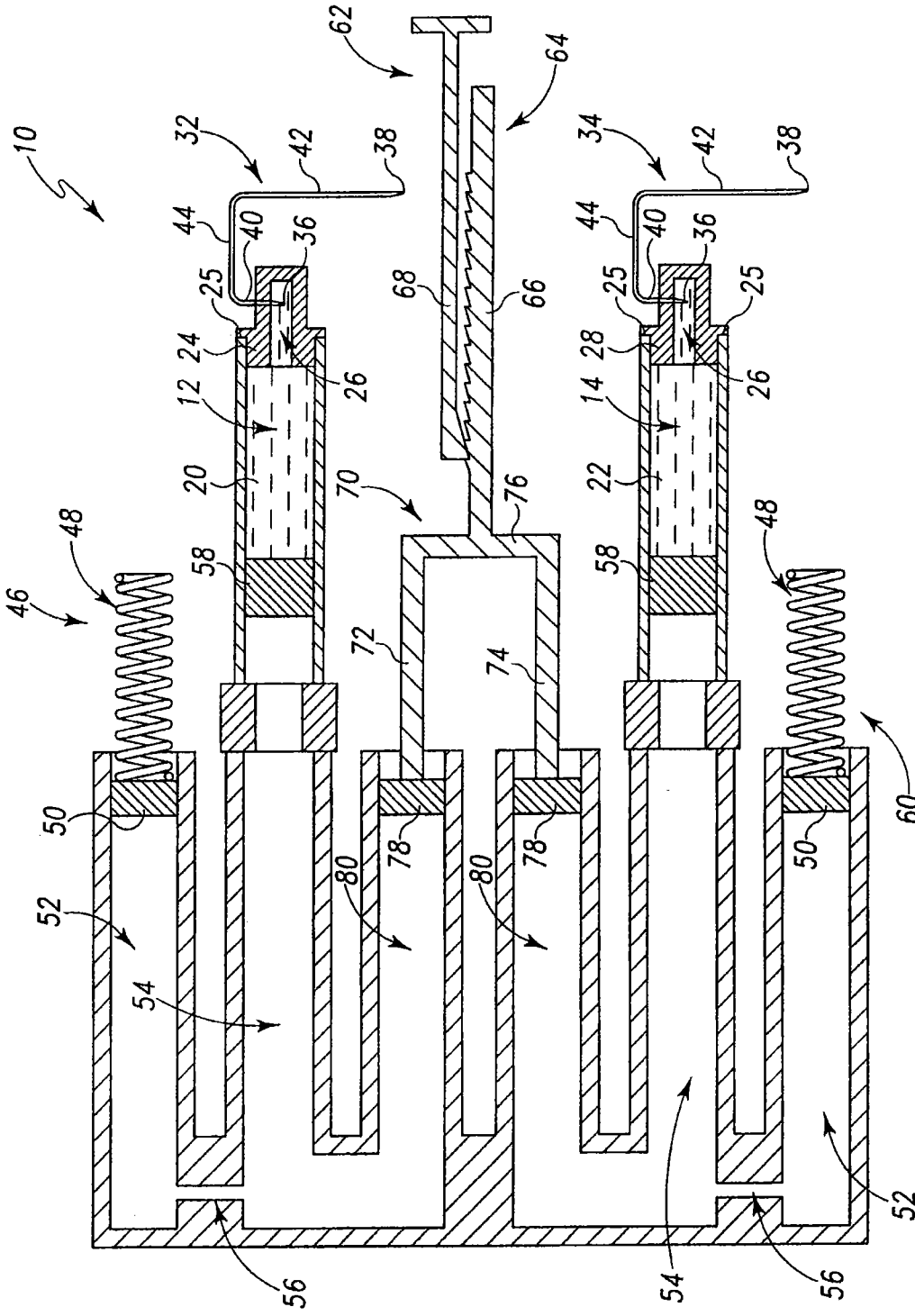


图 1

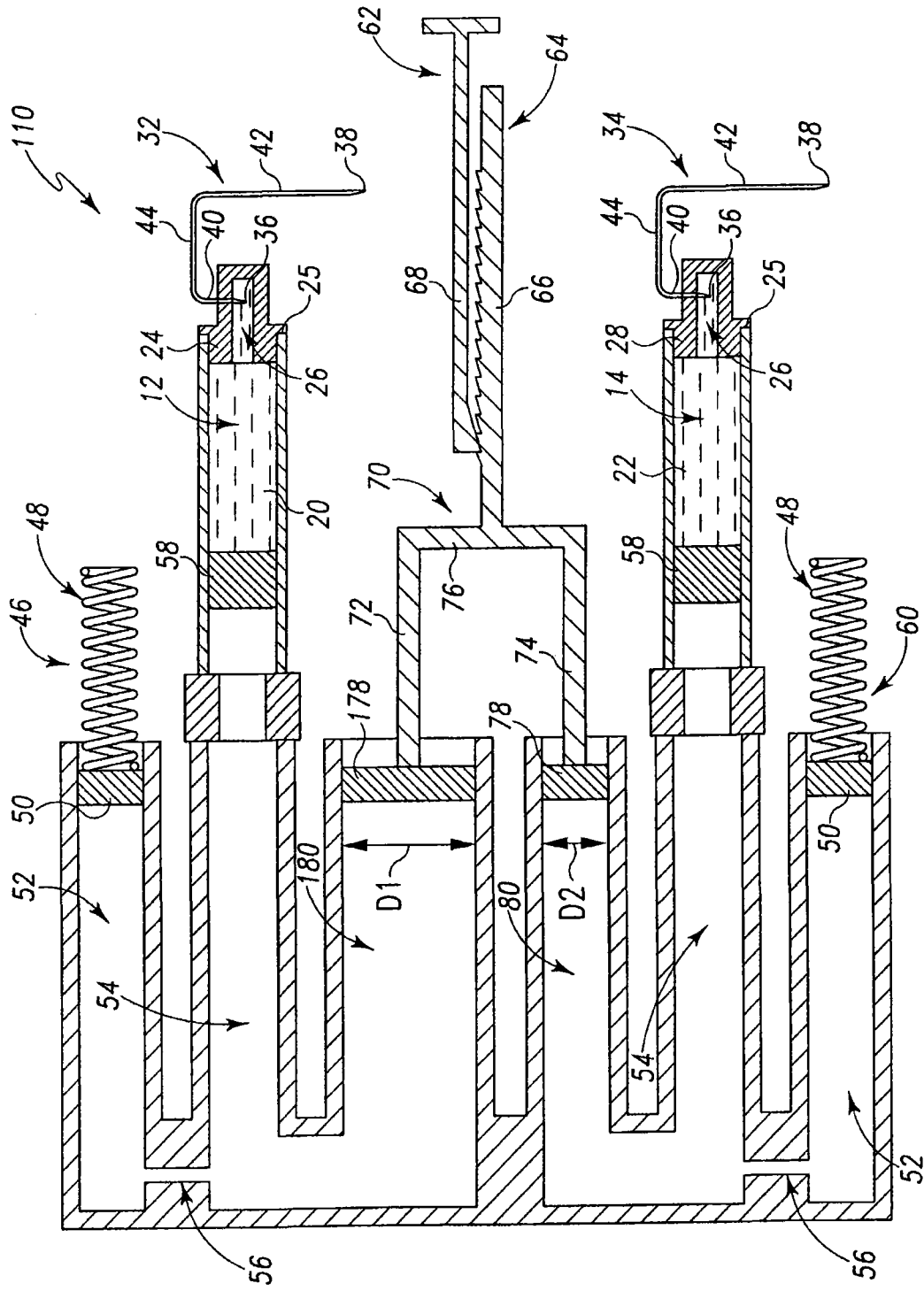


图 2

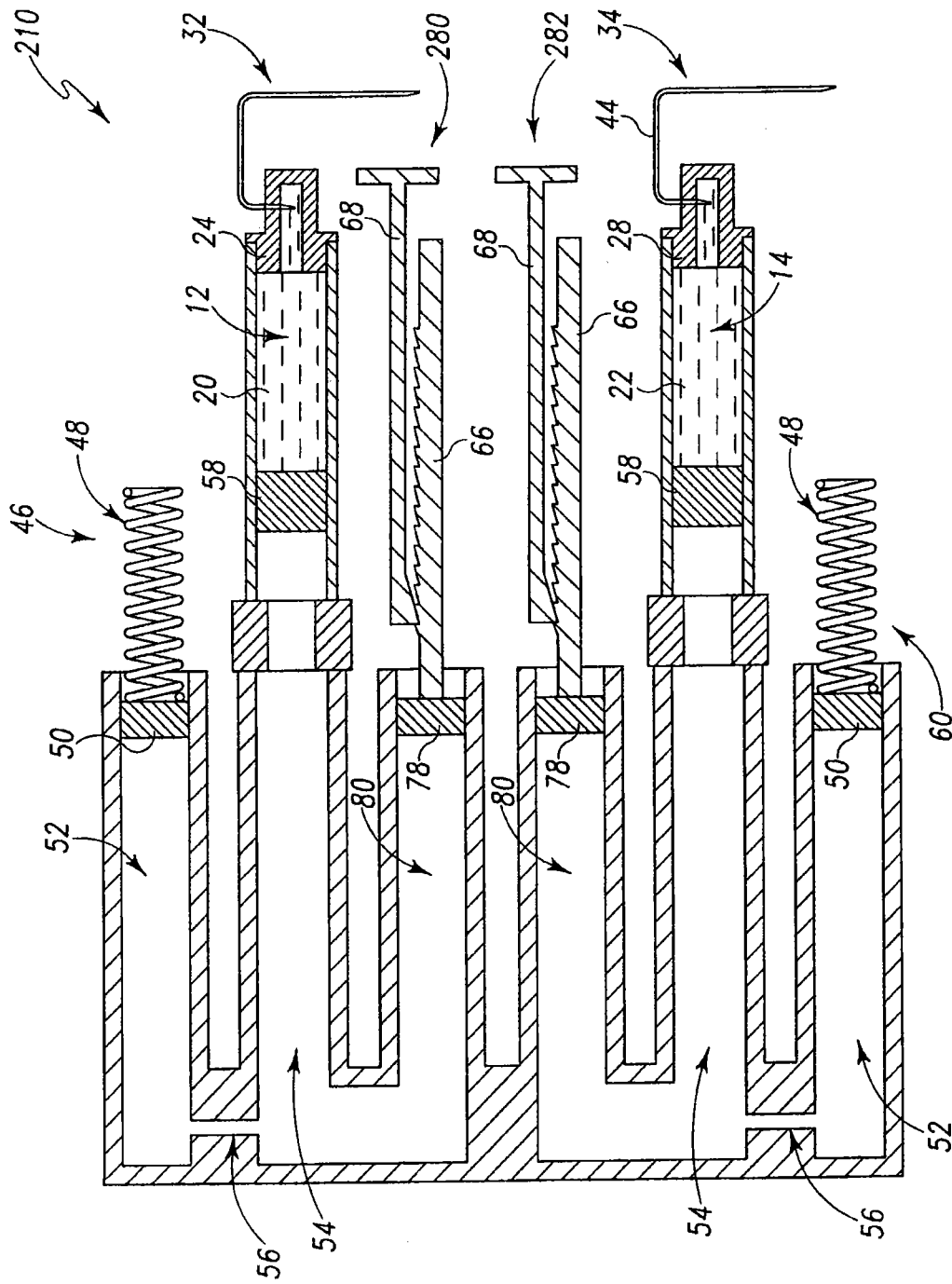


