



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112451808 B

(45) 授权公告日 2022.10.14

(21) 申请号 202010984248.1

(22) 申请日 2015.04.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112451808 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(30) 优先权数据
62/048,675 2014.09.10 US
62/092,944 2014.12.17 US

(62) 分案原申请数据
201580058879.8 2015.04.06

(73) 专利权人 SI02医药产品公司
地址 美国亚拉巴马

(72) 发明人 J·P·吉罗 B·索尔
R·J·潘格伯恩
R·S·阿伯拉姆斯 J·W·罗格斯
P·J·萨高纳 M·J·米姆斯

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 姜雁琪

(51) Int.Cl.

A61M 5/315 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2010179487 A1,2010.07.15
US 2013085452 A1,2013.04.04
WO 2013156524 A1,2013.10.24
US 2895773 A,1959.07.21
US 4064879 A,1977.12.27
US 3669111 A,
WO 2014050550 A1,2014.04.03
US 2011224611 A1,2011.09.15
EP 1849490 A1,2007.10.31
CN 101157409 A,2008.04.09
CN 1152882 A,1997.06.25
CN 103533976 A,2014.01.22
JP H06327770 A,1994.11.29
WO 2004044464 A1,2004.05.27

审查员 王小伟

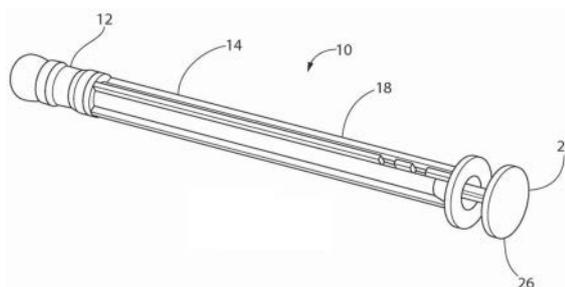
权利要求书4页 说明书36页 附图46页

(54) 发明名称

三位置柱塞、涂膜的柱塞和相关注射器组件

(57) 摘要

提供了一种三位置柱塞,包括:套筒,在远端具有开口;预加载腔,该预加载腔邻近该开口并与该开口连通;第一腔,该第一腔邻近该预加载腔并与该预加载腔连通;第二腔,该第二腔邻近该预加载腔并与该预加载腔连通;以及至少一个肋状物。该一个或多个肋状物通常与该第一腔对准。该柱塞进一步包括插入件,该插入件被配置为从该预加载腔移位到该第一腔并从该第一腔移位到该第二腔。该插入件被配置为当该插入件被放置在该第一腔中时提供对该一个或多个肋状物的压缩的支撑。



1. 一种预填充式注射器,包括具有内壁的筒体和容纳在产品容纳区域内的药物产品,该预填充式注射器进一步包括具有内部部分和通常圆柱形外表面的可转换柱塞,其中该外表面的至少一部分通过该内部部分的特性保持呈初始膨胀状态,该膨胀状态提供抵接该内壁的压缩力,通过将该柱塞的内部部分中的插入件移位以改变该特性而施加到该柱塞的内部部分的操作,该柱塞能够被还原到其中抵接该内壁的压缩力减小或移除的收缩状态从而将该柱塞转变到该收缩状态,其中该可转换柱塞提供低于15N的挣脱力和滑动力,基本上在该可转换柱塞的外表面和该筒体的内壁之间不存在可流动的润滑剂。

2. 如权利要求1所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力低于10N。

3. 如权利要求2所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力低于9N。

4. 如权利要求2所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力低于8N。

5. 如权利要求2所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力低于7N。

6. 如权利要求2所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力低于6N。

7. 如权利要求2所述的预填充式注射器,其中该挣脱力和滑动力在2.5N与5.5N之间。

8. 如权利要求1所述的预填充式注射器,其中该挣脱力比该滑动力高小于2N。

9. 如权利要求8所述的预填充式注射器,其中该挣脱力比该滑动力高1.5N。

10. 如权利要求8所述的预填充式注射器,其中该挣脱力比该滑动力高1N。

11. 如权利要求8所述的预填充式注射器,其中该挣脱力比该滑动力高小于1N。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,包括作为柱塞接触表面的有机硅氧烷涂层。

13. 如权利要求12所述的预填充式注射器,其中该有机硅氧烷涂层是pH保护层。

14. 如权利要求13所述的预填充式注射器,其中该有机硅氧烷涂层作为三层涂层组的顶层。

15. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中该特性是由插入件的固体压缩材料提供的机械产生的向外径向压力,其中该操作包括在该柱塞的内部部分内使该固体压缩材料轴向位移。

16. 如权利要求15所述的预填充式注射器,其中该操作包括将该固体压缩材料从该柱塞的内部部分内的第一腔轴向移位到第二腔。

17. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中可转换柱塞提供的挣脱力和滑动力低于7N,并且其中挣脱力比滑动力高小于1.5N。

18. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中该初始膨胀状态为药物产品在期望的保质期内提供容器封闭完整性。

19. 如权利要求18所述的预填充式注射器,其中该初始膨胀状态为药物产品在期望的保质期内提供由真空衰变泄漏检测方法证明的容器封闭完整性。

20. 如权利要求18所述的预填充式注射器,其中该初始膨胀状态为药物产品在期望的保质期内提供无菌性。

21. 如权利要求20所述的预填充式注射器,其中该初始膨胀状态为药物产品在期望的保质期内提供气体的阻隔。

22. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中该注射器的筒体由可注射模制的热塑性材料制成。

23. 如权利要求22所述的预填充式注射器,其中该注射器的筒体由COP或COC制成。

24. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中该注射器的筒体是由玻璃制成的。

25. 如权利要求1-11中任一项所述的预填充式注射器,其中可转换柱塞包括套筒,该套筒包括在该套筒的至少一部分上的薄膜涂层或模制帽,其中该薄膜涂层或模制帽具有的润滑性大于该柱塞的侧壁的材料润滑性。

26. 如权利要求25所述的预填充式注射器,其中该套筒包括在该套筒的侧壁和鼻锥上的薄膜涂层或模制帽,其中该薄膜涂层或模制帽是惰性氟聚合物。

27. 一种预填充式注射器,包括具有内壁的筒体和容纳在产品容纳区域内的药物产品,所述预填充式注射器还包括整体布置在所述注射器的筒体内的可转换柱塞,所述可转换柱塞具有内部部分,所述内部部分包括限定内表面的腔,所述可转换柱塞具有大致圆柱形外表面,所述可转换柱塞包括在其一端处的提供面向所述药物产品的表面的鼻锥,其中所述外表面的一部分包括所述可转换柱塞的存储密封区段,所述存储密封区段通过布置在所述内部部分内的固体压缩材料将所述可转换柱塞维持在初始膨胀状态,当所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时,所述固体压缩材料在所述存储密封区段的径向向内的位置处对所述可转换柱塞的所述内表面施加径向向外的压力,所述膨胀状态提供所述存储密封区段抵靠所述内壁的压缩力,所述可转换柱塞能够还原到收缩状态,其中通过在朝向所述药物产品的方向上在所述可转换柱塞上施加力时致使所述固体压缩材料相对于所述存储密封区段轴向移位,抵靠所述内壁的压缩力被完全移除,使得所述存储密封区段不再接触所述内壁,其中处于所述收缩状态下的所述可转换柱塞与处于所述膨胀状态下相比时提供抵靠所述内壁的更少的压缩力,使得在所述收缩状态下轴向移位所述可转换柱塞所需的力少于在所述膨胀状态下轴向移位所述可转换柱塞将所需的力,所述外表面包括在所述鼻锥和所述存储密封区段之间的液体密封区段,当所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时和当所述可转换柱塞处于所述收缩状态时所述液体密封区段均提供抵靠所述内壁的液密密封,其中所述可转换柱塞提供小于10N的松脱力和滑动力,基本上在所述可转换柱塞的外表面和所述筒体的内壁之间没有可流动润滑剂。

28. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其中所述松脱力比所述滑动力高小于2N。

29. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其包含有机硅氧烷涂层作为柱塞接触表面。

30. 如权利要求29所述的预填充式注射器,其中该有机硅氧烷涂层为pH保护涂层,作为三层涂层组的顶层。

31. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其中该可转换柱塞提供低于7N的挣脱力和滑动力,并且其中该挣脱力比该滑动力高小于1.5N。

32. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其中该注射器的筒体由可注射模制的热塑性材料制成。

33. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其中该注射器筒体由玻璃制成。

34. 如权利要求27所述的预填充式注射器,其中该可转换柱塞包括套筒,该套筒包括在该套筒的至少一部分上的薄膜涂层或模制帽,其中该薄膜涂层或模制帽具有的润滑性大于该可转换柱塞的侧壁的材料润滑性。

35. 一种预填充式注射器,其包括具有内壁的筒体和容纳在产品容纳区域内的药物产

品,所述预填充式注射器还包括整体布置在所述注射器的筒体内的可转换柱塞,所述可转换柱塞具有内部部分和大体圆柱形外表面,所述可转换柱塞包括在其一端处的提供面向所述药物产品的表面的鼻锥,其中所述外表面的至少一部分包括所述可转换柱塞的具有至少一个肋状物的存储密封区段,所述存储密封区段通过布置在所述内部部分中的固体压缩材料将所述可转换柱塞维持在初始膨胀状态,所述固体压缩材料与所述至少一个肋状物轴向对准,所述固体压缩材料将向外的径向压力提供到所述至少一个肋状物上以便支持所述至少一个肋状物抵靠所述内壁的压缩,所述可转换柱塞能够还原到收缩状态,其中与所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时相比,在所述收缩状态下所述可转换柱塞施加抵靠所述内壁的减小的法向力,并且其中通过将力在朝向所述药物产品的方向上施加到所述可转换柱塞上来减小或完全移除所述至少一个肋状物抵靠所述内壁的压缩,以便使所述固体压缩材料相对于所述存储密封区段轴向移位到与所述至少一个肋状物脱开轴向对准的位置,使得向外径向压力从所述至少一个肋状物减小或移除,所述收缩状态被配置为有利于所述可转换柱塞的推进以分配所述药物产品,使得由于当处于所述收缩状态时所述可转换柱塞抵靠所述内壁施加的减小的法向力,使用者能够更容易地使所述可转换柱塞沿所述筒体向下推进,所述外表面包括在所述鼻锥和所述存储密封区段之间的液体密封区段,当所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时和当所述可转换柱塞处于所述收缩状态时所述液体密封区段均提供抵靠所述内壁的液密密封,其中所述可转换柱塞提供小于10N的松脱力和滑动力,基本上在所述可转换柱塞的外表面和所述筒体的内壁之间没有可流动润滑剂。

36. 如权利要求35所述的预填充式注射器,其包含有机硅氧烷涂层作为柱塞接触表面。

37. 如权利要求35所述的预填充式注射器,其中该可转换柱塞提供低于7N的挣脱力和滑动力,并且其中该挣脱力比该滑动力高小于1.5N。

38. 如权利要求35所述的预填充式注射器,其中该注射器的筒体由可注射模制的热塑性材料制成。

39. 如权利要求35所述的预填充式注射器,其中该固体压缩材料相对于该存储密封区段轴向移位到与该至少一个肋状物脱开轴向对准的位置包括将该固体压缩材料从该可转换柱塞的内部部分中的第一腔轴向移位到第二腔。

40. 一种预填充式注射器,包括具有内壁的筒体和容纳在产品容纳区域内的药物产品,所述预填充式注射器还包括整体布置在所述注射器的筒体内的可转换柱塞,所述可转换柱塞具有内部部分,所述内部部分包括限定内表面的腔,所述可转换柱塞具有大致圆柱形外表面,所述可转换柱塞包括在其一端处的提供面向所述药物产品的表面的鼻锥,其中所述外表面的一部分包括所述可转换柱塞的存储密封区段,所述存储密封区段通过布置在所述内部部分内的固体压缩材料将所述可转换柱塞维持在初始膨胀状态,当所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时,所述固体压缩材料在所述存储密封区段的径向向内的位置处对所述可转换柱塞的所述内表面施加径向向外的压力,所述膨胀状态提供所述存储密封区段抵靠所述内壁的压缩力,所述可转换柱塞能够还原到收缩状态,其中通过在朝向所述药物产品的方向上在所述可转换柱塞上施加力时致使所述固体压缩材料相对于所述存储密封区段轴向移位,抵靠所述内壁的压缩力被完全移除,使得所述存储密封区段不再接触所述内壁,其中所述可转换柱塞当处于膨胀状态时提供抵靠所述内壁的第一密封力,并且当处于所述收缩状态时提供抵靠所述内壁的第二密封力,所述第二密封力小于所述第一密封力,使得当

所述可转换柱塞处于收缩状态时使所述可转换柱塞沿着所述注射器筒体移位所需的轴向力与所述膨胀状态时相比减小,所述外表面包括在所述鼻锥和所述存储密封区段之间的液体密封区段,当所述可转换柱塞处于所述膨胀状态时和当所述可转换柱塞处于所述收缩状态时所述液体密封区段均提供抵靠所述内壁的液密密封。

41.如权利要求40所述的预填充式注射器,其中所述可转换柱塞提供小于10N的松脱力和滑动力,基本上在所述可转换柱塞的外表面和所述筒体的内壁之间没有可流动润滑剂。

42.如权利要求41所述的预填充式注射器,其中该松脱力比该滑动力高小于2N。

43.如权利要求42所述的预填充式注射器,其包含有机硅氧烷涂层作为柱塞接触表面。

44.如权利要求43所述的预填充式注射器,其中该可转换柱塞提供低于7N的挣脱力和滑动力,并且其中该挣脱力比该滑动力高小于1.5N。

三位置柱塞、涂膜的柱塞和相关注射器组件

[0001] 本分案申请是基于申请号为201580058879.8,申请日为2015年4月6日,发明名称为“三位置柱塞、涂膜的柱塞和相关注射器组件”的中国专利申请的分案申请。该中国专利申请为国际申请号为PCT/US2015/024558的国际申请的中国国家阶段。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年9月10日提交的美国临时申请序列号62/048,675和2014年12月17日提交的62/092,944的优先权。

技术领域

[0004] 本发明总体上涉及柱塞及其在药物递送装置中的用途,例如(预填充的,在使用前填充的或空的)注射器、药筒或自动注射器。更具体地,本发明除其他之外涉及三位置柱塞,这些三位置柱塞在预填充式注射器的保存期限期间提供并维持在膨胀状态或储存模式下的容器封闭完整性,并且这些三位置柱塞在使用时可还原到收缩状态或分配模式,以在分配注射器内容物时提供相对低且平滑的柱塞力。

背景技术

[0005] 本披露主要描述了结合预填充式注射器使用根据本发明的柱塞和柱塞组件。然而,本领域技术人员将容易理解的是,本发明不限于预填充式注射器,而是可以包括其他药物递送装置,例如(预填充的,在使用前填充的或空的)注射器、药筒和自动注射器。

[0006] 通常制备并且销售预填充的肠胃外容器,例如注射器或药筒,这样注射器不需要在使用前由患者或护理者填充。注射器,并且更确切地注射器的筒体,可以预填充有各种不同的注射产品,除其他物品之外包括例如盐水溶液、注射用染料、或药物活性制剂。

[0007] 预填充的肠胃外容器典型地用橡胶柱塞密封,该橡胶柱塞在容器的内容物的保存期限内提供封闭完整性。为了使用该预填充式注射器,移开包装和帽,任选地将皮下注射针头或另一种递送导管附接到筒体的近端,将该递送导管或注射器移动到使用位置(诸如通过将它插入患者的血管中或进入有待用该注射器的内容物进行冲洗的设备中),并且使该柱塞在该筒体内前进以将该筒体的内容物注射到作用点。

[0008] 由筒体中的橡胶柱塞提供的密封件典型地涉及柱塞的橡胶被压靠在筒体上。典型地,橡胶柱塞的直径大于筒体的内径。因此,当要从注射器分配注射产品时移位橡胶柱塞要求克服橡胶柱塞的这种压制力。此外,不仅在最初移动柱塞时典型地需要克服由橡胶密封件提供的这种压迫力,而且在注射产品的分配期间当橡胶柱塞沿着筒体移位时,该力也需要继续被克服。对推进注射器中的柱塞的相对较高的力的需要可能增加使用者可从注射器施用注射产品的难度。这对于其中注射器被放置到自动注射装置中并且柱塞由固定弹簧推进的自动注射系统是特别有问题的。因此,关于在预填充的肠胃外容器中使用柱塞的主要考虑包括:(1)容器封闭完整性(“CCI”,下面定义);和(2)分配注射器内容物所要求的柱塞力(下面定义)。

[0009] 实际上,CCI和柱塞力倾向于是竞争的考虑。换句话说,没有其他因素,保持足够的

CCI的柱塞与容器的内表面之间的配合越紧密,在使用中推进柱塞所需的力越大。在医用注射器领域中,重要的是当在筒体中推进时确保柱塞能够以基本上恒定的速度并且以基本恒定的力移动。另外,启动柱塞移动并且然后继续柱塞的推进所需的力应该足够低以使得使用者能够舒适地施用。

[0010] 柱塞力基本上是接触表面(即柱塞表面和内部注射器壁表面)的每一个的摩擦系数和由柱塞针对注射器的内壁施加的法向力的函数。各自的摩擦系数越大并且法向力越大,推进柱塞所需的力越多。因此,改进柱塞力的努力应针对减小摩擦并降低接触表面之间的法向力。然而,如上所讨论,这种努力应该被维持足够的CCI的需要所缓解。

[0011] 为了减小摩擦并因此改善柱塞力,可以对柱塞、容器的内表面或两者施加润滑。液体或凝胶状可流动润滑剂,例如游离硅油(例如聚二甲基硅氧烷或“PDMS”)可提供所希望水平的润滑以优化柱塞力。任选地,在某些实施例中,使用游离硅油以减少柱塞力(特别是以少量),可以在本发明的范围内。然而,对于一些应用,包括本发明的优选实施例,不希望使用大量的可流动润滑剂。例如,可流动润滑剂可能在注射器中与药物产品混合并且相互作用,潜在地降解药物或另外影响其功效和/或安全性。在一些情况下,如果此类润滑剂与药物产品一起被注射给患者,则它们可能是有问题的。此外,当与预填充式注射器一起使用时,可流动润滑剂可随时间迁移离开柱塞,导致在柱塞与容器的内表面之间具有很少或没有润滑的点。这可能引起称为“粘贴(stiction)”的现象,该粘贴是针对柱塞与筒体之间的粘附的行业术语,该粘附需要被克服以使该柱塞脱离并且允许它开始移动。

[0012] 作为可流动润滑剂的替代物(或除其之外),柱塞可由具有润滑特性的材料制成或在其外表面上包括减少摩擦的涂层或层压件。此类柱塞的实例包括,例如:TERUMO的i-COATING,其在加拿大专利号1,324,545中披露,通过引用以其全文结合在此;W.L.Gore在橡胶柱塞上的延伸的ETFE薄膜;和WEST的CZ柱塞。虽然这些可商购的柱塞可以补充润滑的筒体以提供希望水平的柱塞力,但尚未发现它们在涂覆或未涂覆的塑料肠胃外容器的筒体上没有润滑涂层或可流动润滑剂的情况下提供希望的柱塞力。

[0013] 作为游离液体润滑剂的替代物,可以将润滑涂层施加到容器筒体的内壁上。润滑涂层,例如,根据在美国专利号7,985,188(通过引用以其全文结合在此)中披露的方法,特别好地适合于在肠胃外容器中为柱塞提供希望水平的润滑性。此类润滑涂层优选使用等离子体增强化学气相沉积(“PECVD”)施加并且可以具有以下原子比之一: $\text{Si}_w\text{O}_x\text{C}_y$ 或 $\text{Si}_w\text{N}_x\text{C}_y$,其中w是1,x是从约0.5至2.4,并且y是从约0.6至约3。此类润滑涂层可以具有在10与500nm之间的厚度。此类等离子体涂覆的润滑层的优点可以包括相比液体、喷涂或微米涂覆的硅酮更低的移动到药物产品或患者中的迁移可能性。预期使用此类润滑涂层以减小柱塞力在本发明的宽范围内。然而,对于一些应用,包括本发明的优选应用,使用此类润滑涂层可能不是最佳的。例如,由于相对低的交联密度,润滑层有时可与注射器的内容物相互作用,导致存在的硅离子被从润滑层提取到注射器中。此外,润滑涂层的施用在容器制造中引入了额外的步骤,因此增加了制造过程的复杂性和成本。

[0014] 因此,对于在肠胃外容器中优化柱塞力,同时保持足够的CCI以防止药物泄漏、保护药物产品并获得足够的产品保质期存在需要。此外,需要提供足够的润滑性以实现希望的柱塞力,同时最小化可提取物和与由容器保持的药物产品的相互作用。进一步需要优化这些因素,同时降低与将不连续的润滑涂层施用到医用筒体相关的制造成本和复杂性。

发明内容

[0015] 因此,在本发明的一个任选方面,提供了一种具有内部部分和通常圆柱形外表面的可转换柱塞。该外表面的至少一部分通过内部部分的特性保持在初始膨胀状态。通过施加到柱塞的内部部分以改变该特性的操作,膨胀状态可还原到收缩状态。该特性可以包括但不限于由设置在柱塞内的液体或凝胶状压缩材料产生的气体压力、机械产生的向外径向压力或向外径向压力。

[0016] 本发明的另一个任选方面是可转换柱塞。该可转换柱塞包括通常圆柱形的外表面,该外表面被配置为在存储模式下抵靠筒壁的通常圆柱形内表面而坐落并且在分配模式中沿着筒壁前进。柱塞中的空腔限定柱塞的内表面。内表面和外密封表面在它们之间限定柱塞的通常环形部分。压缩材料(例如,固体制品(其可以是例如通常在形状上为球形)或气体、液体或凝胶的装料)至少部分地设置在该腔中,并且被配置为在储存模式下对内表面的至少一部分施加向外径向压力以在外密封表面与注射器筒壁之间提供密封力。柱塞可被配置为通过减小施加的向外径向压力而转换成分配模式,从而减小外表面与注射器筒壁之间的密封力。

[0017] 本发明的另一个任选方面是一种包括柱塞杆和柱塞的柱塞组件。该柱塞杆包括外轴和内轴。该外轴具有被配置为用于可滑动地插入该内轴的至少一部分的内部部分。该内轴被配置为相对于该外轴从第一位置移位到第二位置。此外,柱塞可操作地连接到该柱塞杆并且被配置为接收该内轴的至少一部分的插入。

[0018] 本发明的另一个任选方面是一种双致动柱塞,该双致动柱塞包括具有第一腔、第二腔和至少一个肋状物的套筒。该至少一个肋状物通常与该第一腔对准。此外,该第一腔与该第二腔连通。如前述句子中使用的术语“与...连通”意指套筒内的结构促进插入件在空腔之间的通过,例如通过空腔之间的开口或通道,和/或通过在空腔之间提供当柱塞被致动时被破坏的薄的可破裂膜。该插入件被配置为例如像通过将内轴移位到第二位置而从第一腔移位到第二腔。另外,该插入件被配置为当该插入件被放置在该第一腔中时提供对该至少一个肋状物的压缩的支撑。然而,根据某些实施例,当该插入件被放置在第二腔中时,由插入件提供的对该至少一个肋状物的压缩的支撑可以减小和/或移除。

[0019] 此外,本发明的另一任选方面是一种具有插入件、套筒和连接器主体的双致动柱塞。该连接器主体的至少一部分被放置在套筒与插入件之间的套筒内,并且被配置为提供对该套筒抵靠筒体的侧壁的内表面的压缩的支撑。另外,根据某些实施例,该插入件被配置为从柱塞中的非致动位置移位到致动位置。此外,该套筒被配置为当插入件处于致动位置时使套筒的长度拉长并且套筒的外宽度减小。这种宽度的减小可以减小压缩力或径向压力,使得套筒的至少一部分,例如套筒上的至少一个肋状物抵靠相邻表面(例如像筒体的侧壁的内表面)施加。

[0020] 另外,本发明的另一个任选方面是一种用于形成涂膜的柱塞的方法。该方法包括由热塑性弹性体的薄膜形成预成形涂层。另外,该预成形涂层被压靠在模腔的侧壁和/或基部上以总体上使预成形的涂层的外部形状与柱塞的形状一致。该方法还包括将柱塞材料注入该模腔中。注射的柱塞材料可以抵靠预成形涂层的相邻内表面放置以形成涂膜的柱塞。

[0021] 本发明的另一个任选方面是一种涂膜的柱塞,其被配置为用于插入到筒体中,该筒体具有含有产品的区域。该涂膜的柱塞包括柱塞,该柱塞被配置为提供抵靠筒体的侧壁

的内表面的压缩力以在柱塞与筒体的侧壁之间形成压缩密封。该涂膜的柱塞进一步包括围绕柱塞的至少一部分放置的薄膜涂层。该薄膜涂层被配置为减小涂膜的柱塞与筒体的侧壁的内表面之间的摩擦和/或在柱塞与在筒体的含有产品的区域中含有的产品之间提供阻隔。

[0022] 本发明的其他方面将从本披露内容和附图变得明显。

附图说明

[0023] 图1示出了柱塞组件的透视图。

[0024] 图2示出了根据所示实施例的柱塞组件的轴向截面图。

[0025] 图3示出了图2中所示的柱塞的分离局部截面图,其中连接器主体是透明的以显示内部结构。

[0026] 图4示出了放置在注射器的筒体内的图3的柱塞的局部截面图。

[0027] 图4A是图4的注射器的内表面的第一替代实施例的放大截面图,包括设置在其上的三层涂层组。

[0028] 图4B是图4的注射器的内表面的第二替代实施例的放大截面图,包括设置在其上的有机硅氧烷涂层。

[0029] 图5示出了根据所示实施例的柱塞组件的轴向截面图。

[0030] 图6示出了放置在注射器的筒体内的图5中示出的柱塞的局部截面图。

[0031] 图7示出了图5和6中示出的柱塞的分离局部截面图。

[0032] 图8示出了根据所示实施例的具有薄膜涂层的柱塞的轴向截面图。

[0033] 图9示出了用于将薄膜的一部分转变成用于薄膜涂层的涂层预成形件的成形模和成形塞的示意性轴向截面图。

[0034] 图10示出了由图9的成形模和成形塞形成的薄膜涂层的涂层预成形件。

[0035] 图11示出了在模腔中经受真空的涂层预成形件,并且其中用于柱塞的材料已经被注入模腔中并且抵靠涂层预成形件。

[0036] 图12示出了在修整工具从薄膜切割或修整涂层之前所形成的柱塞和薄膜涂层的横截面图。

[0037] 图13示出了根据所示实施例的柱塞组件的轴向截面图。

[0038] 图14示出了基本上球形的网状插入件的透视图。

[0039] 图15示出了与图2中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图,其中连接器主体是透明的以显示内部结构,柱塞具有设置在其内的图14中示出的基本上球形的网状插入件。

[0040] 图16示出了基本上圆柱形插入件的透视图。

[0041] 图16A示出了图16的基本上圆柱形插入件在其已经向内塌陷后的透视图。

[0042] 图17示出了与图2中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图,其中连接器主体是透明的以显示内部结构,柱塞具有设置在其内的图16中示出的基本上圆柱形插入件。

[0043] 图18示出了与图13中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图。

[0044] 图19示出了具有部分地插入其中的从柱塞杆的内轴轴向延伸的凸出部的锥形

(tapered) 插入件的分离截面图。

[0045] 图20示出了与图13中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图, 柱塞具有设置在其内的图19中示出的锥形插入件。

[0046] 图21示出了与图13中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图。

[0047] 图22示出了与图13中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图。

[0048] 图23示出了与图13中示出的组件类似地构造的替代柱塞组件的分离截面图, 可转换柱塞的外表面处于膨胀状态。

[0049] 图23A是与图23中示出的相同的实施例和视图, 除了可转换柱塞的外表面处于收缩状态之外。

[0050] 图24示出了设置在注射器内的替代柱塞的分离截面图。

[0051] 图25示出了设置在注射器内的替代柱塞的分离截面图。

[0052] 图26示出了涂膜的可转换柱塞的示例性实施例的分离局部截面图。

[0053] 图26A示出了图26的涂膜的可转换柱塞的侧壁的放大截面图。

[0054] 图27示出了盖帽的可转换柱塞的示例性实施例的分离局部截面图。

[0055] 图28是示出了类似于图26的涂膜的可转换柱塞的实施例从柱塞测试样品测量的挣脱力和滑动力的图表。

[0056] 图29是示出了为了测试CCI的目的柱塞压缩对压降的影响的图表。

[0057] 图30是示出了对于四个不同的注射器实施例类似于图26的涂膜的可转换柱塞的实施例从柱塞测试样品测量的挣脱力和滑动力的图表。

[0058] 图31示出了三位置柱塞的柱塞套筒的示例性实施例的截面图。

[0059] 图32示出了被配置为与图31的三位置柱塞套筒一起使用的插入件的示例性实施例的透视图。

[0060] 图33示出了包括使用图31的柱塞套筒和图32的插入件的柱塞组件的注射器的局部截面图, 其中柱塞处于预加载模式。

[0061] 图34示出了图33的注射器的局部截面图, 其中柱塞处于存储模式。

[0062] 图35示出了图34的注射器的局部截面图, 其中柱塞处于分配模式。

[0063] 图36示出了具有双肋密封区段的替代柱塞的透视图。

[0064] 图36A示出了图36中示出的柱塞的轴向截面图。

[0065] 图37示出了具有双肋密封区段的替代柱塞的透视图。

[0066] 图37A示出了图37中示出的柱塞的轴向截面图。

[0067] 图38示出了具有三肋密封区段的替代柱塞的透视图。

[0068] 图38A示出了图38中示出的替代柱塞的截面图。

[0069] 图39示出了放置在注射器的筒体内的处于存储模式的柱塞的局部截面图。

[0070] 图39A示出了放置在注射器的筒体内的处于分配模式的图39的柱塞。

[0071] 在附图中使用下面的参考字符:

[0072]

10, 210	柱塞组件
12, 212	可转换柱塞
12a-12i	可转换柱塞
14, 214	柱塞杆
16, 216	内轴
16'	尖端
18, 218	外轴
20, 220	远端
22, 222	近端
24, 224	锁定突片
25, 225	锥形表面
26, 226	致动器
28, 228	第一端
30, 230	第二端
32, 232	第一凹部
34, 234	第二凹部
36, 236	内部部分
38, 238	(外轴 18, 218 的) 螺纹
40, 240	(柱塞 12, 212 的) 螺纹
42	插入件
44	套筒
45	连接器主体
46	外部部分
48	第一腔
48a-g	空腔
50	第二腔

[0073]

51	存储密封区段
52	存储密封区段的肋状物
53	液体密封区段
54	内部区域
55	液体密封区段的肋状物
56	筒体
57	谷部
58	侧壁
59	含有产品的区域
60	内表面
61	(筒体 56 的) 近端
62	插入件
63	连接器主体
64	套筒
65	(连接器主体 63 的) 第一区段
66	空腔
67	(连接器主体 63 的) 第二区段
68	轴
69	(连接器主体 63 的) 第三区段
70	(插入件 62 的) 外部表面
72	(插入件 62 的) 凹部
74	(插入件 62 的) 凸出部
76	(套筒 64 的) 内表面
77	(连接器主体 63 的) 凹部
78	(套筒 64 的) 凸出部
79	(连接器主体 63 的) 凸出部
80	(套筒 64 的) 凹部
82	(外部表面 70 的) 底部部分
84	(内表面 76 的) 下部部分
86	外表面
88	薄膜涂层
90	(柱塞 12 的) 侧壁
92	(柱塞 12 的) 鼻锥
94	薄膜
96	成形模
98	成形塞

[0074]

100	(成形塞 98 的) 基底壁
102	(成形模 96 的) 底部部分
104	(成形模 96 的) 侧壁
106	涂层预成形件
107	模具
108	模腔
110	(模腔 108 的) 侧壁
112	(模腔 108 的) 底壁
113	模芯
114	修整工具
152	肋状物
194	帽
300	球形网状插入件
302	圆柱形插入件
303	中央部分
304	凸出部
304a	空腔
304b	凸出部
305	开口
305a, b	开口
306	插入件
307	翼
308	多孔材料
309	塞子
310	密封内部空腔
310a	压缩材料
311	尖端
312	膜
314	突出部
316	阀
318	滑动轴
400	涂层组
402	衔接涂层或层
404	阻隔涂层或层
406	pH 保护涂层或层
500	样品 A

[0075]

502	样品 B
504	样品 C
510	组 A
512	组 B
514	组 C
516	裸 COP 注射器结果
518	三层注射器结果
520	裸玻璃注射器结果
522	带 PDMS 的玻璃注射器结果
612	三位置柱塞
614	柱塞杆
616	内轴
618	外轴
630	圆形套环
642	插入件
642a	插入轴
642b	插入法兰
643	开口
644	套筒
647	预加载腔
648	第一腔
650	第二腔
712, 812, 912	可转换柱塞
738, 838, 938	(外轴 18, 218 的) 螺纹
740, 840, 940	(柱塞 712, 812, 912 的) 螺纹
742, 842, 942	插入件
744, 844, 944	套筒
745, 845, 945	连接器主体
746, 846, 946	外部部分
748, 848, 948	第一腔
750, 850, 950	第二腔
751, 851, 951	存储密封区段
752, 852, 952	存储密封区段的一个或多个肋状物
753, 853, 953	液体密封区段
755, 855, 955	液体密封区段的肋状物
988	薄膜涂层

[0076]	790, 890, 990	(柱塞 712, 812, 912 的) 侧壁
	792, 892, 992	鼻锥
	1012	可转换柱塞或可伸缩柱塞
	1038	(外轴 18, 218 的) 螺纹
	1040	(柱塞 1012 的) 螺纹
	1044	套筒
	1051	存储密封区段
	1052	存储密封区段的一个或多个肋状物
	1053	液体密封区段
	1094	帽
	1095	杆
	1097	杆盖

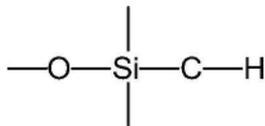
具体实施方式

[0077] 现在将参照附图更全面地说明本发明,在这些附图中示出了几个实施例。然而,本发明可以通过许多不同形式来实施并且不应解释为局限于在此阐述的这些实施例。而是,这些实施例是本发明的实例,而本发明具有通过权利要求书的语言指明的全部范围。贯穿全文,相同的数字指代相同的元件。

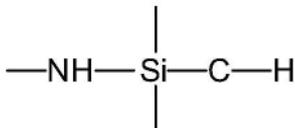
[0078] 定义

[0079] 在本发明的上下文中,使用了以下定义和缩写:

[0080] 出于本发明的目的,“有机硅前体”是具有至少一个以下键的化合物:



[0081] 或



[0082] 该键是连接到氧或氮原子和有机碳原子(有机碳原子是键合到至少一个氢原子上的碳原子)上的四价硅原子。挥发性有机硅前体,定义为这样一种前体,该前体可以作为PECVD设备中的蒸气被供给,是任选的有机硅前体。任选地,该有机硅前体选自下组,该组由以下各项组成:线性硅氧烷、单环硅氧烷、多环硅氧烷、聚倍半硅氧烷、烷基三甲氧基硅烷、线性硅氮烷、单环硅氮烷、多环硅氮烷、聚倍半硅氮烷、以及这些前体的任意两种或更多种的组合。

[0083] 贯穿本说明书,w、x、y和z的值适用于经验组成 $\text{Si}_w\text{O}_x\text{C}_y\text{H}_z$ 。贯穿本说明书使用的w、x、y和z的值应该被理解为比率或经验式(例如对于涂层或层而言),而不是作为对分子中的原子的数目或类型的限制。例如,具有分子组成 $\text{Si}_4\text{O}_4\text{C}_8\text{H}_{24}$ 的八甲基环四硅氧烷可以通过下

面的经验式来说明,由在分子式中的 w 、 x 、 y 、以及 z 各自除以4获得(最大公因数)而得到: $\text{Si}_1\text{O}_1\text{C}_2\text{H}_6$ 。 w 、 x 、 y 、以及 z 的值也不限于整数。例如,(非环状)八甲基三硅氧烷(分子组成 $\text{Si}_3\text{O}_2\text{C}_8\text{H}_{24}$)可简化为 $\text{Si}_1\text{O}_{0.67}\text{C}_{2.67}\text{H}_8$ 。同样,虽然 $\text{SiO}_x\text{C}_y\text{H}_z$ 可以被描述为等效于 SiO_xC_y ,但是不必要以任何比例示出氢的存在以示出 SiO_xC_y 的存在。

[0084] 术语“筒体”是指如可用于例如作为用于容纳和分配液体产品的医疗装置(例如注射器)的一部分的医用筒体。

[0085] 当参考本发明的任何实施例(与参考本领域的常规柱塞相反)使用时,术语“柱塞”是指根据本发明的可转换柱塞。

[0086] “摩擦阻力”可以是静态摩擦阻力和/或动态摩擦阻力。

[0087] 在本发明的上下文中的“柱塞滑动力”(与也在本说明中使用的“滑移力”、“维持力”或 F_m 同义)是例如在抽吸或分配过程中维持注射器筒体中的柱塞头的移动所要求的力。该柱塞滑动力可以有利地使用本领域中已知的ISO 7886-1:1993测试来确定。常常在本领域中使用的“柱塞滑动力”的同义词是“柱塞力”或“推力”。

[0088] “容器封闭完整性”或“CCI”是指容器封闭系统(例如设置在预填充式注射器筒体中的柱塞)在容器中含有的无菌产品的保质期期间提供保护和维持功效和无菌的能力。

[0089] 在本发明的上下文中的“柱塞脱离力”(与也在本说明中使用的“脱离力”、“挣脱力”、“启动力”、 F_i 同义)是要求移动注射器中(例如预填充式注射器中)的柱塞头的初始力。

[0090] “柱塞滑动力”和“柱塞脱离力”以及用于测量它们的方法均在本说明的随后部分中予以更详细的描述。这两种力可以N、lbs或kg表示,并且在此使用了所有三种单位。这些单位相互关系如下:1N=0.102kg=0.22481bs(磅)。

[0091] “可滑动地”指的是柱塞头、封闭件、或其他可移动部件被允许在注射器筒或其他容器中滑动。

[0092] 术语“注射器”被广泛地定义成包括药筒、注射“笔”以及适配成与一个或多个其他部件组装以提供功能性注射器的其他类型的筒体或贮存器。“注射器”还被广泛地定义成包括提供用于分配内容物的机构的相关物品,如自动注入器。

[0093] 术语“向外径向压力”是指在从柱塞的中心轴线向外(或远离)的方向上施用或施加的压力。

[0094] 术语“薄膜”和“薄膜涂层”在本说明书中可以互换使用。

[0095] 可转换柱塞和薄膜涂覆的柱塞

[0096] 图1-2示出了根据本发明的实施例的两位置柱塞组件10。该柱塞组件10可以具有各种不同的形状和尺寸。例如,根据示出的实施例,该柱塞组件10可以是大约79毫米长。该柱塞组件10包括可转换柱塞12和柱塞杆14。该柱塞杆14可包括内轴16和外轴18。该内轴16包括远端20、近端22和锁定突片24。根据某些实施例,内轴16的远端20可被配置为形成致动器26,该致动器在柱塞组件10的使用期间由使用者(例如像,由使用者的拇指)按压。外轴18可包括第一端28、第二端30、第一凹部32、第二凹部34和内部部分36。根据某些实施例,第一端28可被配置为用于与可转换柱塞12的螺纹接合。例如,如所示,第一端28可包括外螺纹38,该外螺纹被配置为与可转换柱塞12的内螺纹40配合。

[0097] 内轴16的至少一部分被配置为用于沿着外轴18的内部部分36可滑动移位。另外,锁定突片24可以从内轴16的至少一部分突出。在所示的实施例中,锁定突片24具有锥形表

面25,其可以有助于控制内轴16沿着外轴18的内部部分36的移位的方向和时间。例如,至少图2示出了处于相对于外轴18的第一位置的内轴16,其中锁定突片24突出到外轴18的第一凹部32的至少一部分中。当足够的力被施加在致动器26上时,锁定突片32的锥形表面25的取向允许锁定突片32在尺寸上至少暂时被压缩或变形,使得当锁定突片25从第一凹部32移动到第二凹部34时锁定突片24可以至少暂时地进入内部部分36。然而,在没有足够的力的情况下,锁定突片32可保持在第一凹部32中,从而将内轴16保持在第一位置。

[0098] 锁定突片24从第一凹部32行进到第二凹部34的距离,以及因此当从第一位置移动到第二位置时内轴16相对于外轴18移位的距离可以对于不同的柱塞组件变化。例如,根据某些实施例,内轴16可以移位约3至5毫米。另外,如图2和图5中所示,根据某些实施例,当内轴16处于第一位置时,内轴16的近端22可以或可以不容纳在外轴18的内部部分36中。

[0099] 此外,锁定突片24的锥形表面25的取向和尺寸可以为锁定突片24提供足够的宽度以防止锁定突片24在外轴18的第二端30的总的方向上被拉入内部部分36中。因此,当锁定突片24处于第二凹部34中并且因此内轴16处于第二位置时,锁定突片24的锥形表面25的取向和尺寸可以为锁定突片24提供足够的宽度以抵抗锁定突片24被拉回到第一凹部32中。

[0100] 如至少图2-4所示,可转换柱塞12被配置为接纳在(例如,注射器的)筒体56的内部区域54中。内部区域54可总体上由筒体56的侧壁58限定,侧壁58具有内表面60。另外,内部区域54可以包括在可转换柱塞12与筒体56的近端61之间的含有产品的区域59。

[0101] 根据某些实施例,如图3中最好所示,可转换柱塞12包括插入件42、套筒44和连接器主体45。该连接器主体45可以可操作地连接到该套筒44,例如像,通过使用包覆成型、塑料焊接、粘合剂和/或机械紧固件,例如螺钉、螺栓、销或者夹子,除其他连接件外。如前所讨论,该连接器主体45可以被配置为连接到外轴18,例如像,通过连接器主体45的内螺纹40和外轴18的外螺纹38的螺纹接合。另外,根据某些实施例,除了其他材料外,该连接器主体45可以由相对硬性和/或刚性的材料(例如像,聚乙烯或聚丙烯)模制。

[0102] 该套筒44可以被配置为提供第一腔48和第二腔50。另外,第一腔和第二腔48,50处于彼此连通,并且被配置为接收插入件42的可移动插入。术语“第一腔”和“第二腔”可以是指物理上不同的隔室(例如,在它们之间具有中断、过渡区域、膜或几何变化,如图3中所示)或可替代地单个隔室,该单个隔室适合于促进将插入件保持在隔室内的第一位置(即,第一腔)并且然后保持在同一隔室内的第二位置(即,第二腔),没有第一腔与第二腔之间的中断、过渡区域、膜或几何变化。

[0103] 套筒44的外部部分46包括鼻锥92(通常面向注射器内容物)和侧壁90(通常面向筒体56的侧壁58)。术语“鼻锥92”指的是可转换柱塞12的面向注射器内容物的表面,并且可以具有任何合适的几何形状(例如,圆形的、锥形的、扁平的等)。套筒44的侧壁90包括存储密封区段51,该存储密封区段包括至少一个优选地总体上与第一腔48的至少一部分相邻和/或对准的肋状物52。例如,如由至少图3所示,该存储密封区段51的单个肋状物52总体上与第一腔48相邻和/或对准。然而,与第一腔48对准和/或相邻的存储密封区段51的肋状物52的数量可以变化。此外,根据某些实施例,存储密封区段51的肋状物52可以不与第二腔50相邻和/或对准。除其他材料外,套筒44可以由具有良好阻气特性的热固性橡胶(例如,丁基橡胶)或热塑性弹性体构成。存储密封区段51的目的是当可转换柱塞12处于“存储模式”时提供CCI和任选地对一种或多种气体(例如氧气)的阻隔,例如,以在使用前在储存时密封预填

充式注射器的内容物。气体阻隔应当在产品希望的保质期期间有效地防止可能降解包含在注射器内的产品的一种或多种气体的进入。气体阻隔还应当有效地防止优选地保留在注射器的含有产品的区域59内的一种或多种气体的逸出。其中当柱塞处于存储模式时存储密封区段51任选地提供阻隔的特定的一种或多种气体可以取决于包含在注射器内的产品而变化。任选地(在任何实施例中),气体阻隔是氧气阻隔。当可转换柱塞12从存储模式转换到分配模式时,由存储密封区段51最初提供的密封被或者减少或完全去除(即,使得存储密封区段51不再物理接触筒体56的侧壁58)。

[0104] 插入件42还可以由多种不同的产品构成,包括允许插入件具有比套筒44更低、类似或更高刚度的产品。优选地,在任何实施例中,插入件具有比套筒更高的刚度。另外,插入件42可具有各种形状并且通常被配置为占据第一和第二腔48、50中的至少一个。根据图2-4中所示的实施例,插入件42具有通常球形的形状。下面披露了替代的插入件实施例和形状。

[0105] 套筒44,特别是存储密封区段51的肋状物52和插入件42被配置为提供将肋状物52压靠在筒体56的侧壁58上的力,如图4中所示。存储密封区段的肋状物52抵靠侧壁58的这种压缩提供了在可转换柱塞12与侧壁58之间的密封,例如在“存储模式”下的压缩密封,其保护在筒体56中含有的注射产品的无菌性和/或完整性。当可转换柱塞12被压缩以在筒体56中形成密封时,典型的压缩可以是例如肋状物52和/或套筒44的总宽度或直径的小于10%、任选地小于9%、任选地小于8%、任选地小于7%、任选地小于6%、任选地小于5%、任选地小于4%、任选地小于3%、任选地小于2%、任选地从3%至7%、任选地3%至6%、任选地从4%至6%、任选地从4.5%至5.5%、任选地从4.5%至5.5%、任选地约4.8%。压缩不仅取决于柱塞和注射器筒体的几何公差,而且取决于柱塞的材料特性(例如,橡胶的硬度)。任选地,可以包括存储密封区段51的附加肋状物52,其可以增加密封的完整性和/或在柱塞12与筒体56的侧壁58之间形成单独的密封。具有这种附加肋状物的实施例在图36-38A中示出并在下面详细描述。

[0106] 根据某些实施例,套筒44和插入件42被定尺寸为使得当柱塞12在筒体56中并且插入件42在第一腔48中时,插入件42防止或最小化第一腔48的尺寸的减小。这种最小化或防止第一腔48的尺寸的减小可以最小化通常与第一腔48相邻和/或对准的存储密封区段51的肋状物52的尺寸可以通过接合肋状物52与筒体56的侧壁58减小的程度。根据这样的实施例,肋状物52可以被定尺寸为使得在插入件44在第一腔48中的支撑下,肋状物52足够大以在套筒44与侧壁58之间被压缩以形成用于柱塞12的存储模式的压缩密封。此外,根据某些实施例,插入件42可以被配置为限制肋状物52和/或套筒44的压缩,使得当柱塞12在存储模式期间在筒体56中用于形成密封时,肋状物52和/或套筒44被压缩小于套筒44的总宽度的20%。任选地,当柱塞12被压缩以在筒体56中形成密封时,肋状物52和/或套筒44被压缩小于肋状物52和/或套筒44的总宽度或直径的10%、任选地小于9%、任选地小于8%、任选地小于7%、任选地小于6%、任选地小于5%、任选地小于4%、任选地小于3%、任选地小于2%、任选地从3%至7%、任选地3%至6%、任选地从4%至6%、任选地从4.5%至5.5%、任选地从4.5%至5.5%、任选地约4.8%。

[0107] 可替代地,根据其他实施例,插入件42可以被定尺寸为扩大第一腔48和存储密封区段51的肋状物52的尺寸,以便提供足够的支撑以推动或迫使肋状物52抵靠侧壁58以在柱塞12的存储模式期间形成压缩密封。

[0108] 柱塞12可以在柱塞12连接到外轴18之前或之后被放置在筒体56中。当在注射器筒体中(例如在筒体56的含有产品的区域59中)的注射产品有待从筒体56分配时,使用者可以压下致动器26以将内轴16从第一位置移位到第二位置,如前所述。在图1-4中所示的实施例中,当内轴16移位到第二位置时,内轴16的近端22可以离开外轴18的第一端28并进入柱塞12中。当锁定突片24移动到第二凹部34时,内轴16可将插入件42从第一腔48推动到第二腔50。

[0109] 在插入件42在第二腔50中时,插入件42已经提供/施加在存储密封区段51的肋状物52上的支撑和/或力被减小和/或移除。因此,在这种情况下,先前由肋状物52抵靠筒体56的侧壁58施加的力也至少减小或优选地被移除(即,当柱塞12处于“分配模式”时,在密封区段51的肋状物52与筒体56的侧壁58之间没有接触)。另外,根据某些实施例,肋状物52通常可以不与套筒44的第二腔50相邻和/或对准,使得插入件42在第二腔50中的存在不支撑或推动不同的肋状物52抵靠侧壁58。因此,在已经由肋状物52抵靠侧壁58施加的力通过插入件42移位到第二腔50而被移除或减小时,沿筒体56移位柱塞12所需的力小于使插入件42保持在第一腔48中的力。因此,当柱塞12为了分配注射产品而移位时,将已经通过柱塞12抵靠侧壁58施加的力进行调节,并且更具体地减小。此外,力减小的程度使得注射产品可以抵抗由注射产品的粘度和/或针距(needle gauge)引起的背压被完全向前推出注射器。在插入件42在第二腔50中并且内轴16在第二位置时,柱塞组件10可以移位以减小含有产品的区域的尺寸,并且由此从筒体56分配注射产品。

[0110] 另外,根据某些实施例,柱塞12可以任选地被配置为使得当第一腔48未被插入件42占据时,肋状物52仍然保持与筒体56的侧壁58接触。此外,在这种条件下,肋状物52可以被配置为提供擦拭器表面以在柱塞组件10在注射产品的施用/分配期间移位时辅助从筒体56中移除注射产品。

[0111] 任选地,套筒44的外部部分46可以包括液体密封区段53,优选在套筒44的侧壁90上,任选地邻近、远离或以其他方式接近鼻锥92。液体密封区段53包括液体密封区段53的至少一个肋状物55。液体密封区段53的目的是在柱塞12处于如上所解释的存储模式时和当柱塞转变为“分配模式”时,即当存储密封区段51减小或停止抵靠筒壁58的压缩力以便于促进柱塞的推进以分配注射器的内容物时,提供液体紧密密封。任选地,液体密封区段53也可以提供CCI。优选地,存在将存储密封区段51与液体密封区段53分离的谷部57。

[0112] 图36-38A示出了根据本发明的方面的可转换柱塞712、812、912的三个替代选择的实施例,其中柱塞712、812、912中的每一个包括相应柱塞的存储密封区段751、851、951的多个肋状物752、852、952。如图36-37A中所示,例如,柱塞712、812各自在其各自的存储密封区段751、851中包括两个肋状物752、852。在图38和38A中所示的可转换柱塞912的任选替代方案中,柱塞912的存储密封区段951包括三个肋状物952。

[0113] 在某些方面,柱塞712、812、912包括基本上类似于图1-4的柱塞12的一些结构部件并且在某些方面以基本上类似于柱塞12的方式操作。例如,柱塞的连接主体745、845、945可以被配置为连接到柱塞杆的外轴,例如像,通过连接主体745、845、945的内螺纹740、840、940和相应外轴的外螺纹738、838、938的螺纹接合。以上关于图1-4的柱塞12的结构和功能的许多讨论同样适用于柱塞712、812、912并且因此这里将不再全部重复。以下是柱塞712、812、912的一些结构特征的非限制性概述。

[0114] 柱塞712、812、912包括插入件742、842、942,套筒744、844、944和连接器主体745、845、945。连接器主体745、845、945可以在此关于图1-4的柱塞12描述的任何这种方式可操作地连接到套筒744、844、944。同样,连接器主体745、845、945可以在此关于图1-4的柱塞12描述的任何这种方式连接到柱塞杆。

[0115] 套筒744、844、944可以被配置为提供第一腔748、848、948和第二腔750、850、950,这些空腔彼此连通并且被配置为接收插入件742、842、942的可移动插入。套筒744、844、944的外部部分746、846、946包括鼻锥792、892、992和侧壁790、890、990。套筒744、844、944的侧壁790、890、990包括存储密封区段751、851、951,这些存储密封区段包括优选地通常与第一腔748、848、948的至少一部分邻近和/或对准的肋状物752、852、952。与图1-4的柱塞12一样,相应柱塞712、812、912的存储密封区段751、851、951被配置为(当处于存储模式时)提供CCI和任选地对一种或多种气体的阻隔。当可转换柱塞712、812、912从存储模式转换到分配模式时,由存储密封区段751、851、951最初提供的密封被减少或完全移除(即,使得存储密封区段751、851、951不再物理接触其中设置有柱塞712、812、912的注射器筒体的侧壁)。

[0116] 任选地,套筒744、844、944的外部部分746、846、946可以包括优选地在套筒744、844、944的侧壁790、890、990上的液体密封区段753、853、953,任选地邻近、远离或以其他方式靠近鼻锥792、892、992。液体密封区段753、853、953包括液体密封区段753、853、953的至少一个肋状物755、855、955。液体密封区段753、853、953的目的是当柱塞712、812、912处于存储模式时以及当柱塞转变成分配模式时提供液体紧密密封。任选地,液体密封区段753、853、953也可以提供CCI。优选地,存在将存储密封区段751、851、951与液体密封区段753、853、953分离的谷部。

[0117] 任选地,将薄膜涂层或帽施用到柱塞套筒744、844、944的一部分。虽然本发明的任何柱塞实施例(例如712、812、912)可以包括这样的薄膜或帽,图38和38A的柱塞912如所示的包括安装在涂膜的柱塞912的鼻锥992和侧壁990的一部分上的薄膜涂层988。优选地,如图所示,薄膜涂层988覆盖整个鼻锥992。薄膜涂层988还任选地覆盖液体密封区段953的肋状物955和任选地邻近肋状物955的谷部的小区段。任选地,如图38A中所示,柱塞912的谷部包括从液体密封区段953向远侧延伸的下降斜坡,该下降斜坡通向底板,该底板通向朝向储存密封区段951的上升斜坡。如图所示,薄膜涂层988朝向谷部的下降斜坡的开始终止。任选地,薄膜涂层988在存储密封区段之前,任选地在上升斜坡之前,任选地在底板之前终止。在任何情况下,优选地没有覆盖存储密封区段951的任何肋状物952的薄膜涂层988。薄膜涂层988可以由例如关于薄膜涂层88或薄膜94在本说明书中别处披露的任何材料制成(参见例如图8-10和26)。

[0118] 如贯穿本说明书所讨论的,根据本发明的可转换柱塞的任选特征是插入件,该插入件可被配置为当柱塞处于存储模式时在液体密封区段的一个或多个肋状物上提供向外径向压力。此类插入件可以具有各种材料、形状和配置。例如,柱塞812的插入件842通常是球形的。当插入件842不在空腔848中时,空腔848任选地具有减小的体积,当插入件842保持在其中时,其通过插入件842施加在套筒844上的径向压力膨胀(如图37A中所示)。柱塞712和912的插入件742和942通常是圆柱形的,具有围绕相应插入件的侧壁的周边的略微凹度。通常圆柱形的插入件742和942的中心轴线任选地平行于相应的柱塞712、912的中心轴线或优选地与其对准地放置。任选地,第一腔的内壁包括稍微凸出的圆柱形轮廓(参见图36A和

38A), 其为插入件742、942的略微凹陷(围绕其周边)侧壁提供互补的配合几何形状。这种配合几何形状可以帮助插入件742、942在柱塞742、942的组装期间在第一腔内找到其“家”, 并且此后将插入件742、942保持在该位置, 直到柱塞712、912从存储模式转变为分配模式。

[0119] 设想的是, 插入件的形状、材料和定位可以被配置为提供所希望水平的径向压力分布(例如, 甚至, 在一个或多个地方, 在一个或多个方向上集中等)。

[0120] 虽然可转换柱塞上的单个密封肋状物(例如52)在本发明的范围内, 但是设想的是, 两个密封肋状物(例如752、852)或三个密封肋状物(例如952)将更好地确保密封的完整性。

[0121] 如以上所讨论, 图1-4中所示的柱塞组件10的实施例包括具有两个彼此连通的腔(第一腔48和第二腔50)的套筒44。如图1-4中所示, 插入件42的初始位置在第一腔48中, 其将存储密封区段51的肋状物52抵靠筒体的侧壁58压缩。插入件42的这种定位将柱塞12配置在存储密封模式下, 如上所讨论的。在注射器的组装期间, 根据所使用的方法, 当柱塞12处于存储模式配置时, 可能难以将柱塞12插入到筒体56中。这是由于柱塞12在存储模式下提供的压缩密封。

[0122] 因此, 在另一方面, 本发明针对可转换柱塞组件, 其被配置为例如在预填充式注射器的组装期间便于将柱塞插入到筒体中。现在参考图31-35, 示出了替代的可转换柱塞, 在这种情况下是三位置柱塞612。如图31所示, 三位置柱塞包括套筒644, 其任选地被配置为提供在其远端处的开口643、靠近该开口的预加载腔647、邻近该预加载腔647的第一腔648和邻近该第一腔648的第二腔650。如所示, 该预加载腔647与该第一腔648连通, 该第一腔进而与该第二腔650连通。除了预加载腔647的存在之外, 柱塞套筒644可以另外与图1-4中所示的柱塞12的套筒44基本上相同。

[0123] 腔647、648、650被配置为接收插入件的可移动插入。可以与三位置柱塞612一起使用的插入件642的分离视图在图32中示出。插入件642类似于球形把手的握持部分。插入件642在形状上可以是通常部分球形的-“部分地”因为插入件642被固定到插入轴642a或与其成一体, 其中断插入件642的另外球形的几何形状。插入轴642a被固定到插入凸缘642b或与其成一体。任选地, 插入凸缘642b不需要具有与插入轴642a不同的直径。当插入件642设置在预加载腔647和第一腔648中时, 插入凸缘642b可以任选地从套筒644突出。该特征将使得人们能够在视觉上观察插入件的位置以确认其在套筒644中的位置。通过观察注射器或测量插入凸缘642b的位置, 人们可以容易地确定插入件642是否设置在预加载腔647或第一腔648中, 作为进行质量检查或确认的方式。

[0124] 参见图33, 示出了具有插入其中的三位置柱塞组件610的筒体56的局部截面视图。柱塞组件610包括三位置柱塞612和柱塞杆614。包括内轴616和外轴618的柱塞杆614连接到柱塞612, 并且基本上如上文相对于图1-4的柱塞组件10所述地操作。简而言之, 内轴616可相对于外轴618在近端方向上移动以压靠插入凸缘642b, 并且从而将插入件642从其初始位置(即, 在预加载腔647内)驱动到第一腔648并且最后到达第二腔650。

[0125] 三位置柱塞612进一步包括固定到其上的圆形套环630。圆形套环630优选地由具有比柱塞材料更大的刚度的塑料或另一种材料形成。任选地, 预加载腔通常与圆形套环630的至少一部分对准。任选地, 圆形套环是呈可塌缩的c形环的形式。圆形套环630保护柱塞, 减少柱塞的暴露橡胶的量, 为柱塞612的平滑行进提供引导, 并且当致动柱塞612时提供用

于柱塞杆614压靠的刚性表面。

[0126] 在使用中,注射器可通过提供柱塞612来组装,其中插入件642被预先插入三位置柱塞612的预加载腔647中。柱塞的外部轮廓和/或柱塞抵靠筒体56施加的压缩力或径向压力不受插入件642在预加载腔647中的安排的影响。因此,柱塞612可以相对容易地插入到筒体56中。一旦柱塞612充分插入到筒体56中,插入件设置在预加载腔647中(即在“预加载模式”下),插入件642可通过在插入件642上施加向下的压力而推进到第一腔648中。一旦插入件642设置在第一腔648中,柱塞612则处于存储模式。然后柱塞将保持在存储模式直到到了使用注射器的时候。如上所述,从第一腔到第二腔的过渡将柱塞从使用模式配置转换成分配模式配置。为了清楚起见,图34示出了设置在第一腔648中的插入件642并且图35示出了设置在第二腔650中的插入件642。任选地,插入件提供视觉指示器,其从外部显示在给定时间插入件642设置在哪个腔中,如上所解释的。该指示可以通过观察或视觉检查来确认以验证插入件被正确定位,即或者处于预加载模式或存储模式。

[0127] 任选地,柱塞杆614可以在稍后的时间添加到填充式注射器中。柱塞612和插入件642的所有功能是独立的。柱塞杆614或其他装置可以任选地用于轴向移位插入件642。

[0128] 任选地,可以采用双位置柱塞配置,其中第二腔用作用于将插入件保持在预加载模式下的预加载腔和用于将插入件保持在分配模式下的第二腔二者,如上所披露的。对于这样的实施例,插入件可以在第二腔与第一腔之间可逆地轴向移位多于一次。以这种方式,插入件可以被预先插入到预加载腔中,使得柱塞的外部轮廓和/或柱塞抵靠注射器筒体施加的压缩力或径向压力不受插入件在预加载腔中的安排的影响。因此,柱塞可以相对容易地插入筒体中。一旦柱塞充分插入筒体中,插入件以预加载模式设置在预加载腔中,则通过在插入件上施加向上或拉动压力,插入件可以轴向缩回到第一腔中。一旦插入件设置在第一腔中,则柱塞处于存储模式。然后柱塞将保持在存储模式直到到了使用注射器的时候。为了将柱塞转变成分配模式,向插入件施加向下的压力以将其移位到第二腔中。在这个特定实施例中,插入件在第二腔中的存在将柱塞置于插入模式和分配模式二者下(该模式取决于在给定时刻柱塞旨在促进的动作,即插入或分配)。

[0129] 图5-7示出了柱塞组件10的替代实施例,并且具体地,替代柱塞12'。柱塞12'包括插入件62、连接器主体63和套筒64。如图5所示,根据某些实施例,套筒64包括腔66,该腔被配置为接收内轴16的近端22的放置。插入件62还可以包括相对刚性的轴68,其有助于插入件62的移位和/或柱塞12'的变形,如下所讨论的。

[0130] 根据某些实施例,该连接器主体63可以由相对硬性和/或刚性的材料(例如像,聚乙烯或聚丙烯)模制。另外,连接器主体63可以具有第一区段65、第二区段67和第三区段69。连接器主体63的第一区段65被配置为与外轴18可连接地接合。例如,如至少图7所示,第一区段65可包括与外轴18的外螺纹38配合的内螺纹40。

[0131] 根据某些实施例,连接器主体63的第二区段67可以在柱塞12'中提供内部结构,当柱塞12'插入到筒体56中时,该内部结构最小化和/或防止尺寸减小,例如套筒64的宽度(如图7中由“W”所示的)。根据这样的实施例,套筒64可以被定尺寸为使得当柱塞12'被放置在筒体56中时,套筒64在第二区段67的支撑下在筒体56的侧壁58与连接器主体63的第二区段67之间被压缩。套筒64的这种压缩可导致在柱塞12'与筒体56之间形成密封件,例如像压缩密封,其可用于保持在筒体56中存储的注射产品的无菌性和/或完整性。除了连接器主体63

的第二区段67之外,根据某些实施例,插入件62还可以被配置为当柱塞12'插入到筒体56中时向套筒64和/或连接器主体63提供支撑。

[0132] 此外,根据某些实施例,存储密封区段51的一个或多个肋状物52可以从套筒64延伸并且被抵靠筒体56的侧壁58压缩,以在柱塞处于“存储模式”时提供CCI,例如,以在使用前在存储时密封预填充式注射器的内容物。柱塞12'可进一步包括液体密封区段53,该液体密封区段包括液体密封区段53的至少一个肋状物55。液体密封区段53的目的是在柱塞12处于如上所解释的存储模式时和当柱塞转变为“分配模式”时,即当存储密封区段51减小或停止抵靠筒壁58的压缩力或径向压力以便于促进柱塞的推进以分配注射器的内容物时,提供液体紧密密封。优选地,存在将存储密封区段51与液体密封区段53分离的谷部57。

[0133] 可替代地,根据任选实施例,每个肋状物52、55可在抵靠筒体56的侧壁58压缩时形成单独的密封。例如,在图5-7所示的实施例中,套筒64包括两个肋状物52、55,其可以用于在筒体56的侧壁58与套筒64之间形成一个或多个密封。此外,根据某些实施例,第二区段67和/或插入件42可以被配置为限制肋状物52和/或套筒64的压缩,使得当柱塞12'被压缩以在筒体56中形成密封时,肋状物52和/或套筒64不被压缩超过肋状物52和/或套筒64的总宽度或直径的20%。任选地,当柱塞12'被压缩以在筒体56中形成密封时,肋状物52和/或套筒64被压缩小于肋状物52和/或套筒64的总宽度或直径的10%、任选地小于9%、任选地小于8%、任选地小于7%、任选地小于6%、任选地小于5%、任选地小于4%、任选地小于3%、任选地小于2%、任选地从3%至7%、任选地3%至6%、任选地从4%至6%、任选地从4.5%至5.5%、任选地从4.5%至5.5%、任选地约4.8%。

[0134] 连接器主体63的第三区段69可以提供表面,插入件62可以在该表面上施加力以拉长长度(如图7中由“L”方向所示的),并且从而减小当注射产品有待从筒体56分配时柱塞12'的宽度(“W”),如下所讨论的。

[0135] 根据某些实施例,插入件62的外部表面70,连接器主体53的第二区段和套筒64的内表面76可以具有多个凹部72、77、80和凸出部74、78、79,如图7中所示。此外,由插入件62的凹部72和凸出部74提供的形状通常可以后跟随连接器主体63的凹部77和凸出部79,其通常后跟随套筒64的凹部80和凸出部78。这种凹部72、77、80和凸出部74、78、79可以有助于将插入件62保持在筒体56中的密封位置。此外,如例如图7中所示,凹部72、77、80和凸出部74、78、79可提供防止插入件62过早移位的障碍物。当柱塞12'有待在筒体56中从如图7所示的非致动位置移位到拉长套筒64的长度的致动位置时,这种手风琴形状的配置还可以有助于柱塞12',并且特别是连接器主体53的第二区段67和套筒64的拉长。

[0136] 更具体地,当注射产品有待从筒体56分配时,内轴16可以从如图5所示的第一位置移位到第二位置,如前所讨论的。当内轴16朝向第二位置移位时,内轴16的近端22在插入件62上(例如像在插入件62的轴68上)施加推力。当内轴16在插入件62上施加力时,插入件62在套筒64内通常在筒体56的近端61的方向上移位,并且因此插入件62的外部表面70的至少一部分推靠连接器主体63的第三区段69。当插入件62移位并压在第三区段69上时,连接器主体63的第二区段67被拉长,从而将第二区段67的先前的手风琴形状改变成通常更直或更平的配置。另外,套筒64也通过插入件62在套筒64中的这种移位而被拉长,导致套筒64的宽度(如图7中由“W”方向所示)和因此可转换柱塞12'被减小。套筒64/可转换柱塞12'的宽度的减小导致已经用于在可转换柱塞12'与筒体56的侧壁58之间形成密封的压缩力的减小。

换句话说,套筒64的轻微的轴向拉伸(任选地通过使插入件62从非致动位置移位到致动位置实现的)进而减小套筒64和可转换柱塞12'的宽度,从而导致用于在可转换柱塞12'与筒体56的侧壁58之间形成密封的压缩力的减小。

[0137] 因此,随着套筒64/可转换柱塞12'的宽度减小,在筒体56中移位可转换柱塞12'所需的力也可以减小。此外,如前所讨论的,由于内轴16可以通过锁定突片24锁定在第二位置,所以当从筒体56分配注射产品时,套筒64可以保持拉长形状。

[0138] 可转换柱塞1012的替代实施例,在这种情况下是可拉伸柱塞,如图39和39A中示出。可拉伸柱塞1012可以例如通过连接器主体上的内螺纹1040和外轴的外螺纹1038的螺纹接合而连接到柱塞杆14的外轴。

[0139] 柱塞1012包括套筒1044,其可以由本说明书中披露的其他套筒(例如,44)的任何相同材料构造。套筒1044的外部部分包括与本说明书中披露的其他套筒一样的侧壁和鼻锥。套筒1044的侧壁包括包括三个肋状物1052的存储密封区段1051(尽管可以使用更多或更少的肋状物)。与图1-4的柱塞12一样,存储密封区段1051被配置为(当处于存储模式时)提供CCI和任选地对一种或多种气体的阻隔。当可拉伸柱塞1012从存储模式转换为分配模式时,由存储密封区段1051最初提供的密封或者被减少或完全移除。

[0140] 任选地,套筒1044的外部部分可以包括液体密封区段1053,优选在套筒1044的侧壁上,任选地邻近、远离或以其他方式接近鼻锥。液体密封区段1053的目的是当柱塞1012处于存储模式时以及当柱塞转变成分配模式时提供液体紧密密封。任选地,液体密封区段1053也可以提供CCI。柱塞1012进一步包括帽1094,其覆盖鼻锥和液体密封区段1053的一些或全部。帽1094优选地由可注射模制的热塑性材料制成,例如环烯烃聚合物(COP)、环烯烃共聚物(COC)或聚碳酸酯。任选地,帽1094是组装到套筒1044上的可注射模制的零件。帽1094可以包括延伸到套筒1044中的细长杆1095。任选地,套筒1044包括杆盖1097,该杆盖接收并保持(例如,通过过盈配合、粘合剂和/或其他手段)杆1095,从而将帽1094牢固地保持在套筒1044上。

