

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391856** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14

(51) Int. Cl. *A61M 39/22* (2006.01)
A61M 39/10 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61J 1/20 (2006.01)
A61M 5/19 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.22

(54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ КЛАПАННЫХ УЗЛОВ ДЛЯ ШПРИЦЕВ ДЛЯ СМЕШИВАНИЯ

(31) 63/130,144

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.23

**Шерман Джеймс, Дин Кейси, Абудагер
Хоссам, Харт Карл, Бингхэм Джон
(US)**

(33) US

(86) PCT/IB2021/062218

(87) WO 2022/137182 2022.06.30

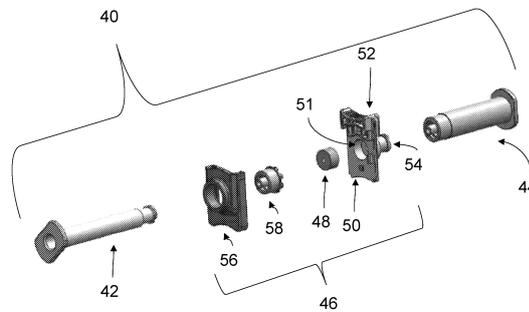
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ТОЛМАР ИНТЕРНЭШНЛ
ЛИМИТЕД (IE)**

Медведев В.Н. (RU)

(57) Система шприцев для смешивания предназначена для размещения и смешивания содержимого по меньшей мере между двумя шприцами. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен соединительный элемент шприца, который принимает первый и второй шприцы и включает в себя клапанный элемент, который переключается между закрытым положением и открытым положением. Также предусмотрены удерживающие системы для предотвращения или затруднения извлечения по меньшей мере одного шприца после использования.



202391856

A1

A1

202391856

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578498EA/061

СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ КЛАПАННЫХ УЗЛОВ ДЛЯ ШПРИЦОВ ДЛЯ СМЕШИВАНИЯ

Согласно настоящей международной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/130144, поданной 23 декабря 2020 г., полное раскрытие которой настоящим включено посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение в общем относится к системам для смешивания и к шприцам для смешивания. Более конкретно, варианты осуществления настоящего изобретения относятся к шприцам для смешивания, предназначенным для хранения и выборочного смешивания содержимого между двумя шприцами, и которые содержат клапанный узел для разделения содержимого шприца, по меньшей мере, перед операциями смешивания.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Известно хранение лекарств и терапевтических средств в лиофилизированной или порошкообразной форме. Например, из-за факторов стабильности и срока хранения терапевтические белки часто готовят в виде порошков, которые необходимо восстанавливать, например, в жидкой или текучей среде или материале перед инъекцией. Точно так же известно хранение компонентов некоторых сложных составов (жидких или твердых) в отдельных контейнерах по причинам, связанным со стабильностью или реакционной способностью компонентов, когда содержимое отдельных контейнеров необходимо смешивать перед инъекцией. Родственные способы и системы были предоставлены для того, чтобы пользователи и медицинские работники могли комбинировать и составлять лекарственное средство непосредственно перед введением. Известные системы и способы включают одноцилиндровые системы, такие как показаны и описаны в патенте США 9592343, выданном Shetty et al., который включен в настоящий документ посредством ссылки. Такие системы и способы обычно включают два или более компонентов содержимого, первоначально разделенных пробкой с клапаном или аналогичным элементом, и при этом повторяющиеся движения пробки и связанного с ней штока поршня позволяют смешивать содержимое шприца и затем выталкивать раствор из устройства. Также известны системы и способы с двумя шприцами, такие как показанные и описанные в патенте США 9220577, выданном Jessop et al., который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Системы с двумя шприцами обычно содержат первый материал, находящийся в цилиндре первого шприца, и второй материал, находящийся в цилиндре второго шприца. Цилиндры двух шприцов таких систем могут быть соединены друг с другом путем соединения их дистальных выпускных отверстий таким образом, что два шприца сообщаются с возможностью прохождения текучей среды. Последовательная активация штоков поршня каждого шприца затем приводит к перемещению содержимого между двумя шприцами и обеспечивает смешивание.

Однако различные известные системы и устройства имеют недостатки, в том числе,

например, высокий уровень стадий предварительного введения, которые могут увеличить вероятность ошибки пользователя, неправильного смешивания, ошибок дозирования и нежелательного перемещения или утечки содержимого шприца. Например, существующие устройства могут первоначально предоставляться пользователю в виде двух отдельных шприцев, каждый из которых содержит отдельное содержимое, например, жидкий или текучий компонент и лиофилизат или другую форму терапевтического средства, чтобы уменьшить или исключить риск нежелательного перемещения жидкого или текучего компонента из первого шприца в лиофилизат или другую форму терапевтического средства из второго шприца во время хранения. Однако использование такого устройства требует дополнительных стадий, в том числе стадий сборки, прежде чем можно будет осуществить смешивание и введение. И наоборот, одноцилиндровые системы уменьшают или устраняют необходимость соединения или сборки компонентов перед смешиванием, но обеспечивают возможность перемещения или просачивания жидкого или текучего компонента в объем, содержащий лиофилизат или другую форму терапевтического средства, до нужного для смешивания времени. Одноцилиндровые системы также ограничены вязкостью содержимого шприца и подходят не для всех случаев применения.

Сущность настоящего изобретения

Соответственно, существует давно ощущаемая и неудовлетворенная потребность в создании способов и систем для смешивания лекарств и терапевтических средств при одновременном снижении рисков и недостатков способов и систем предшествующего уровня техники.

Целью настоящего раскрытия является предоставление способов и систем для смешивания содержимого при уменьшении количества необходимых стадий введения. Также целью настоящего раскрытия является предоставление способов и систем для смешивания содержимого, которые снижают риск неблагоприятных ошибок пользователя и ошибок, связанных с введением указанного содержимого. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление способов и систем для смешивания содержимого контейнеров, камер или шприцев при одновременном предотвращении или снижении риска нежелательного перемещения, комбинирования, смешивания и т. д. материалов. Кроме того, целью настоящего изобретения является предоставление способов и систем для смешивания частей фармацевтической композиции или состава, содержащих активный фармацевтический ингредиент (API), применимый для лечения заболевания или расстройства у пациента. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление способов и систем для смешивания материалов фармацевтического состава, содержащего лиофилизированный лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль (например, ацетат лейпролида) и биоразлагаемую систему полимер-растворитель, применимую для лечения заболевания или расстройства, включая рак, включая без ограничения рак предстательной железы или рак молочной железы.

В различных вариантах осуществления предусмотрены системы шприцов для смешивания, содержащие первый шприц, второй шприц и соединительное устройство или

соединительный элемент шприца. Предполагается, что соединительный элемент шприца содержит устройство, которое способно соединять первый и второй шприцы и разделять содержимое двух шприцев во время, например, транспортировки и хранения и которое обеспечивает надежное уплотнение или закрывающий элемент для достижения разделения, а также устраняя необходимость для пользователей собирать шприцы перед смешиванием. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены первый шприц, второй шприц и соединительный элемент шприца, и компоненты соединены между собой для транспортировки и хранения, так что пользователю не нужно собирать компоненты перед смешиванием для последующего введения лекарственного средства или терапевтического средства.