图 3

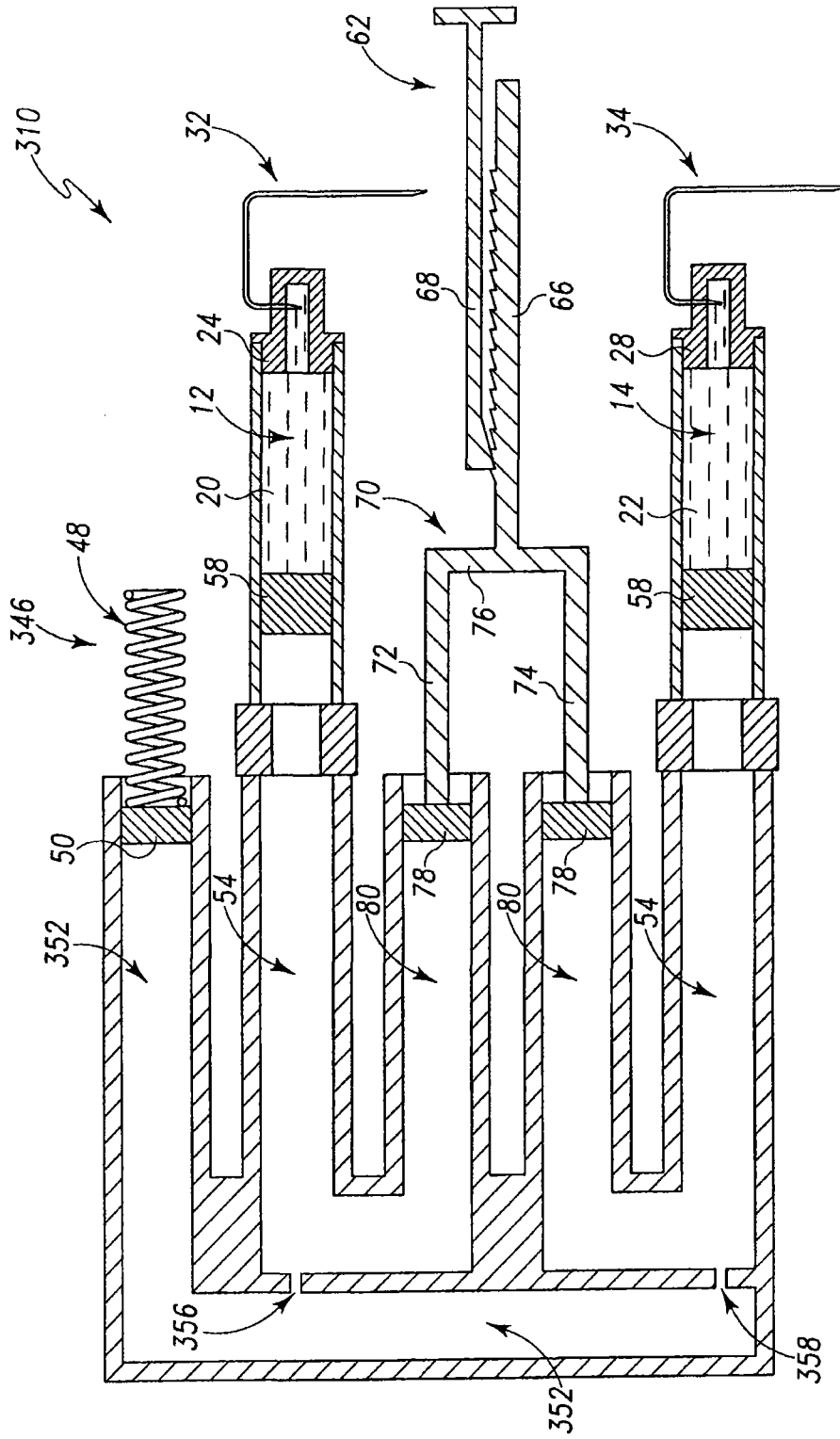


图 4

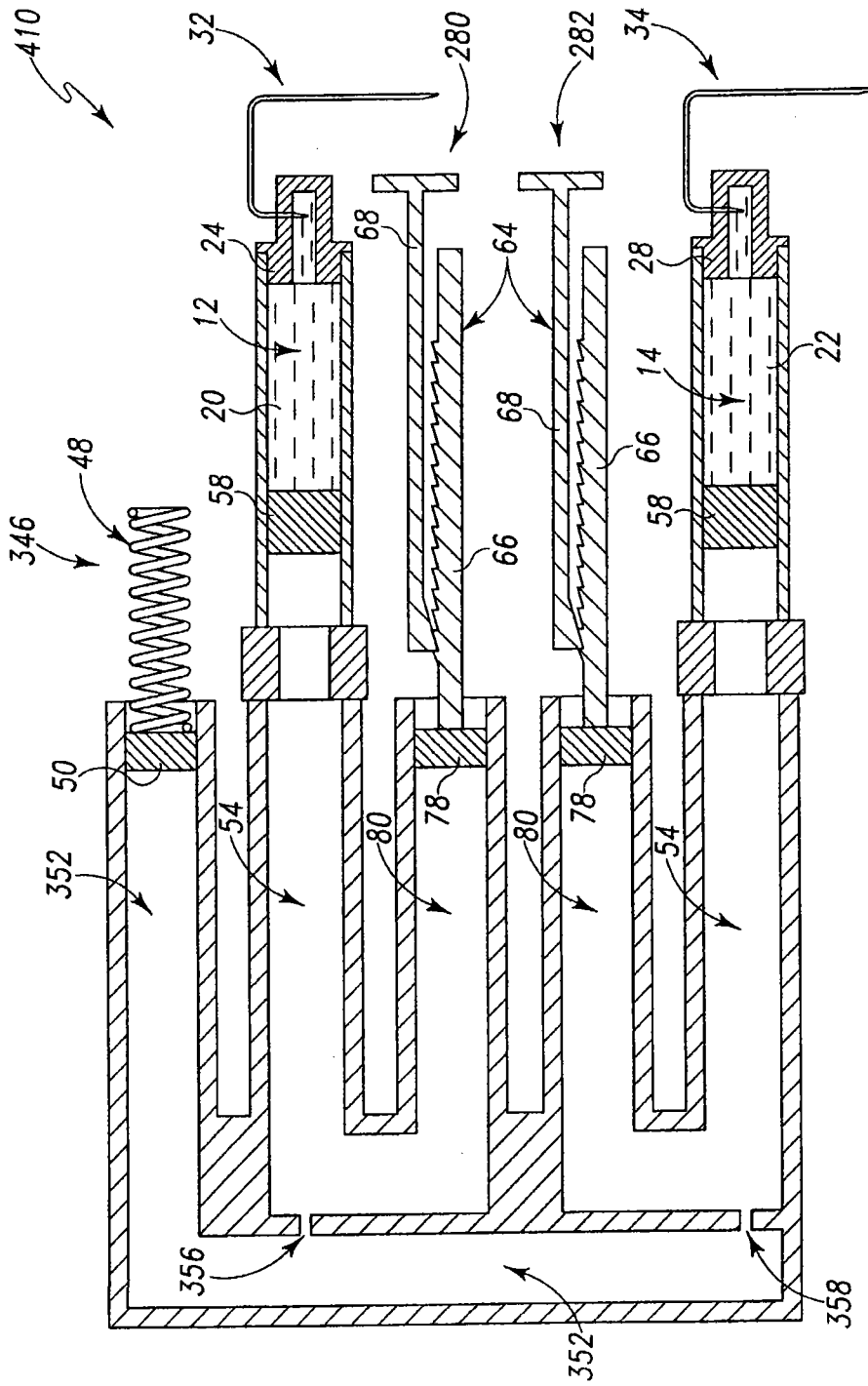


图 5A