[0141] 使用者在柱塞杆14的内轴16上施加向下的压力进而将该压力传递到杆盖1097、杆1095和帽1094上。由于帽1094被固定到套筒1044,内轴16的初始运动不首先使柱塞1012沿着筒体移位;而是这种初始运动导致帽1094被拉动并因此在方向L上轻微地拉伸套筒1044。在这样做时,柱塞1012的宽度W稍微减小,从而将柱塞1012从膨胀状态还原到收缩状态,或从存储模式到分配模式。

[0142] 任选地,帽涂覆有阻挡涂层或层以在注射器的内容物与周围环境之间提供气体阻隔。任选地,可以将至少一个有机硅氧烷涂层或层施用在阻挡涂层或层的顶部上,以保护阻挡层免于被具有宽泛的在5至9范围内的pH的注射器内容物降解。任选地,可以将三层涂层组施用到帽。这些涂层、层和涂层组优选通过化学气相沉积、更优选等离子体增强化学气相沉积施用,并且在本说明书别处详细描述。

[0143] 可替代地,对于其中内轴在远离柱塞而不是朝向柱塞的方向上相对于外轴从第一位置移位到第二位置的一些应用,双位置柱塞组件可能是希望的。这种配置可能是希望的,在优选地不在柱塞上施加向下的压力,直到到了将柱塞推进到筒体中以分配注射器的内容物的时候。例如,图13示出了双位置柱塞组件210,其以与图2中所示的组件10基本上相同的方式起作用,除了组件210允许使用者通过将内轴216远离柱塞212而不是朝向柱塞212移位

而从第一位置移动到第二位置。图13的组件210的可转换柱塞12,如所示,包括第一腔和第二腔,其中球形插入件设置在第一腔中(例如,如图3的可转换柱塞12)。应当理解的是,所示的柱塞实施例仅用于说明性目的,并且各种柱塞配置,包括下面讨论的配置,可以任选地用作图13的柱塞组件210的一部分。

[0144] 该柱塞组件210包括柱塞212和柱塞杆214。该柱塞杆214可包括内轴216和外轴218。该内轴216包括远端220、近端222和锁定突片224。根据某些实施例,内轴216的远端220可被配置为形成致动器226,该致动器在柱塞组件210的使用期间由使用者(例如像,由使用者的拇指)按压。外轴218可包括第一端228、第二端230、第一凹部232、第二凹部234和内部部分236。根据某些实施例,第一端228可被配置为用于与柱塞212的螺纹接合。例如,如所示,第一端228可包括外螺纹238,该外螺纹被配置为与柱塞212的内螺纹240配合。

[0145] 图13示出了处于相对于外轴218的第一位置的内轴216,其中锁定突片224突出到外轴218的第一凹部232的至少一部分中。当足够的力被施加在致动器226上时,锁定突片232的锥形表面225的取向允许锁定突片232在尺寸上至少暂时被压缩或变形,使得当锁定突片225从第一凹部232移动到第二凹部234时锁定突片224可以至少暂时地进入内部部分236。然而,在没有足够的力的情况下,锁定突片232可保持在第一凹部232中,从而将内轴216保持在第一位置。

[0146] 锁定突片224的锥形表面225的取向和尺寸可以为锁定突片224提供足够的宽度以防止锁定突片224在外轴218的第一端228的总的方向上被推入内部部分236中。因此,当锁定突片224处于第二凹部234中并且因此内轴216处于第二位置时,锁定突片224的锥形表面225的取向和尺寸可以为锁定突片224提供足够的宽度以抵抗锁定突片224被推回到第一凹部232中。这样,按压致动器226将导致整个柱塞组件210作为单个单元一起移动,例如在预填充式注射器筒体内以分配保持在其中的内容物。

[0147] 在一个方面,本发明广泛地针对可转换柱塞和结合其的组件。将根据本发明的可转换柱塞适配为抵靠预填充式注射器或药筒筒体的侧壁提供足够的压缩力,以有效地密封和保存筒体的内容物在存储期间的保存期限。当可转换柱塞提供足以有效密封和保存筒体的内容物在存储期间的保存期限的容器封闭完整性(CCI)时,柱塞(或其外表面的至少一部分)可以可替代地表征为处于膨胀状态或存储模式。膨胀状态或存储模式可以是例如柱塞的注射器筒体接触表面的至少一部分的膨胀外径或轮廓和/或柱塞施加在它被设置在其中的注射器筒体的内壁上的法向力的结果。可转换柱塞(或其外表面的至少一部分)可还原到可替代地被表征为收缩状态或分配模式,其中抵靠筒体的侧壁的压缩力减小,允许使用者更容易地在筒体中推进柱塞并因此分配注射器或药筒的内容物。收缩状态或分配模式可以是例如柱塞的注射器筒体接触表面的至少一部分的减小的外径(相对于膨胀状态的外径)和/或由柱塞施加的对注射器筒体的内壁的减小的法向力的结果。以下讨论了构成膨胀状态对收缩状态的其他实例。

[0148] 因此,在一个方面,本发明是一种包括内部部分和通常圆柱形的外表面的可转换柱塞。如在此所用,“通常圆柱形的”外部柱塞表面可以包括柱塞的其他圆柱形形状的几何上的较小的中断或变化(例如,由于肋状物、谷部等)。例如,柱塞的通常圆柱形的外表面可以包括一个或多个环形肋状物。该外表面的至少一部分通过内部部分的特性保持在初始膨胀状态。通过施加到柱塞的内部部分以改变该特性的操作,膨胀状态可还原到收缩状态。柱

塞可以使用多种方法从膨胀状态还原到收缩状态,这些方法可以包括两位置配置,例如如上所述的,或者不是。如在此所用,“膨胀状态”和“收缩状态”可以是指对比尺寸测量(例如,膨胀状态比压缩状态更宽)和/或对柱塞向内压缩的对比耐受性(“膨胀状态”更耐受向内压缩并且“收缩状态”较不耐受向内压缩)和/或由柱塞外表面的至少一部分施加的对比向外径向压力(柱塞外表面在“膨胀状态”下施加更多向外径向压力并且在“收缩状态”下施加较少向外径向压力)。

[0149] 例如,保持柱塞的外表面的至少一部分在膨胀状态下的特性可以包括例如气体压力、机械产生的向外径向压力或由设置在柱塞内的一个或多个腔内的液体或凝胶状压缩材料产生的向外径向压力。在该特性是气体压力的情况下,该特性可以通过从一个或多个腔释放的至少一些压力来改变。在该特性是机械产生的向外径向压力(例如由固体压缩材料产生的径向压力)的情况下,该特性可以通过例如塌缩、破碎、变形、折断或以其他方式全部地或部分地改变固体压缩材料的结构,或者移位固体压缩材料,以便减小向外径向压力而改变。当该特性是由液体或凝胶状材料产生的向外径向压力时,该特性可以通过从腔中移除材料的至少一些来改变。

[0150] 任选地,可转换柱塞可以是柱塞组件的部件,例如,上述任何柱塞组件。该组件包括具有外轴和内轴的柱塞杆。该外轴具有被配置为用于可滑动地插入内轴的至少一部分的内部部分,并且该内轴被配置为相对于该外轴从第一位置移位到第二位置。该组件进一步包括可操作地连接到该柱塞杆的可转换柱塞,可转换柱塞被配置为接收该内轴的至少一部分的插入。取决于应用,内轴可以在朝向柱塞的方向上(例如,使用图2或5中所示的组件)或在远离柱塞的方向上(例如,使用图13中所示的组件)从第一位置可移位到第二位置。

[0151] 参考图14,示出了基本上球形的网状插入件300。如图15所示,球形网状插入件300可以设置在可转换柱塞12a的腔48a内。网状插入件被配置为提供机械产生的向外径向压力以将柱塞12a的外表面保持在初始膨胀状态。当柱塞12a是柱塞组件中的部件诸如图2所示的组件10时,内轴16相对于外轴18朝向柱塞12a的移位导致内轴16接触并压入球形网状插入件300。当对球形网状插入件300施加足够的压力时,其结构完整性受损,导致其塌缩或变形。这减小了柱塞12a中的向外径向压力,从而将柱塞12a的外表面的至少一部分还原到收缩状态。一旦柱塞12a的外表面处于收缩状态,柱塞杆214,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。球形网状插入件300可以由例如金属或塑料制成。本领域技术人员将容易地认识到,本发明可以使用除了网状插入件之外的固体材料,例如其他可塌缩的或可破碎的材料和配置来实现。

[0152] 例如,参考图16,示出了基本上圆柱形插入件302。圆柱形插入件302可以是呈例如可塌缩网格的形式。可替代地,圆柱形插入件302可以是固体或基本上固体压缩材料,例如聚合物,其对轴向施加的压力相比对向内径向压力机械上较不耐受。尽管对于这种类型的插入件优选基本上圆柱形的几何形状,但是设想的是,在施加轴向压力时也可以使用向内塌陷或可变形的其他几何形状。圆柱形插入件302包括中心部分303。当将足够的压力施加到中心部分303时,插入件302向内(朝向中心轴线)塌陷。在插入件302向内塌陷之前,插入件302具有第一直径D1。在插入件302向内塌陷之后,插入件302减小到收缩的第二直径D2,如图16A所示。

[0153] 参考图17,圆柱形插入件302可设置在可转换柱塞12b的腔48b内。插入件302被配

置为提供机械产生的向外径向压力以将柱塞12b的外表面保持在初始膨胀状态。当柱塞12b是柱塞组件中的部件诸如图2所示的组件10时,内轴16相对于外轴18朝向柱塞12b的移位导致内轴16上的窄尖端16'接触并压入插入件302的中心部分303。当对中心部分303施加足够的压力时,插入件302的结构完整性受损,导致其向内塌缩或变形。这减小了柱塞12b中的向外径向压力,使得柱塞12b的外表面的至少一部分还原到收缩状态。一旦柱塞12b的外表面处于收缩状态,柱塞杆14,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0154] 参考图18,示出了利用图13所示的组件210的基本配置的柱塞组件的替代实施例。这个实施例可包括固定到外轴218上的柱塞12c和相对于外轴218可轴向移位的内轴216。柱塞12c具有沿着柱塞12c的中心轴线的薄的、基本上圆柱形的腔48c,在柱塞12c的顶部具有开口305。从内轴216的近端222轴向延伸的是薄的、基本上圆柱形的凸出部304,其具有与柱塞12c中的腔48c互补或配合的几何形状。当腔48c与凸出部304配合或被其占据时,柱塞12c的外表面的至少一部分保持在初始膨胀状态。换句话说,凸出部304提供机械产生的向外径向压力以将柱塞12c的外表面保持在膨胀状态。

[0155] 通过在远离柱塞12c的方向上移位内轴216以使凸出部304缩回开口305直到凸出部304不再占据腔48c,凸出部304从腔48c可移除,并且因此不再提供在柱塞12c内机械产生的向外径向压力。在这个位置中,空腔48c不抵抗向内压缩并且当其被凸出部304占据时它抵抗并且因此柱塞12c的外表面还原到收缩状态。任选地,例如用硅油或润滑薄膜涂层(例如下面描述的那些)来润滑凸出部304和/或腔48c,以便于容易地从腔48c移除凸出部304。一旦柱塞12c的外表面处于收缩状态,柱塞杆214,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0156] 参考图19,示出了被配置为很像石膏锚的锚定装置或锥形插入件306。石膏锚是中空的,典型地是锥形管状构件,其适于在接收螺钉或另一个窄凸出部时膨胀。在移除螺钉或其他窄凸出部时,石膏锚可至少部分地回复到其初始未膨胀状态。同样地,当凸出部304b插入腔304a中时,可以包括围绕其周边的一个或多个轴向锥形翼307和窄轴向腔304a的插入件306处于膨胀状态。在从腔304a移除凸出部304b时,插入件306还原到较不膨胀的状态。虽然如所示的插入件306的实施例是锥形的,但非锥形构型,例如具有基本上平行的翼或侧面,在本发明的范围内。

[0157] 参考图20,示出了利用图13所示的组件210的基本配置的柱塞组件的替代实施例。这个实施例可包括固定到外轴218上的柱塞12d和相对于外轴218可轴向移位的内轴216。柱塞12d任选地具有沿着柱塞12d的中心轴线的基本上锥形的腔48d,在柱塞12d的顶部具有开口305a。插入件306设置在腔48d内,并且可以与柱塞12d(例如,模制在柱塞内)或插入柱塞腔48d内的单独部件成一体。从内轴216的近端222轴向延伸的是薄的、基本上圆柱形的凸出部304b,其具有与插入件306中的腔304a互补或配合的几何形状。当腔304a与凸出部304b配合或被其占据时,柱塞12d的外表面的至少一部分保持在初始膨胀状态。换句话说,凸出部304b使插入件的翼307膨胀以便提供机械产生的向外径向压力以将柱塞12d的外表面保持在膨胀状态。通过在远离柱塞12d的方向上移位内轴216以使凸出部304b缩回离开开口305a直到凸出部304b不再占据腔304a,凸出部304b从腔304a可移除。一旦凸出部304b已从腔304a移除,翼307朝向插入件的中心轴线略微向内缩回,从而减小柱塞12d内的向外径向压

力,从而允许柱塞12d的外表面还原到收缩状态。一旦柱塞12d的外表面处于收缩状态,柱塞杆214,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0158] 通过将内轴216从第一位置拉动到第二位置,凸出部304b可以任选地从腔304a中移除,基本上如上面相对于图13所示的组件210所述。可替代地,内轴216可相对于外轴218旋转,或反之亦然。利用这种配置,凸出部304b可以被螺纹化并且与腔304a内的互补螺纹配合。为了从腔304a移除插入件304b,使用者可以相对于外轴218旋转内轴216(或反之亦然),从而使内轴216从第一位置(其中插入件304b占据腔304a)移位到第二位置(其中插入件304b从腔304b中移除)。

[0159] 现在参考图21,示出了利用图13所示的组件210的基本配置的柱塞组件的替代实施例。这个实施例可包括固定到外轴218上的柱塞12e和相对于外轴218可轴向移位的内轴216。柱塞12e的内部部分的一部分包括多孔材料308,例如泡沫橡胶。可替代地,柱塞12e的内部部分的一部分包括空的空间。柱塞12e进一步包括在其顶部的一个或多个开口305b,从而提供到多孔材料308(或空的空间,视情况而定)的导管。内轴216的近端包括塞子309,任选地由橡胶或聚合物制成。塞子309在一个或多个开口305b与外轴218的内部部分236之间提供气密密封。因此,当内轴216移位离开柱塞12e时,例如从第一位置到第二位置,塞子有效地从多孔材料308(或空的空间)吸入空气,在其中产生至少部分真空。这进而导致多孔材料308(或空的空间)塌陷,从而使柱塞12e的外表面的至少一部分从膨胀状态还原到收缩状态。一旦柱塞12e的外表面处于收缩状态,柱塞杆214,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0160] 现在参考图22,示出了具有密封内腔310和/或包括气态、凝胶状或液体压缩材料310a的密封插入件的可转换柱塞12f。密封内腔310和/或密封插入件包括内表面或膜312,其有效地密封插入件内的压缩材料310a。压缩材料310a被配置为提供向外径向压力以将柱塞12f的外表面的至少一部分保持在初始膨胀状态。当柱塞12f是柱塞组件中的部件,例如如图2所示的组件10时,内轴16的近端包括从其轴向延伸的基本上尖锐的尖端311。内轴16相对于外轴18朝向柱塞12f的移位使得尖端311接触并压入柱塞12f的顶部。当对柱塞12f的顶部施加足够的压力时,尖端311使得膜312被刺穿,从而使得压缩材料310a的至少一些从腔310流出。这减小了柱塞12f中的向外径向压力,从而将柱塞12f的外表面的至少一部分还原到收缩状态。一旦柱塞12f的外表面处于收缩状态,柱塞杆14,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0161] 参考图23,示出了利用例如图13所示的组件210的基本配置的柱塞组件的替代实施例。这个实施例可包括固定到外轴218上的可转换柱塞12g和相对于外轴218可轴向移位的内轴216。柱塞12g在其内部部分内具有腔48e。从内轴216的近端的端部延伸并进入腔48e中的是至少两个相对的突出部314。任选地,可以使用三到八个(或甚至更多个)突出部314。当内轴216处于第一位置时,突出部314压入腔48e的内表面,从而提供机械产生的向外径向压力以将柱塞12g的外表面保持在膨胀状态。如图23A所示,当内轴216在远离柱塞12g的方向上移位并且相对于外轴218进入第二位置时,突出部314朝向内轴216的中心轴线向内缩回。在这样做时,突出部314不再接触腔48e的内表面并且因此不再提供在柱塞12c内的机械产生的向外径向压力。在这个位置中,突出部314不支撑腔408e以抵抗向内压缩,并且因此柱塞12g的外表面还原到收缩状态。一旦柱塞12g的外表面处于收缩状态,柱塞杆214,如例

如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0162] 参考图24,示出了处于膨胀或存储状态的可转换柱塞12h,其设置在注射器筒体内。例如,柱塞12h包括具有填充有例如氮气、二氧化碳、空气或丁烷的气体的腔48f的内部部分。腔48f内的气体压力应当高于大气压力,以便保持柱塞的外表面的至少一部分处于初始膨胀状态。腔48f可以包括阀316,其保持腔48f内的气体压力,但是可操作以被触发以释放压力。阀可以例如通过致动柱塞杆的内轴16而被触发,例如,基本上如上面关于图2所示的组件所讨论的。当阀被释放时,腔48f内的气体压力降低到例如大气压力。以这种方式,柱塞12h有效地收缩(但是非实质地),从而将外表面的轮廓从膨胀状态还原到收缩状态。一旦柱塞12h的外表面处于收缩状态,柱塞杆14,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0163] 参考图25,示出了设置在注射器筒体内的可转换柱塞12i。柱塞12i包括具有轴向腔48g的内部部分,该轴向腔具有彼此轴向间隔开的环形凹槽322。柱塞12i是具有沿其轴线可移位的滑动轴318的组件的部件。滑动轴318包括彼此轴向间隔开的环形环320。环320适配为与凹槽322配合。在图25中所示的第一位置,环320不占据凹槽322,而是压靠腔的内表面,提供保持柱塞12i的相邻肋状物152处于膨胀状态的向外径向压力。当滑动轴318进一步移位到柱塞12i中时,环320在第二位置与相应的凹槽322配合。在该第二位置,肋状物152后面的向外径向压力减小,从而将柱塞12g的外表面还原到收缩状态。一旦柱塞12i的外表面处于收缩状态,柱塞杆14,作为例如预填充式注射器的部件,准备被致动以分配注射器的内容物。

[0164] 薄膜涂层和模制帽

[0165] 在另一方面,本发明针对应用于柱塞(例如在此所述的任何柱塞,不管是否可转换)的新颖薄膜涂层。应当理解的是,仅仅为了清楚的目的,如附图(图8-12、26和26A)中所示的薄膜和薄膜涂层被描绘为具有放大的厚度。薄膜和薄膜涂层实际上将任选地比相关图中所描绘的薄得多(例如,在100微米以下)。

[0166] 例如,图8示出了涂膜的柱塞的截面图,并且更具体地,柱塞12"具有至少一个肋状物152,并且更具体地三个肋状物152,以及在柱塞12"的外表面86上的薄膜涂层88。根据某些实施例,柱塞12"的侧壁90可以涂覆有材料,该材料使在柱塞12"在注射产品分配期间在筒体56中移位时柱塞12"与筒体56的侧壁58之间的摩擦最小化。另外,根据某些实施例,柱塞12"的鼻锥92可以涂覆有材料,该材料使柱塞12",并且更具体地,柱塞12"的材料和其上的任何污染物与筒体56的含有产品的区域59中含有的注射产品隔离。另外,根据某些实施例,薄膜涂层88可在柱塞12"的外表面86的不同部分处具有不同的厚度,例如像,鼻锥92具有薄膜涂层88的层,其比沿着侧壁90的薄膜涂层88的层更厚。例如,根据某些实施例,围绕鼻锥92的薄膜涂层88可以具有大约50微米(μm)的厚度,而沿着侧壁的薄膜涂层88的厚度可以是大约25-35微米(μm)。涂层厚度的这种差异可以限制薄膜涂层88可以提供的柱塞12"对筒体56的侧壁58施加压缩力的能力的干扰,同时还在柱塞12"的材料与存储在含有产品的区域59中的注射产品之间提供足够厚的阻隔。另外,根据其他实施例,薄膜涂层88可以应用于鼻锥92,而不是侧壁90,或反之亦然。

[0167] 各种不同的材料可用于薄膜涂层88(或帽),例如像,惰性氟聚合物,包括氟化乙烯丙烯(FEP)、乙烯四氟乙烯(ETFE)、聚四氟乙烯(PTFE)、乙烯全氟乙烯丙烯(EFEP)、乙烯氯三

氟乙烯 (ECTFE)、聚氯三氟乙烯 (PCTFE)、全氟烷氧基 (PFA), 除其他涂层外。任选地, 可以使用 CPT 氟聚合物。CPT 是从大金美国公司 (Daikin America, Inc.) 可商购的改性的全氟烷氧基 (PFA), 并且通常包括在聚合期间向 PFA 主链中加入 PCTFE 侧链, 从而增加标准 PFA 的气体和/或液体阻隔特性。任选地, 全氟聚醚油, 例如从大金美国公司可商购的 DEMNUM, 可与树脂混合并挤出成薄膜、模具或帽。另外, 根据某些实施例, 用于薄膜涂层 88 的材料可以不是膨胀氟聚合物。此外, 根据某些实施例, 可以将添加剂添加到用于薄膜涂层 88 的材料中, 例如可以改善薄膜涂层 88 与柱塞 12'' 的粘附性和/或减小柱塞 12'' 与筒体的侧壁 58 之间的摩擦的添加剂。另外, 根据某些实施例, 可以采用粘附促进涂层或方法, 例如像电晕处理。

[0168] 对于一些应用, 可能希望共挤出不同的材料以形成薄膜。例如, 共挤出的薄膜组合可以包括环烯烃共聚物 (COC) 与 Aclar、聚乙烯 (PE) 与 Aclar 和 FEP 与 PE, 除其他组合外。

[0169] 例如, 根据某些实施例, 润滑添加剂, 例如聚(四氟乙烯) (PTFE) 或 Teflon® 粉末可与热成形薄膜一起使用以改善薄膜涂层 88 的润滑性。例如, 根据某些实施例, 添加剂 (例如 PTFE) 可被施用和/或压入将要用于柱塞 12'' 的薄膜涂层 88 的薄膜中。根据某些实施例, 诸如 PTFE 的添加剂可以仅施用到薄膜的其中添加剂具有施用的一侧, 例如薄膜的将与侧壁接触的那一侧, 如果添加剂用于减少在柱塞 12'' 与筒体 56 的侧壁 58 之间的摩擦, 或者薄膜的将有助于将薄膜粘附到柱塞 12'' 的一侧。此外, 根据某些实施例, 可以在呈施用到柱塞 12'' 的薄膜形式产生薄膜之前将添加剂添加到薄膜中。

[0170] 薄膜涂层 88 可以以各种不同的方式施用到柱塞 12'' 或柱塞 12'' 的一部分上。例如, 参考图 9, 薄膜涂层 88 在施用到柱塞 12'' 之前可以是呈薄膜 94 (具有或不具有以上讨论的添加剂) 的形式, 例如热成形 FEP 或其他可热成形氟聚合物的薄膜, 其被放置在一个或多个成形模 96 上。如图所示, 热量可以施加到薄膜 94 的至少一部分以帮助将薄膜 94 模制成所希望的成形模 96 的形状。然而, 在本实例中, 柱塞 12'' 的侧壁 90 可以涂覆有比覆盖鼻锥 92 的层更薄的薄膜涂层 88 的层。该差异厚度可部分地由于侧壁 90 与鼻锥 92 之间的薄膜 94 的不同拉伸程度而获得。任选地, 然而, 该差异厚度可以通过提供接触薄膜 94 的成形塞 98 的至少一部分 (例如基底壁 100) 可以是相对冷却的来增加。根据某些实施例, 冷却的成形塞 98 和/或成形塞 98 的基底壁 100 的温度可以取决于薄膜 94 的材料。例如, 根据某些实施例, 成形塞 98 的冷却部分可以具有被冷却到比薄膜 94 的熔化温度低约 25-50 摄氏度的温度。通过将成形塞 98 保持在相对较低或冷却的温度, 当成形塞 98 将薄膜 94 的一部分压入成形模 96 中时可发生的薄膜 94 的拉伸可在较大程度上在薄膜 94 的最终将沿着柱塞 12'' 的侧壁 90 的部分发生。此外, 关于成形模 96, 如例如图 10 所示, 通过将成形塞 98 保持在相对低或冷的温度, 成形模和塞 96、98 可用于形成薄膜涂层 88 的涂层预成型件 106, 其中薄膜 94 的被压入成形模 96 的底部部分 102 中的部分相对于薄膜 94 的沿着成形模 96 的侧壁 104 的部分保持更厚。

[0171] 根据某些实施例, 成形塞 98 和成形模 96 的多个位置基于模具空穴来安排。因此, 涂层 88 的多个涂层预成型件 106 可以保持在薄膜 94 的单个件或网上。因此, 薄膜 94 上的薄膜涂层 88 的每个涂层预成型件 106 可以保持在薄膜 94 上的适当位置。涂层预成型件 106 可以在每个步骤通过索引 (indexing) 遍及整个过程在薄膜 94 上一起运输。然而, 根据其他实施例, 而不是经由连接到薄膜 94 的涂层预成型件 106 将涂层预成型件 106 一起运输, 涂层预成型件 106 可以在其他操作之前, 例如像, 在涂层预成型件 106 被放置到模腔 108 中之前从薄膜移除, 如下所讨论的。

[0172] 任选地,氟聚合物帽可以在薄膜材料已经插入模具中之后且在柱塞材料注入模具中之前形成并插入模具中。因此,在最终产品中,柱塞可以包括柱塞材料、设置在柱塞材料的尖端上的氟聚合物帽和覆盖帽和柱塞材料的薄膜。该帽可以由氟聚合物制成,例如像高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)或PTFE,除其他之外。

[0173] 任选地,PTFE粉末可以嵌入到柱塞材料的表面上。这可以例如通过用PTFE粉末涂覆模腔并将柱塞材料注入模具中以形成柱塞来实现。PTFE将提供在药筒或注射器筒体中插入和操作柱塞所需的润滑性。

[0174] 可替代地,高硬度、润滑的TPE材料可以用作柱塞材料并且没有设置在其上的薄膜。

[0175] 图11示出了在涂层预成型件106已经被装载到模具107的模腔108中并且已经施加真空以将涂层预成型件106拉靠在模腔108的侧壁110和底壁112之后由薄膜104形成的涂层预成型件106。因此,根据某些实施例,薄膜涂层88的形状可以具有与所希望的柱塞12"的外部形状匹配的轮廓。在模具107闭合的情况下,用于柱塞12"的材料,例如像热固性橡胶(例如丁基橡胶)或热塑性弹性体(TPE)可以通过注射模制工艺注入模腔108中,使得柱塞抵靠涂层预成型件106和模芯103模制和/或模制到其上。然后可以打开模具107并取出模芯103。然后可以从模具107中移除具有薄膜涂层88(其仍然可以附接到薄膜94上)的模制柱塞12"。

[0176] 图12示出了在修整工具114将薄膜涂层88从离薄膜94的其余部分切割或修整掉之前所形成的柱塞12"和薄膜涂层88。尽管修整工具114被示出为机械切割装置,但是可以采用各种不同的切割装置,例如像激光器,除其他切割器外。另外,至少涂层预成型件106和/或薄膜涂层88从薄膜94修整的时间可以变化。例如,根据某些实施例,涂层预成型件106和/或薄膜涂层88可以保持连接到薄膜94,使得涂层预成型件106和/或薄膜涂层88可以用于在制造过程期间传送多个涂层预成型件106和/或薄膜涂层88(没有或没有柱塞12")。根据这样的实施例,一个或多个涂层预成型件106和/或一个或多个薄膜涂层88可以保持附接到薄膜94一直到一个或多个涂层预成型件106和/或一个或多个薄膜涂层88从薄膜94修整的时间。

[0177] 如前所讨论,用于薄膜涂层88的材料可以提供筒体56的密封功能所需的柔顺性。此外,通过能够使用某些材料用于薄膜涂层88,例如像氟聚合物薄膜,用于在形成柱塞12"中使用的更广泛的材料选择可以是可用的,因为施用到鼻锥92的薄膜涂层88将在柱塞12"的材料与包含在筒体56中的注射产品之间提供阻隔。此外,根据某些实施例,柱塞12"可以被配置成当柱塞12"插入到筒体56中时限制一个或多个肋状物52和/或柱塞12"被压缩的程度。例如,根据某些实施例,一个或多个肋状物52和/或柱塞12"被配置为当柱塞12"用于在筒体56中形成密封时不被压缩超过肋状物52和/或柱塞12"的整个宽度的20%。上面提供了压缩百分比的替代选项。

[0178] 参照图26,示出了根据本发明的涂膜的柱塞12。涂膜的柱塞12包括柱塞套筒44(例如,与图3的柱塞套筒相同),其具有安装在鼻锥92上方的薄膜涂层88和涂膜的柱塞12的侧壁90的一部分。优选地,如图所示,薄膜涂层88覆盖整个鼻锥92。薄膜涂层88还任选地覆盖液体密封区段53的肋状物55和任选地邻近肋状物55的谷部57的小区段。任选地,如图26A中所示,谷部57包括从液体密封区段53向远侧延伸的下降斜坡57a,该下降斜坡57a通向底板57b,该底板57b通向朝向储存密封区段51的上升斜坡57c。任选地,薄膜涂层88在存储密封

区段51之前,任选地在上升斜坡57c之前,任选地在底板57b之前终止。在任何情况下,优选地没有覆盖存储密封区段51的肋状物52的薄膜涂层88,因为热固性橡胶(如果其是肋状物52的材料)是比预期的薄膜材料更好的氧气阻隔。薄膜涂层88可以由例如在此披露的适合于薄膜涂层的任何材料制成,例如惰性氟聚合物,任选聚乙烯或聚丙烯。

[0179] 任选地,图26的涂膜的柱塞可以是在此所述并在图2或13中示出的柱塞组件10、210的一部分。任选地,图26的涂膜的柱塞是在此所述并在图3、7、8、15、17、18、20、21、22、23、24或25中所示的柱塞实施例中的任何一个。任选地,图26的涂膜的柱塞在存储模式下提供抵靠筒壁的内表面的第一密封力并在分配模式下提供第二密封力(其小于第一密封力)。任选地,第一密封力由包含在柱塞12内的压缩材料提供并且至少部分地与存储密封区段51的肋状物52对准。压缩材料被配置为提供向外径向力。第二密封力可通过例如以在此所述的许多方式移位和/或改变压缩材料来实现。

[0180] 薄膜涂层88可以以各种方式安装到柱塞套筒44上。例如,平坦的薄膜件可以放置在成形块的第一表面上,该成形块具有通向成形块的另一侧上的第二表面的圆形通道。圆形通道的通向成形块的第二表面的至少一个端部具有与柱塞大致相同的直径。柱塞保持器从其后部抓住柱塞的大部分(例如,留下柱塞的部分未覆盖以被薄膜覆盖)。柱塞保持器可以通过成形块的通道轴向地驱动,例如,利用(优选自动的)推杆。任选地,推杆突出到柱塞腔(例如,图26的柱塞12的48和任选的50)中,轻微地拉伸柱塞。任选地,在轴向插入柱塞和柱塞保持器通过通道之前,将柱塞加热到例如100℃至200℃、任选110℃至190℃、任选120℃至180℃、任选130℃至170℃、任选135℃至160℃、任选145℃至155℃、任选约150℃。

[0181] 在任选的加热步骤(如果采用)之后,柱塞和柱塞保持器被轴向插入通过通道,从而将薄膜件安装到柱塞。薄膜件的多余部分可以从柱塞修整。对于大批量生产,例如,对于每个柱塞,平坦、连续的薄膜带可以优选于单个薄膜片。可替代地,连续薄膜带可以是穿孔的或以其他方式削弱成圆形图案,以便提供用于安装到柱塞上的预定尺寸的圆形薄膜。优选地,此类预定尺寸的圆形薄膜将被定尺寸使得一旦安装在柱塞上就不留下多余的薄膜。以这种方式,柱塞保持器和柱塞可以与圆形图案对准,以便当柱塞插入通道中时穿通它们,从而将预定尺寸的圆形薄膜安装到柱塞上。任选地,薄膜可以通过冷成形(优选的)或热成形施加,其中柱塞套筒本身用于热成形工艺(例如,模制橡胶柱塞套筒并且然后使薄膜热成形为橡胶)。

[0182] 参见图27,示出了图3的柱塞套筒44,其具有安装在鼻锥92上方的帽194和柱塞12的侧壁90的一部分。优选地,如图所示,帽194覆盖整个鼻锥92。帽194还覆盖液体密封区段53的肋状物55和邻近肋状物55的谷部57的小区段。优选地,帽194不覆盖存储密封区段51的肋状物52。任选地,帽194终止于如上所述的相对于薄膜涂层88的谷部57中的相同位置,如图26A所示。帽194可以由氟聚合物制成,例如像高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)或PTFE,除其他之外。虽然设想的是,帽194可以具有比以上讨论的薄膜94的厚度更大的厚度,但是应该理解的是,如图27所示的帽194的厚度不是按比例,而是为了清楚起见而被放大。

[0183] 帽194优选地是利用套筒44在两次注射模制工艺中制成的注射模制零件。换句话说,任选地,注射模制帽材料(例如聚合物)并且随后将套筒材料(例如橡胶)在两次注射模制工艺中注射模制到与帽材料相同的模腔中。任选地,在模制中,帽194和套筒44通过机械

配合(例如过盈配合)配合在一起。有利地,帽可以由或者热塑性或热固性材料制成。另外,与相对较薄的薄膜相比,模制帽是制造中管理更容易的部件。

[0184] 氟聚合物粉末的使用可以与非氟聚合物薄膜-如与热塑性弹性体/橡胶柱塞材料更加粘合相容的聚乙烯或聚丙烯薄膜组合使用。氟聚合物膜-如FEP的挑战是它们可能不完全粘附到柱塞上并且当感兴趣进入注射器筒体中时可能起皱。

[0185] 诸位发明人设想的薄膜粘附和起皱问题的潜在解决方案是由液体硅橡胶,优选氟液体硅橡胶制造柱塞。氟液体硅橡胶是具有良好的压缩变形特性的可注射模制的材料,例如,在预填充式药筒或注射器中的长期存储,类似于丁基橡胶。此外,它们很好地粘附到氟聚合物。因此,根据本发明的一个方面,提供了一种氟液体硅橡胶柱塞(任选地结合在此披露的任何柱塞实施例的特征),其上设置有氟聚合物薄膜。氟液体硅橡胶柱塞提供与氟聚合物薄膜的增强的粘合,并且因此抵抗薄膜的起皱。这种增强的粘合和抗皱性将使得柱塞对于处理和插入注射器或药筒中更加坚固。附加潜在优点是氟液体硅橡胶可以被注射模制以实现比传统的压缩模制柱塞(例如由丁基橡胶制成的柱塞)更好的尺寸公差。