В то время как различные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают первый шприц, имеющий содержимое первого шприца (например, текучую среду), и второй шприц, имеющий содержимое второго шприца (например, твердое вещество (вещества)), дополнительные варианты осуществления предусматривают, что первый шприц первоначально может не содержать материал, и предусмотрен второй шприц, который содержит один или несколько компонентов содержимого, требующих смешивания. Следует признать, что различные варианты применения для хранения, смешивания и восстановления рассматриваются как варианты осуществления настоящего раскрытия, и аспекты изобретения раскрытия не ограничены каким-либо конкретным предполагаемым использованием или применением.

В некоторых вариантах осуществления в системах согласно настоящему раскрытию предусмотрен активируемый пользователем элемент. Активируемый пользователем элемент предпочтительно содержит необратимую «одностороннюю» функцию, когда пользователь имеет возможность активировать элемент и перемещать элемент из первого состояния во второе состояние, но он не может вернуть элемент в первое состояние. Например, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен элемент активации клапана, который выполнен с возможностью перемещения пользователем из первого положения (например, закрытого положения) во второе положение (например, допускающее протекание положение), но не может выполнять обратную операцию, чтобы закрыть элемент (т.е. операция из первого положения во второе положение необратима).

В различных вариантах осуществления предусмотрен соединительный элемент шприца или элемент втулки, причем по меньшей мере один шприц может быть соединен с соединительным элементом шприца, и при этом отсоединение шприца от соединительного элемента предотвращается или затрудняется. В некоторых вариантах осуществления, например, первый шприц, содержащий полимер, выполнен с возможностью соединения и/или отсоединения от соединительного элемента шприца перед активацией или регулировкой соединительного элемента шприца. После активации соединительного элемента шприца (например, был открыт канал протекания текучей среды в соединительном элементе), первый шприц уже невозможно отсоединить. Предотвращение отсоединения по меньшей мере одного шприца от соединительного элемента полезно,

например, для того, чтобы помочь пользователю использовать второй шприц (и только второй шприц) во время введения после завершения смешивания.

В различных вариантах осуществления системы и устройства согласно настоящему изобретению содержат эластомерный элемент, выполненный с возможностью герметизации канала для текучей среды между первым и вторым шприцами. Предполагается, что устройства и системы согласно настоящему изобретению подходят для размещения различных материалов и средств, включая без ограничения: лекарства и другие терапевтические средства (в твердой, например, лиофилизированной, полутвердой форме или форме жидкости/текучей среды); жидкие или текучие разбавители, эксципиенты или системы растворителей; причем системы растворителей дополнительно содержат соразтворители; системы полимер-растворитель; причем системы полимер-растворитель содержат сополимеры; или любую их комбинацию. Неограничивающим примером растворителя, подходящего для использования в системах и устройствах согласно настоящему изобретению, является N-метил-2-пирролидон (NMP), жидкий органический растворитель с известной летучестью, способный образовывать газообразный пар, который может циркулировать в замкнутом пространстве, таком как внутренний пластиковый корпус лотка или внешняя коробка, обычно связанные с упаковкой лекарственных препаратов. В то время как в различных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены упаковочные и герметизирующие элементы с надежной герметизацией для различных материалов и вариантов применения, в некоторых вариантах осуществления предусмотрены и обеспечены системы, которые надежно удерживают NMP или аналогичный растворитель и отделяют NMP от твердого вещества, такого как лиофилизированный ацетат лейпролида. Если позволить NMP перемещаться в область хранения или размещения твердого вещества, активный фармацевтический ингредиент может разлагаться, так что срок годности и общая стабильность материалов уменьшаются. Следует признать, что другие материалы и области применения выиграют от хранения и герметизирующих элементов, которые обеспечивают надежную герметизацию (по крайней мере, до смешивания), и настоящее изобретение не ограничено NMP и/или ацетатом лейпролида. Варианты осуществления настоящего изобретения, показанные и описанные в настоящем документе, обеспечивают надежное физическое разделение и предотвращение перемещения паров, жидкостей и твердых веществ.

Для использования с клапанными узлами согласно вариантам осуществления настоящего изобретения предполагаются различные эластомеры (например, сантопрен) для ингибирования или предотвращения проникновения жидкого или газообразного растворителя. В дополнительных вариантах осуществления предполагается, что предусмотрены пластиковые компоненты (включая компоненты «пластик на пластике»), которые создают достаточную герметизацию для предотвращения проникновения жидкого или газообразного растворителя между шприцами и другими компонентами согласно настоящему изобретению.

Хотя для использования в вариантах осуществления настоящего изобретения

предусмотрены различные материалы, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено использование материалов, способных выдерживать заключительную производственную стерилизацию с использованием, например, электронного луча, гамма-излучения, рентгеновских методов и стерилизации оксидом этилена, и совместимых с ней.

В одном варианте осуществления предусмотрена смесительная система шприц-шприц, которая содержит цилиндр первого шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, причем полый корпус имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием. Система также содержит цилиндр второго шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, при этом полый корпус цилиндра второго шприца имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием. Каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, выполненный с возможностью скольжения внутри цилиндра шприца для приложения давления к содержимому, находящемуся во внутренних камерах. Предусмотрен соединительный элемент шприца, предназначенный для приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. Соединительный элемент шприца содержит подвижное уплотнение, которое включает в себя проточное отверстие, которое смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижное уплотнение находится в первом положении, и при этом проточное отверстие совмещено с выпускным отверстием цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижное уплотнение находится во втором положении.

В другом варианте осуществления предусмотрена смесительная система шприц-шприц, которая содержит цилиндр первого шприца с полым корпусом, причем полый корпус имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием; и цилиндр второго шприца с полым корпусом и выпускным отверстием, при этом второй шприц содержит дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием. Каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, выполненный с возможностью скольжения внутри цилиндра шприца для приложения давления к материалу, находящемуся во внутренних камерах. Предусмотрен клапанный узел, выполненный с возможностью приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. Клапанный узел содержит интерфейс пользователя, выполненный с возможностью приема усилия от пользователя и передачи усилия на подвижное уплотнение, при этом интерфейс пользователя выполнен с возможностью перемещения в направлении, по существу перпендикулярном продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

В различных вариантах осуществления предусмотрены способы смешивания содержимого шприца и приготовления терапевтических средств. В одном варианте осуществления предложен способ приготовления терапевтического средства, который включает предоставление цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. Каждый

из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, расположенный в нем с возможностью скольжения для приложения давления к материалу, находящемуся внутри цилиндров шприцов. Предусмотрен соединительный элемент шприца, предназначенный для приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, и соединительный элемент шприца содержит интерфейс пользователя и подвижное уплотнение. Способ включает крепление по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца к соединительному элементу шприца, приложение усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и попеременное приложение усилия к поршню цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

Краткое изложение изобретения не предназначено и не должно быть истолковано как представляющее полную степень и объем настоящего раскрытия. Настоящее раскрытие изложено с различными уровнями детализации в разделе краткое изложение, а также на приложенных чертежах и в разделе подробное описание, и включение или невключение элементов, компонентов и т. д. в этот раздел не подразумевает никакого ограничения объема настоящего раскрытия. Дополнительные аспекты настоящего раскрытия станут более очевидными из подробного описания, в частности, вместе с чертежами.