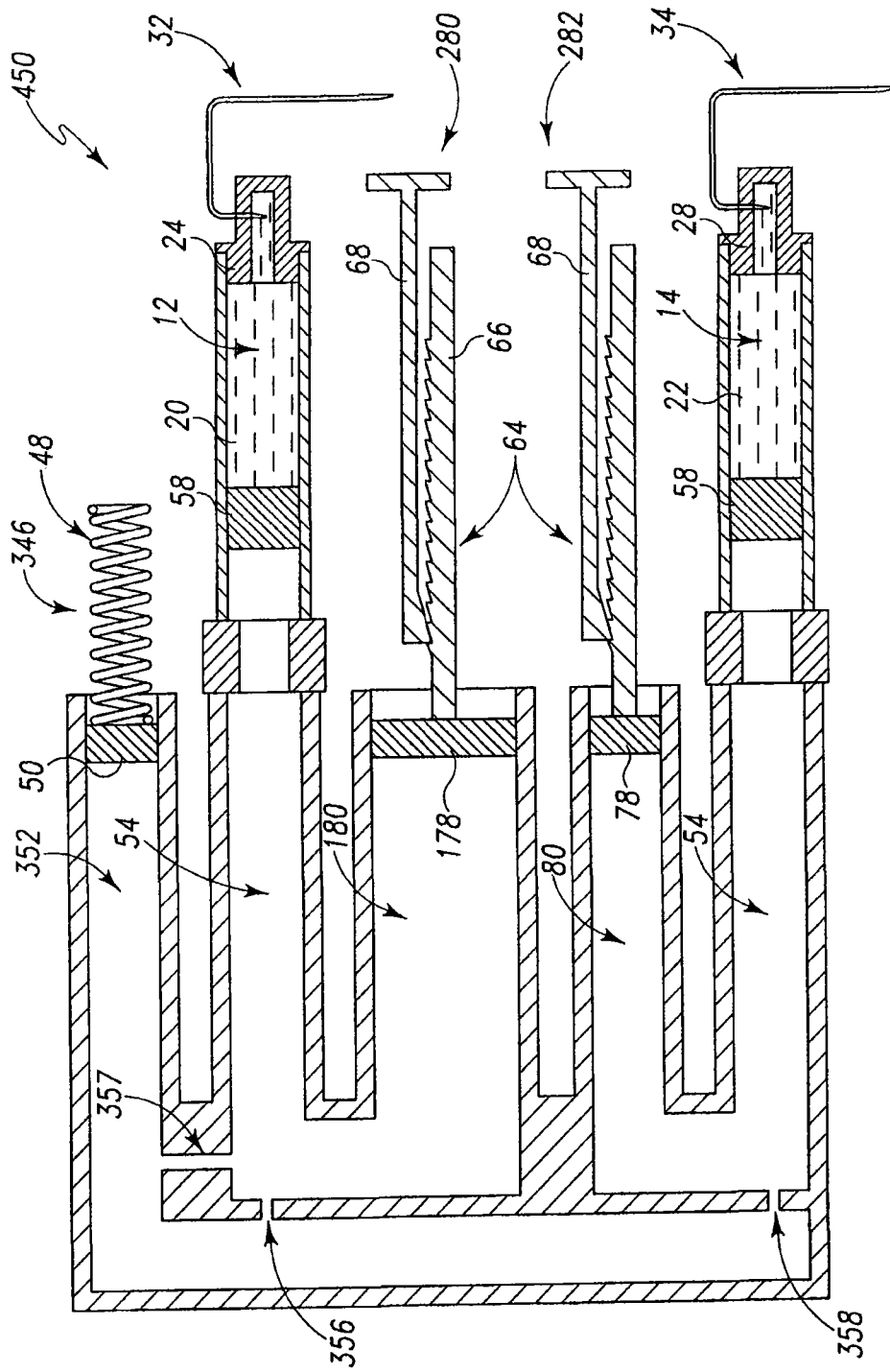


图 5B

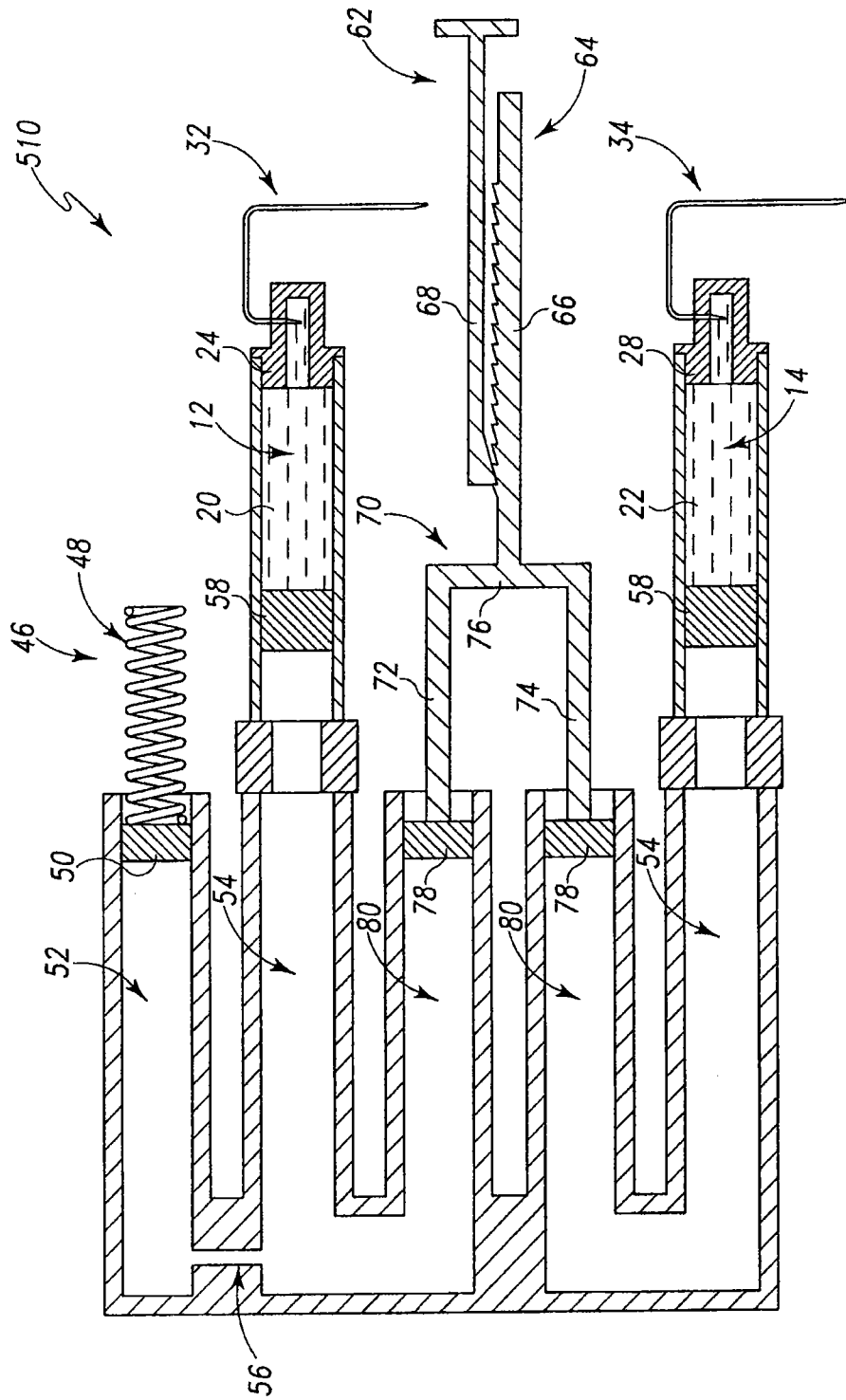


图 6

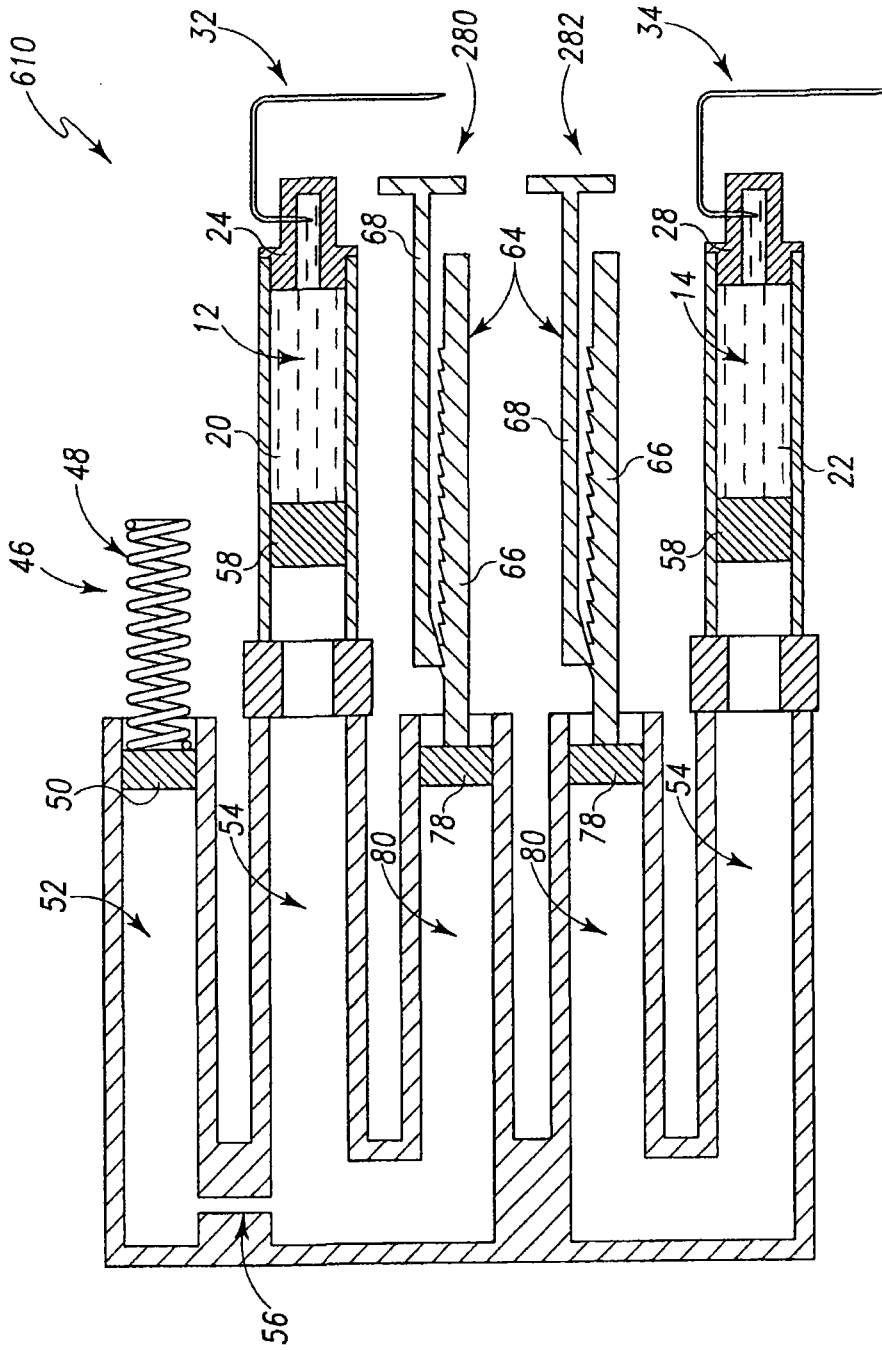