[0186] 在另一个实施例中,提供了一种不包括设置在其上的薄膜的氟液体硅橡胶柱塞。设想的是,对于一些应用,包括氟液体硅橡胶的柱塞本身(没有薄膜)具有足够的压缩变形特性,并且对于在药筒或注射器筒体中的插入和处理是足够润滑的。

[0187] 用于根据本发明的一个方面的柱塞中的潜在合适的氟液体硅橡胶材料的实例包括,除其他外,由道康宁公司(Dow Corning Corporation)销售的SILASTIC®和由瓦克化学公司(Wacker Chemie AG)销售的ELASTOSIL®FLR。

[0188] 设想的是,与标准的例如丁基橡胶柱塞相比,氟液体硅酮聚合物柱塞在几个方面(例如,在压缩形变、薄膜粘附、柱塞力和柱塞可提取物方面)可具有可比较的或优越的特性。

[0189] 设想的是,在本说明书中描述和在附图中所示的任何可转换柱塞可任选地包括如在此所述的薄膜涂层或模制帽。

[0190] 进一步设想的是,在此所述的任何柱塞(无论它们是否包括薄膜涂层)可以由一种或多种材料制成,这些材料包括但不限于热固性橡胶(例如,丁基橡胶)、热塑性弹性体(TPE)、液体硅橡胶和氟液体硅橡胶。进一步设想的是,在此所述的没有薄膜的任何柱塞实施例可以包括薄膜,并且取决于设计要求和/或功能需要,在此所述的具有薄膜的任何柱塞实施例可以在没有薄膜的情况下使用。

[0191] 柱塞测试方法和标准

[0192] 柱塞的压缩形变特性的测试可以使用本领域已知的方法进行,例如ASTM D395。

[0193] 可以使用本领域已知的方法,例如,根据ASTM D1995-92(2011)或D1876-08进行薄膜与柱塞之间的粘结特性或粘合强度的测试。

[0194] 柱塞滑动力是保持柱塞在注射器或药筒筒体中的移动所要求的力,例如在吸入或分配期间。它可以有利地使用例如本领域已知的ISO 7886-1:1993测试或结合到ISO 11040-4中的目前未决的公开测试方法来确定。可以使用与测试柱塞滑动力相同的方法测试的柱塞脱离力是启动在注射器或药筒筒体内移动的固定柱塞所要求的力。在测试柱塞滑动力和脱离力中有用的机械装置是例如使用50N传感器的英斯特朗(Instron)机器。

[0195] 对于可提取物的测试,即从柱塞迁移到注射器或药筒内的液体中的材料的量,例

如,可以使用欧洲药典2.9.17测试中对于肠胃外制剂的可提取体积列出的方法进行。

[0196] 可以使用真空衰减泄漏检测方法来进行容器封闭完整性 (CCI) 的测试,其中随时间测量其在测试体积和压力上升内保持的真空。足够大的压力上升是流入系统的指示,这是泄漏的证据。任选地,真空衰减测试在两个单独的周期实行。第一周期专用于在非常短的持续时间内检测大的泄漏。对于第一周期抽相对较弱的真空,因为如果检测到大泄漏,则不需要大的压力差来检测大的压力上升。如果存在大泄漏,使用如所述的第一周期有助于缩短总测试时间。如果在第一周期中没有检测到泄漏,则运行第二周期,其符合ASTM F2338-09标准测试方法,用于通过真空衰减方法对包装中的泄漏的非破坏性检测。第二周期开始于系统评估以降低压力上升测量中的信噪比。在第二周期中抽相对较强的真空持续一段长的时间以增加对系统中的压力上升检测的机会。

[0197] 注射器实施例和PECVD涂层

[0198] 在另一方面,本发明包括根据本发明的柱塞的任何实施例(或实施例的组合)在具有PECVD涂层或PECVD涂层组的注射器中的用途。注射器可以由例如玻璃或塑料制成。任选地,根据任何实施例的注射器筒体由可注射模制的热塑性材料制成,其看起来是透明的并且最终形式是玻璃状的,例如环烯烃聚合物(COP)、环烯烃共聚物(COC)或聚碳酸酯。此类材料可以例如通过注射模制制造为非常紧密和精确的公差(通常比玻璃可实现的公差更紧密)。当试图平衡柱塞设计中的密封紧密性和低柱塞力的竞争考虑时,这是有益的。

[0199] 本披露的这个部分主要集中在作为本发明的任选方面的优选实现方式的预填充式注射器。此外,然而,应当理解的是,本发明可以包括使用柱塞的任何肠胃外容器,例如注射器、药筒、自动注射器、预填充式注射器、预填充式药筒或小瓶。

[0200] 对于一些应用,可能希望将一个或多个涂层或层提供到肠胃外容器的内壁上以修改该容器的特性。例如,可将一个或多个涂层或层添加到肠胃外容器上,例如以改善该容器的阻隔特性并且防止容器壁(或下面的涂层)与被保持在该容器中的药物产品之间的相互作用。

[0201] 例如,如图4A所示,其为图4的注射器筒体54的放大截面图的第一替代实施例,该注射器筒体54的侧壁58可包括涂层组400,该涂层组包括一个或多个涂层或层。筒体54可包括至少一个衔接涂层或层402、至少一个阻隔涂层或层404以及至少一个有机硅氧烷涂层或层406。有机硅氧烷涂层或层406优选具有pH保护特性。涂层组400的此实施例在此被称为“三层涂层组”,其中 SiO_x 阻隔涂层或层404通过被夹在pH保护有机硅氧烷涂层或层406与衔接涂层或层402之间来被保护免受内容物的影响,这些内容物具有足够高以致能去除该 SiO_x 阻隔涂层或层的pH。对应层的单位为nm的预期厚度(括号内为优选范围)在以下三层厚度表中给出:

三层厚度表		
粘合性	阻隔	保护
5-100 (5-20)	20-200 (20-30)	50-500 (100-200)

[0202] 现描述构成三层涂层组的这些涂层中的每一个的特性和组成。

[0204] 衔接涂层或层402具有至少两个功能。该衔接涂层或层402的一个功能是改善阻隔

涂层或层404与基底(例如,筒体54的侧壁58)尤其是热塑性基底的粘合性,虽然可使用衔接层来改善与玻璃基底或与另一涂层或层的粘合性。例如,衔接涂层或层(也被称为粘合层或涂层)可被施加到基底上,并且阻隔层可被施加到该粘合层上以便改善阻隔层或涂层与该基底的粘合性。

[0205] 已经发现衔接涂层或层402的另一个功能:施加在阻隔涂层或层404下方的衔接涂层或层402可改善施加在阻隔涂层或层404上方的pH保护有机硅氧烷涂层或层406的功能。

[0206] 衔接涂层或层402可由 SiO_xC_y 构成、包含 SiO_xC_y 或基本上由 SiO_xC_y 组成,其中x介于0.5与2.4之间,并且y介于0.6与3之间。可替代地,原子比可表达为式化学式 $\text{Si}_w\text{O}_x\text{C}_y$ 。衔接涂层或层289中的Si、O和C的原子比是如下若干选项:

[0207] Si 100:0 50-150:C 90-200 (即 $w=1, x=0.5$ 至 $1.5, y=0.9$ 至 2);

[0208] Si 100:0 70-130:C 90-200 (即 $w=1, x=0.7$ 至 $1.3, y=0.9$ 至 2)

[0209] Si 100:0 80-120:C 90-150 (即 $w=1, x=0.8$ 至 $1.2, y=0.9$ 至 1.5)

[0210] Si 100:0 90-120:C 90-140 (即 $w=1, x=0.9$ 至 $1.2, y=0.9$ 至 1.4), 或

[0211] Si 100:0 92-107:C 116-133 (即 $w=1, x=0.92$ 至 $1.07, y=1.16$ 至 1.33)。

[0212] 该原子比可以通过XPS测定。考虑到通过XPS无法测量的氢原子,由此衔接涂层或层402在一个方面中可具有化学式 $\text{Si}_w\text{O}_x\text{C}_y\text{H}_z$ (或它的等效物 $\text{Si}_i\text{O}_x\text{C}_y$),例如其中w是1,x是从约0.5至约2.4,y是从约0.6至约3,并且z是从约2至约9。典型地,衔接涂层或层402因此将包含针对100%碳+氧+硅归一化的36%至41%的碳。

[0213] 在本说明书中针对任何实施例定义的阻隔涂层或层(除非在具体例子中另外说明)是任选地如美国专利号7,985,188中所指明的通过PECVD来施加的涂层或层。该阻隔涂层优选地被表征为“ SiO_x ”涂层,并且包含硅、氧和任选地其他元素,其中x(氧原子与硅原子的比率)是从约1.5至约2.9。可以例如通过透射电子显微镜(TEM)来测量 SiO_x 或其他阻隔涂层或层的厚度,并且可以通过X射线光电子能谱法(XPS)来测量它的组成。阻隔层有效地防止氧气、二氧化碳或其他气体进入容器和/或防止药用材料浸析到容器壁中或通过容器壁。

[0214] 再次参见图4A, SiO_x 的阻隔涂层或层404,其中x介于1.5与2.9之间,通过等离子体增强化学气相沉积(PECVD)直接或间接施加到筒体54的热塑性侧壁58上(在这个实例中,衔接涂层或层402置于它们之间),这样使得在填充的注射器筒体54中,该阻隔涂层或层404位于该筒体54的该侧壁55的内表面或内部表面与被包含在该筒体54内的可注射的药物之间。

[0215] 已发现如此处定义的某些阻隔涂层或层404诸如 SiO_x 具有以下特征:因如本说明书中的其他地方所描述的涂覆容器的某些pH相对较高的内容物的侵蚀而在不到六个月内经受阻隔改善因子的显著减少,尤其是在该阻隔涂层或层直接接触这些内容物的情况下。使用如本说明书中所讨论的有机硅氧烷涂层或层可解决这种问题。

[0216] 将该阻隔层和衔接层施加到筒体54的内表面上的优选方法是通过等离子体增强化学气相沉积(PECVD),诸如例如美国专利申请公开号20130291632中所述,将其以其全文通过引用结合在此。

[0217] 本申请人已发现 SiO_x 的阻隔层或涂层被一些流体(例如所具有的pH超过约5的水性组合物)腐蚀或溶解。由于通过化学气相沉积施加的涂层可以是非常薄的-数十至数百纳米厚-所以即使是相对缓慢的腐蚀速率也可以在小于产品包装的所希望的保存期的时间里消除或降低阻隔层的有效性。这对于流体药物组合物而言特别是一个问题,因为许多流体

药物组合物具有类似于血液和其他人或动物流体的pH的大约为7、或更广泛地在5至9范围内的pH。药物制剂的pH越高，它腐蚀或溶解SiO_x涂层越快。任选地，这个问题可以用pH保护有机硅氧烷涂层或层406来保护阻隔涂层或层404，或其他pH敏感材料来解决。

[0218] 任选地，pH保护有机硅氧烷涂层或层406可由Si_wO_xC_yH_z (或其等效物SiO_xC_y) 或Si_wN_xC_yH_z (或其等效物SiN_xC_y) 构成，包含Si_wO_xC_yH_z (或其等效物SiO_xC_y) 或Si_wN_xC_yH_z (或其等效物SiN_xC_y) 或基本上由Si_wO_xC_yH_z (或其等效物SiO_xC_y) 或Si_wN_xC_yH_z (或其等效物SiN_xC_y) 组成。Si:O:C或Si:N:C的原子比可以通过XPS (X射线光电子能谱法) 来测定。考虑到H原子，因此该pH保护涂层或层在一个方面可以具有式Si_wO_xC_yH_z，或它的等效物SiO_xC_y，例如其中w是1，x是从约0.5至约2.4，y是从约0.6至约3，并且z是从约2至约9。

[0219] 通常，表达为化学式Si_wO_xC_y，Si、O和C的原子比是如下若干选项：

[0220] Si 100:0 50-150:C 90-200 (即w=1,x=0.5至1.5,y=0.9至2)；

[0221] Si 100:0 70-130:C 90-200 (即w=1,x=0.7至1.3,y=0.9至2)

[0222] Si 100:0 80-120:C 90-150 (即w=1,x=0.8至1.2,y=0.9至1.5)

[0223] Si 100:0 90-120:C 90-140 (即w=1,x=0.9至1.2,y=0.9至1.4)

[0224] Si 100:0 92-107:C 116-133 (即w=1,x=0.92至1.07,y=1.16至1.33)，或

[0225] Si 100:0 80-130:C 90-150。

[0226] 可替代地，该有机硅氧烷涂层或层可以具有如通过X射线光电子能谱法 (XPS) 所确定的、针对100%碳、氧和硅归一化的、小于50%碳和大于25%硅的原子浓度。可替代地，这些原子浓度是从25%至45%的碳、25%至65%的硅、以及10%至35%的氧。可替代地，这些原子浓度是从30%至40%的碳、32%至52%的硅、以及20%至27%的氧。可替代地，这些原子浓度是从33%至37%的碳、37%至47%的硅、以及22%至26%的氧。

[0227] 任选地，如通过X射线光电子能谱法 (XPS) 所确定的、针对100%的碳、氧和硅归一化的、该pH保护涂层或层406中碳的原子浓度，可以大于有机硅前体的原子式中的碳的原子浓度。例如，考虑了多个实施例，其中碳的原子浓度增加了从1个原子百分比到80个原子百分比、可替代地从10个原子百分比至70个原子百分比、可替代地从20个原子百分比至60个原子百分比、可替代地从30个原子百分比至50个原子百分比、可替代地从35个原子百分比至45个原子百分比、可替代地从37个原子百分比至41个原子百分比。

[0228] 任选地，与有机硅前体相比较，该pH保护涂层或层406中的碳与氧的原子比可以增加，和/或与有机硅前体相比较，氧与硅的原子比可以减小。

[0229] 根据本发明，用于pH保护涂层的示例性经验性组成是SiO_{1.3}C_{0.8}H_{3.6}。

[0230] 任选地，在任何实施例中，该pH保护涂层或层406包含PECVD施加的碳化硅、基本上由或由PECVD施加的碳化硅组成。

[0231] 任选地，在任何实施例中，该pH保护涂层或层406是通过采用包含硅烷、基本上由或由硅烷组成的前体来施加。任选地，在任何实施例中，该硅烷前体包含无环或环状硅烷中任一个或多个、基本上由或由无环或环状硅烷中任一个或多个组成，该无环或环状硅烷任选地包含以下各项中任一个或多个、基本上由或由以下各项中任一个或多个组成：硅烷、三甲基硅烷、四甲基硅烷、Si₂-Si₄硅烷、三乙基硅烷、四乙基硅烷、四丙基硅烷、四丁基硅烷、或八甲基环四硅烷或四甲基环四硅烷。

[0232] 任选地，在任何实施例中，该pH保护涂层或层406包含PECVD施加的无定形或类金

刚石碳、基本上由或由PECVD施加的无定形或类金刚石碳组成。任选地,在任何实施例中,使用烃前体施加该无定形或类金刚石碳。任选地,在任何实施例中,该烃前体包含以下各项、基本上由或由以下各项组成:直链、支链或环状的烷烃、饱和或不饱和的烯烃、二烯烃或炔烃例如乙炔、甲烷、乙烷、乙烯、丙烷、丙烯、正丁烷、异丁烷、丁烷、丙炔、丁炔、环丙烷、环丁烷、环己烷、环己烯、环戊二烯或这些中两个或更多个的组合。任选地,在任何实施例中,该无定形或类金刚石碳涂层具有0.1%至40%的氢原子百分比,可替代地0.5%至10%,可替代地1%至2%,可替代地1.1%至1.8%。

[0233] 任选地,在任何实施例中,该pH保护涂层或层406包含PECVD施加的SiNb、基本上由或由PECVD施加的SiNb组成。任选地,在任何实施例中,将硅烷和含氮化合物用作前体来施加该PECVD施加的SiNb。任选地,在任何实施例中,该硅烷是无环或环状硅烷,任选地包含以下各项、基本上由或由以下各项组成:硅烷、三甲基硅烷、四甲基硅烷、Si₂-Si₄硅烷、三乙基硅烷、四乙基硅烷、四丙基硅烷、四丁基硅烷、八甲基环四硅烷或这些的两个或更多个的组合。任选地,在任何实施例中,该含氮化合物包含以下各项中任一个或多个、基本上由或由以下各项中任一个或多个组成:氮气、一氧化二氮、氨气或硅氮烷。任选地,在任何实施例中,该硅氮烷包含以下各项、基本上由或由以下各项组成:直链硅氮烷,例如六甲基二硅胺(HMDZ)、单环硅氮烷、多环硅氮烷、聚倍半硅氧烷或这些中的两个或更多个的组合。

[0234] 任选地,在任何实施例中,在基本上不存在或完全不存在氧化气体的情况下,进行用于该pH保护涂层或层406的PECVD。任选地,在任何实施例中,在基本上不存在或完全不存在载气的情况下,进行用于该pH保护涂层或层406的PECVD。

[0235] 任选地,pH保护涂层或层406Si₀xCyHz的FTIR吸收光谱具有以下两项之间的大于0.75的比率:通常位于约1000cm⁻¹与1040cm⁻¹之间的Si-O-Si对称伸缩峰的最大振幅;与通常位于约1060cm⁻¹与约1100cm⁻¹之间的Si-O-Si不对称伸缩峰的最大振幅。可替代地,在任何实施例中,这个比率可以是至少0.8、或至少0.9、或至少1.0、或至少1.1、或至少1.2。可替代地,在任何实施例中,这个比率可以是至多1.7、或至多1.6、或至多1.5、或至多1.4、或至多1.3。这里说明的任何最小比率可以与这里说明的任何最大比率相组合,作为替代实施例。

[0236] 任选地,在任何实施例中,该pH保护涂层或层406在不存在药剂的情况下具有非油性外观。在一些情况下已观察这种外观来区分有效的pH保护涂层或层406与润滑层(例如,如美国专利号7,985,188中所述),在一些情况下已观察到该润滑层具有油性(即,光亮的外观)。

[0237] pH保护涂层或层406任选地可以通过前体进料的等离子体增强化学气相沉积(PECVD)来施加,该前体进料包含:无环硅氧烷、单环硅氧烷、多环硅氧烷、聚倍半硅氧烷、单环硅氮烷、多环硅氮烷、聚倍半硅氮烷、娃三环(silatrane)、准娃三环(silquasilatrane)、半娃三环(silproatrane)、氮杂娃三环(azasilatrane)、氮杂准娃三环(azasilquasiatrane)、氮杂半娃三环(azasilproatrane)或这些前体中的任何两种或更多种的组合。设想用于这种用途的一些具体的非限制性的前体包括八甲基环四硅氧烷(OMCTS)。

[0238] 任选地,组合物Si₀xCyHz的pH保护涂层或层406的FTIR吸收光谱具有以下两项之间的大于0.75的比率:在约1000cm⁻¹与1040cm⁻¹之间的Si-O-Si对称伸缩峰的最大振幅;与

在约1060 cm^{-1} 与约1100 cm^{-1} 之间的Si-O-Si不对称伸缩峰的最大振幅。

[0239] 其他前体和方法可以用于施加pH保护层或层406或者钝化处理。例如,可以使用六亚甲基二硅氮烷(HMDZ)作为前体。HMDZ具有在它的分子结构中不包含氧的优点。设想这种钝化处理是使用HMDZ的 SiO_x 阻隔层的表面处理。为了减缓和/或消除二氧化硅涂层在硅烷醇键合位点处的分解,该涂层必须被钝化。设想的是,用HMDZ对该表面进行钝化(并且任选地施加HMDZ衍生的涂层的几个单层)将导致表面对抗溶解的钝化,从而导致减少的分解。设想的是,HMDZ将与二氧化硅涂层中存在的-OH位点反应,导致 NH_3 释放以及S-(CH₃)₃与硅键合(设想氢原子将释放并且与来自该HMDZ的氮键合以产生 NH_3)。

[0240] 施加pH保护层或层406的另一种方式是施加无定形碳或碳氟涂层或这两种的组合作为pH保护层或层406。

[0241] 无定形碳涂层可以使用饱和烃(例如甲烷或丙烷)或不饱和烃(例如乙烯、乙炔)作为用于等离子体聚合的前体通过PECVD来形成。氟碳涂层可以衍生自氟碳(例如,六氟乙烯或四氟乙烯)。任一类型的涂层,或两者的组合可以通过真空PECVD或大气压PECVD来沉积。设想的是,这些无定形碳和/或氟碳涂层将为 SiO_x 阻隔层提供比硅氧烷涂层更好的钝化,因为无定形碳和/或氟碳涂层将不包含硅烷醇键。

[0242] 进一步设想的是,氟硅前体可以用于在 SiO_x 阻隔层上提供pH保护层或层406。这可以通过使用作为前体的氟化硅烷前体(如六氟硅烷)和PECVD方法来进行。所得到的涂层也将被预期是非润湿的涂层。

[0243] 设想用于保护或钝化 SiO_x 阻隔层的又一个涂覆方式是使用聚酰胺胺-表氯醇树脂涂覆该阻隔层。例如,阻隔层涂布部分可以在流体聚酰氨基胺表氯醇树脂熔融物、溶液或分散体中浸渍涂布,并且通过在60 $^{\circ}\text{C}$ 与100 $^{\circ}\text{C}$ 之间温度下的高压蒸养或其他加热来固化。设想的是,聚酰胺胺-表氯醇树脂涂层可以优选地在pH介于5至8之间的水性环境中使用,因为已知此类树脂在处于该pH范围中的纸张中提供高湿强度。湿强度是维持长时间段经受完全水浸泡的纸张的机械强度的能力,所以设想的是在 SiO_x 阻隔层上的聚酰胺胺-表氯醇树脂涂层将对在水性介质中的溶解具有类似的抗性。还设想的是,因为聚酰胺胺-表氯醇树脂对纸张赋予了润滑性改进,所以它还将在由例如COC或COP制成的热塑性表面上提供涂层形式的润滑性。

[0244] 用于保护 SiO_x 层的又一方法是将聚氟烷基醚的液体施加涂层作为pH保护层或层406施加,之后通过大气压等离子体固化该pH保护涂性层或层406。例如,设想的是,以商标TriboGlide[®]实践的方法可用于提供还提供润滑性的pH保护层或层406。

[0245] 因此,根据本发明的一个方面的用于热塑性注射器壁的pH保护层可包含以下中任一个、基本上由或由以下中任一个组成:具有化学式 $\text{SiO}_x\text{C}_y\text{H}_z$ 的等离子体增强化学气相沉积(PECVD)施加的碳化硅,其中x是从0至0.5,可替代地从0至0.49,可替代地从0至0.25,如通过X射线光电子能谱法(XPS)所测量,y是从约0.5至约1.5,可替代地从约0.8至约1.2,可替代地约1,如通过XPS所测量,以及z是从0至2,如通过卢瑟福反向散射光谱术(RBS)所测量,可替代地通过氢前向散射法(HFS);或PECVD施加的无定形或类金刚石碳, CH_z ,其中z是从0至0.7,可替代地从0.005至0.1,可替代地从0.01至0.02;或PECVD施加的 SiNb ,其中b是从约0.5至约2.1,可替代地从约0.9至约1.6,可替代地从约1.2至约1.4,如通过XPS所测量。

[0246] pH保护有机硅氧烷涂层-不作为涂层组的一部分

[0247] 现在参见图4B,示出图4的注射器筒体54的放大截面图的第二替代实施例。如图4B所示,该注射器筒体54可包括直接布置在该注射器筒体54的壁58上,而不是例如作为涂层组的顶层的有机硅氧烷涂层或层406。任选地,该有机硅氧烷涂层或层406具有pH保护特性。因此,本发明的方面涉及将有机硅氧烷涂层或层用作柱塞接触表面,无论该有机硅氧烷涂层或层是涂层组的最顶层或自身直接被布置到筒体壁上。

[0248] PECVD装置

[0249] 适合于施加本说明书中描述的PECVD涂层或层中的任一个的PECVD装置,在美国专利号7,985,188和美国专利申请公开号20130291632中示出并且描述,该PECVD涂层或层包括衔接涂层或层402、阻隔涂层或层404或有机硅氧烷涂层或层406。该装置任选地包括容器保持器、内部电极、外部电极以及电源。安置在该容器保持器上的容器限定了等离子体反应室,其任选地用作它自己的真空室。任选地,可以提供真空源、反应气体源、气体进料或这些中的两种或更多种的组合。任选地,提供了放气管(不一定包括真空源)以将气体传递至就位于端口上的容器的内部或者自该容器的内部传递气体来限定密闭室。

[0250] 具有润滑特性的pH保护有机硅氧烷涂层

[0251] 设想的是,包括有机硅氧烷涂层、没有单独的离散润滑涂层或基本上不存在可流动润滑剂的具有柱塞接触内表面的注射器仍然可以为柱塞推进提供足够的润滑性。如在此所使用的,“基本上不存在可流动的润滑剂”意指不向注射器筒体提供其量将有助于柱塞-注射器系统的润滑性的可流动的润滑剂(例如PDMS)。由于在将柱塞组装到注射器中之前处理柱塞时有时的惯例是使用可流动的润滑剂,所以“基本上不存在可流动的润滑剂”在一些情况下可以考虑由于这种处理惯例而存在痕量的此类润滑剂。

[0252] 因此,在一方面,本发明针对在肠胃外容器的内表面上的有机硅氧烷涂层,其提供有益于可接受的柱塞操作的润滑特性。有机硅氧烷涂层可以是例如以上讨论的pH保护涂层的任何实施例。有机硅氧烷涂层可以直接施用到容器的内壁上或作为多层涂层组(例如以上讨论的三层涂层组)上的顶层。优选地,这个实施例将消除对离散润滑涂层(例如,如在美国专利号7,985,188中所描述的)或可流动的润滑剂(例如硅油)的需要。

[0253] 有机硅氧烷涂层可以任选地提供多种功能:(1)保护下层或下面的聚合物基底免受具有从4-10、任选地从5-9的pH的药物产品的pH耐受层;(2)使聚集、可提取物和浸出最小化的药物接触表面;(3)在基于蛋白质的药物的情况下,减少蛋白质在容器表面上的结合;和(4)润滑层,例如有助于在分配注射器的内容物时柱塞前进。

[0254] 在聚合物基容器上使用有机硅氧烷涂层作为柱塞的接触表面提供了明显的优点。塑料注射器和药筒可以注射模制成比它们的玻璃对应物更紧密的公差。设想的是,通过注射模制可实现的尺寸精度允许优化注射器的内径,以便一方面为柱塞提供足够的压缩用于CCI,同时不过度压缩柱塞,以便在施用药物产品时提供希望的柱塞力。最佳地,这将消除或显著减少用可流动的润滑剂或离散润滑涂层润滑注射器或药筒的需要,因此降低制造复杂性并避免与硅油相关的问题。

[0255] 将参考以下实例更详细地说明本发明,但是应当理解的是,本发明不被认为限于此。

[0256] 实例

[0257] 实例1-柱塞力

[0258] 使类似于图26的涂膜的可转换柱塞的实施例的三个可转换柱塞样品(样品A(500)、B(502)和C(504))经受柱塞力测试。样品使用3.45mm直径的球形插入件。所希望的结果是低于15N、优选低于10N、甚至更优选处于或低于5N的滑动力。在具有柱塞接触表面的注射器中测试样品,该柱塞接触表面包含由TMSO前体制成的pH保护涂层作为三层涂层组的一部分,例如,如图4A所示并如在此所述。样品柱塞套筒由丁基橡胶制成,并且薄膜由25微米厚的CHEMFILM®DF1100 PTFE制成。注射器筒体直径为6.35mm。

[0259] 如图28中的图所示,三个样品的挣脱力在约3.5N-5.5N之间。滑动力相对恒定并且对于每个样品是一致的,并且在约2.5N与约5N之间。因此,该测试被认为是在实现希望的柱塞力和每个样品的力分布的一致性(即,对于给定样品的滑动力没有剧烈变化)方面的成功。

[0260] 实例2-CCI

[0261] 上面描述了CCI测试方法(真空衰减测试)。使用该测试,并参考图29中的图,使用三组柱塞(组A、B和C),全部在6.35mm直径的注射器中。组A 510包括没有任何插入件的柱塞,并且因此在柱塞存储密封区段与注射器筒体之间没有压缩。组B 512包括具有3.45mm直径的球形插入件的柱塞,这导致在它们各自的存储密封区段上的柱塞直径的略小于3%的压缩。组C 514包括具有3.58mm球形插入件的柱塞,这导致在它们各自的存储密封区段上的柱塞直径的约4.8%的压缩。为了保持预填充式注射器的足够的CCI的目的,约20Pa或更小的压降是可接受的。

[0262] 图29中的图示出了经受真空衰减测试的柱塞组A、B和C的压降。组A 510示出了远远超过20Pa的压降,而组B 512和组C 512具有约20Pa或更小的压降,这是积极的结果。该测试表明球形插入件(类似于图3和图26的插入件42)在柱塞12的存储密封区段51中提供压缩,产生可接受的CCI。相比之下,没有插入件的组A 510没有提供足够的CCI。

[0263] 实例3-对比柱塞

[0264] 使用四个注射器筒体实施例的力

[0265] 这个实例描述了若干个类似于图26的涂膜的可转换柱塞的实施例的可转换柱塞样品的柱塞力测试。样品使用3.45mm直径的球形插入件。这个测试的结果在图30中示出。

[0266] 在以下四个不同的注射器筒体的每一个中测试四个或五个柱塞样品:(a)没有可流动的润滑剂设置在柱塞与内壁之间的具有内壁的COP注射器筒体(“裸COP注射器”,其力测试结果由参考标号516标识);(b)没有可流动的润滑剂设置在柱塞与三层涂层组之间的具有施用到其内壁的三层涂层组的COP注射器筒体(“三层注射器”,其力测试结果由参考标号518标识);(c)没有任何可流动的润滑剂设置在柱塞与筒体的内壁之间的玻璃注射器筒体(“裸玻璃注射器”,其力测试结果由参考标号520标识);和(d)具有可流动的润滑剂(PDMS)设置在柱塞与筒体的内壁之间的玻璃注射器筒体(“具有PDMS的玻璃注射器”,其力测试结果由参考标号522标识)。

[0267] 图30中描绘的对于给定注射器的挣脱力和最大滑动力代表从每个注射器测试五个柱塞样品中的四个的结果的平均值。平均挣脱力如下:(a)对于裸COP注射器516,在6与7N之间;(b)对于三层注射器518,略高于5N;(c)对于裸玻璃注射器520,在7与8N之间;和(d)对于具有PDMS 522的玻璃注射器,在11与12N之间。平均最大滑动力如下:(a)对于裸COP注射器516,略低于4N;(b)对于三层注射器518,4N;(c)对于裸玻璃注射器520,在6与7N之间;和

(d) 对于具有PDMS 522的玻璃注射器,在10与11N之间。

[0268] 值得注意的是,三层注射器518累积力结果是最佳的,在于与其他注射器不同,挣脱力和最大滑动力平均值二者都是约5N或更低(这是优选的柱塞力)。此外,三层注射器518的挣脱力与最大滑动力之间的差值仅为大约1N,这显著小于裸COP注射器516的挣脱力与最大滑动力之间的大约2.5N的差值。因此,根据本发明的具有柱塞的三层注射器提供与三层注射器本身相关的益处(例如,pH保护、紧密的注射器公差、阻隔特性)以及不含可流动的润滑剂(或基本上不含可流动的润滑剂)的柱塞系统,该柱塞系统在使用中提供CCI和希望的柱塞力二者。