Краткое описание чертежей

Специалистам в данной области техники будет понятно, что нижеследующее описание является просто иллюстрацией принципов раскрытия, которые можно применять различными способами для обеспечения множества различных альтернативных вариантов осуществления. Это описание сделано для иллюстрации общих принципов этого раскрытия и не предназначено для ограничения идей изобретения, раскрытых в данном документе.

Прилагаемые чертежи, которые включены в описание и составляют его часть, иллюстрируют варианты осуществления изобретения и вместе с общим описанием изобретения, приведенным выше, и подробным описанием чертежей, приведенным ниже, служат для пояснения принципов изобретения.

Следует понимать, что чертежи не обязательно показаны в масштабе. В некоторых случаях детали, которые не являются необходимыми для понимания раскрытия или которые затрудняют восприятие других деталей, могли быть опущены. Следует понимать, конечно, что раскрытие не обязательно ограничено конкретными вариантами осуществления, проиллюстрированными в данном документе.

На фиг.1 представлен вид в перспективе системы шприцов для смешивания.

На фиг.2А представлен вид в перспективе в разрезе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.2В представлен вид в перспективе в разрезе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.3 представлен покомпонентный вид в перспективе системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.12E представлены вертикальные виды спереди и сбоку компонента варианта осуществления, показанного на фиг.12C.

На фиг.12F представлены вертикальные виды спереди и сбоку компонента варианта осуществления, показанного на фиг.12C.

На фиг.13 представлено покомпонентное изображение системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.14A представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.14B представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.14C представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.15A представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.15B представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.15C представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.15D представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.16A представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.16B представлен вид в перспективе компонента системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.17A представлен вертикальный вид в разрезе системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг.17B представлен вертикальный вид в разрезе системы шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

На фиг.1 представлен вид в перспективе известной системы шприц-шприц для смешивания. Как показано, система 2 содержит первый шприц 4, имеющий содержимое 6, и второй шприц 8, имеющий содержимое 10. Шприцы 4, 8 соединены на своих соответствующих дистальных дозирующих концах. Текучая среда и материалы, содержащиеся в шприцах, могут перемещаться из одного шприца в другой, а смешивание может происходить за счет приложения усилия к штокам 12, 14 поршней шприцов. По меньшей мере один поршень 16 выполнен с возможностью перемещения содержимого между шприцами 4, 8 и создания перемешивающего действия. Различные известные шприцы и системы требуют, чтобы первый шприц и второй шприц были непосредственно соединены (например, соединены вместе) пользователем непосредственно перед смешиванием и введением. Шприцы затем соединяют с одним шприцем, содержащим

смешанный раствор для введения.

На фиг.2А-2В представлен вид в перспективе компонента клапанного узла для системы для смешивания, предназначенной для использования со шприцами согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, соединительный элемент выполнен в виде соединительного элемента 18 шприца. Соединительный элемент 18 шприца содержит устройство, которое способно принимать первый и второй шприцы и выборочно обеспечивает сообщение шприцев друг с другом с возможностью прохождения текучей среды. Соединительный элемент 18 шприца содержит первый конец 20, выполненный с возможностью приема первого шприца, и второй конец 22, выполненный с возможностью приема второго шприца. Предполагается, что шприцы (не показаны на фиг.2А-2В) содержат дистальные концы с открытыми выпускными отверстиями для выдачи и/или приема материалов. На фиг.2А-2В первый и второй концы 20, 22 показаны как содержащие соединительные элементы с внутренней резьбой. Однако следует понимать, что соединительные элементы шприцев согласно настоящему изобретению не ограничены резьбовыми соединениями, и один или оба из первого и второго концов могут иметь альтернативную конструкцию для приема и крепления шприцев. Как дополнительно показано на фиг.2А-2В, соединительный элемент 18 шприца содержит клапанный элемент, содержащий подвижный элемент 24, который выполнен с возможностью перемещения относительно соединительного элемента 18. Предусмотрены первый и второй внутренние элементы 26, 28, каждый из которых содержит отверстие и взаимодействует со подвижным элементом.

Как показано на фиг.2А, предусмотрено закрытое положение, когда подвижный элемент 24 находится в первом положении, а центральное отверстие подвижного элемента смещено относительно отверстий первого и второго внутренних элементов 26, 28. В этом положении соединительный элемент по меньшей мере частично, а предпочтительно полностью перекрывает протекание текучей среды и газообразного пара. Соответственно, шприцы, соединенные с соединительным элементом 18, не могут обмениваться материалами в закрытом положении. Подвижный элемент 24 смещен и предпочтительно содержит поверхность или интерфейс пользователя, доступный для пользователя и способный воспринимать усилие активации.

Сила активации, действующая на подвижный элемент 24, предназначена для перемещения подвижного элемента из первого положения (фиг.2А), в котором перекрыто протекание текучей среды через элемент 18, во второе положение (фиг.2В), в котором отверстие подвижного элемента 24 совмещено с отверстиями внутренних элементов 26, 28, и канал 30 протекания текучей среды проходит через устройство. Как показано и описано, соединительный элемент 18 шприца обеспечивает средство для закрепления по меньшей мере одного, а предпочтительно двух шприцев, и содержит клапанный элемент, обеспечивающий выборочную передачу материалов между шприцами при активации клапанного элемента пользователем.

На фиг.3 представлен покомпонентный вид в перспективе системы 40 шприцов для

смешивания в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Как показано, система 40 содержит первый шприц 42 и второй шприц 44. Предполагается, что первый и второй шприцы изначально содержат твердое или жидкое содержимое. Например, первый шприц 42 может содержать или вмещать систему полимер-растворитель, такую как без ограничения биоразлагаемый полимер, растворенный в NMP, а второй шприц 44 может содержать лиофилизат лекарственного средства, такой как без ограничения лиофилизированный ацетат лейпролида. Хотя обсуждение различных вариантов осуществления настоящего изобретения касается и относится к первому шприцу, содержащему NMP, и второму шприцу, содержащему лиофилизат лекарственного средства, следует понимать, что раскрытие не ограничено этой конфигурацией. Содержимое шприца может быть изменено, переставлено и заменено, оставаясь при этом в пределах объема изобретения согласно настоящему раскрытию. Действительно, считается, что аспекты изобретения настоящего раскрытия заключаются в признаках и компонентах описываемой системы, независимо от того, какие материалы (или какие-либо материалы) содержатся в компонентах.