图 7

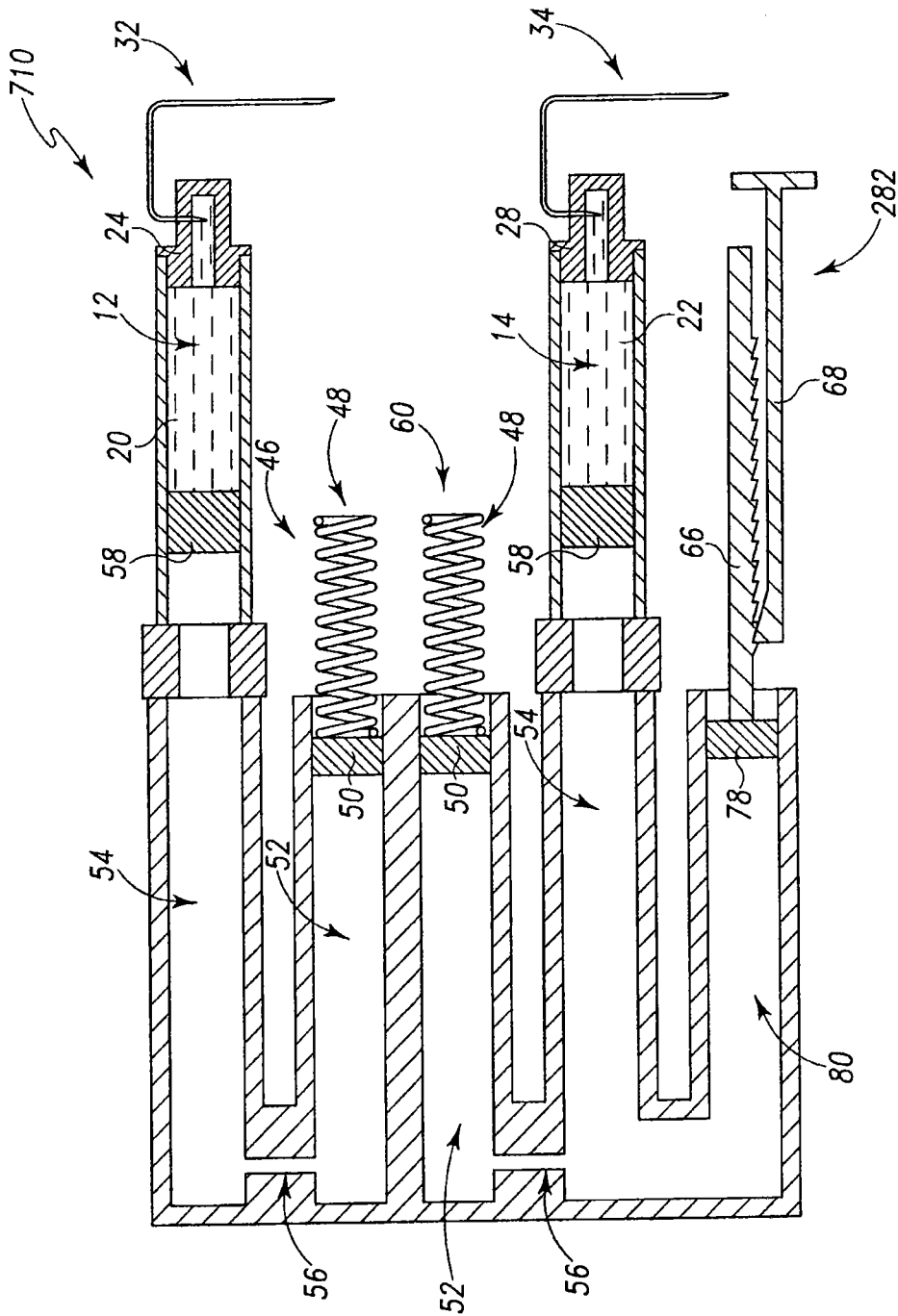


图 8

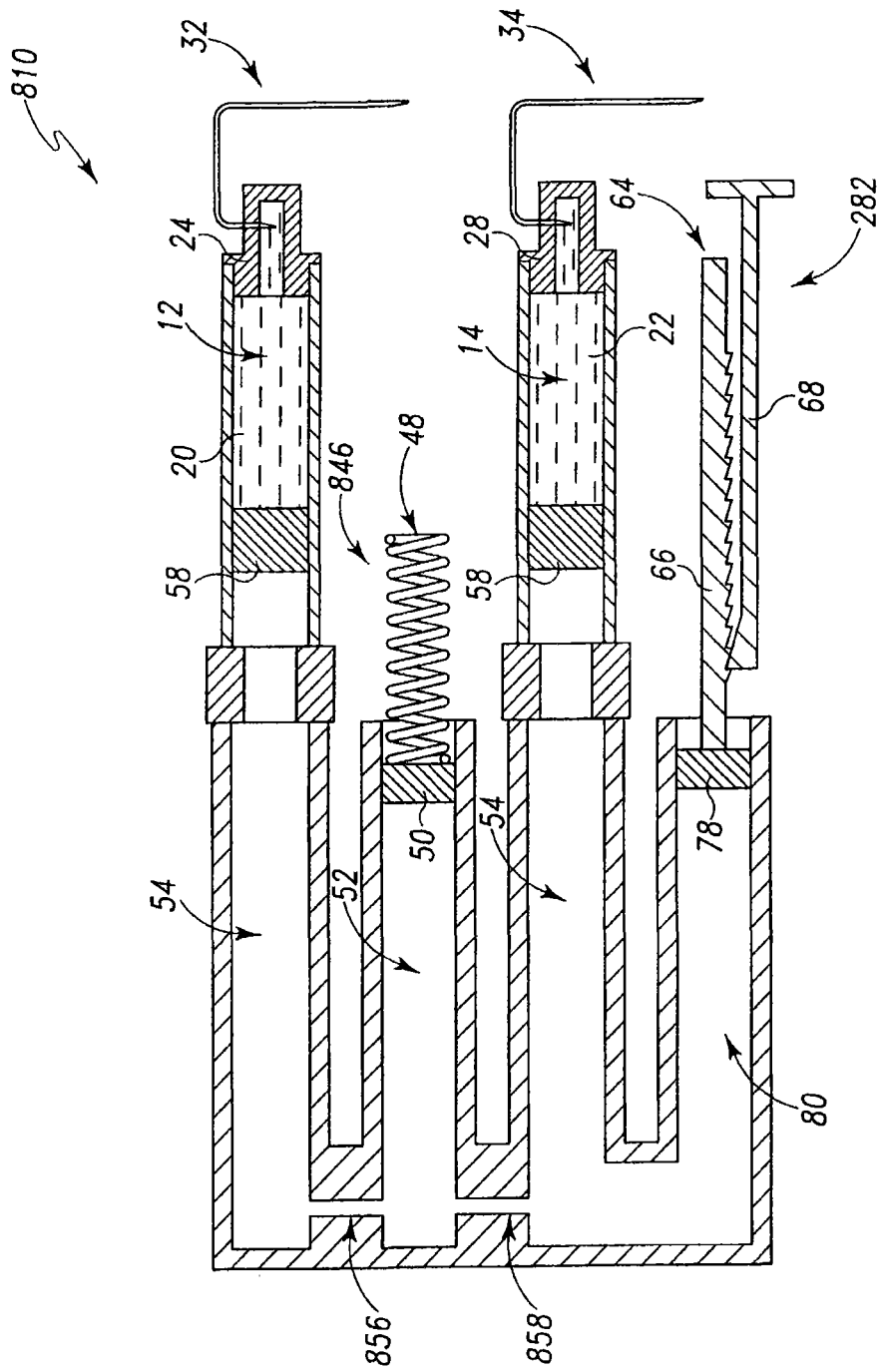


图 9