[0269] 尽管已参照具体实例详细描述了本发明,但是对本领域技术人员来说,显然在不背离其精神和范围的情况下可以对其进行各种改变和修改。

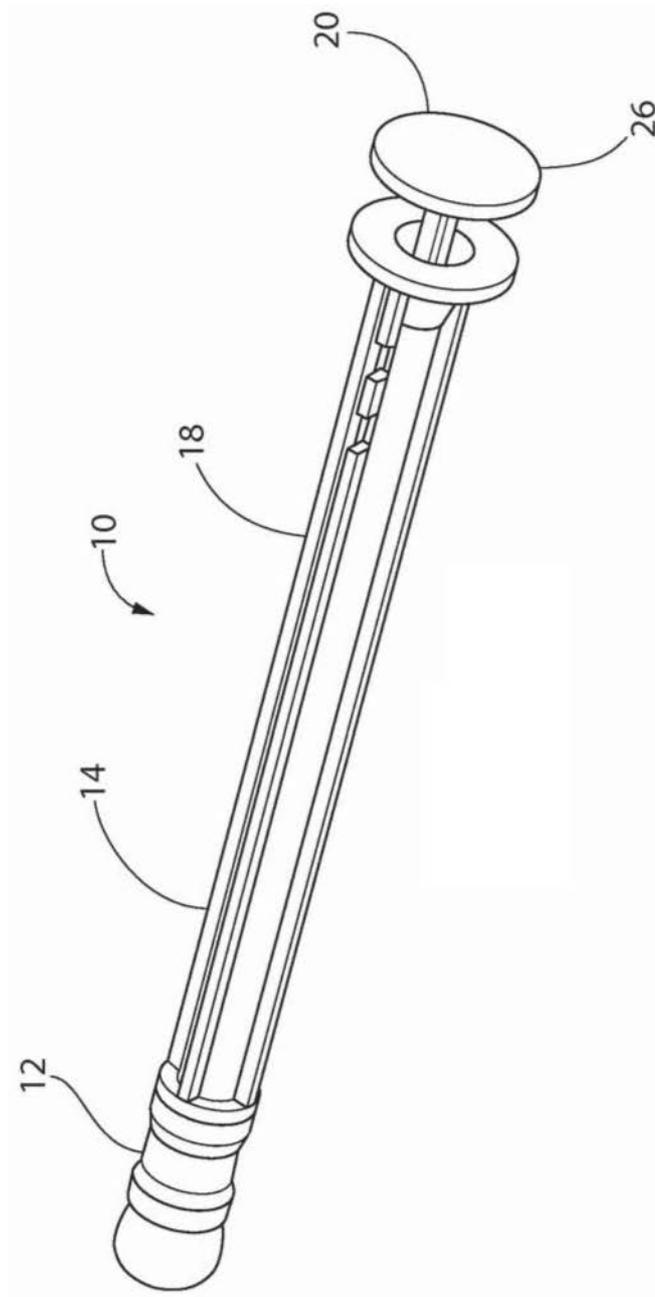


图1

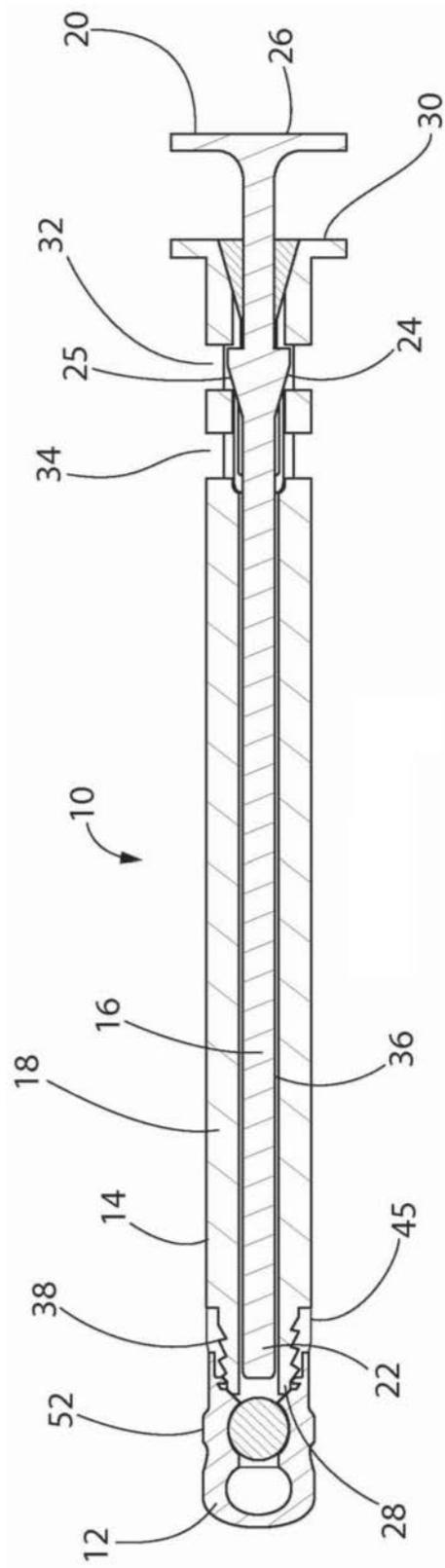


图2

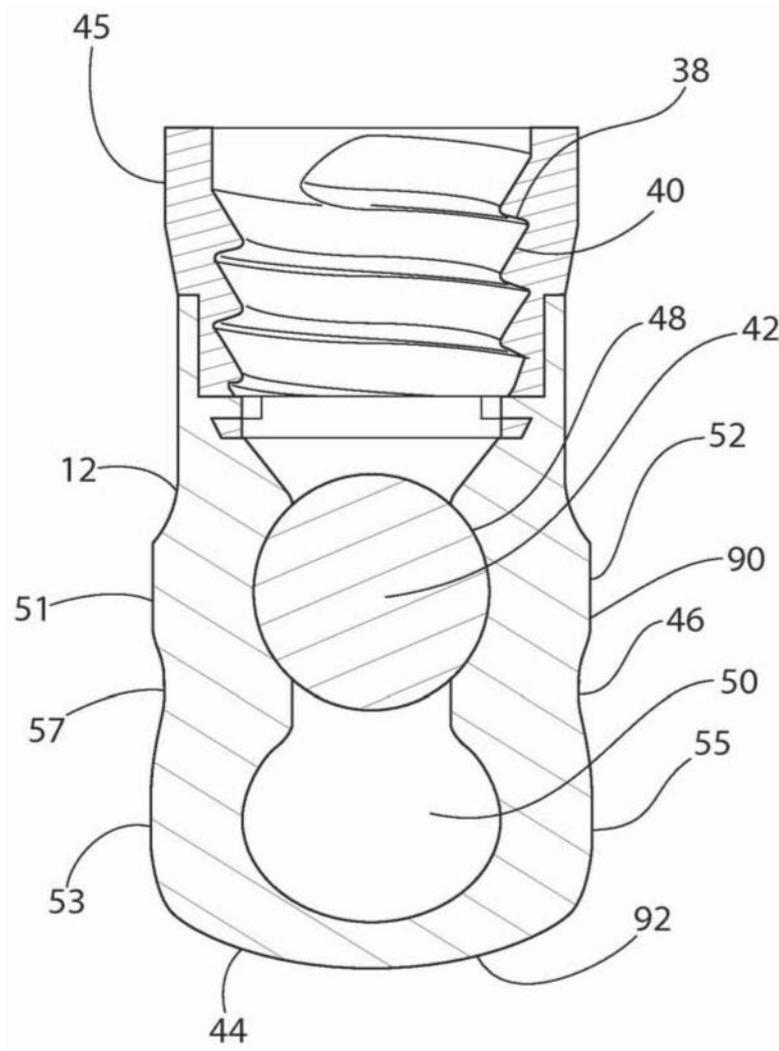


图3

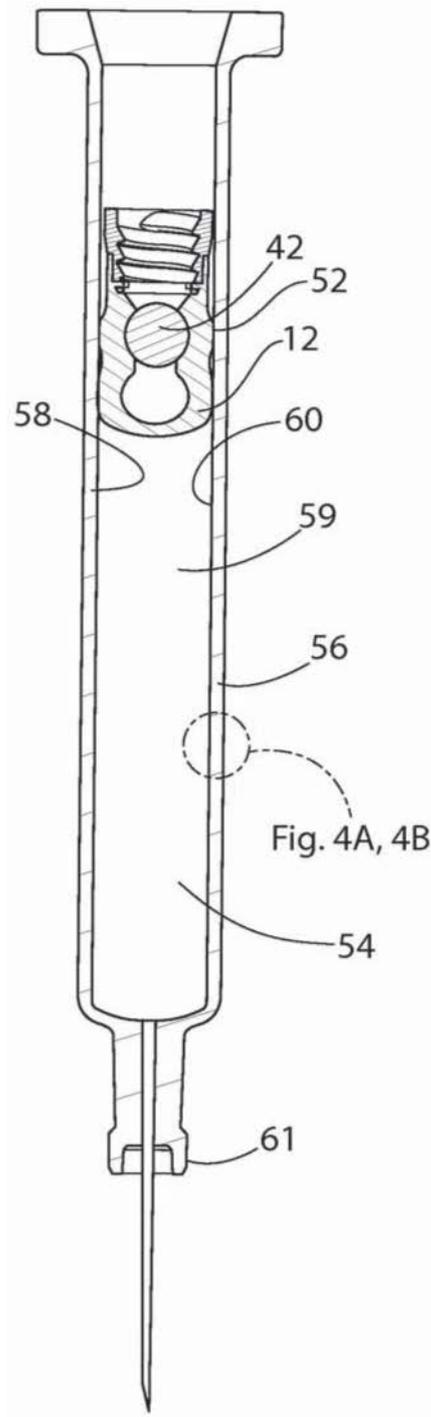


图4

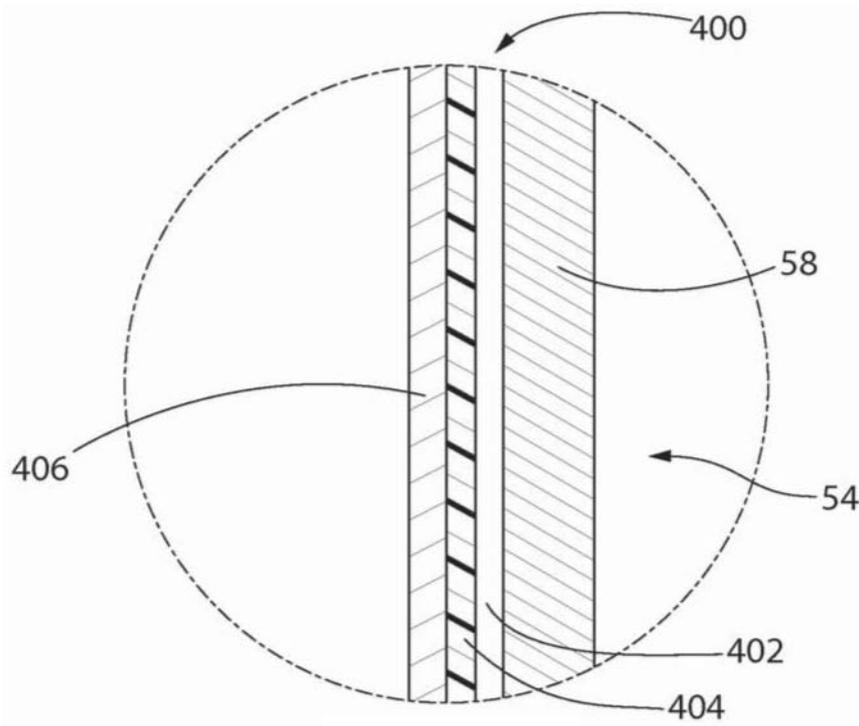


图4A

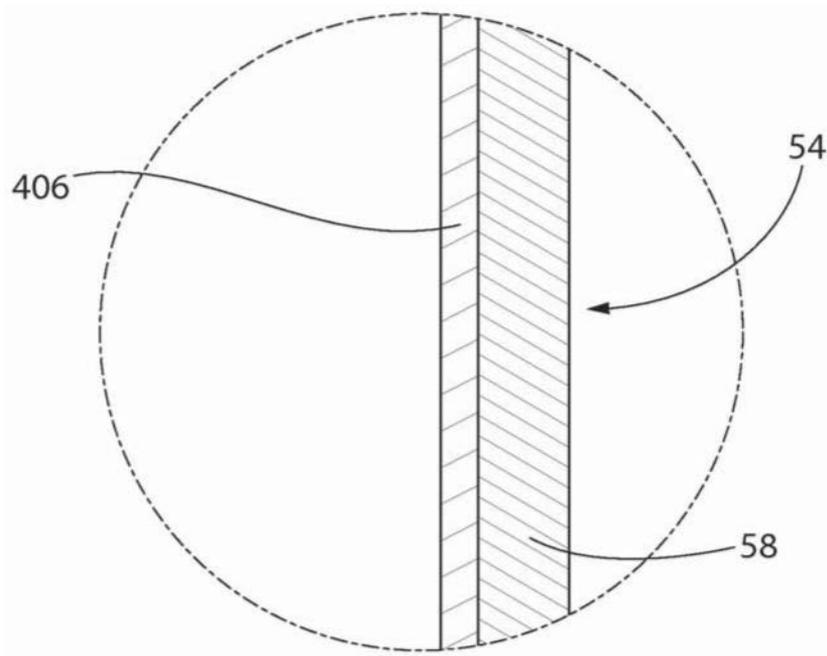


图4B

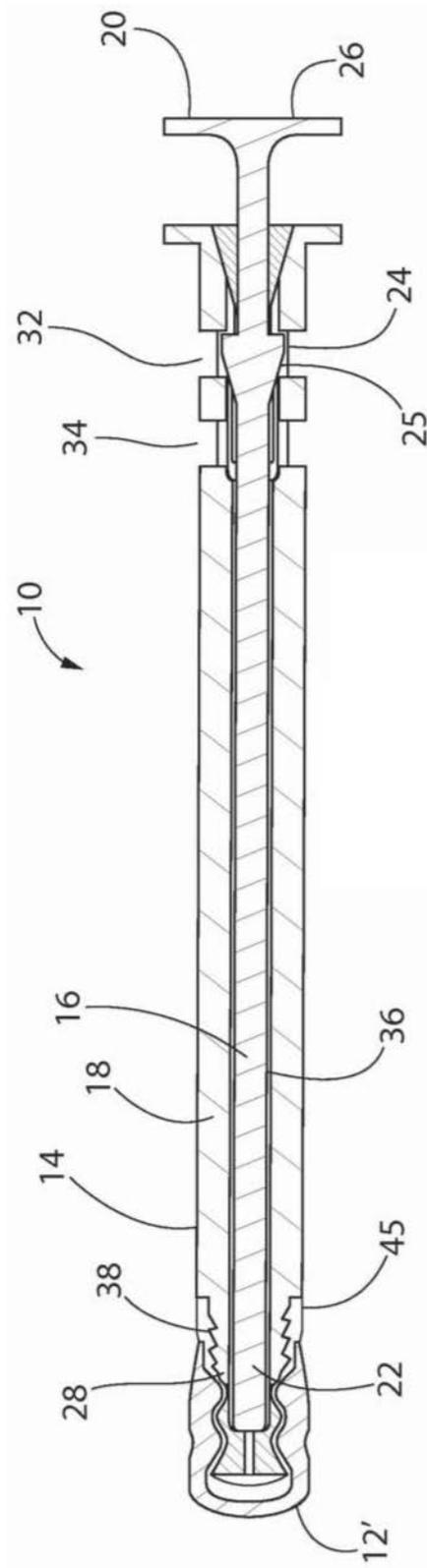


图5

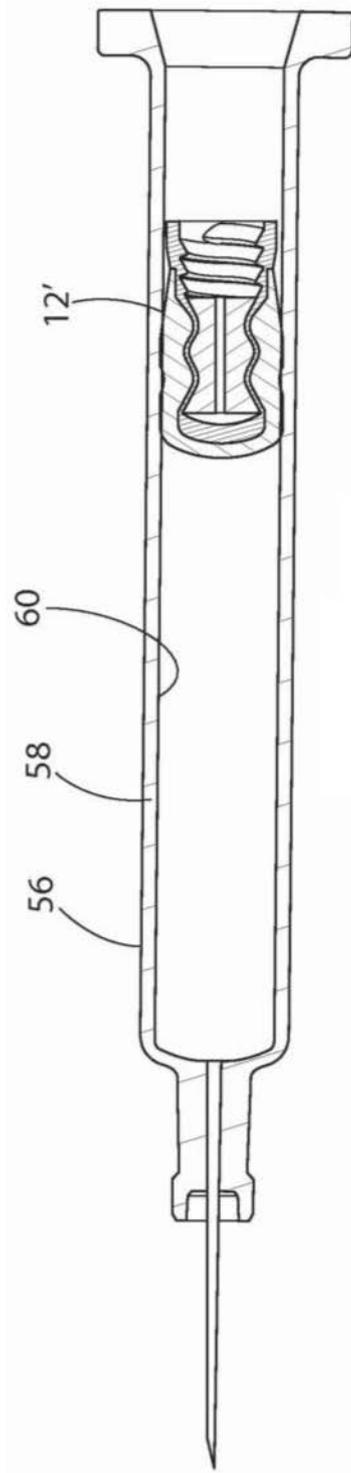


图6

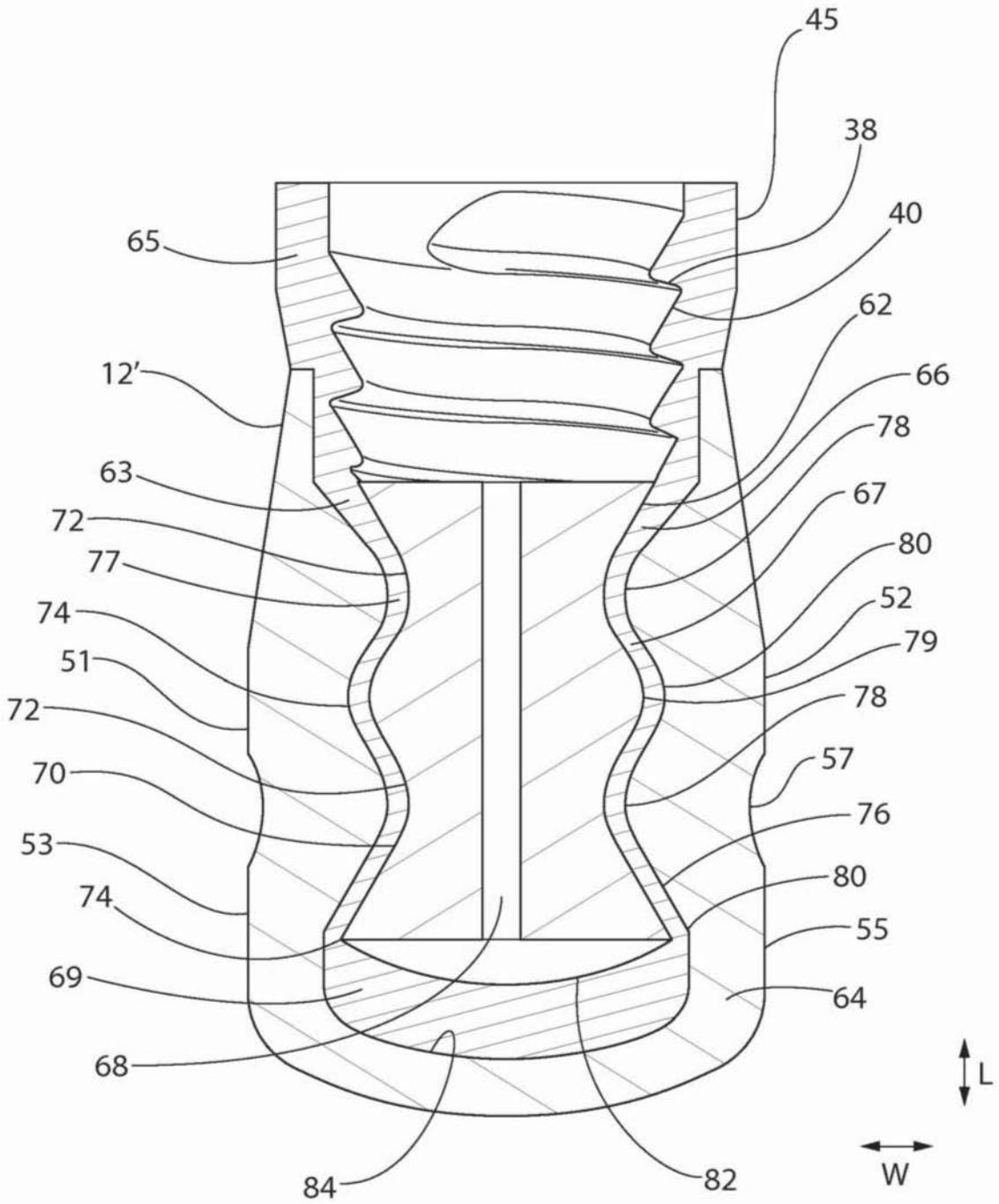


图7

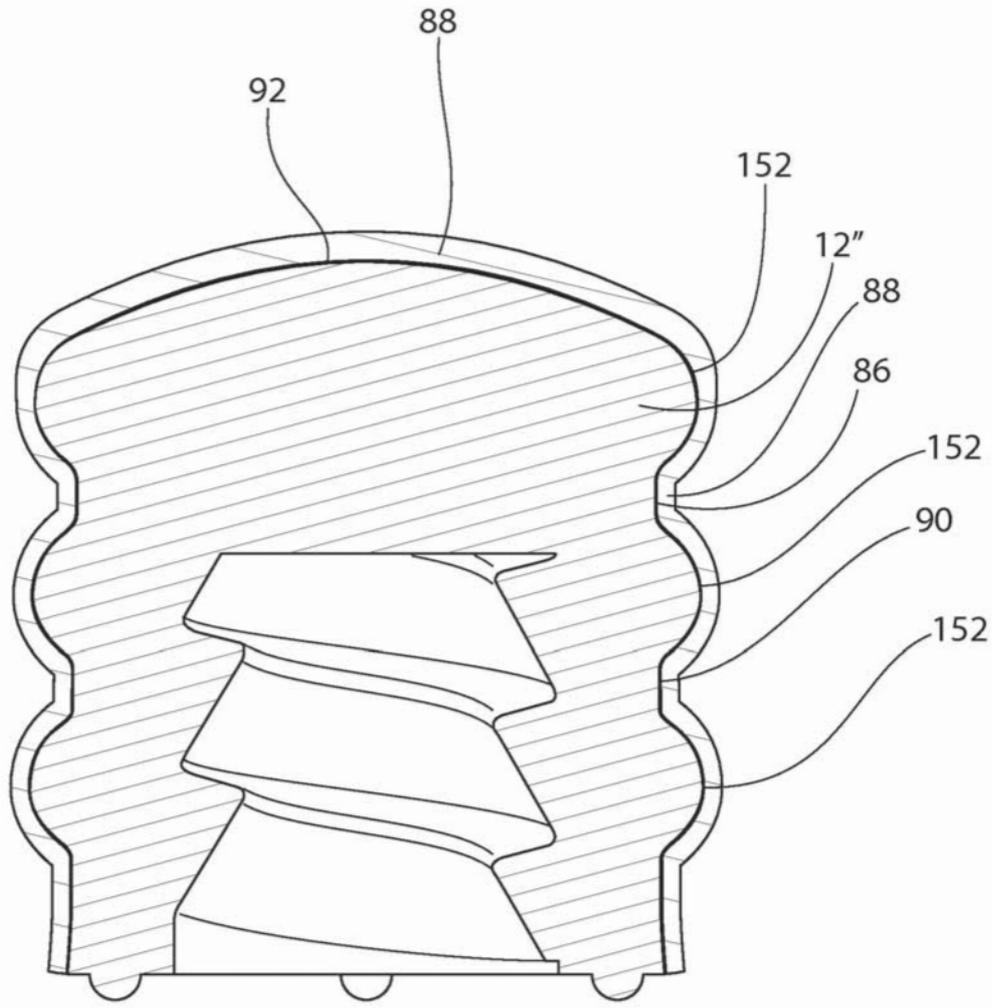


图8