Было установлено, что нежелательное перемещение NMP (т.е. непреднамеренное перемещение перед смешиванием) приводит к различным осложнениям, включая, например, ухудшение качества или сокращение срока годности содержимого. Целью различных вариантов осуществления настоящего изобретения является снижение или устранение рисков нежелательного перемещения NMP при хранении NMP и лиофилизата лекарственного средства в непосредственной близости до смешивания.

Содержимое первого и второго шприцев 42, 44 можно смешать для приготовления раствора или суспензии для введения, как показано и описано в данном документе. Вариант осуществления, показанный на фиг.3, содержит соединительный элемент 46 шприца. Соединительный элемент 46 шприца в показанном варианте осуществления предназначен для приема и соединения с первым и вторым шприцами 42, 44, выборочного предотвращения и обеспечения передачи текучей среды между двумя шприцами и выборочного предотвращения отсоединения хотя бы одного шприца.

Каждый шприц 42, 44 содержит цилиндр, имеющий внутренний объем, проксимальные концы для размещения штока поршня (не показан на фиг.3) и дистальные концы с дозирующими отверстиями, при этом дистальные концы могут соединяться с соединительным элементом 46 шприца. Соединительный элемент 46 шприца содержит клапанный узел с уплотнительным элементом 48, который вставлен в углубление 51 подвижного элемента 50. В некоторых вариантах осуществления, в том числе показанных на фиг.3, уплотнительный элемент представляет собой кольцевой уплотнительный элемент. Подвижный элемент содержит интерфейс 52 пользователя, который может контактировать с пользователем и воспринимать усилие от него, и охватываемый удлинитель 54 для приема второго шприца 44. Соединительный элемент 46 шприца дополнительно содержит направляющий элемент 56, внутри которого предоставлен подвижный элемент. Направляющий элемент содержит интерфейс 57 пользователя (фиг.5A), который может

контактировать с пользователем и принимать усилие от него. Предусмотрен поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра. Поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра в показанном варианте осуществления содержит проксимальный конец с охватываемым фитингом, предназначенным для соединения с первым шприцем 42, и дистальный конец, содержащий зубчатое колесо с зубцами или выступами для выборочного ограничения поворота поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра перед активацией.

На фиг.4А-4С показан вид в перспективе, показывающий подвижный элемент 50 более подробно. Как показано, подвижный элемент 50 содержит интерфейс 52 пользователя, с которым может работать пользователь. В предпочтительных вариантах осуществления подвижный элемент может смещаться в направлении вниз (по меньшей мере, относительно фиг.4А) и предпочтительно не может возвращаться в исходное или первое положение. На одной стороне элемента предусмотрен охватываемый выступ 54 для приема шприца. На стороне, противоположной подвижному элементу относительно охватываемого выступа 54, предусмотрено углубление 56. Углубление 56 предназначено для приема уплотняющего элемента, такого как кольцевой уплотняющий элемент 48 на фиг.3. Через подвижный элемент 50 предусмотрен канал, причем канал проходит через охватываемый выступ 54 в углубление 56. Предпочтительно уплотнительный элемент содержит отверстие, совмещенное с каналом подвижного элемента 50.

Как показано на фиг.4А-4В, на подвижном элементе 50 предусмотрены первый и второй выступы 60, 75. Выступы 60, 75 могут смещаться вместе с элементом 50 и могут перемещаться относительно, по меньшей мере, поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра собранного устройства. В первом положении по меньшей мере один из выступов находится в контакте с поворотным элементом 58 с фиксатором Люэра, чтобы предотвратить поворот элемента 58. Этот контакт и соответствующая фиксация поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра позволяют навинчивать (и свинчивать) первый шприц на поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра перед активацией собранного устройства. Перемещение подвижного элемента 50 при активации пользователем приводит к смещению выступов 60, 75 таким образом, что они не соприкасаются с элементом 58 с фиксатором Люэра. При разрешенном повороте поворотного элемента с фиксатором Люэра элемент 58 может свободно поворачиваться внутри подвижного элемента 50. Без сопротивления шприц, соединенный с поворотным элементом 58 с фиксатором Люэра, не может быть свинчен с соединительного элемента шприца, даже если и когда при попытке извлечь шприц применяют поворот. Целью настоящего изобретения является создание соединительного элемента 46 шприца, который удерживает по меньшей мере один шприц таким образом, чтобы пользователь не мог использовать первый шприц для введения и, таким образом, ему предоставляется только возможность введения смешанного содержимого вторым шприцем.

Как показано на фиг.4А-4С, подвижный элемент 50 также содержит зажимы или упругие выступы 62а, 62b. Упругие выступы 62а, 62b могут изгибаться наружу и по существу не препятствуют движению перемещаемого элемента 50 вниз. Однако, когда они

находятся во втором положении, упругие выступы 62a, 62b прикреплены к направляющему элементу 56, по крайней мере, частично из-за собственной возвращающей силы выступов. Упругие выступы 62a, 62b фиксируют подвижный элемент 50 во втором положении внутри направляющего элемента 56 посредством зацепления упомянутых упругих выступов 62a, 62b с углублениями 74a, 74b, расположенными на направляющем элементе 56, для предотвращения или ограничения возврата подвижного элемента в первое положение.

На фиг.5A-5D представлены виды в перспективе направляющего элемента 56 согласно одному варианту осуществления, и предполагается его использование и взаимодействие со подвижным элементом 50 на фиг.4A-4C. Как показано, направляющий элемент 56 содержит центральное отверстие 70 для обеспечения протекания текучей среды и приема поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра согласно вариантам осуществления настоящего изобретения. Направляющий элемент 56 предусмотрен для приема с возможностью скольжения по меньшей мере части подвижного элемента 50. Как показано, направляющий элемент 56 содержит приемную часть 76 с первым и вторым пазами 78a, 78b для приема подвижного элемента 50. Направляющий элемент содержит интерфейс 57 пользователя, который может взаимодействовать с пользователем и принимать от него усилие. В некоторых вариантах осуществления и как показано на фиг.5A-5D, предусмотрен интерфейс 52 пользователя, содержащий захватную или контактную поверхность, имеющую выступы для уменьшения скольжения и обеспечения эргономических преимуществ.