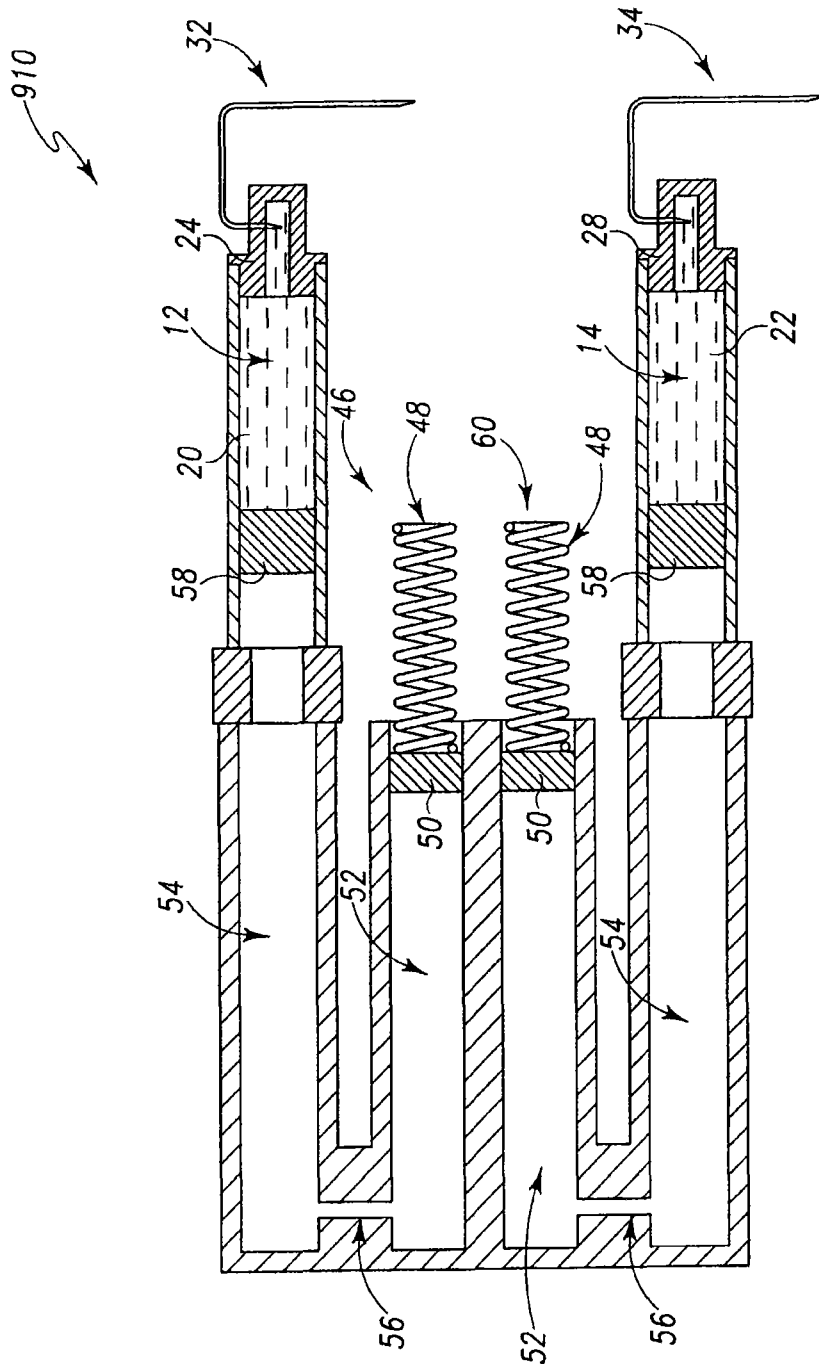


图 10

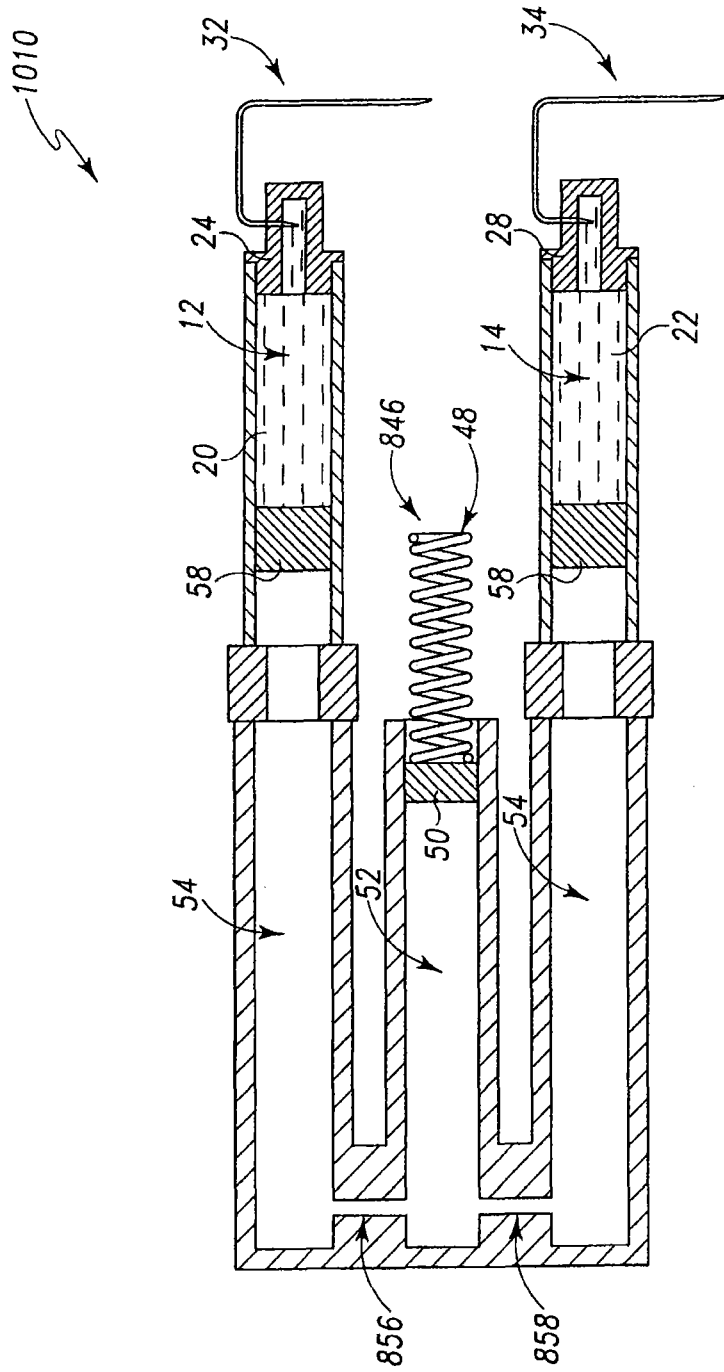


图 11

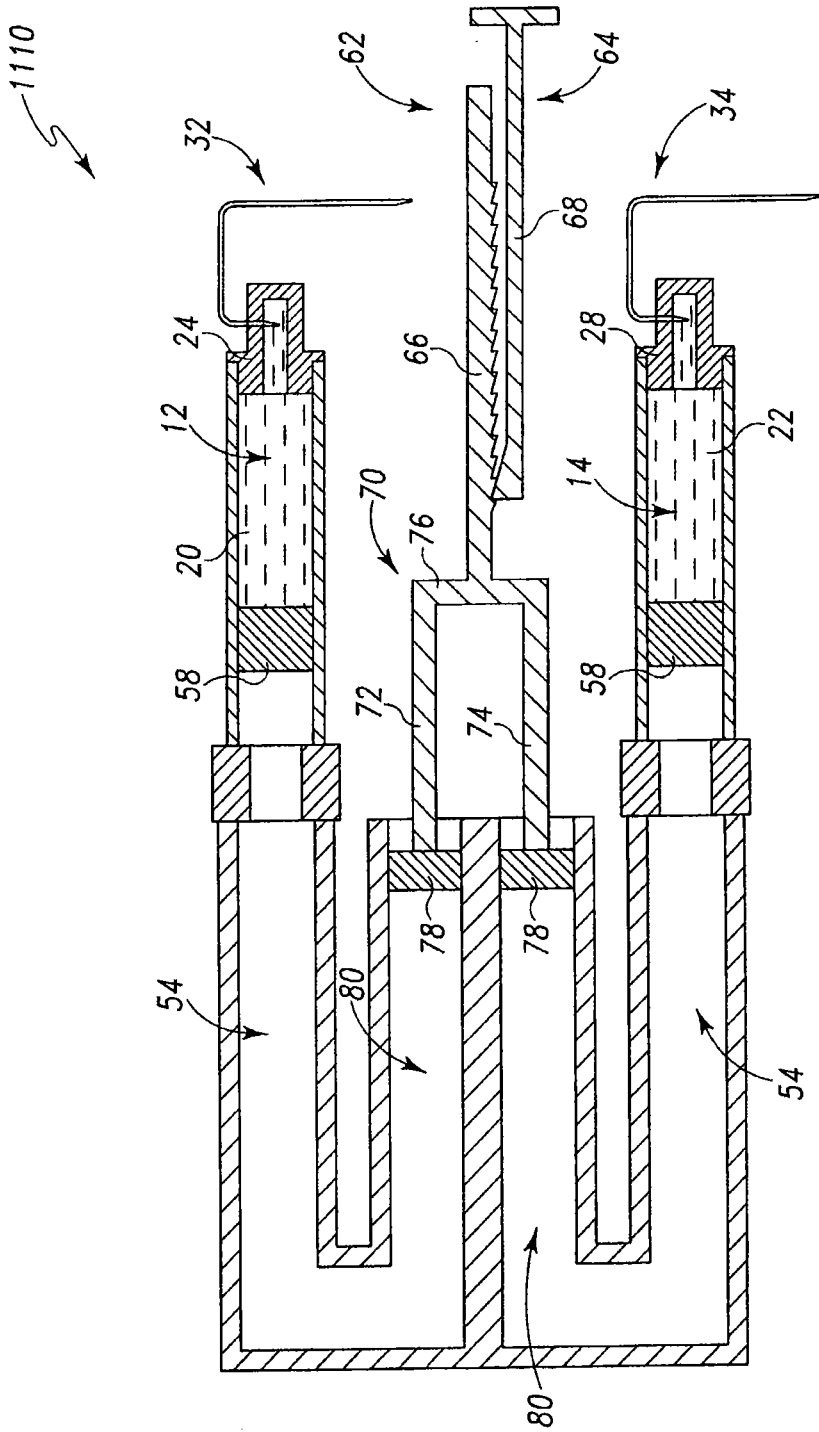