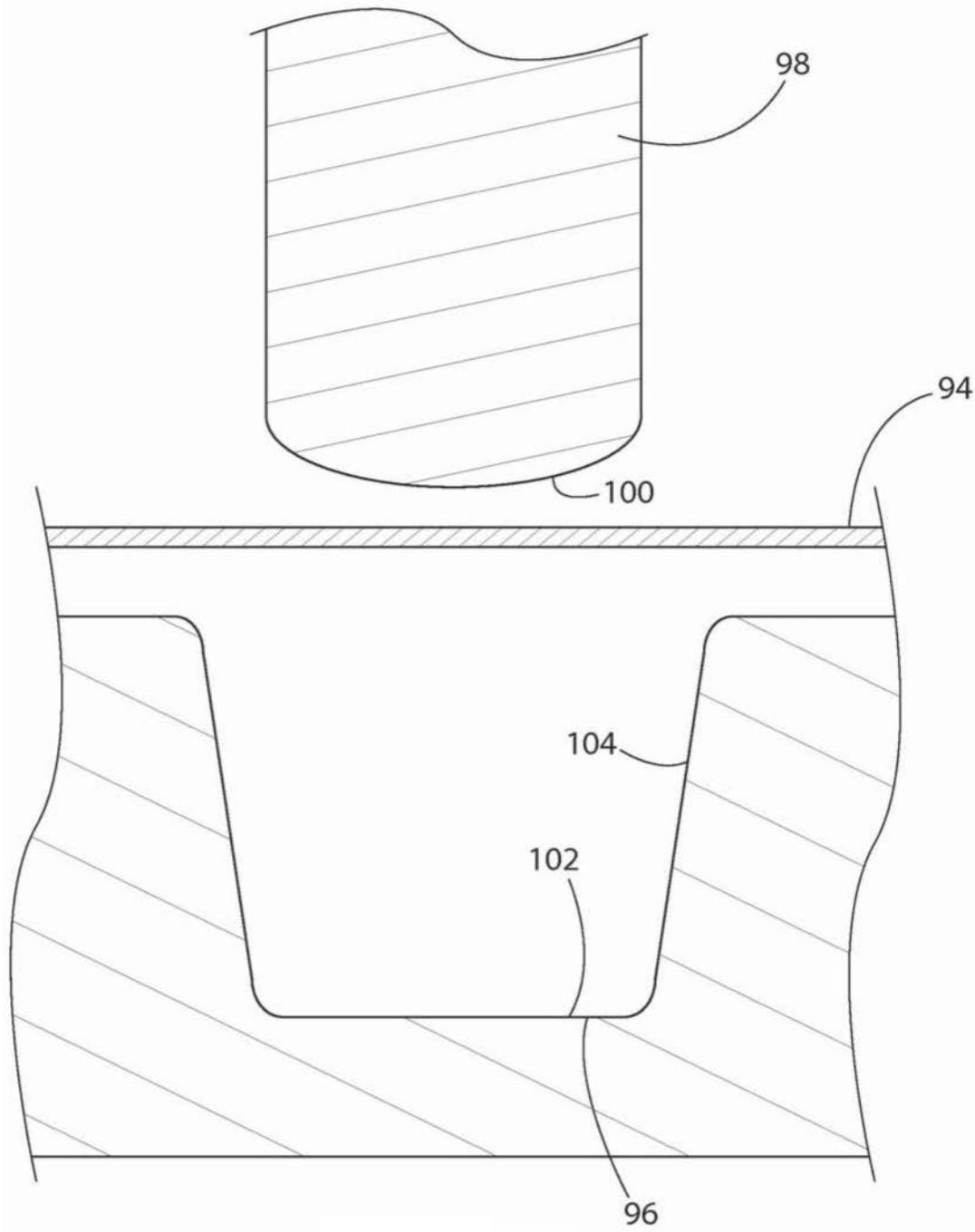


图9

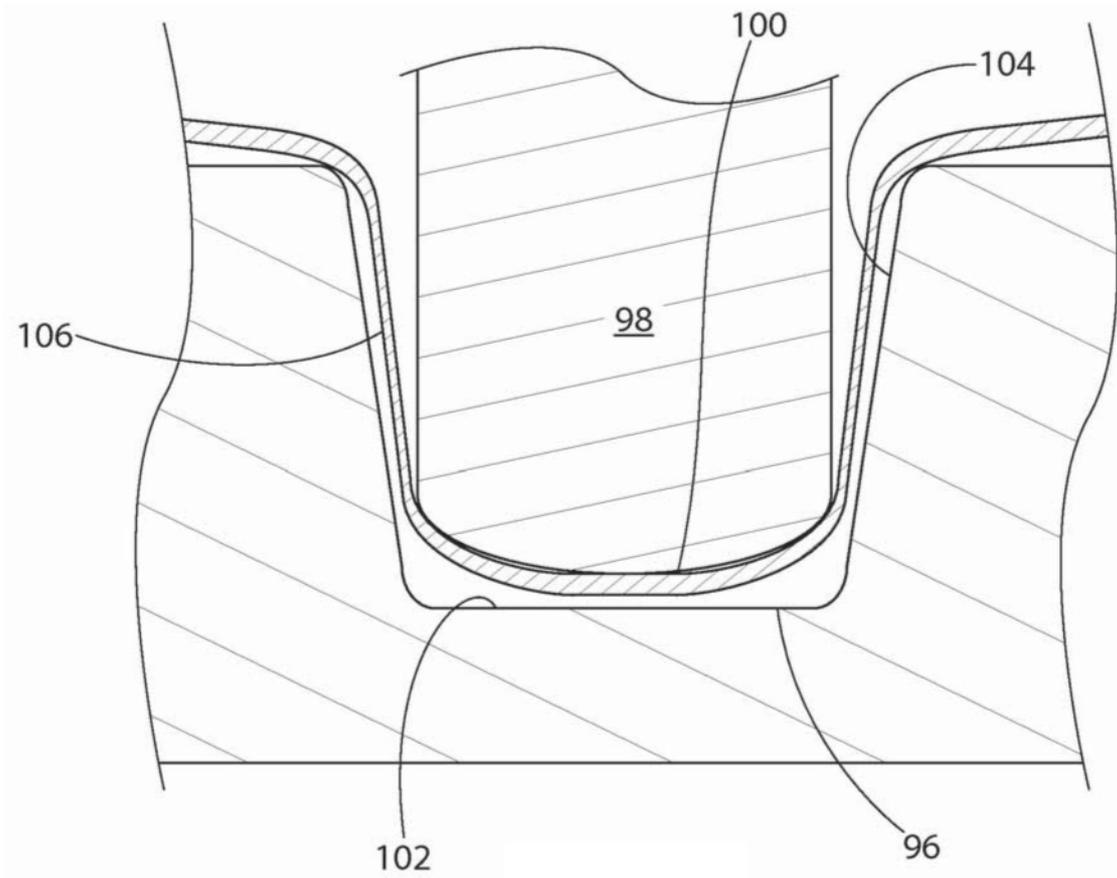


图10

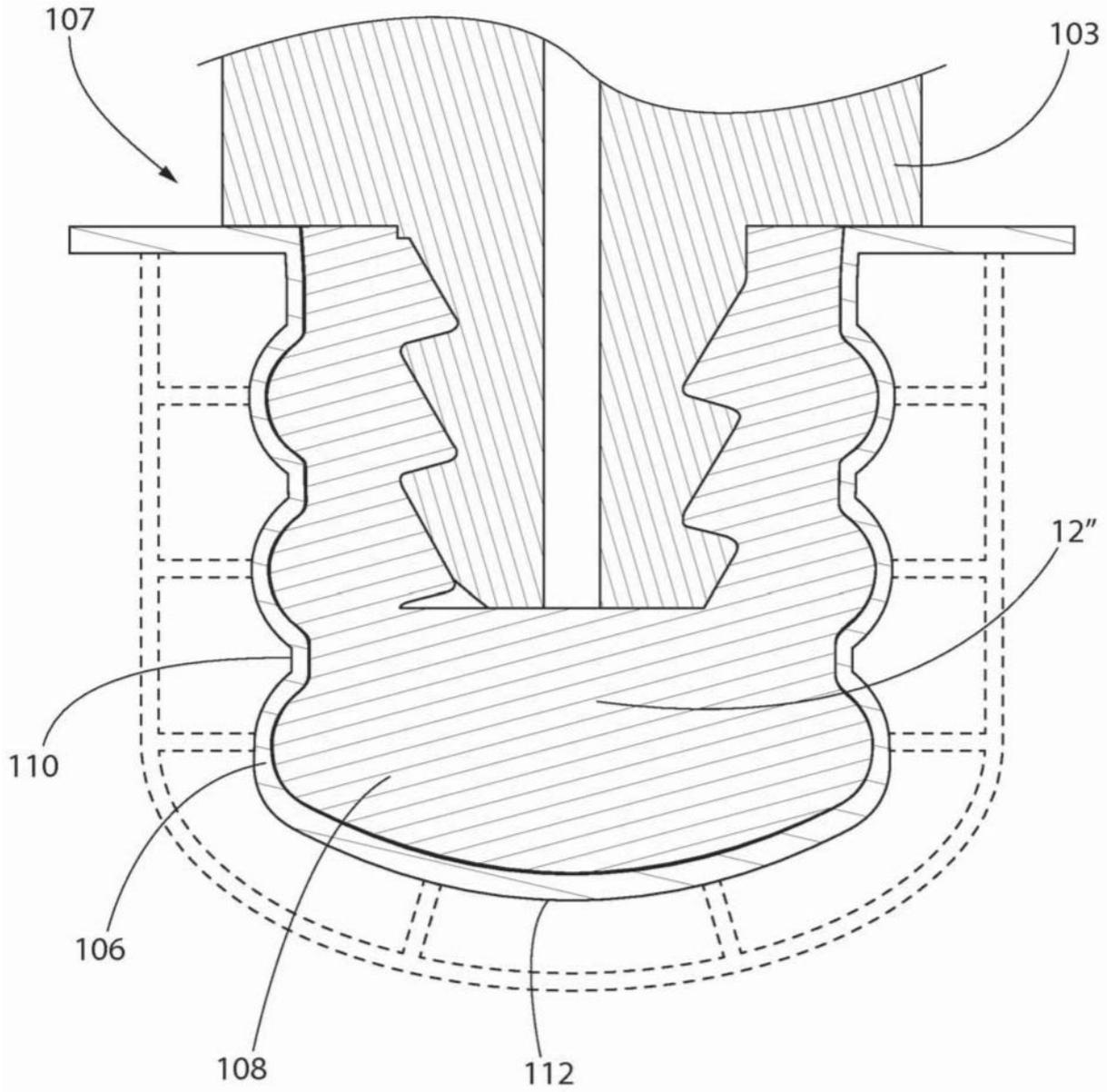


图11

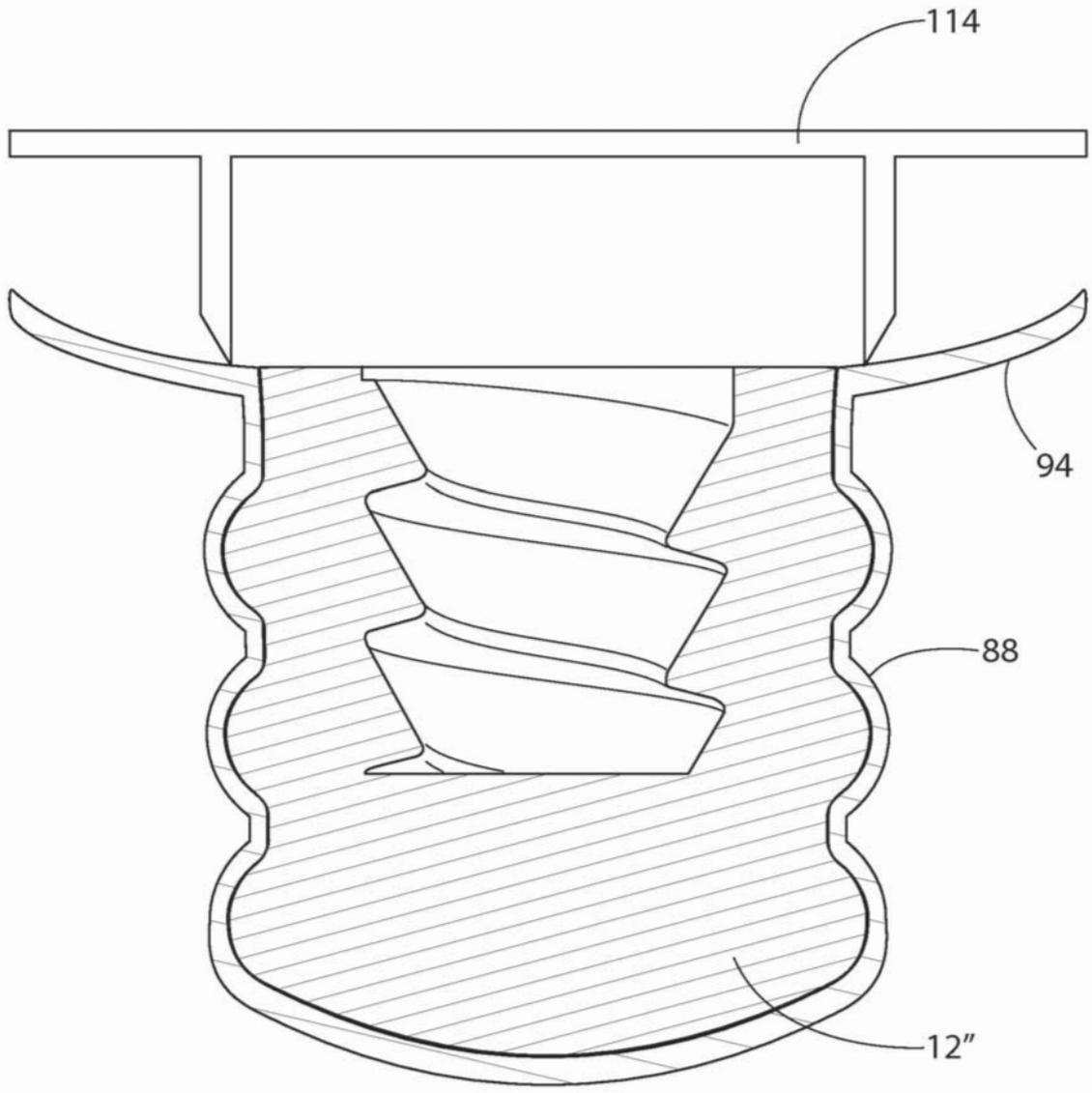


图12

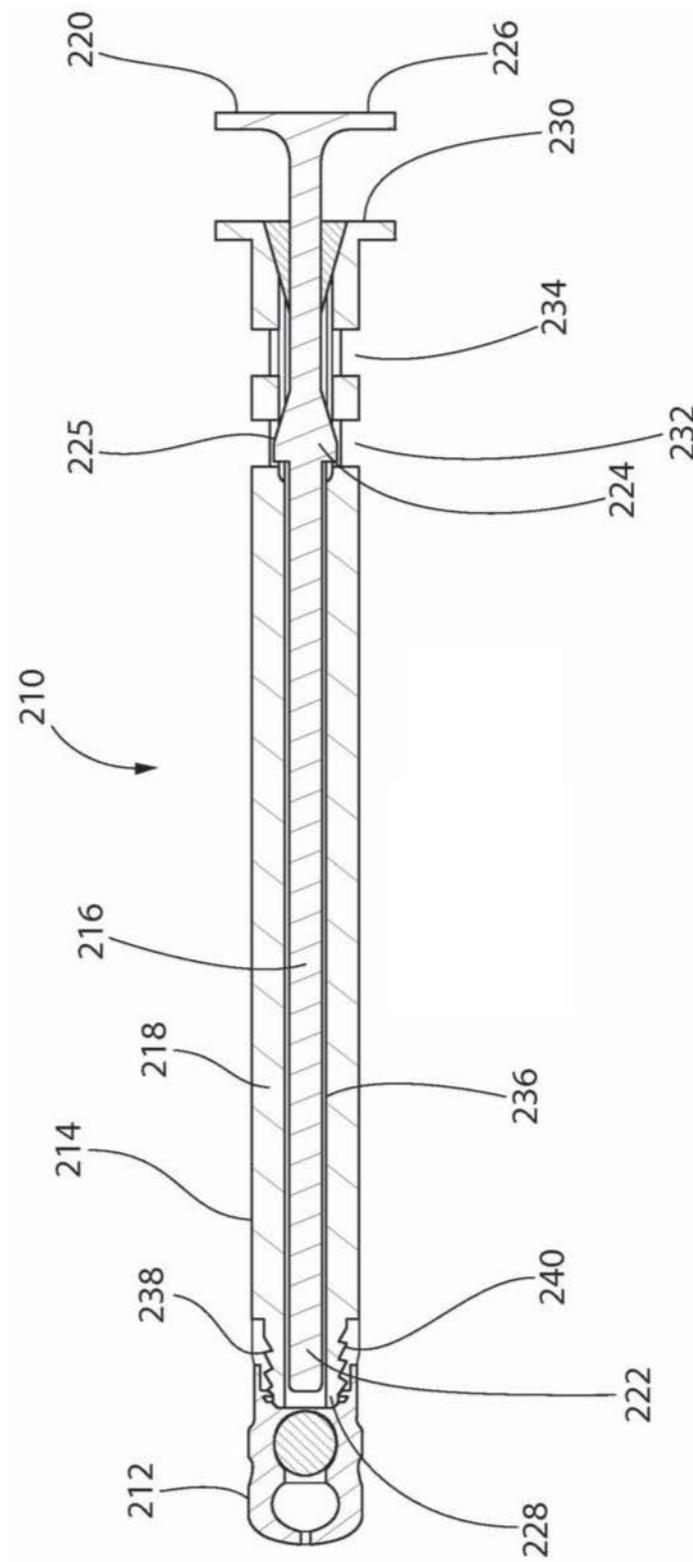


图13

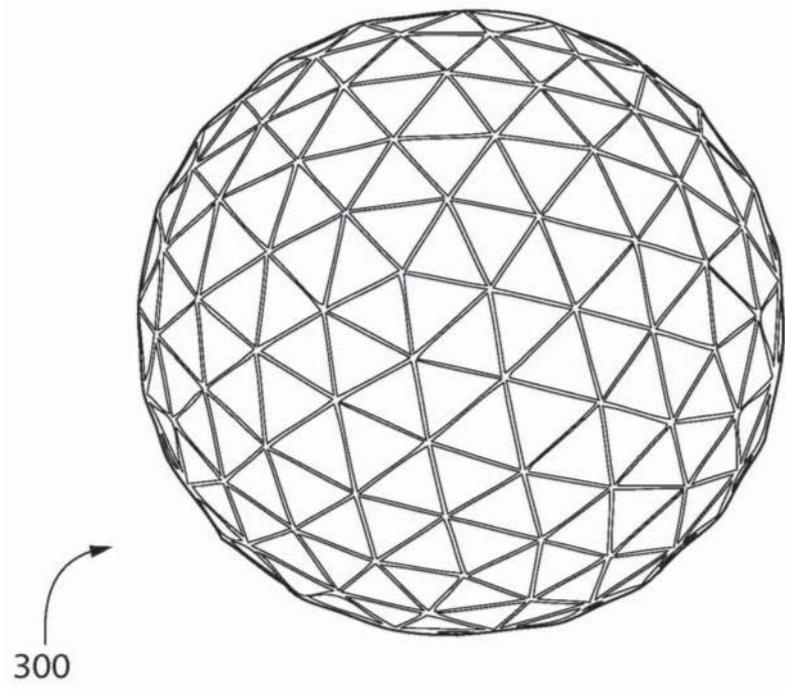


图14

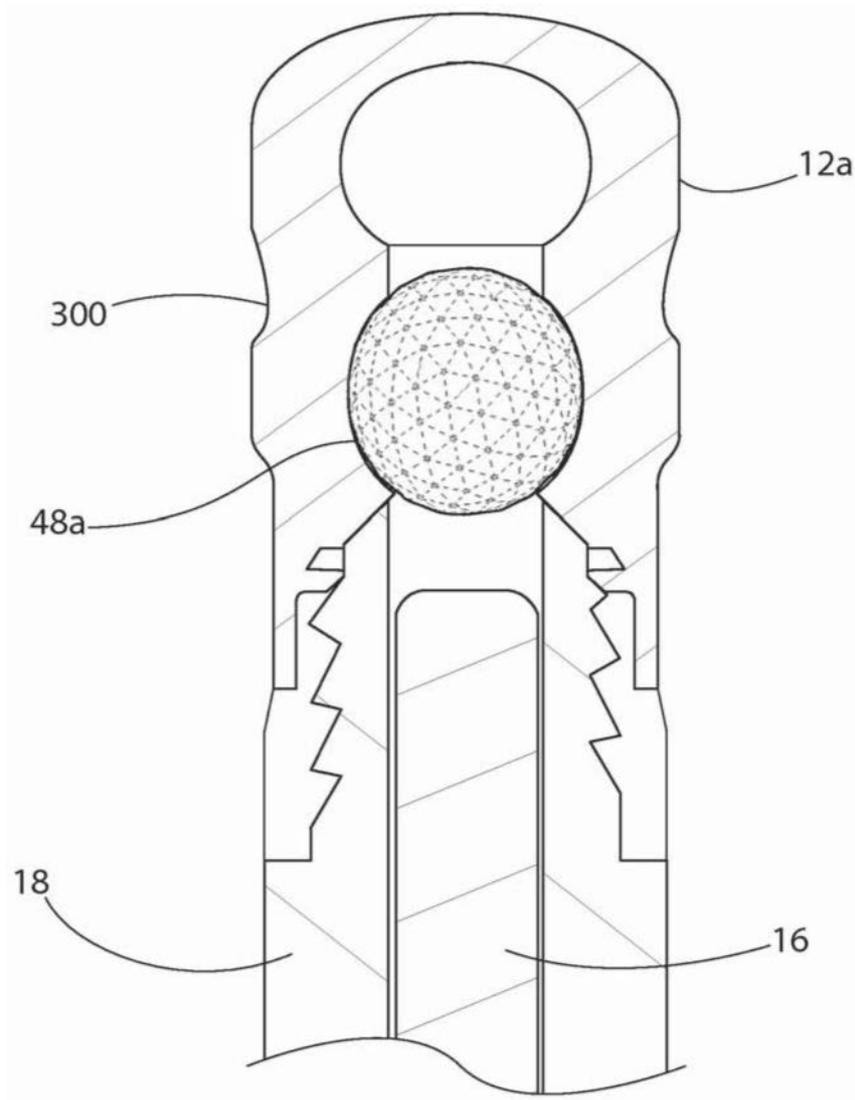


图15

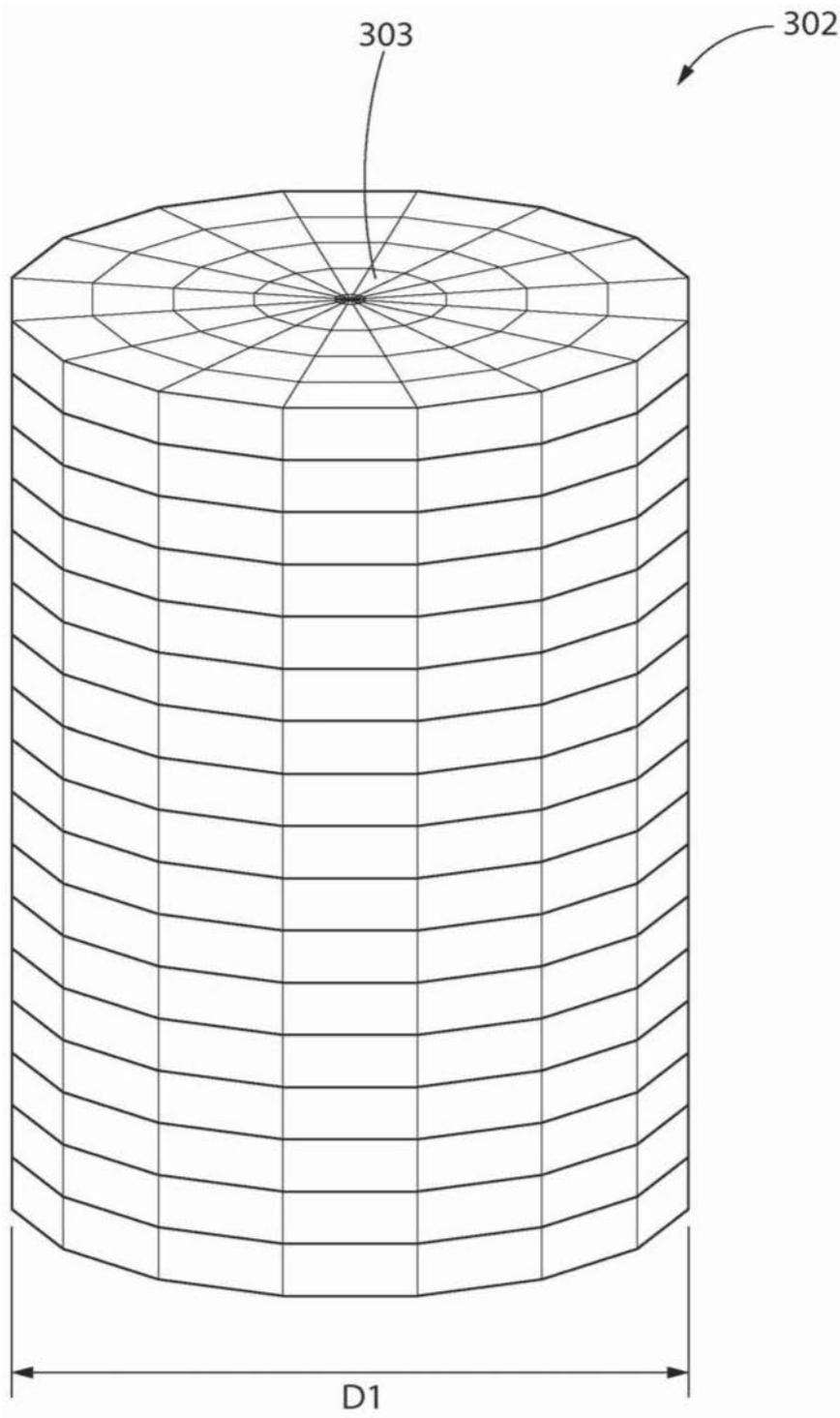


图16

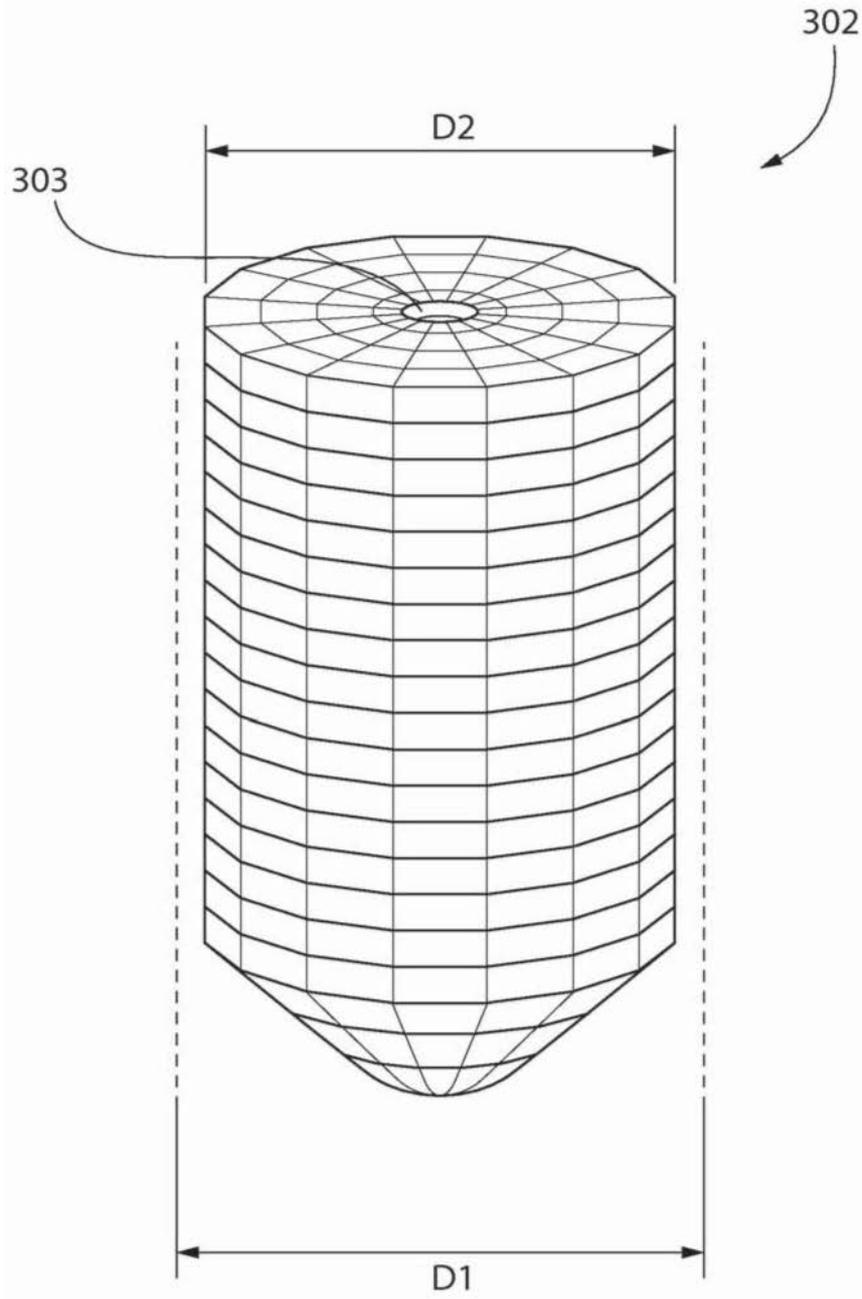


图16A

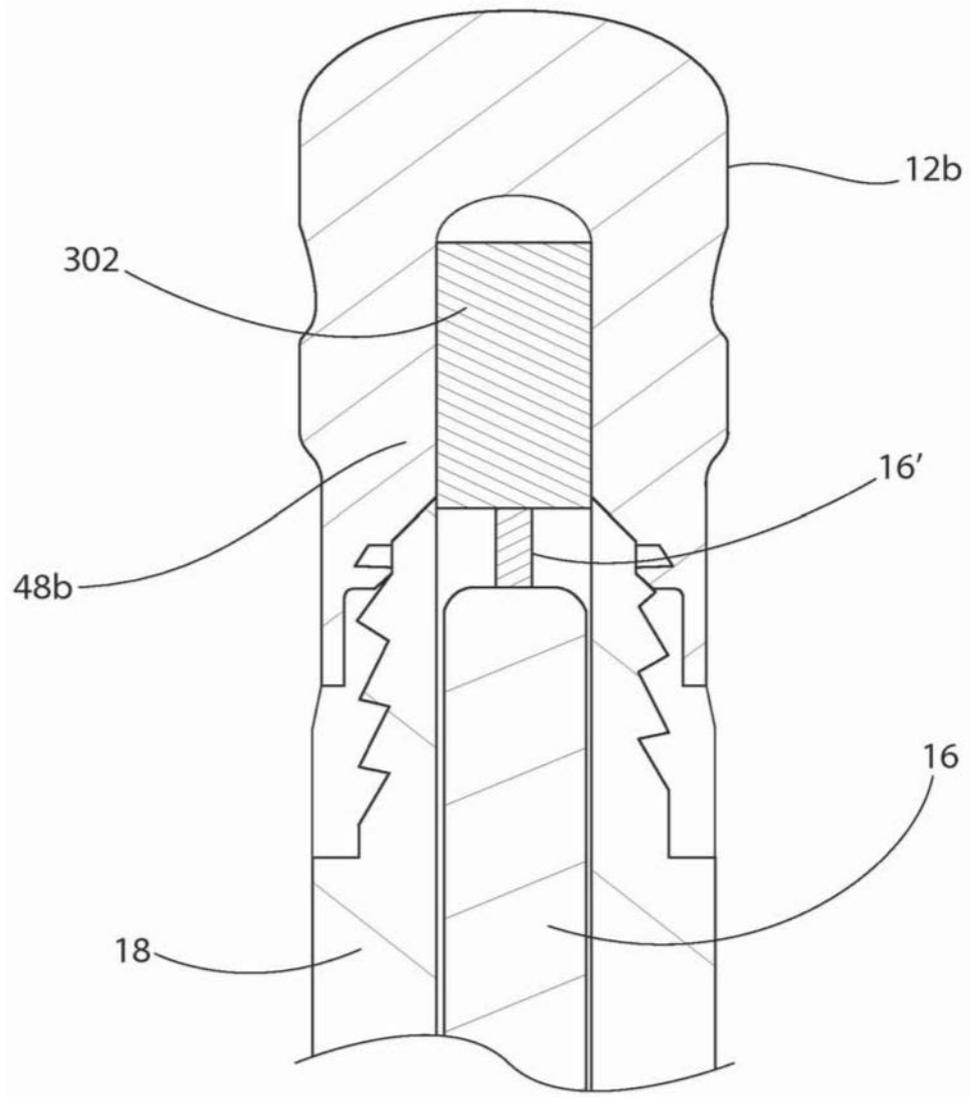


图17

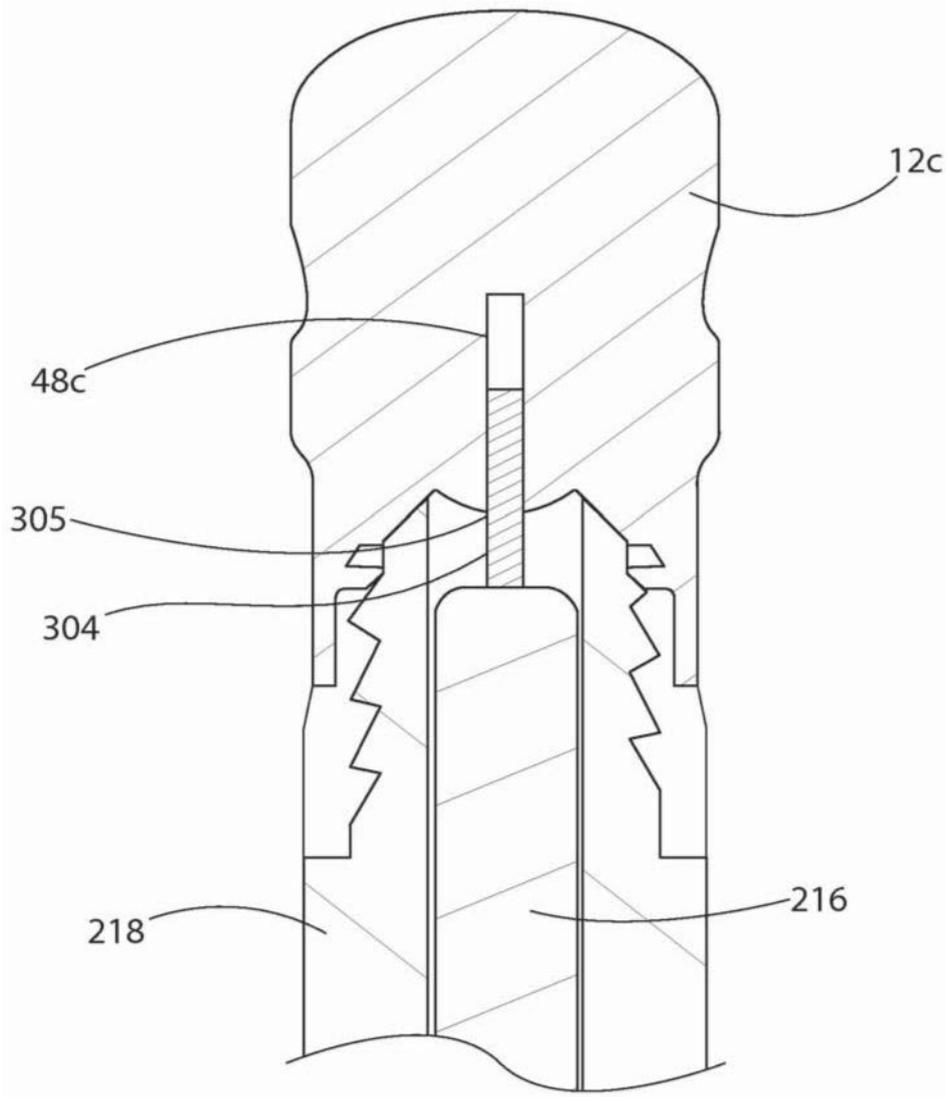


图18

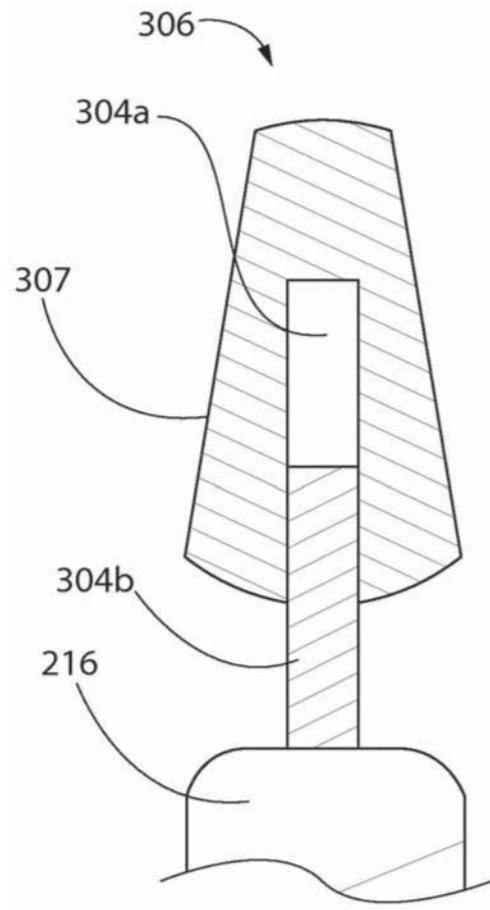


图19