Поверхность направляющего элемента 56 содержит канал 72 (фиг.5B) для приема и направления движения наклонного выступа 60 подвижного элемента 50 (например, фиг.4B). Во время сборки соединительного элемента шприцевого устройства направляющий элемент 56 функционально принимает подвижный элемент 50 таким образом, что выступ 60 подвижного элемента 50 контактирует с верхней поверхностью принимающей части 76 направляющего элемента 56 (по крайней мере, относительно направления на фиг.5B), чтобы вызвать физическое разделение между поверхностью подвижного элемента 50 и принимающей частью 76 направляющего элемента 76. Наклонный выступ 60 обеспечивает помещение дистальной поверхности кольцевого уплотняющего элемента 48 в углублении 51 подвижного элемента 50 со скольжением по дистальной поверхности элемента 58 с фиксатором Люэра, вставленного в центральное отверстие 70 направляющего элемента 56. Как только наклонный выступ 60 пересекает дистальную поверхность элемента 58 с фиксатором Люэра, вставленного в центральное отверстие 70 направляющего элемента 56, выступ 60 функционально входит в один из множества зубцов 86 элемента 58 с фиксатором Люэра. Функциональное зацепление наклонного выступа 60 с одним из множества зубцов 86 элемента 58 с фиксатором Люэра разрушает физическое разделение, вызванное во время пересечения дистальной поверхности элемента 58 с фиксатором Люэра таким образом, чтобы дистальная поверхность кольцевого уплотнительного элемента 48, вложенного в углубление 51 подвижного элемента 50, находилась в прямом контакте с дистальной поверхностью

элемента 58 с фиксатором Люэра в центральном отверстии 70 направляющего элемента 56, вызывая сжатие кольцевого уплотнительного элемента 48. После того, как наклонный выступ 60 функционально входит в один из множества зубцов 86 элемента 58 с фиксатором Люэра, а кольцевой уплотнительный элемент 48 сжимается, собранный соединительный элемент шприцевого устройства перед активацией попадает в первое положение. Наклонный выступ 60 обеспечивает перемещение направляющего элемента 56 по различным неровным поверхностям, включая, например, центральное отверстие элемента 58 с фиксатором Люэра.

В первом положении перед активацией наклонный выступ 60 и выступ 75 подвижного элемента 50 сообщаются с поворотным элементом 58 с фиксатором Люэра для предотвращения его поворота. Во втором положении после активации выступ 60 подвижного элемента 50 перемещается в канал 72 направляющего элемента 56, а выступ 75 подвижного элемента перемещается в углубление 73 (фиг.9) на направляющем элементе 56, где выступы 60, 75 занимают положения, которые не соприкасаются с поворотным элементом 58 с фиксатором Люэра и не препятствуют повороту. Второе положение дополнительно включает положение, в котором создается канал для протекания текучей среды. В частности, кольцевой уплотнительный элемент 48, предусмотренный в подвижном элементе 50, перемещается из первого положения, характеризующегося тем, что канал кольцевого уплотнительного элемента 48 смещен и предотвращает протекание между выходными и входными отверстиями соединенных шприцев, и из второго положения, характеризующегося расположением канала кольцевого уплотнительного элемента 48 в осевом направлении с выходными и входными отверстиями шприца.

Как показано на фиг.5А-5В, например, направляющий элемент 56 дополнительно содержит углубления 74а, 74b, предназначенные для приема упругих выступов 62а, 62b подвижного элемента и фиксации соединительного элемента шприца во втором положении. Углубления 74а, 74b предназначены для предотвращения или, по меньшей мере, препятствования возвращению пользователем устройства в первое положение после приведения в действие соединительного элемента шприца.

На фиг.6А-6В представлен вид в перспективе поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра содержит первый конец с охватываемым фиксатором 80 Люэра, который обеспечивает средство крепления к первому шприцу, а также путь протекания текучей среды через центральное отверстие 81 элемента 58. Охватываемый фиксатор Люэра 80 предусмотрен, по меньшей мере, частично внутри резьбового охватывающего элемента 82, который выполнен с возможностью резьбового соединения с первым шприцем. На внешней стороне элемента 58 предусмотрена опорная поверхность 84. Опорная поверхность 84 может располагаться в центральном отверстии 70 направляющего элемента 56 и контактировать с направляющим элементом. Опорная поверхность 84 поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра содержит поверхность, на которой элемент 58 может поворачиваться (в разблокированном состоянии) и

контактировать с центральным отверстием 70 направляющего элемента 56. Поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра дополнительно содержит множество зубцов 86, выступающих в качестве фиксирующих элементов и избирательно предотвращающих поворот поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра. В частности, когда выступ согласно настоящему изобретению (например, 75 на фиг.4В) находится в первом положении, выступ 75 находится в контакте по меньшей мере с одним из множества зубцов 86, предотвращая поворот поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра (по меньшей мере, относительно направляющего элемента 56 и подвижного элемента 50). Закрепленный характер или состояние элемента 58 в первом положении позволяет пользователю вставить первый шприц внутрь резьбового охватывающего элемента 82. Когда подвижный элемент смещается, как показано и описано в данном документе, выступ 75 перемещается в сторону от множества зубцов 86 поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра, так что поворот не встречает сопротивления, и элемент 58 может поворачиваться относительно направляющего элемента 56 и подвижного элемента. Эта свобода поворота предотвращает или, по крайней мере, препятствует отвинчиванию и удалению первого шприца, поскольку сила поворота, приложенная к шприцу, вызовет поворот поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра. Без существенной противоположной силы на поворотном элементе 58 с фиксатором Люэра или охватывающем элементе 82 с резьбой, раскручивание резьбы не произойдет, и эффективно предотвращается отсоединение первого шприца от соединительного элемента шприца.

На фиг.7А-7В представлен вид сбоку в разрезе системы согласно варианту осуществления настоящего раскрытия. Как показано и описано ранее, система содержит первый шприц 42 и второй шприц 44. Шприцы 42, 44 соединены с соединительным элементом шприца, состоящим из подвижного элемента 50 с интерфейс 52 пользователя, кольцевым уплотнительным элементом 48, направляющим элементом 56 и поворотным элементом 58 с фиксатором Люэра, предусмотренным, по меньшей мере, частично внутри направляющего элемента 56. На фиг.7А система показана в первом положении. Первое положение представляет собой положение, в котором подвижный элемент и связанный с ним кольцевой уплотнительный элемент 48 смещены относительно центральной оси и прохода поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра. Конкретно, путь 90а протекания текучей среды второго шприца 44, охватываемый выступ 54 подвижного элемента 50 и уплотнительный элемент 48 смещены с пути 90b протекания текучей среды первого шприца 42 и поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра и не сообщаются с ним. Таким образом предотвращается протекание текучей среды и газообразного пара между шприцами 42, 44.

На фиг.7В изображена система во втором положении, в котором подвижный элемент 50 смещен за счет приложения усилия (например) к интерфейсу 52 пользователя. Как показано, канал 90а для текучей среды на фиг.7А и связанные с ним компоненты смещены таким образом, чтобы обеспечить непрерывный путь 90 для текучей среды, и обеспечить протекание текучей среды между первым шприцем 42 и вторым шприцем 44. Таким образом, становится возможным смешивание содержимого, при этом штоки поршня (не

показаны на фиг.7А-7В), связанные с первым и вторым шприцами 42, 44, служат для нагнетания содержимого между шприцами.