图 12



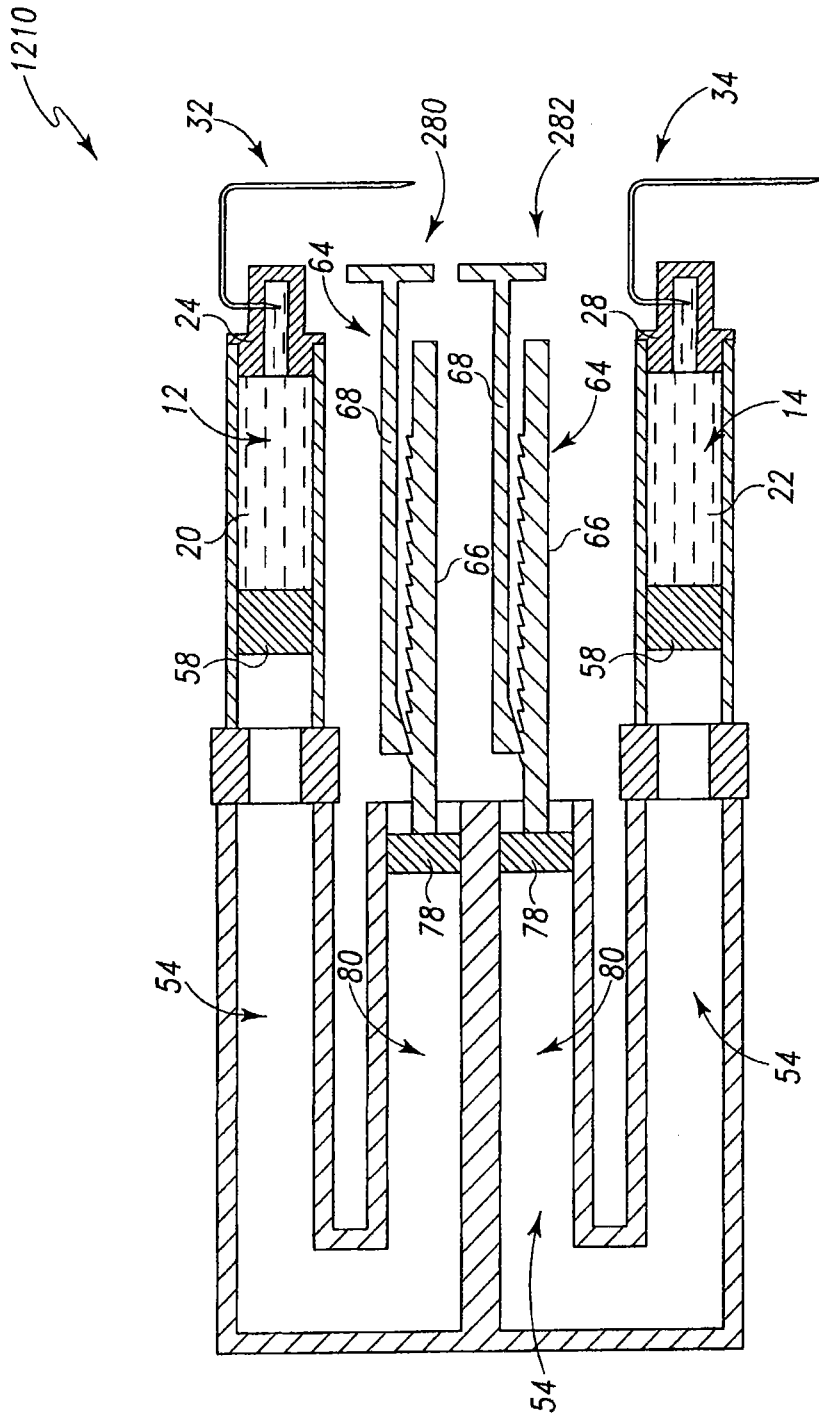


图 13

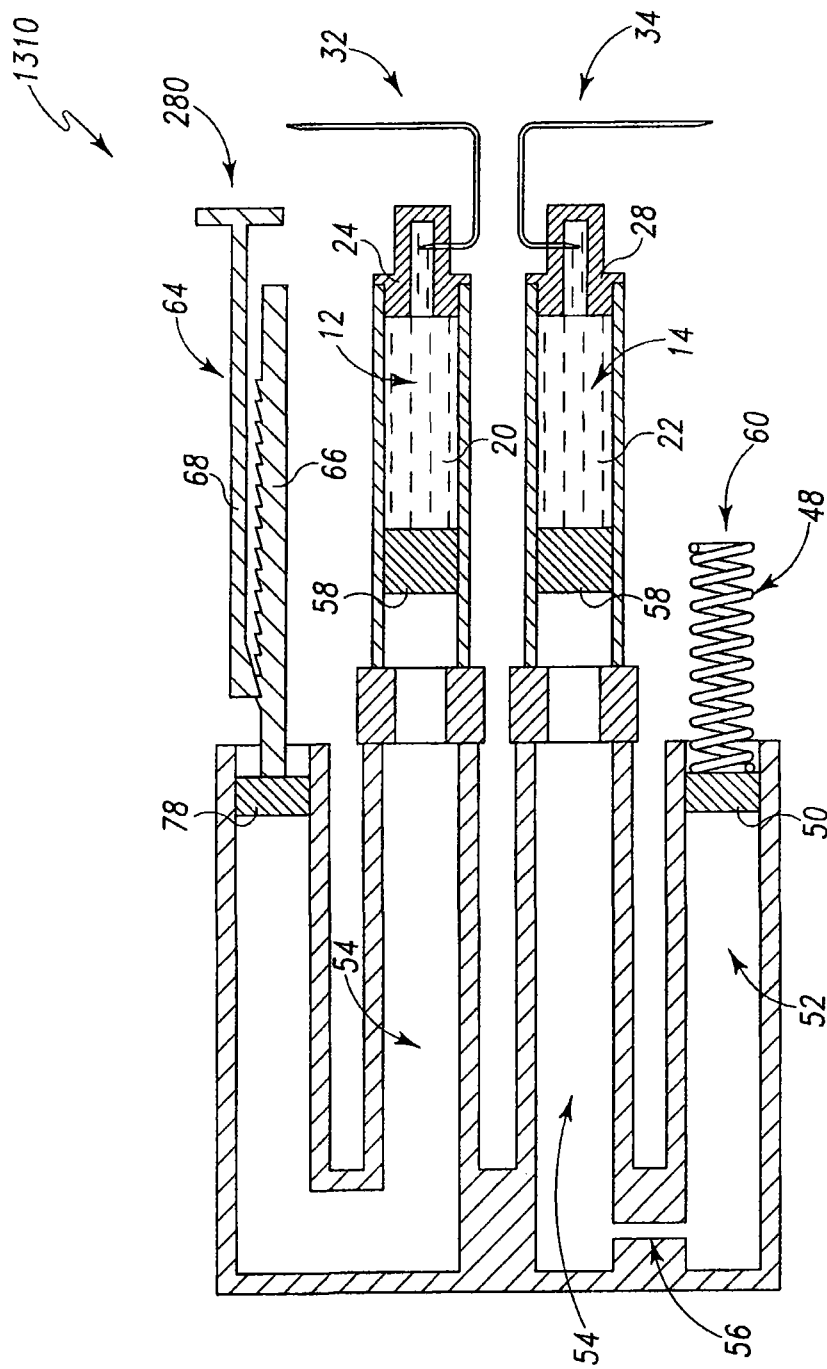


图 14