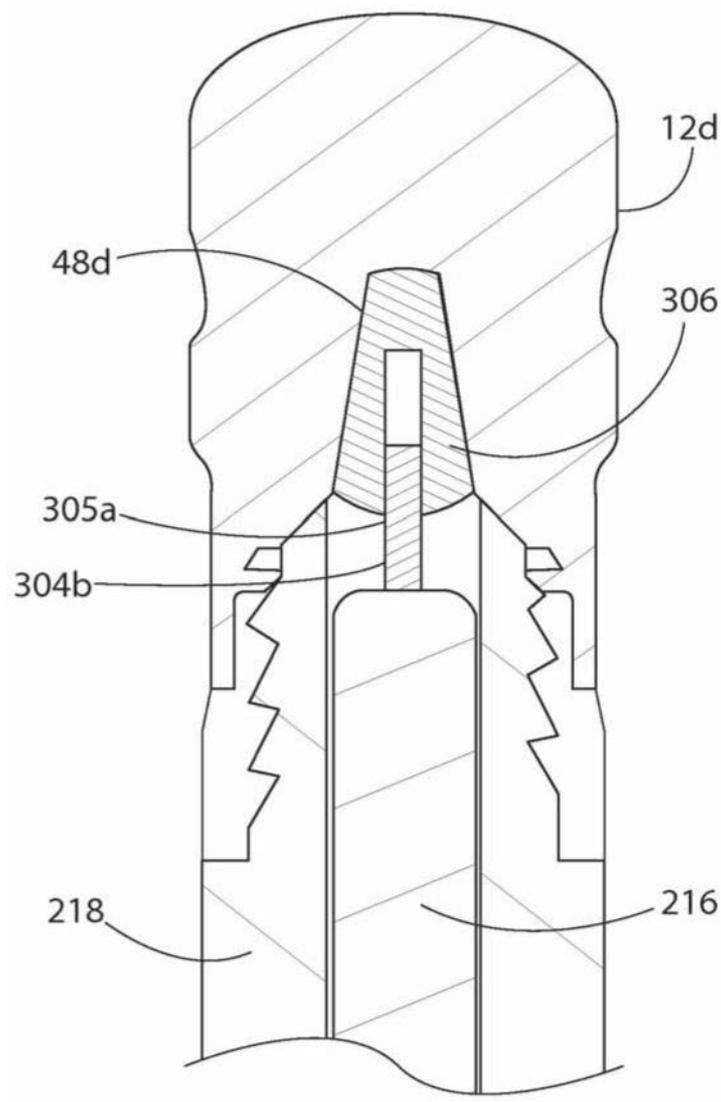


图20

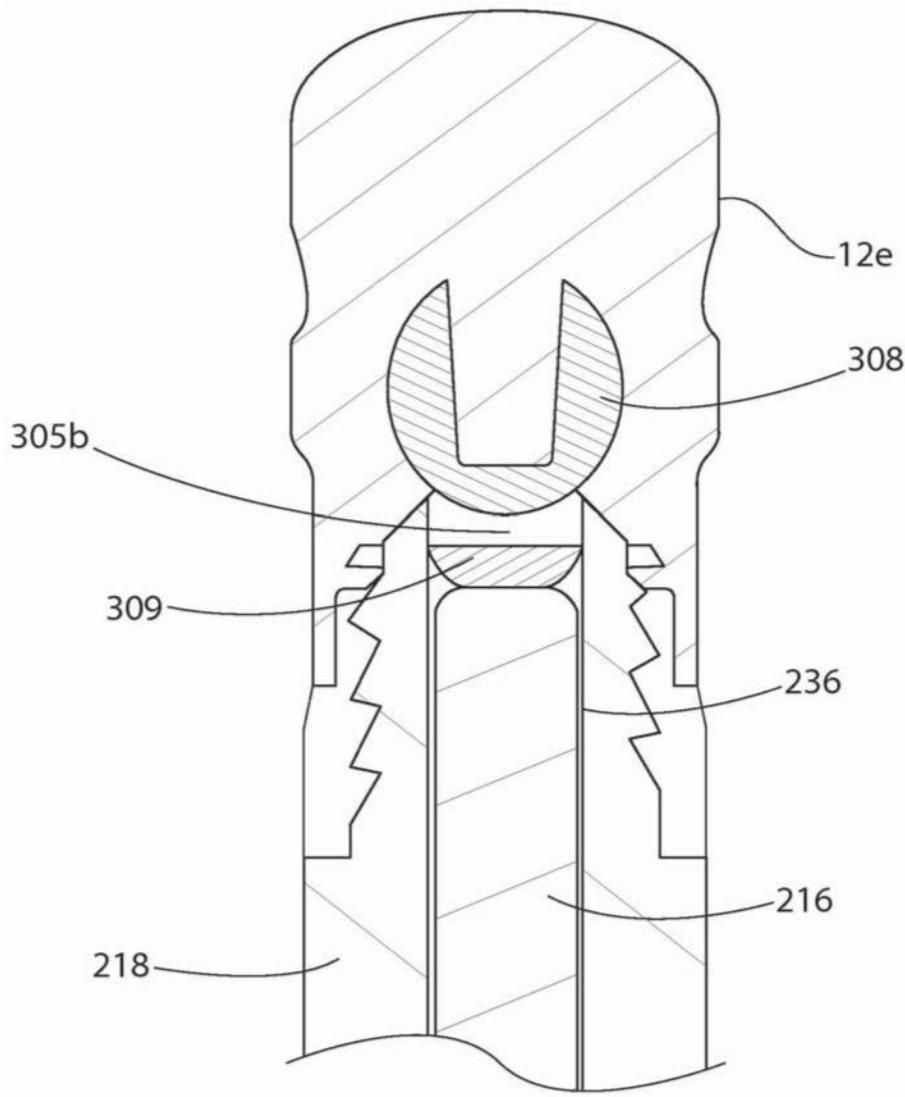


图21

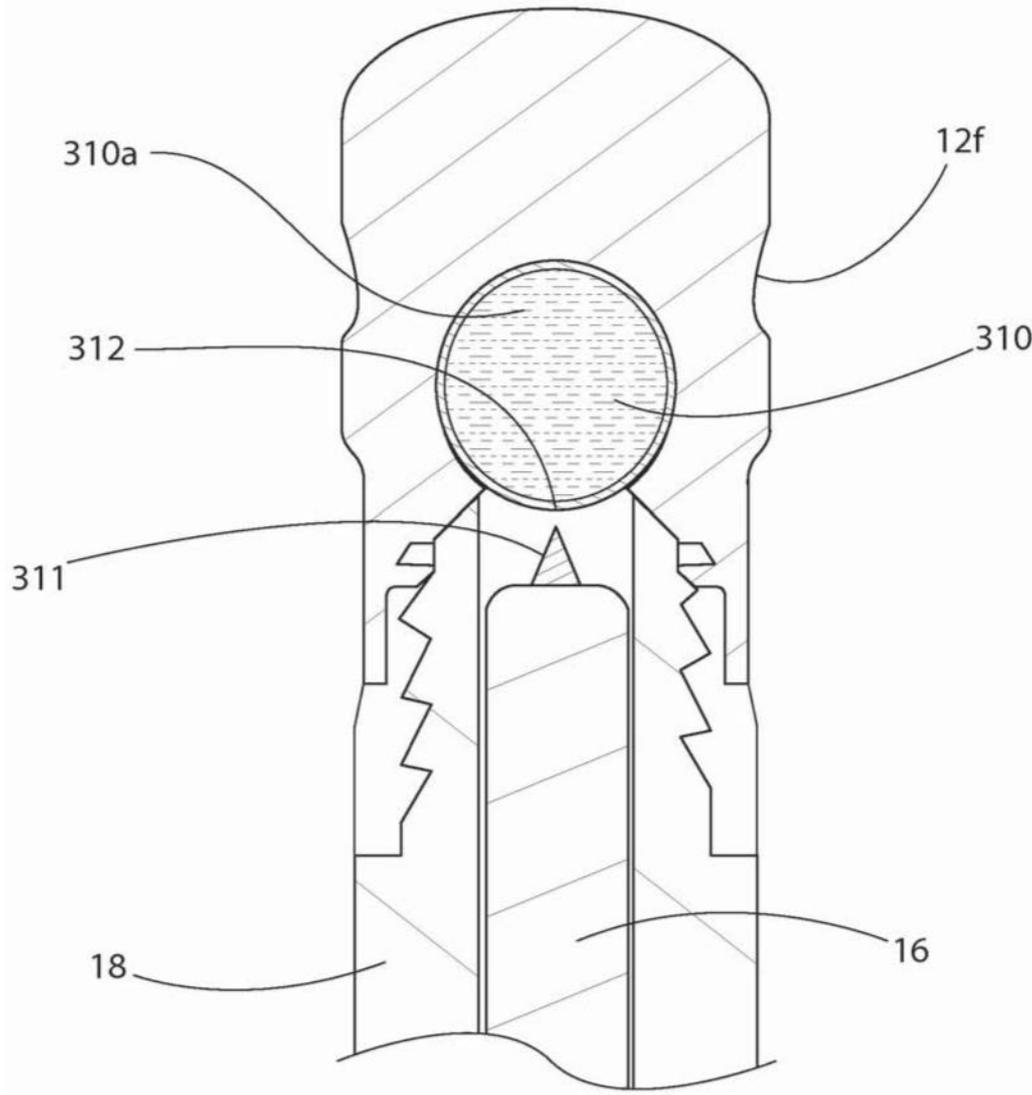


图22

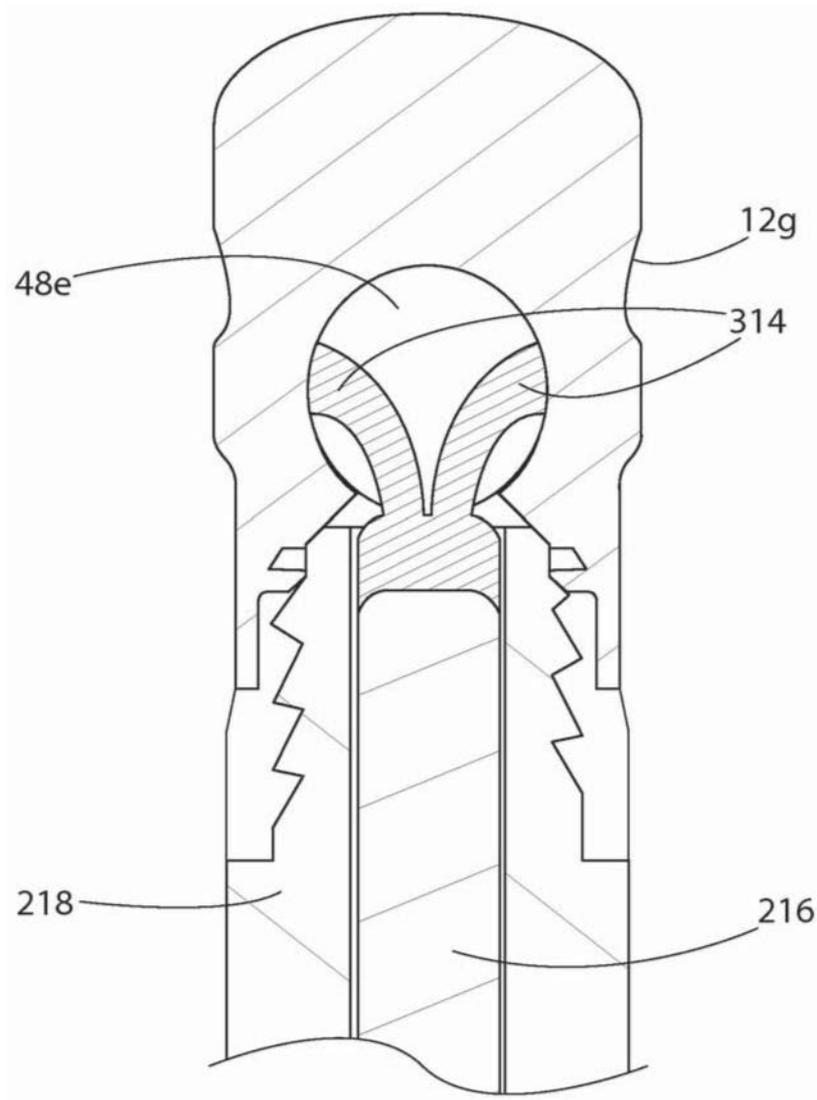


图23

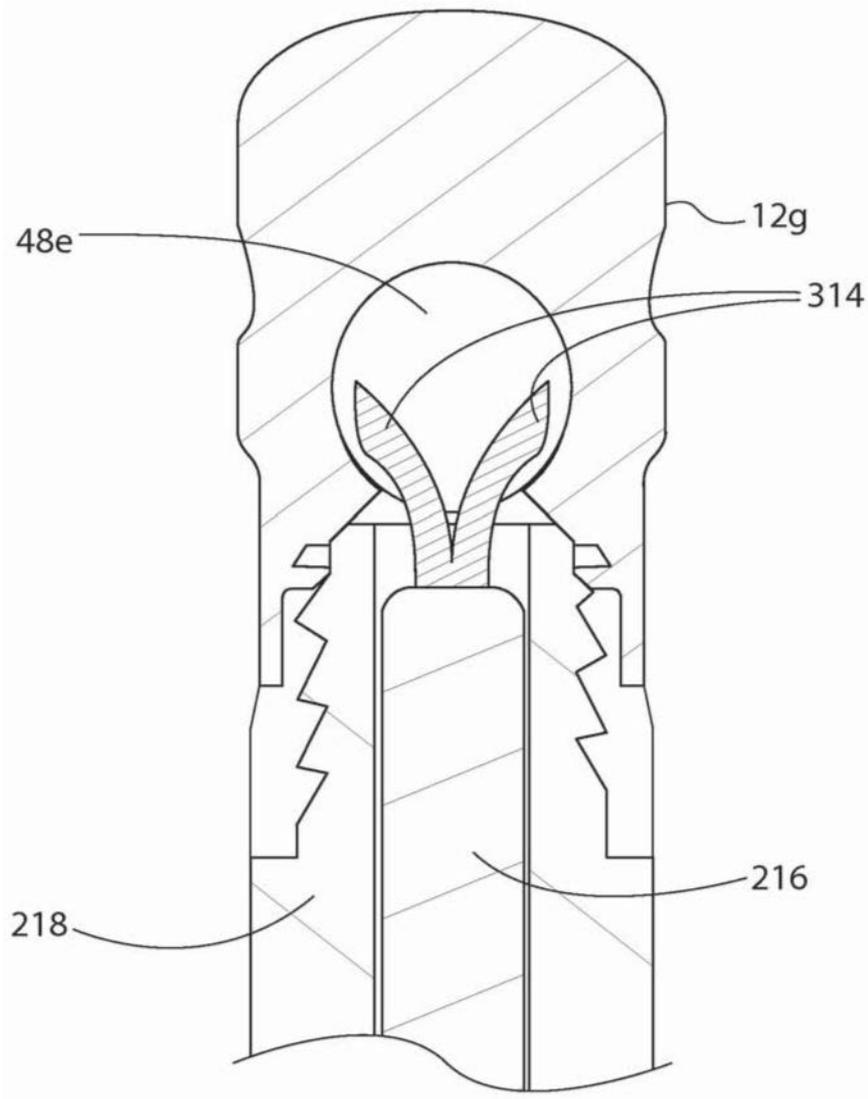


图23A

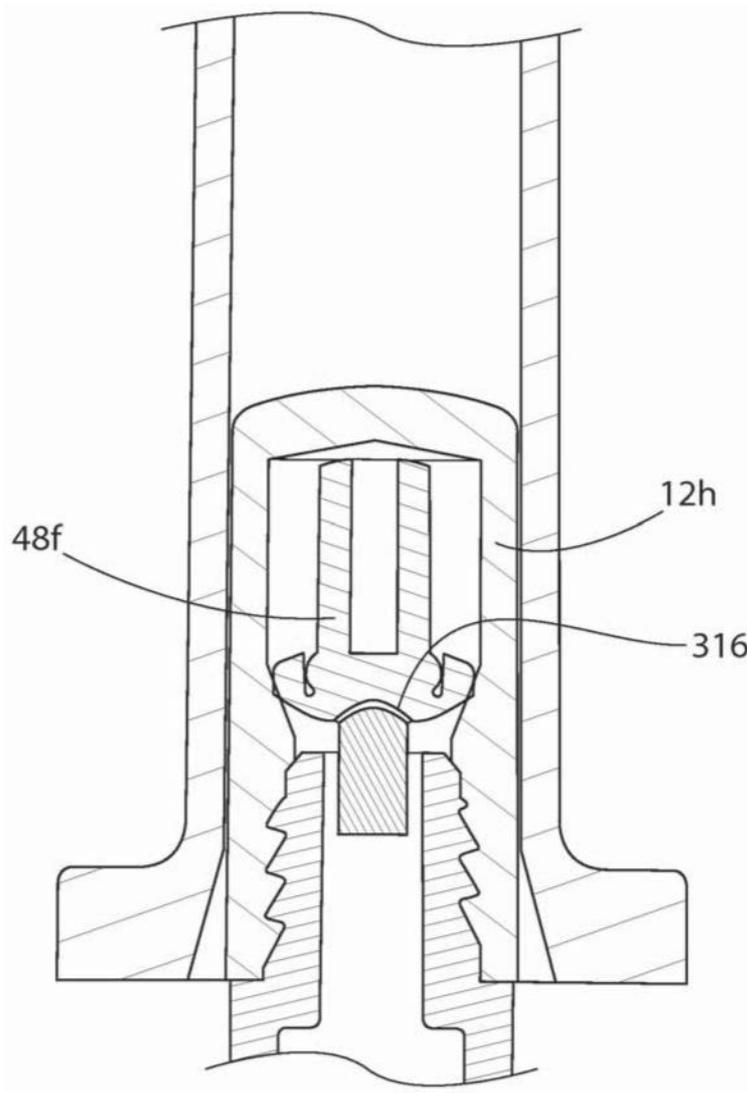


图24

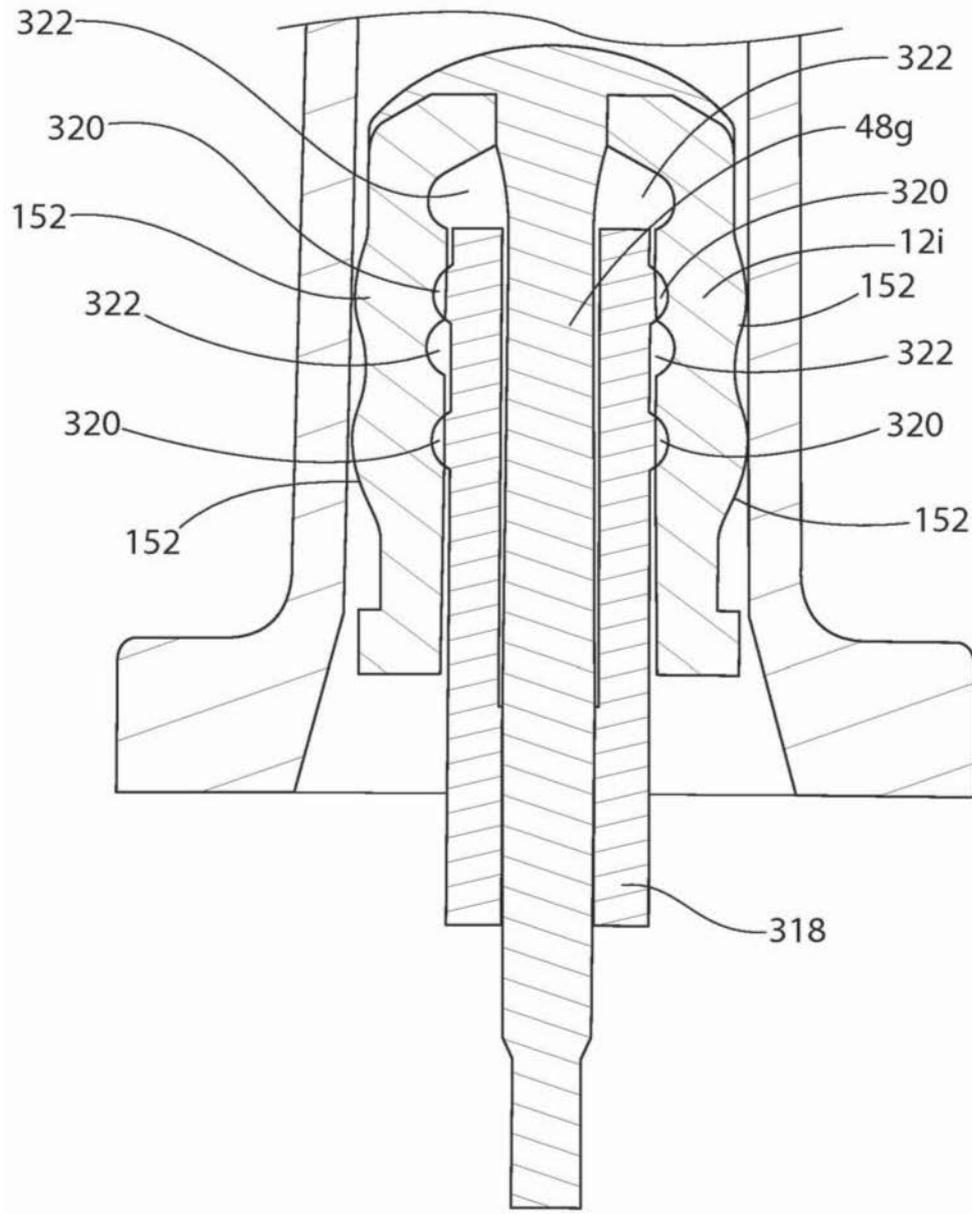


图25

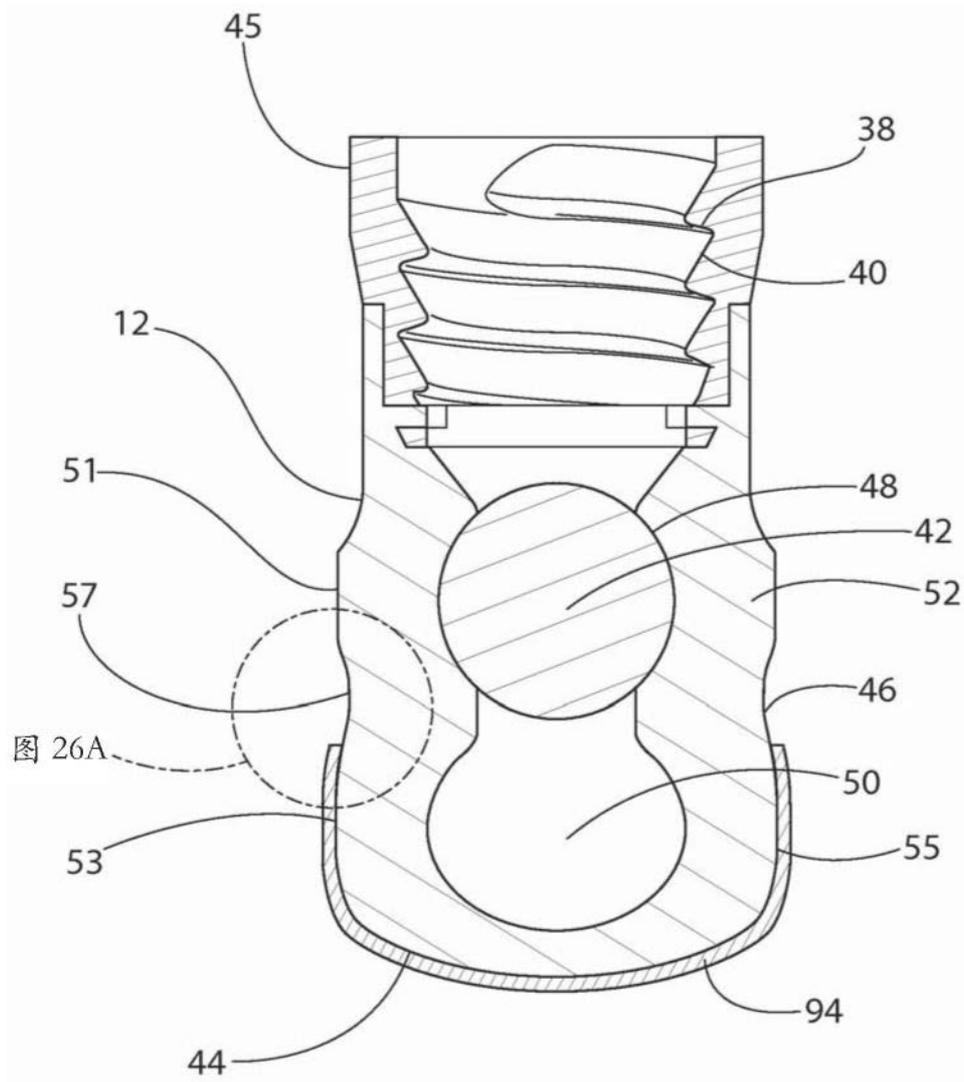


图26

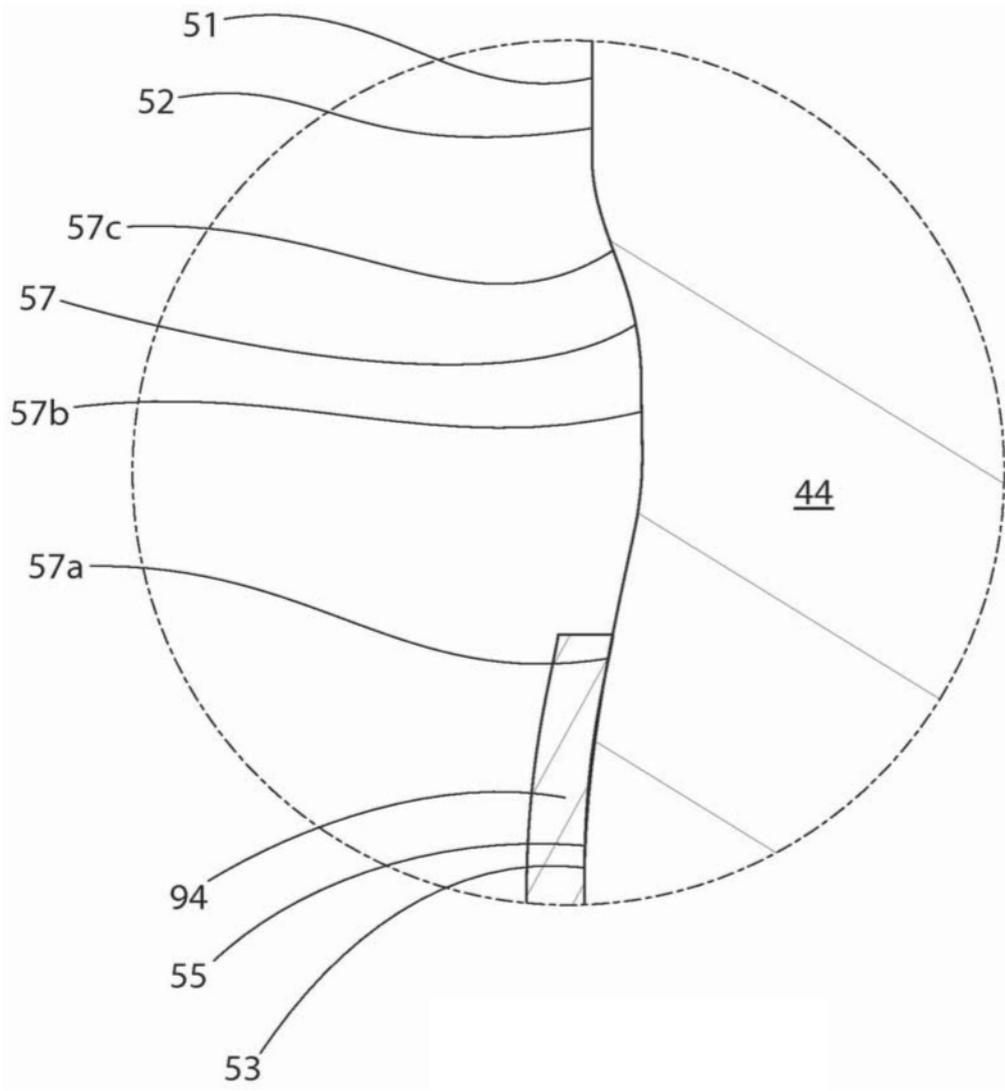


图26A

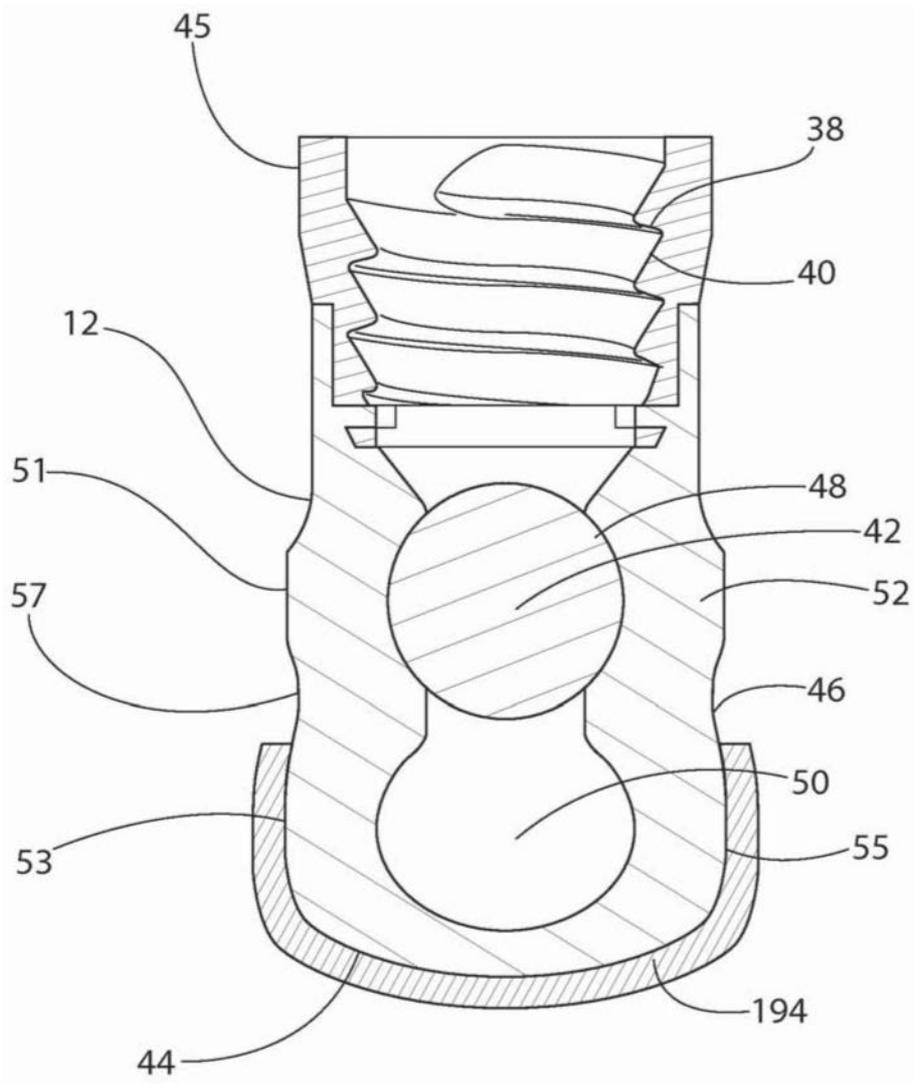


图27

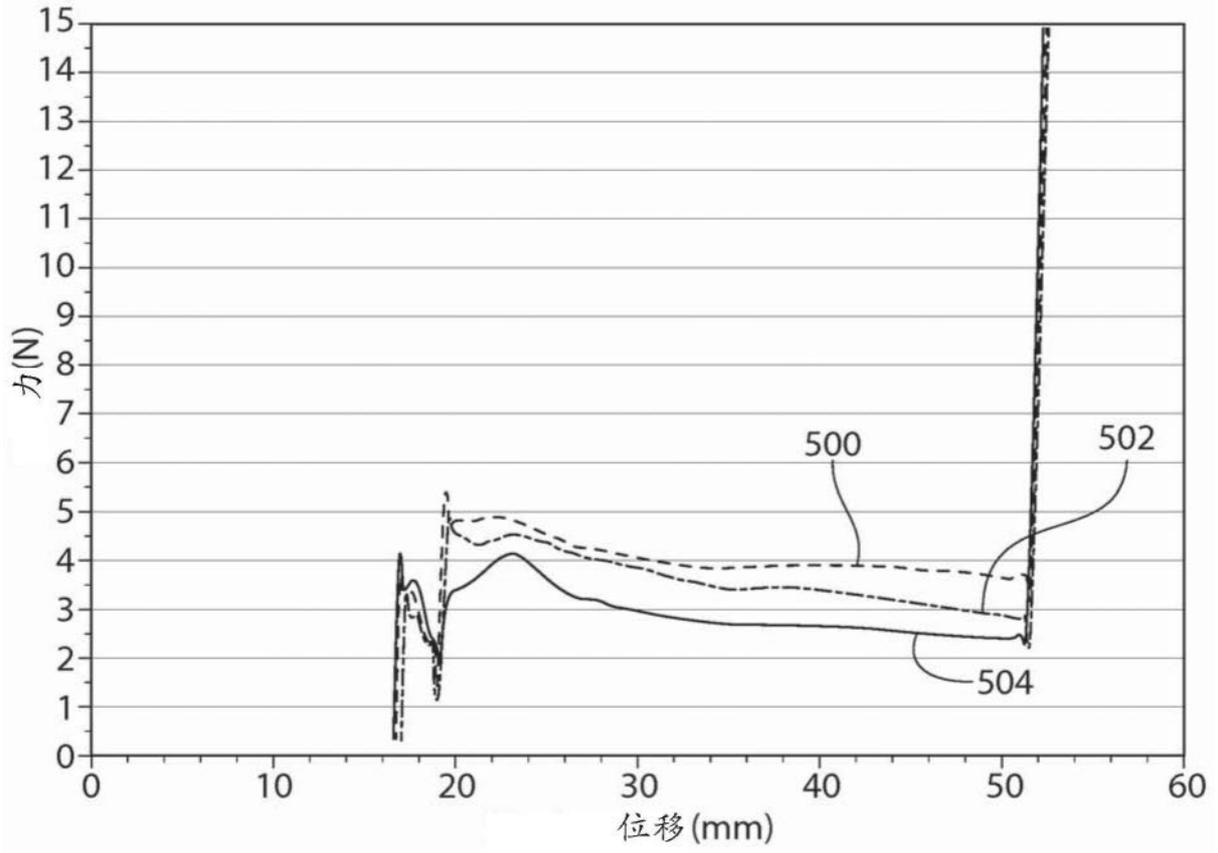
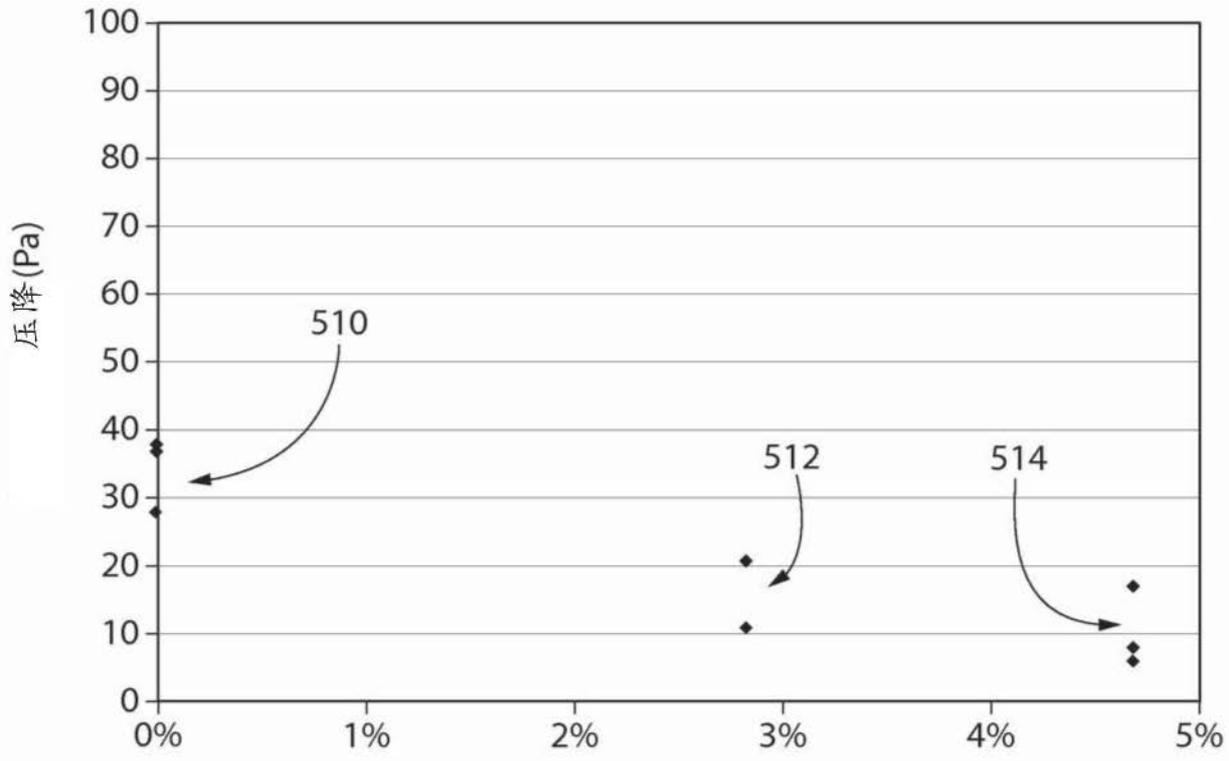