Системы, устройства и способы согласно настоящему изобретению не ограничены каким-либо конкретным терапевтическим средством (средствами), раствором (растворами), суспензией (суспензиями), газом или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления, например, предполагается, что один или несколько нелиофилизированных материалов содержатся в шприцах согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления газ (например, газообразный кобальт) находится в шприце для смешивания с содержимым второго шприца. Такие варианты осуществления, включая другие, дополняют то, что системы смесительных шприцев согласно настоящему изобретению содержат газонепроницаемые материалы для предотвращения проникновения и перемещения газа. Однако в некоторых предпочтительных вариантах осуществления первый шприц 42 изначально снабжен жидким компонентом состава, таким как система полимер-растворитель, а второй шприц снабжен API, который может, в некоторых неограничивающих случаях, присутствовать в виде лиофилизованного порошка. В таких вариантах осуществления содержимое хранится отдельно с каждым соответствующим шприцем, который соединен с соединительным элементом шприца с подвижным элементом, предусмотренным в первом положении (фиг.7А). Для введения терапевтического средства подвижный элемент вдавливается или активируется иным образом, создавая канал 90 протекания текучей среды, показанный на фиг.7В. Затем можно выполнить повторное смешивание, нагнетая растворитель-полимер из первого шприца 42 во второй шприц, содержащий API, нагнетая содержимое обратно в первый шприц и повторяя процесс до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое смешивание. Как обсуждалось, второе положение на фиг.7В характеризуется наличием пути протекания текучей среды между двумя шприцами 42, 44, а также расцеплением подвижного элемента 50 и поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра. В частности, второе положение (фиг.7В) представляет собой положение, в котором поворотный элемент 58 с фиксатором Люэра может свободно поворачиваться внутри соединительного элемента шприца, а первый шприц 42 нельзя отвинтить или отсоединить. Соответственно, второй шприц 44, предпочтительно содержащий смешанное или приготовленное средство, является съемным для использования в качестве шприца для инъекций, в то время как первый шприц непригоден для таких целей.

На фиг.8 представлен вертикальный вид компонентов соединительного элемента шприца согласно варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, подвижный элемент 50 и направляющий элемент 56 расположены в первом положении. Первое положение подходит для транспортировки и хранения, при этом протекание текучей среды и паров газа между соединенными шприцами полностью или, по меньшей мере, частично перекрыто. Подвижный элемент 50 содержит соединенный уплотнительный элемент 48. Уплотнительный элемент 48 имеет центральное отверстие, но центральное отверстие смещено от пути протекания текучей среды направляющего элемента 56 и

поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра, так что протекание текучей среды через устройство перекрыто. Подвижный элемент 50 и направляющий элемент 56 содержат части в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя, соответственно. К одному или нескольким интерфейсам 52, 57 пользователя может быть приложено усилие для перевода устройства из первого положения во второе положение, в котором подвижный элемент 50 смещается относительно направляющего элемента, и создается путь протекания текучей среды (фиг.7В, например).

Подвижный элемент 50 содержит первый и второй выступы 62а, 62b, которые могут перемещаться наружу при перемещении подвижного элемента вниз. Первый и второй выступы 62а, 62b закреплены внутри углублений 74а, 74b направляющего элемента 56 и перемещаются внутрь в зависимости от присущих им свойств материала и упругости. Размещение первого и второго выступов 62а, 62b внутри или частично внутри углублений 74а, 74b направляющего элемента 56 предотвращает или препятствует возврату перемещаемого элемента 50 обратно в первое положение.

На фиг.9 представлен вид сверху взаимодействующих поверхностей подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56. Как показано, подвижный элемент 50 содержит наклонный выступ 60, выполненный с возможностью направления установки и взаимного соединения подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56. Предусмотрен канал 72 для приема и размещения выступа 60. В первом положении поворота поворотного элемента с фиксатором Люэра существенно препятствует второй выступ 75, находящийся в контакте с частью элемента с фиксатором Люэра. Во втором положении второй выступ 75 смещен вниз (по крайней мере, в отношении фиг.9), и поворотный элемент с фиксатором Люэра может свободно поворачиваться в отверстии 70 направляющего элемента 56. На подвижном элементе 50 предусмотрен второй выступ 75, который контактирует по меньшей мере с одним из множества зубцов поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра (не показан) в первом положении и который расположен в прорези 73, предусмотренной на направляющем элементе 56, во втором положении. В дополнение к блокировке и разблокировке поворотного элемента 58 с фиксатором Люэра (не показан) выступ 75 подвижного элемента и соответствующие элементы направляющего элемента 56 служат для ограничения смещения подвижного элемента и обеспечения того, чтобы подвижный элемент пришел в состояние покоя во втором положении, в котором путь протекания текучей среды выровнен.

На фиг.10 представлен вид в перспективе системы шприц-шприц для смешивания, предоставленной в упаковочном лотке 100, согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, система содержит первый и второй шприцы 42, 44, соединенные с помощью соединительного элемента 46 шприца, включая (например) показанные и описанные в данном документе. Шприцы 42, 44 присоединены к соединительному элементу 46 шприца для и во время транспортировки и хранения в упаковочном элементе 100. Упаковочный элемент 100 на фиг.10 содержит двустворчатое устройство, поворачивающееся вокруг шарнира 104, в котором хранится система. Контуры

и углубления 102 упаковочного элемента 100 предназначены для ограничения перемещения определенных компонентов системы, включая, например, нежелательное перемещение подвижного элемента (например, 50 на фиг.3) и/или нежелательное перемещение стержней поршня шприца. В то время как различные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают предоставление первого и второго шприцев, прикрепленных к соединительному элементу шприца для транспортировки, и при этом система предоставляется конечному пользователю в собранном или соединенном состоянии, альтернативные варианты осуществления изначально предусматривают предоставление одного или нескольких шприцев, отсоединенных от соединительного элемента шприца. В таких вариантах осуществления пользователь, такой как медицинский работник, собирает устройства, присоединяя один или несколько шприцев к соединительному элементу шприца непосредственно перед проведением операций смешивания.

На фиг.11А представлен вертикальный вид в разрезе компонента 110 шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, компонент 110 содержит клапанный элемент, который переключается между первым положением (фиг.11А) и вторым положением (фиг.11В). Как показано, компонент 110 содержит первый 112 и второй 114 перемещаемые компоненты. Первый и второй перемещаемые компоненты 112, 114 могут перемещаться относительно друг друга из первого положения (фиг.11А), в котором канал 116 первого компонента 112 не совмещен с каналом 118 второго компонента 114. В первом положении трубки 116, 118 не соединены, и протекание текучей среды между компонентами по существу перекрыто. Первый компонент 112 и второй компонент 114 могут перемещаться во второе положение (фиг.11В), в котором трубки 116, 118 соединены и/или выровнены таким образом, что протекание текучей среды между компонентами 112, 114 становится возможным.