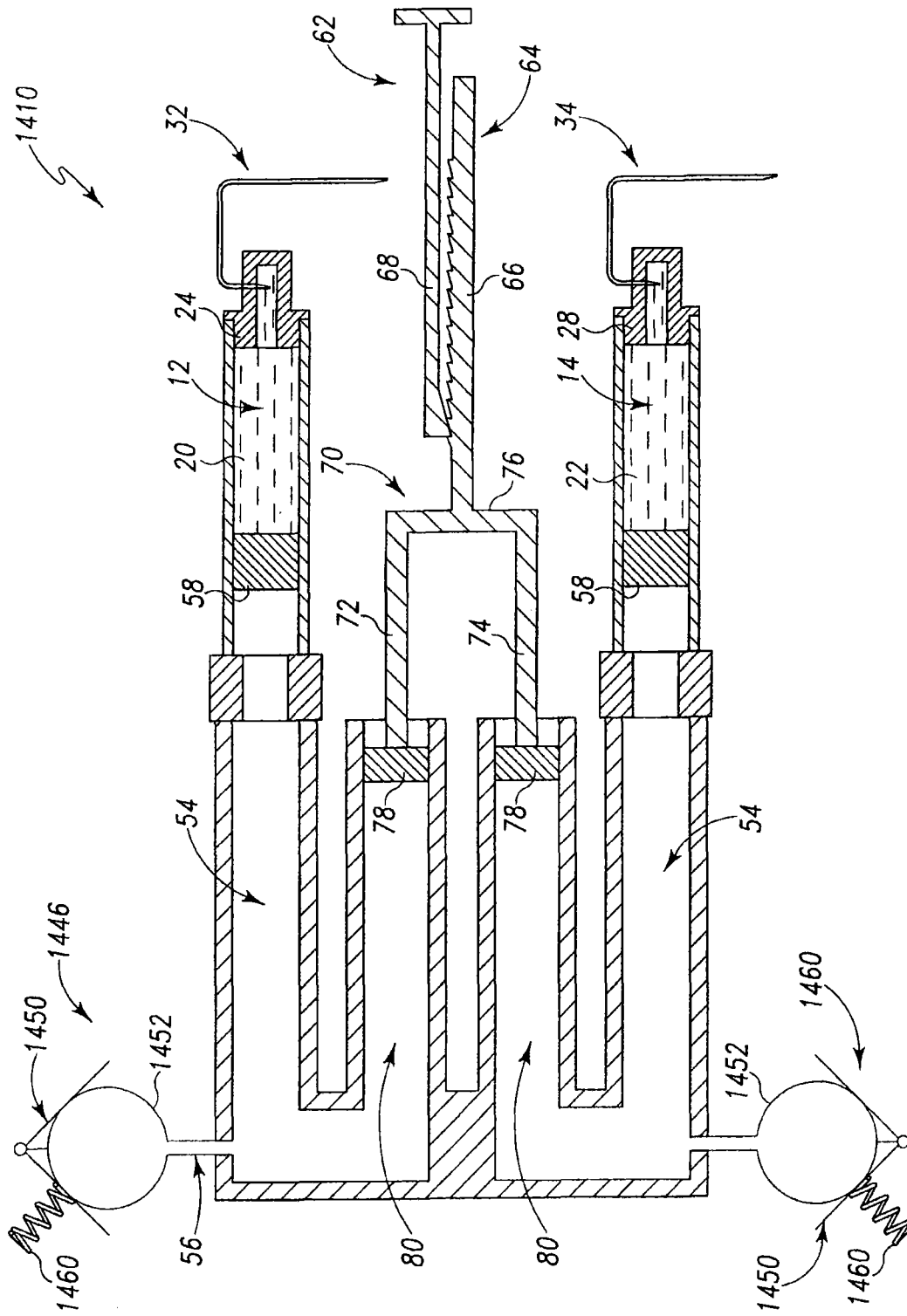


图 15

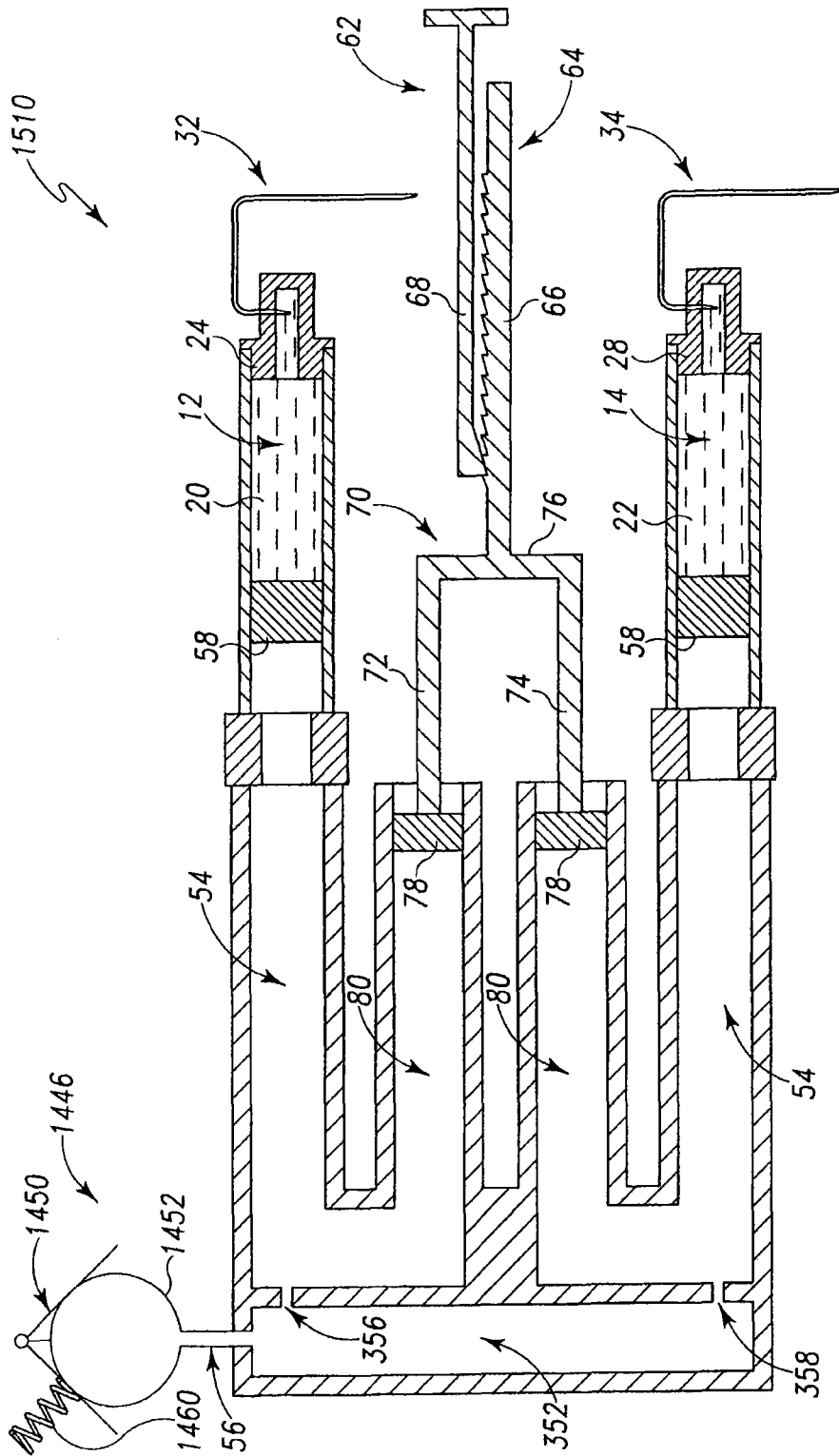


图 16

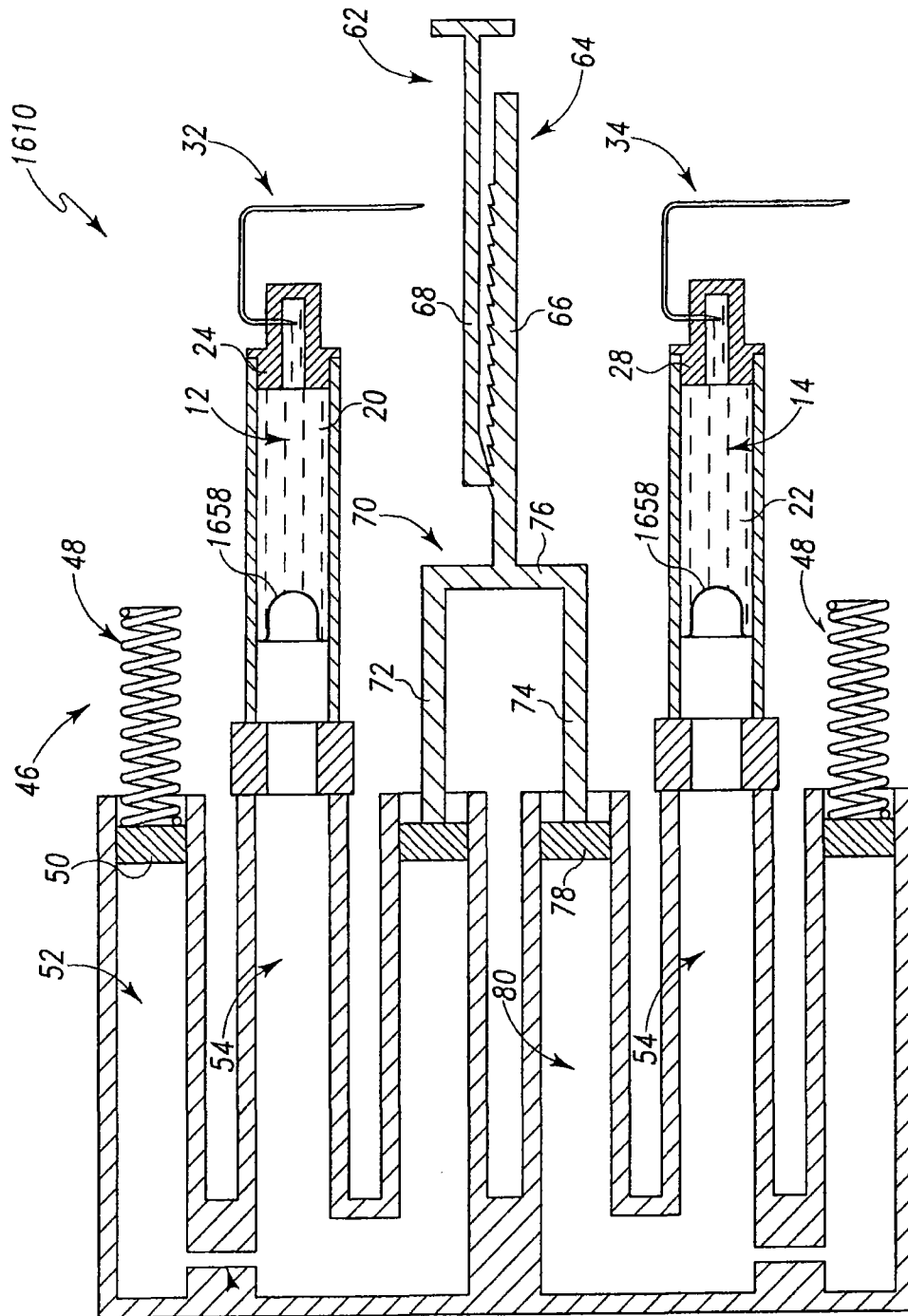