图28



柱塞存储密封区段与注射器筒体之间的压缩

图29

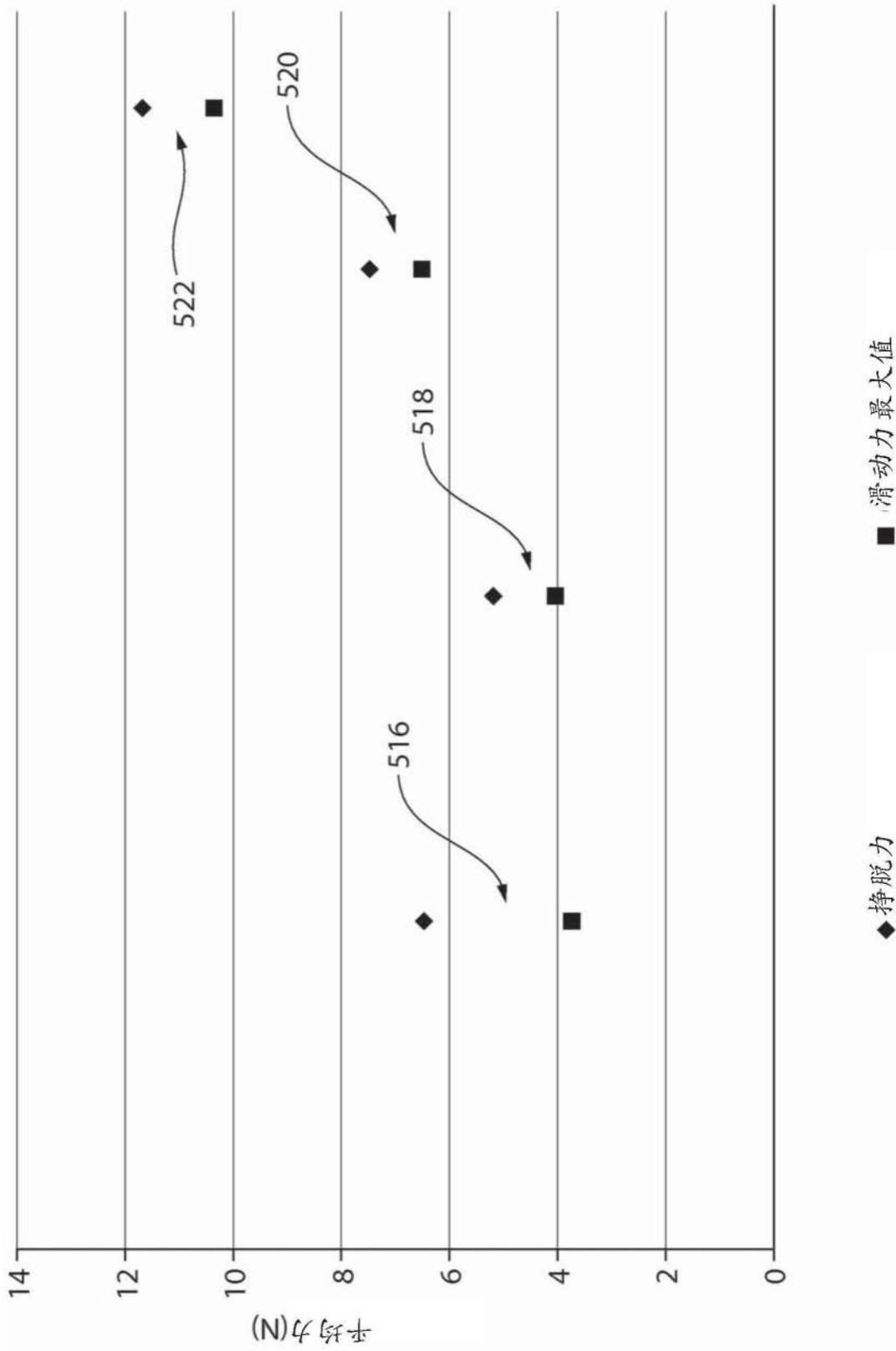


图30

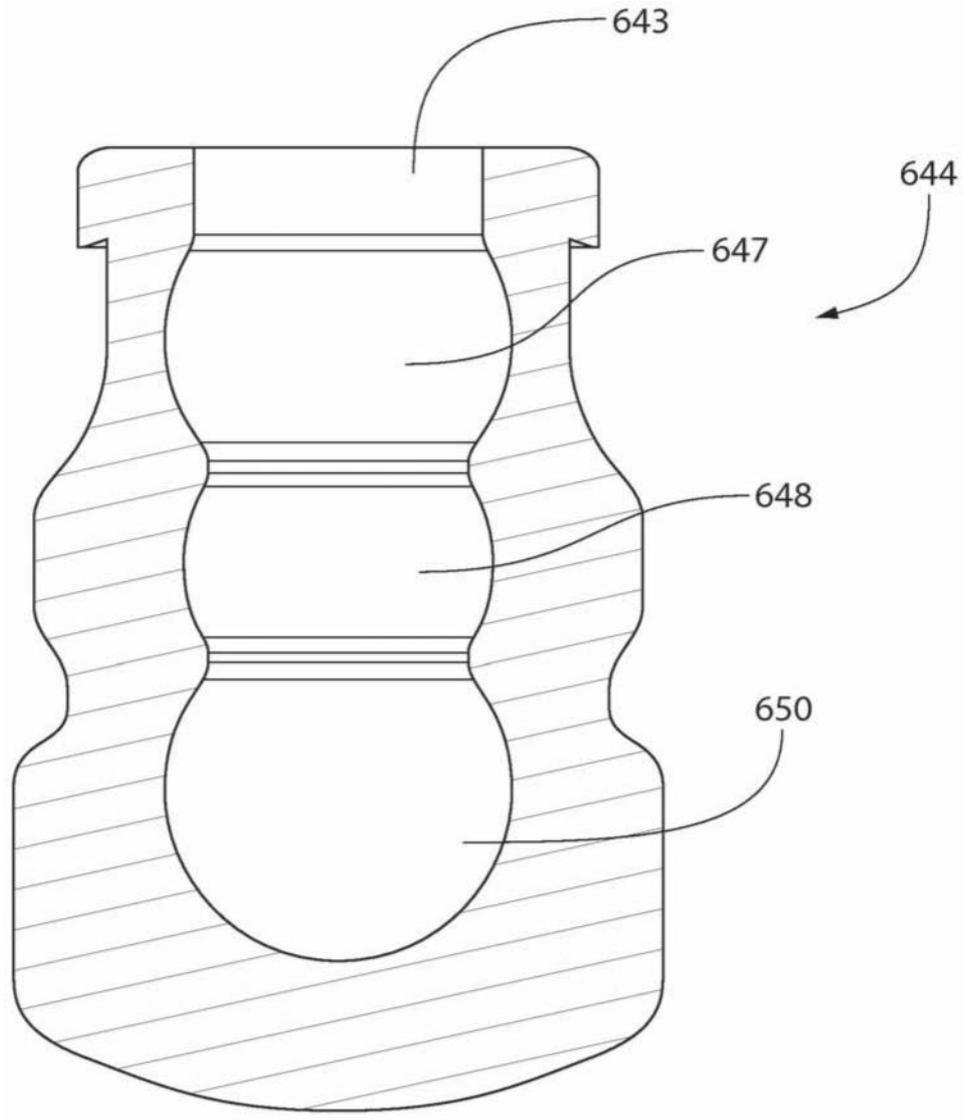


图31

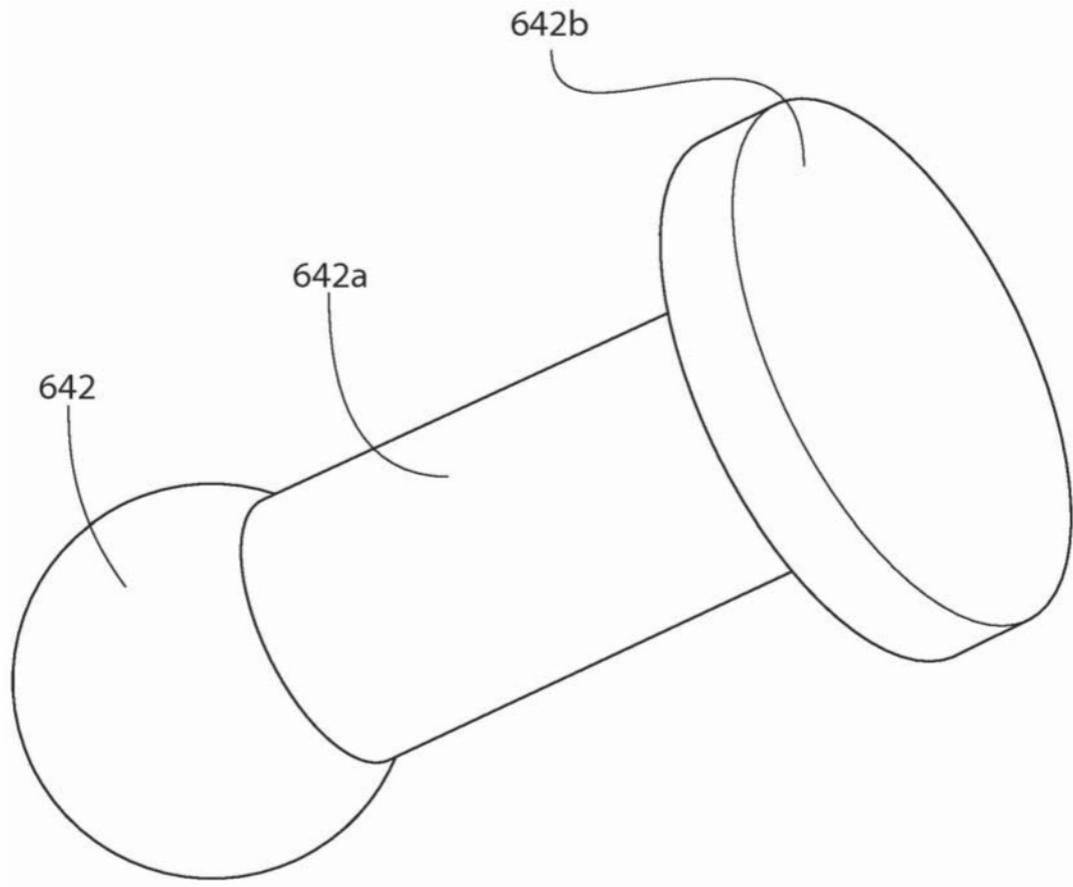


图32

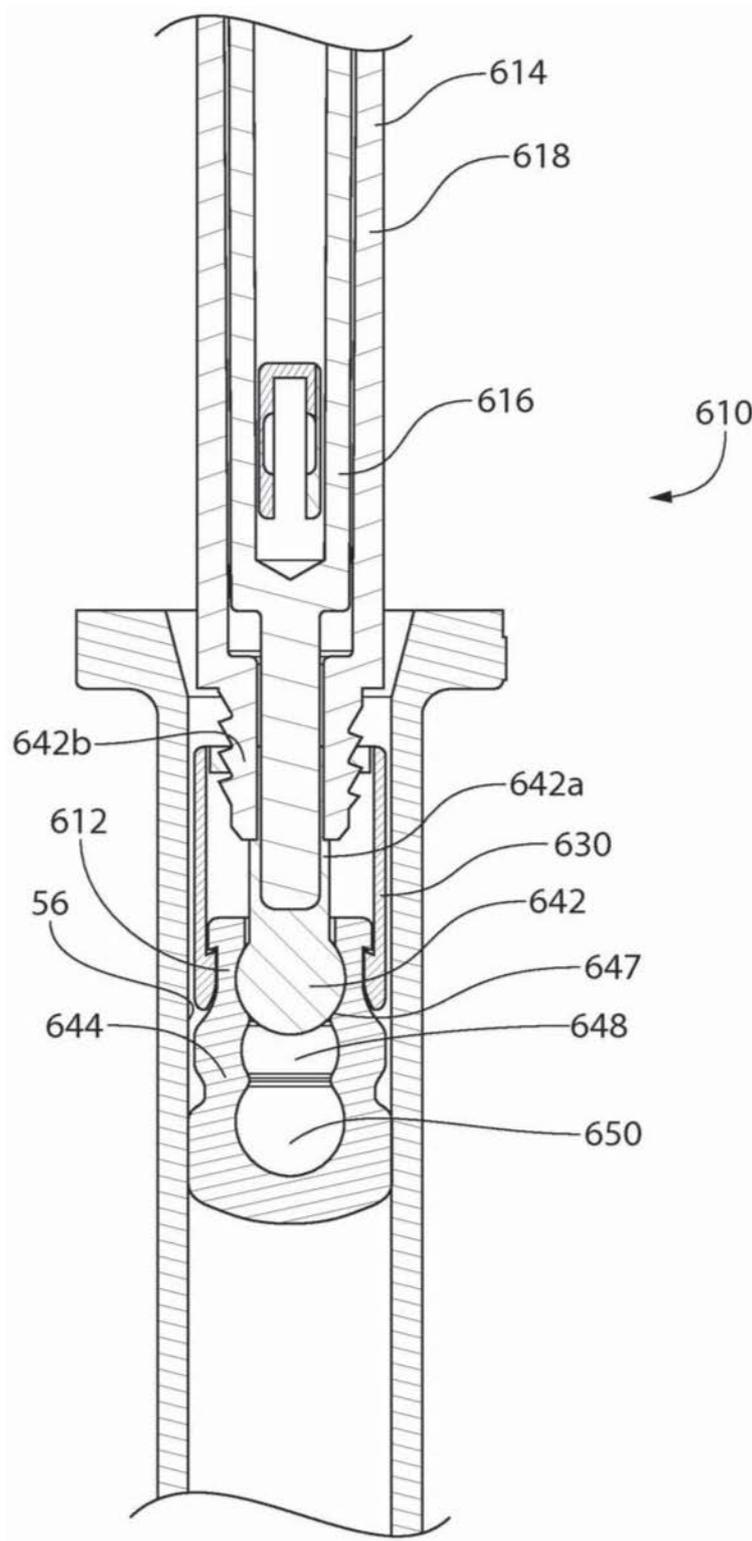


图33

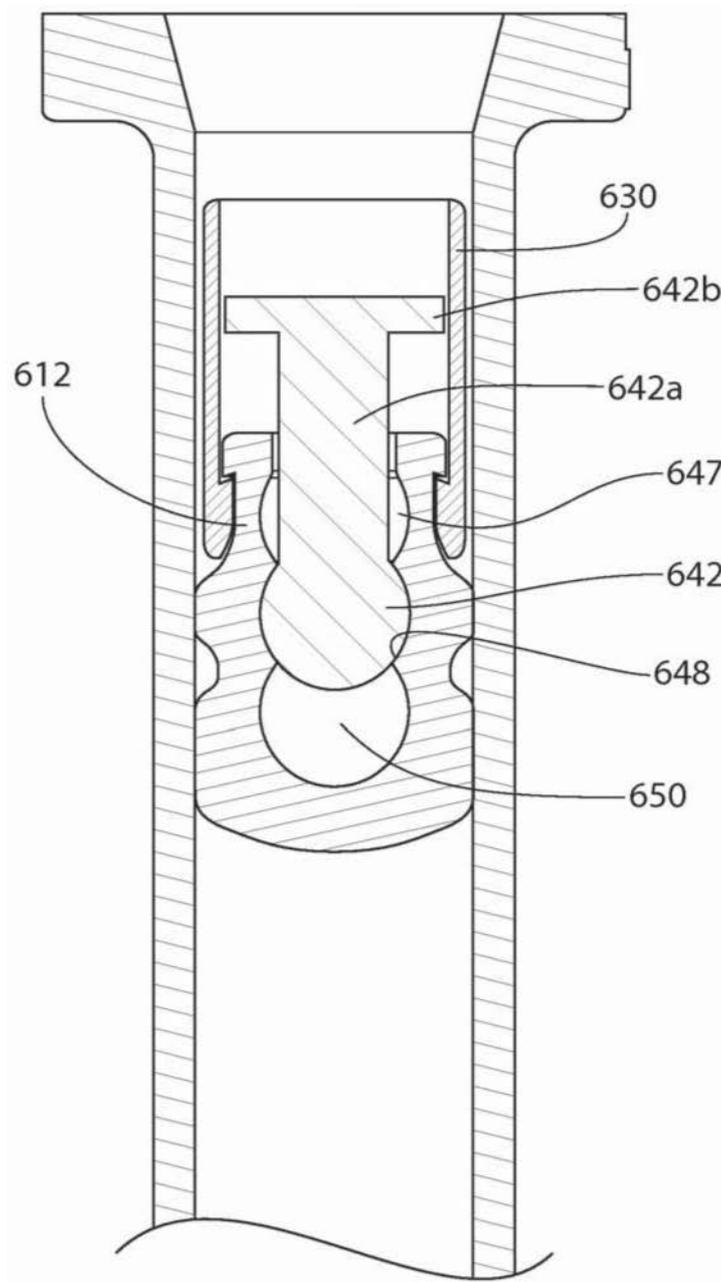


图34

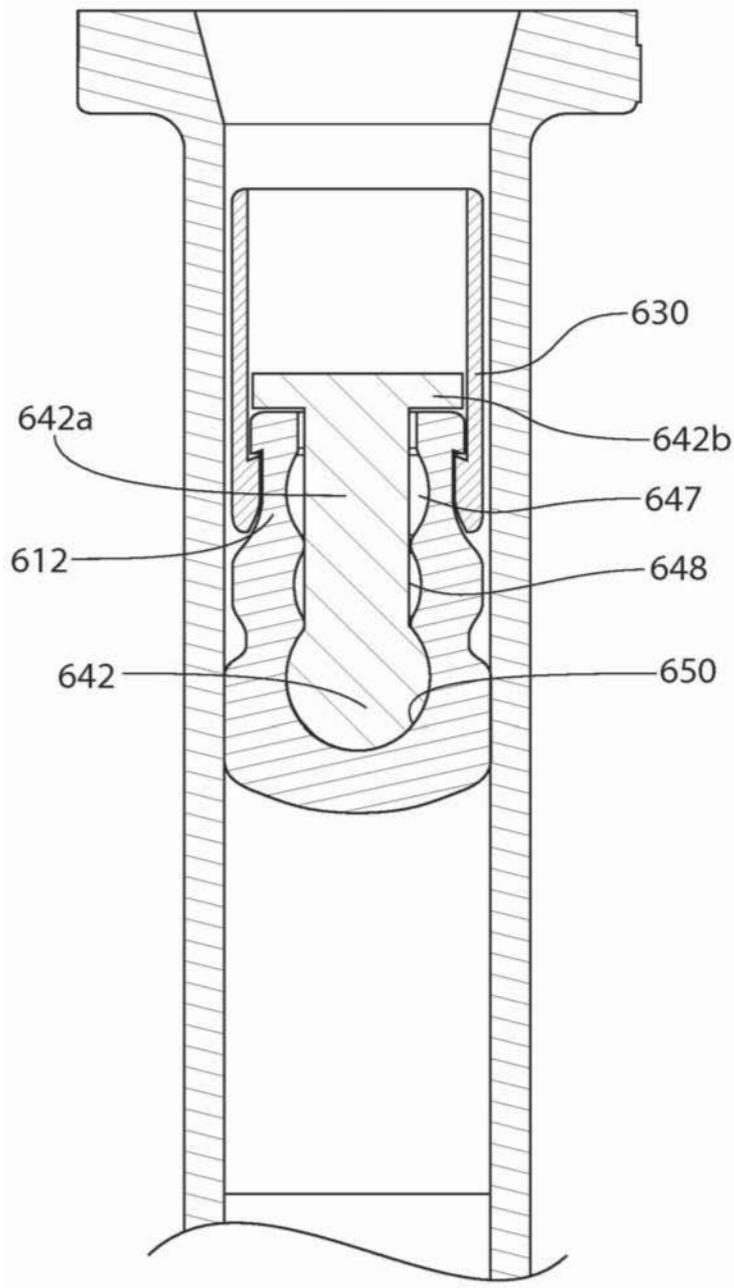


图35

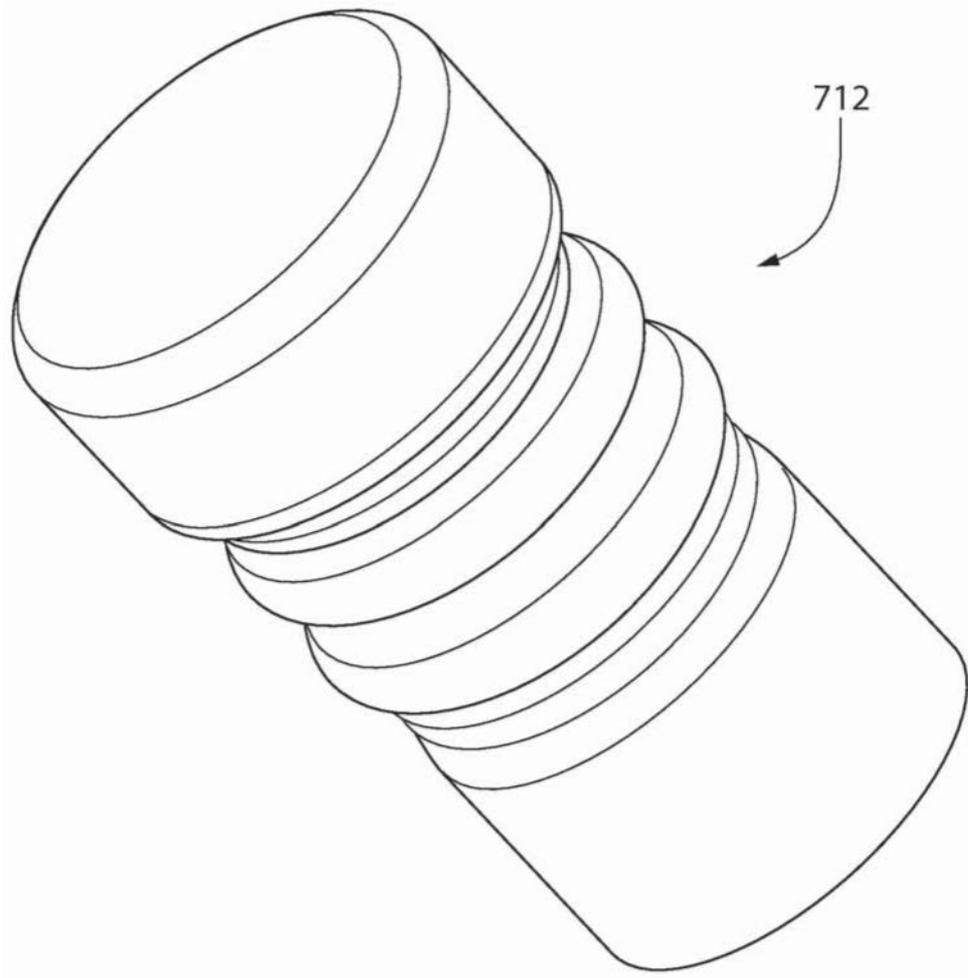


图36

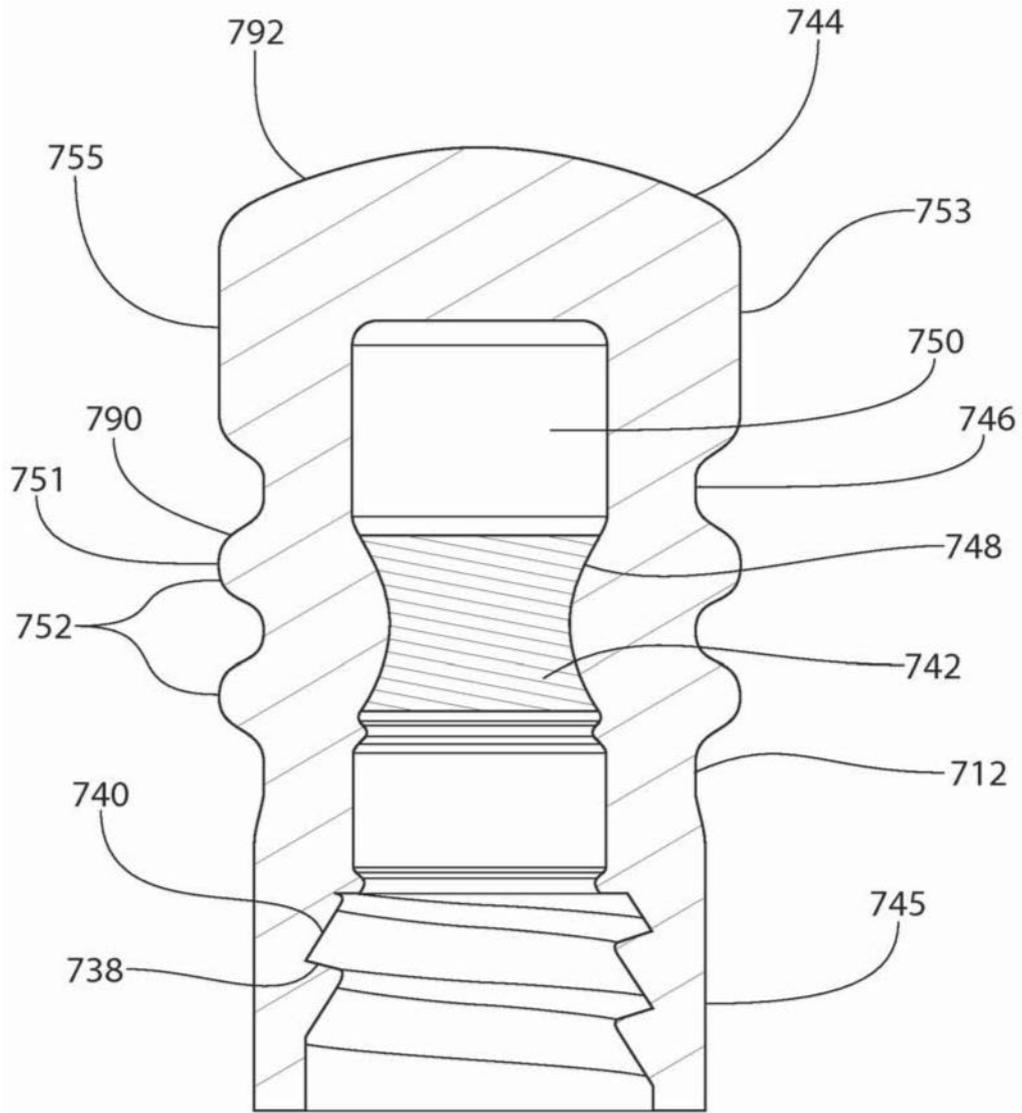


图36A

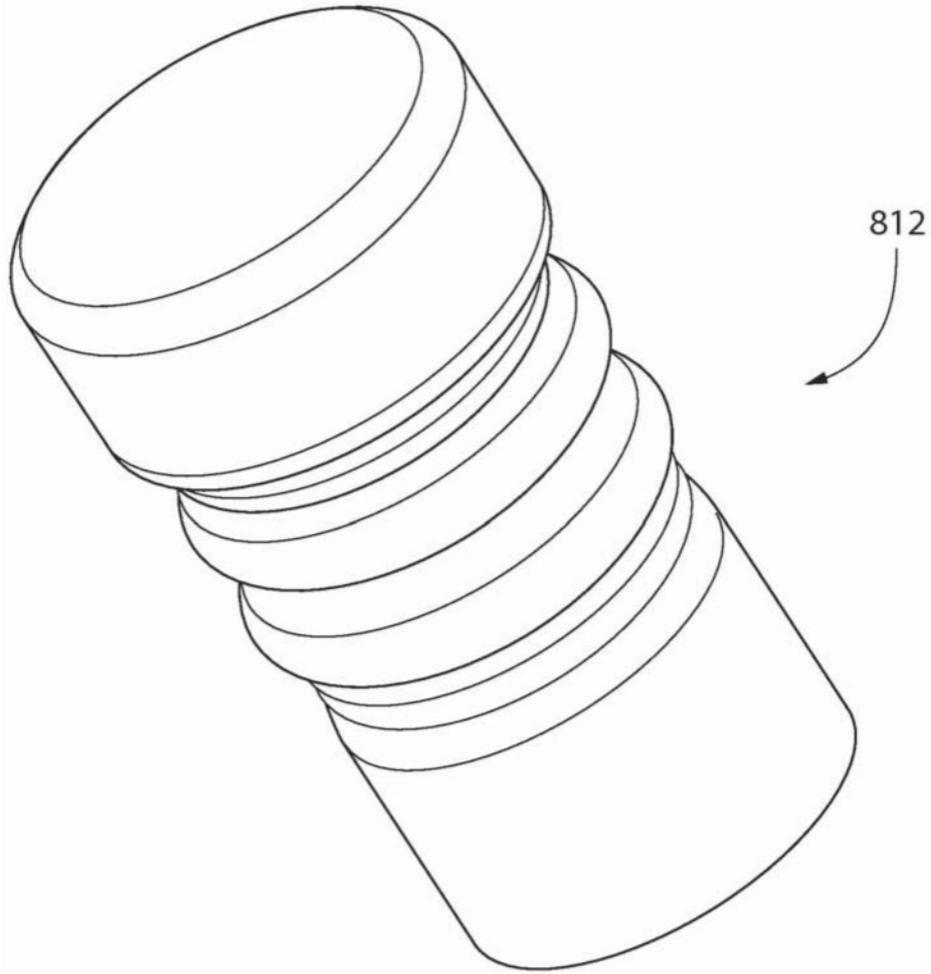


图37

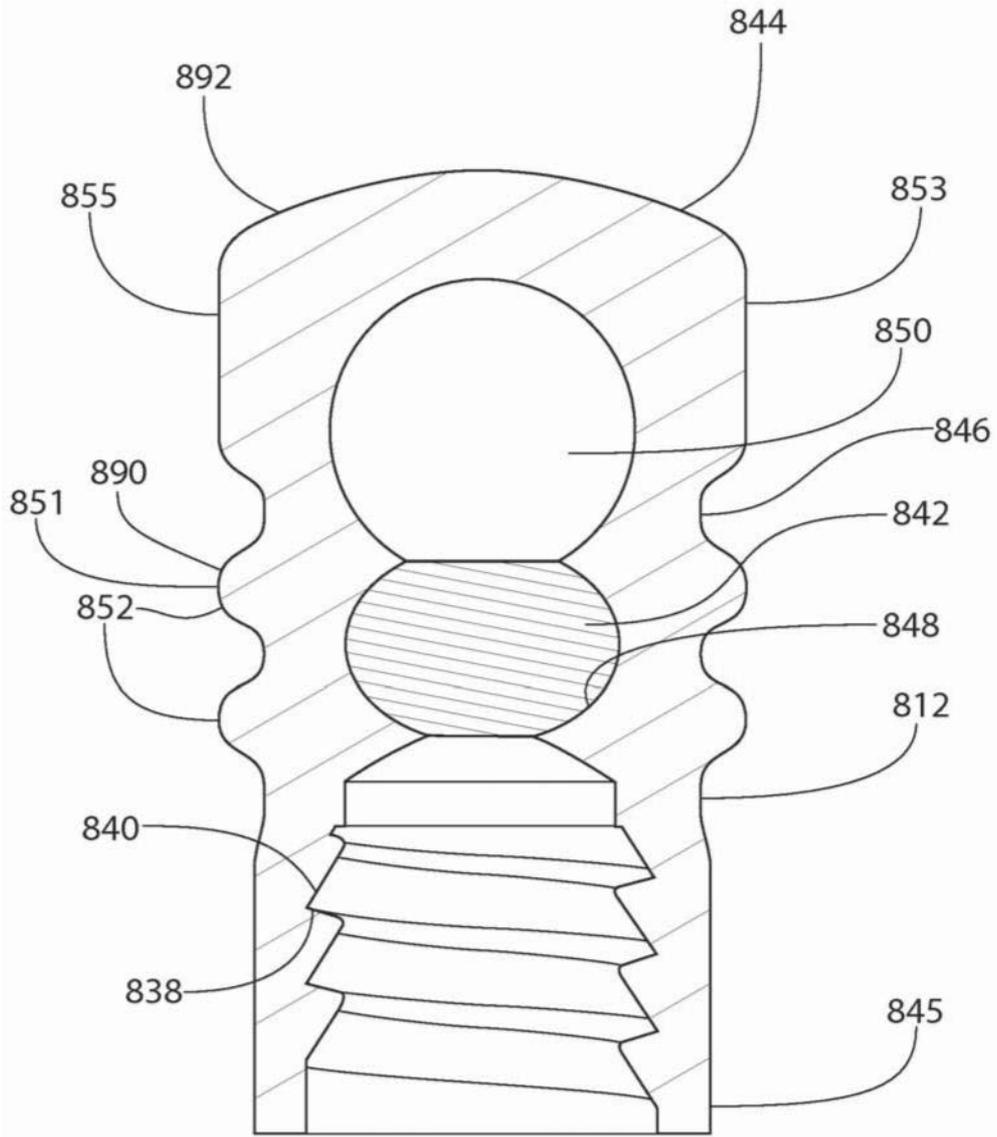


图37A

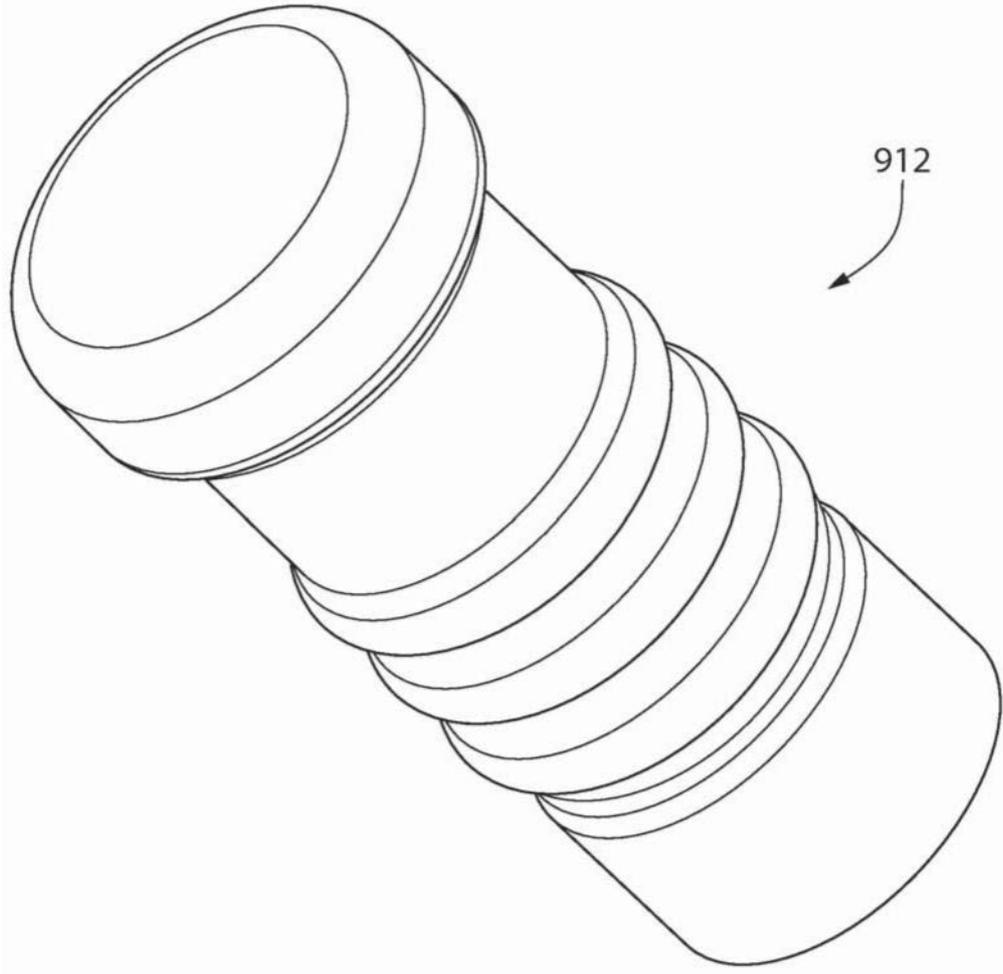


图38

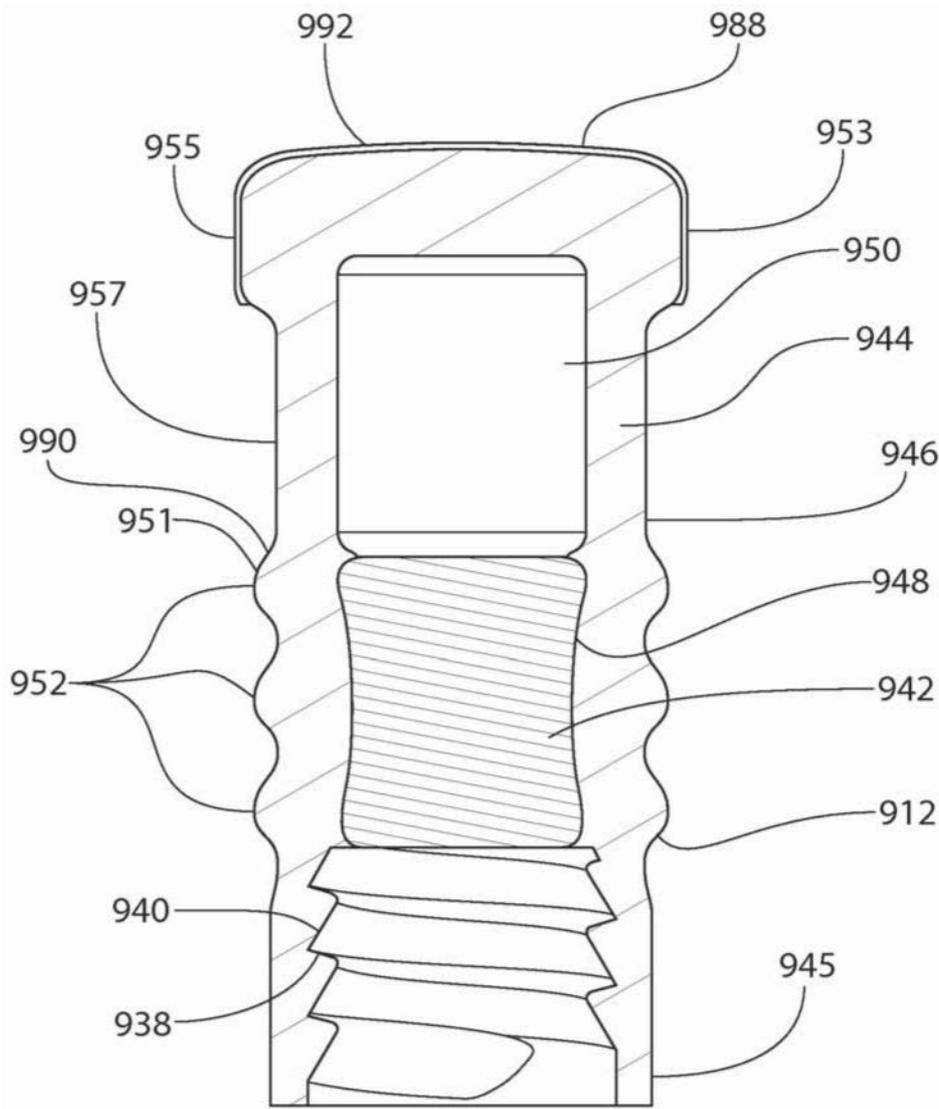


图38A

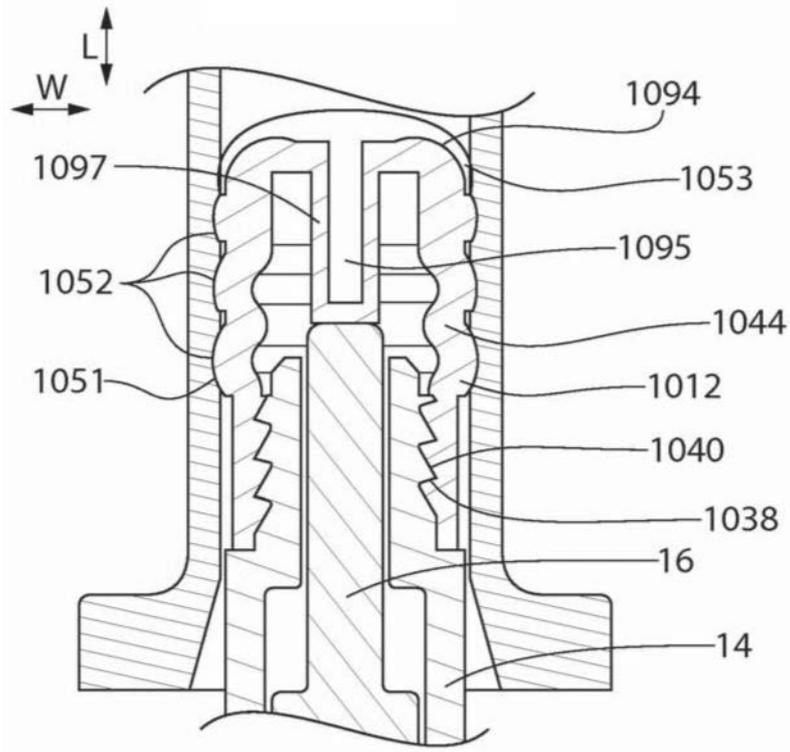


图39

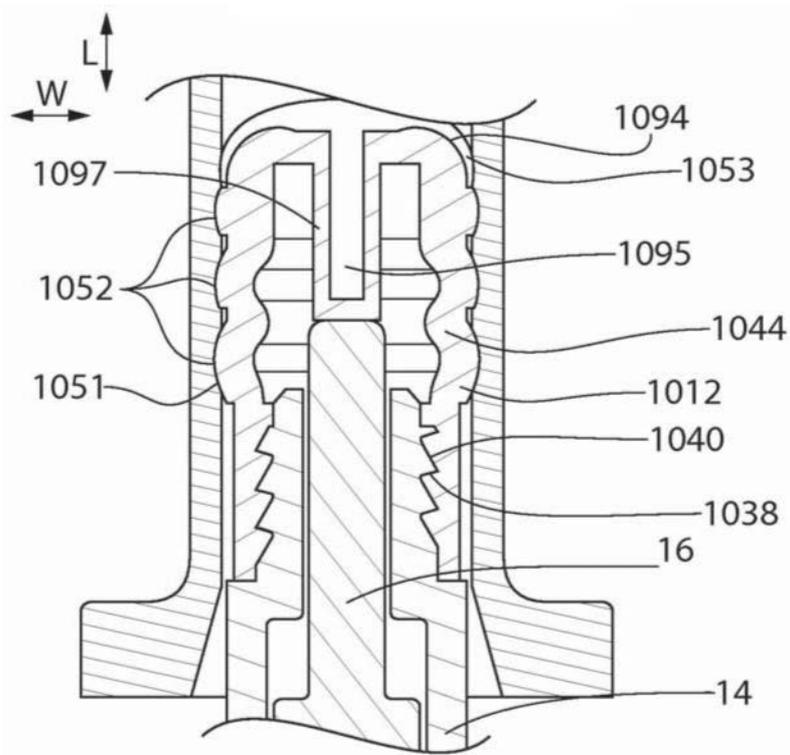


图39A