В некоторых вариантах осуществления проксимальные концы 120, 122 компонентов предназначены для приема шприца. Сила осевого сжатия на шприце (шприцах) (не показана фиг.11А-11В) предназначена для перемещения компонентов из смещенного положения на фиг.11А в выровненное положение на фиг.11В, в котором текучая среда может проходить между компонентами и соответствующими шприцами. Хотя это не показано на фиг.11А-11В, предусмотрено, что проксимальные концы 120, 122 компонентов содержат средства крепления шприцев. Предполагается, что средства крепления содержат, например, резьбовые соединительные элементы, компоненты с фиксатором Люэра и аналогичные элементы для выборочного крепления шприца к компонентам. Во время работы пользователь может прикладывать сжимающее усилие к одному или нескольким шприцам, соединенным с компонентом 110 шприцов для смешивания, показанным на фиг.11А-11В, чтобы переместить устройство из положения, показанного на фиг.11А, в положение смешивания, показанное на фиг.11В. Затем пользователь может приступить к операциям смешивания, последовательно прикладывая усилие к штокам поршней соединенных между собой шприцев, как показано и описано в данном документе. Конфигурация устройства фиг.11А-11В, следовательно, сокращает этапы процесса и

уменьшает потребность пользователя в изменении положения рук между активацией элемента клапана и операцией смешивания.

Кроме того, предполагается, что варианты осуществления, показанные на фиг.11А-11В содержат стопоры или ограничители для предотвращения перемещения компонентов за пределы желаемого положения, в котором возможно смешивание. Ограничивающие элементы могут дополнительно содержать упругие упоры или соединительные элементы для фиксации устройств в положении смешивания и предотвращения обратного перемещения.

На фиг.12А представлен вид сбоку в разрезе компонента 130 шприцов для смешивания согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, компонент 130 содержит клапанный элемент, который переключается между первым положением (фиг.12А) и вторым положением (фиг.12В). Как показано, компонент 130 содержит первый 132 и второй 134 перемещаемые компоненты. Первый и второй перемещаемые компоненты 132, 134 могут перемещаться относительно друг друга из первого положения (фиг.12А), в котором канал 136 первого компонента 132 не совмещен с каналом 138 второго компонента 134. В первом положении каналы 136, 138 не соединены, и протекание текучей среды между компонентами по существу закрыто. Первый компонент 132 и второй компонент 132 могут перемещаться во второе положение (фиг.12В), в котором компоненты 132, 134 имеют наклонную или криволинейную поверхность, и в котором каналы 132, 134 соединены и/или выровнены таким образом, чтобы обеспечить протекание текучей среды между компонентами 132, 134.

В некоторых вариантах осуществления проксимальные концы 140, 142 компонентов предназначены для приема шприца. Осевое сжимающее усилие на шприце (шприцах) (не показано на фиг.12А-12В) приводит к перемещению компонентов из смещенного положения на фиг.12А в выровненное положение на фиг.12В, в котором текучая среда может проходить между компонентами и соответствующими шприцами. Хотя это не показано на фиг.12А-12В, предполагается, что проксимальные концы 140, 142 компонентов содержат средства крепления шприцев. Предполагается, что средства крепления содержат, например, резьбовые соединительные элементы, компоненты с фиксатором Люэра и аналогичные элементы для выборочного крепления шприца к компонентам. Во время работы пользователь может прикладывать сжимающее усилие к одному или нескольким шприцам, соединенным с компонентом 130 шприцов для смешивания, показанным на фиг.12А-12В, чтобы переместить устройство из положения, показанного на фиг.12А, в положение смешивания, показанное на фиг.12В. Затем пользователь может приступить к операциям смешивания, последовательно прикладывая усилие к штокам поршней, соединенных между собой шприцев, как показано и описано в данном документе. Конфигурация устройства фиг.12А-12В, следовательно, сокращает этапы процесса и снижает потребность пользователя в изменении положения рук между активацией элемента клапана и операцией смешивания.

Кроме того, предполагается, что варианты осуществления, показанные на фиг.12А-

12В, содержат стопоры или ограничители для предотвращения перемещения компонентов за пределы желаемого положения, в котором возможно смешивание. Ограничивающие элементы могут дополнительно включать в себя упругие упоры или соединительные элементы для фиксации устройств в положении смешивания и предотвращения обратного перемещения.

На фиг.12С показан компонент 300 шприцов для смешивания, выполненный с возможностью выборочного обеспечения и ограничения протекания текучей среды через устройство и связанные с ним приспособления. Как показано, компонент 300 содержит клапанный элемент, имеющий первую часть 302 и вторую часть 304. Каждая из первой части и второй части содержит отверстие или проточное отверстие 306а, 306б. Когда проточные отверстия 306а, 306б смещены или сдвинуты в определенной степени, протекание через компонент 300 предотвращается. Первая часть 302 и вторая часть 304 могут поворачиваться по меньшей мере друг относительно друга. В частности, части 302, 304 могут поворачиваться вокруг оси 308. Предполагается, что для фиксации частей и обеспечения возможности поворота предусмотрен штифт или осевой элемент. На фиг.12С показаны первая часть 302 и вторая часть 304 в разобранном и собранном состояниях.

На фиг.12D представлен вертикальный вид компонента 300 фиг.12С. Первая часть 302 и вторая часть 304 смещены при повороте, чтобы проиллюстрировать перемещение и свободу перемещения устройства 300. Вращательное движение R предназначено для выравнивания первой части 302 и второй части 304 и выборочного обеспечения протекания текучей среды.

На фиг.12Е компонент 300 показан в закрытом положении, в котором протекание текучей среды предотвращено или перекрыто. Как показано, вторая часть 304 повернута относительно первой части 302, так что проточные отверстия 306а, 306б для текучей среды смещены, и текучая среда не может пройти через устройство 300. Положение, показанное на фиг.12Е, рассматривается как начальное положение, в котором перемешивание и протекание текучей среды предотвращено.

На фиг.12F показан компонент 300 в выровненном положении, в котором обеспечено протекание текучей среды. Как показано, первая часть 302 и вторая часть 304 были повернуты для совмещения, при этом проточные отверстия 306а, 306б выровнены в осевом направлении, и создан путь 312 протекания через компонент 300.

На фиг.12С-12F предусмотрено и изображено устройство с частями, которые представляют собой прямолинейные кубы. Однако следует признать, что предусмотрены различные альтернативные механизмы. Например, также предусмотрены первая и вторая части, показанные на фиг.12С-12F, выполненные в виде элементов в форме диска и/или различных других геометрических форм. Кроме того, хотя это и не показано на фиг.12С-12F, предусмотрено предоставление одного или нескольких стопоров или средств ослабления напряжения для направления или ограничения величины относительного поворота между первой частью и второй частью. Например, предусмотрено предоставление одного или нескольких стопоров для фиксации или блокировки устройства в открытом

положении (например, фиг.12F). Кроме того, предусмотрен наклонный или противодействующий элемент, в котором создается начальная противодействующая сила, которую необходимо преодолеть, чтобы открыть устройство и предотвратить или уменьшить риск случайного срабатывания.