图 17

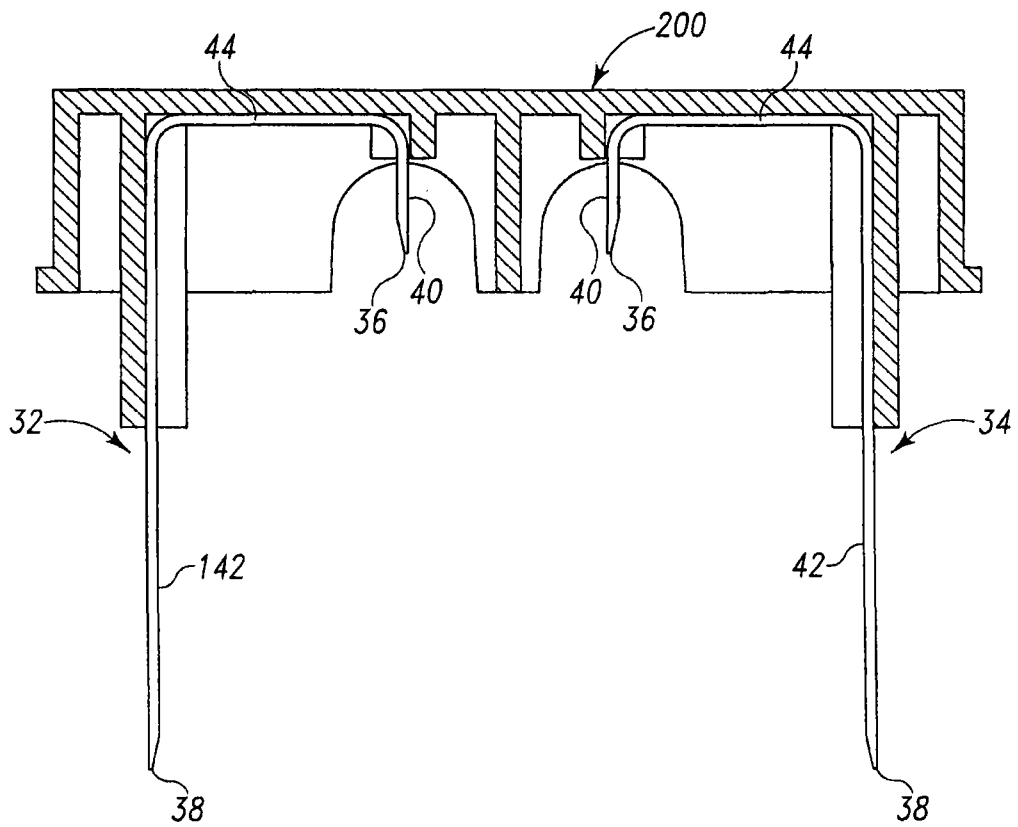


图 18

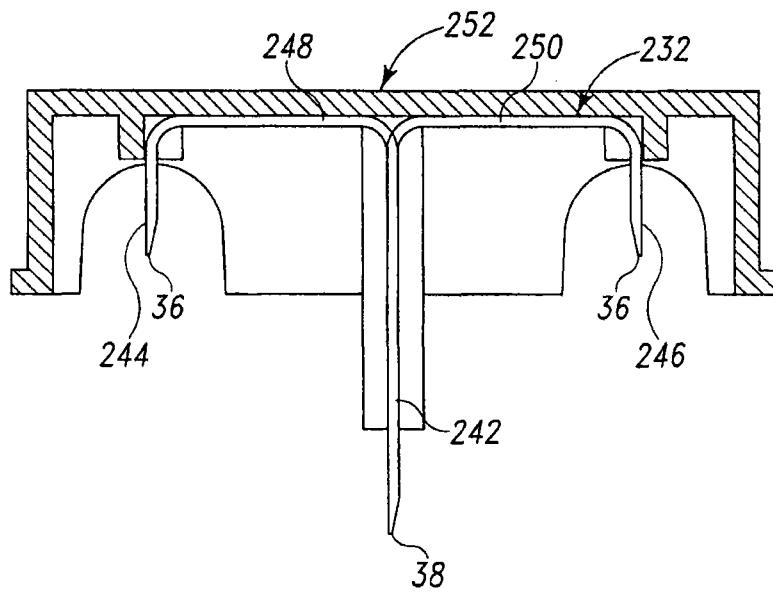


图 19