Хотя это не показано на фиг.12C-12F, предусмотрены различные удлинители или части в виде интерфейсов пользователя. Например, элементы, показанные на фиг.12C-12F, могут быть предусмотрены внутри или частично внутри более крупного устройства, а удлинитель или триггер обеспечивают возможность управления поворотом по меньшей мере части компонента 300.

На фиг.13 представлен покомпонентный вид в перспективе системы 150 шприцов для смешивания в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Как показано, система 150 содержит первый шприц 152 и второй шприц 154. Предполагается, что первый и второй шприцы изначально содержат твердое или жидкое содержимое. Например, первый шприц 152 может содержать или включать в себя систему полимер-растворитель, такую как без ограничения биоразлагаемый полимер, растворенный в NMP, а второй шприц 154 может содержать лиофилизат, такой как без ограничения лиофилизированный ацетат лейпролида. Было установлено, что нежелательное перемещение NMP (т.е. непреднамеренное перемещение перед смешиванием) приводит к различным осложнениям, включая, например, ухудшение качества или сокращение срока годности содержимого. Целью различных вариантов осуществления настоящего изобретения является снижение или устранение рисков нежелательного перемещения NMP при хранении NMP и лиофилизата лекарственного средства в непосредственной близости до смешивания.

Содержимое первого и второго шприцев 152, 154 можно смешать для приготовления раствора или суспензии для введения, как показано и описано в данном документе. Вариант осуществления, показанный на фиг.13, содержит соединительный элемент 156 шприца. Соединительный элемент 156 шприца в показанном варианте осуществления предназначен для приема и соединения с первым и вторым шприцами 152, 154, для выборочного предотвращения и обеспечения передачи текучей среды между двумя шприцами и для выборочного предотвращения отсоединения хотя бы одного шприца.

Каждый шприц 152, 154 содержит цилиндр, имеющий внутренний объем, проксимальные концы для приема штока поршня (не показан на фиг.13) и дистальные концы с дозирующими отверстиями, при этом дистальные концы можно соединять с соединительным элементом 156 шприца. Соединительный элемент 156 шприца содержит клапанный узел с уплотнительным элементом 164, который вставлен в углубление 159 подвижного элемента 158. В некоторых вариантах осуществления, в том числе показанных на фиг.13, уплотнительный элемент содержит непроницаемый для жидкости материал с отверстием для выборочного обеспечения протекания текучей среды через устройство 156. Уплотнительный элемент 164 на фиг.13 содержит прямолинейный элемент и предполагается, что он имеет различные формы и размеры.

Подвижный элемент 158 содержит интерфейс 160 пользователя, который может контактировать с пользователем и воспринимать усилие от него, и охватываемый удлинитель 162 для приема второго шприца 154. Соединительный элемент 156 шприца дополнительно содержит направляющий элемент 168, внутри которого предоставлен подвижный элемент. Направляющий элемент 168 содержит интерфейс 178 пользователя (фиг.15С), который может контактировать с пользователем и воспринимать усилие от него. Предусмотрен поворотный элемент 166. Поворотный элемент 166 в показанном варианте осуществления содержит поворотный элемент с фиксатором Люэра с проксимальным концом с охватываемым фитингом, предназначенным для соединения с первым шприцем 152, и дистальным концом, содержащим фланец с множеством контактных поверхностей для ограничения поворота поворотного элемента 166 перед активацией устройства.

На фиг.14А-14С представлен вид в перспективе, показывающие подвижный элемент 158 более подробно. Как показано, подвижный элемент 158 содержит интерфейс 160 пользователя, с которым может работать пользователь. В предпочтительных вариантах осуществления подвижный элемент может смещаться в направлении вниз (по крайней мере, относительно фиг.14А) и предпочтительно не может возвращаться в исходное или первое положение. На одной стороне элемента предусмотрен охватываемый удлинитель 162 для приема шприца. На стороне, противоположной подвижному элементу относительно охватываемого выступа 162, предусмотрено углубление 159. Углубление 159 предназначено для приема уплотнительного элемента, такого как уплотнительный элемент 164 на фиг.13. Через подвижный элемент 158 предусмотрен канал, при этом канал проходит через охватываемый выступ 162 в углубление 159. Предпочтительно уплотнительный элемент имеет отверстие, совмещенное с каналом подвижного элемента 158.

Как показано на фиг.14В-14С, на подвижном элементе 158 предусмотрен выступ 170. Выступ 170 выполнен с возможностью смещения вместе с элементом 158 и выполнен с возможностью перемещения относительно, по меньшей мере, поворотного элемента 166 собранного устройства. В первом положении выступ 170 находится в контакте с контактной поверхностью фланца поворотного элемента 166 для предотвращения поворота элемента 166. Этот контакт и соответствующая фиксация поворотного элемента 166 позволяют навинтовать (и свинчивать) первый шприц с поворотного элемента 166 до приведения в действие собранного устройства. Перемещение подвижного элемента 158 при активации пользователем приводит к смещению выступа 170 таким образом, что он не соприкасается с поворотным фиксирующим элементом 166. При разрешенном повороте поворотного элемента с фиксатором Люэра элемент 166 может свободно поворачиваться внутри соединительного элемента шприца. Без сопротивления шприц, соединенный с поворотным элементом 166 с фиксатором Люэра, не может быть свинчен с соединительного элемента шприца, даже если и когда применяется поворот при попытке извлечь шприц. Целью настоящего изобретения является создание соединительного элемента 156 шприца, который удерживает по меньшей мере один шприц, так что пользователь не может использовать первый шприц для введения и, таким образом, ему предоставляется только

возможность введения смешанного содержимого вторым шприцем.

Как показано на фиг.14А-4С, подвижный элемент 158 также содержит зажимы или упругие выступы 172а, 172b. Упругие выступы 172а, 172b могут изгибаться наружу и по существу не препятствуют движению перемещаемого элемента 158 вниз. Однако во втором положении упругие выступы 172а, 172b прикреплены к направляющему элементу 168, по крайней мере частично, из-за собственной возвращающей силы выступов. Упругие выступы 172а, 172b фиксируют подвижный элемент 158 во втором положении внутри направляющего элемента 168 посредством зацепления упомянутых упругих выступов 172а, 172b с углублениями 176а, 176b, расположенными на направляющем элементе 168, для предотвращения или ограничения возврата подвижного элемента в первое положение.

На фиг.15А-15D представлен вид в перспективе направляющего элемента 168 согласно одному варианту осуществления, а на фиг.14А-14С предусмотрено его использование и взаимодействие с подвижным элементом 158. Как показано, направляющий элемент 168 содержит центральное отверстие 174 для обеспечения протекания текучей среды и приема поворотного элемента 166 с фиксатором Люэра согласно вариантам осуществления настоящего изобретения. Направляющий элемент 168 предназначен для приема с возможностью скольжения по меньшей мере части подвижного элемента 158. Как показано, направляющий элемент 168 содержит приемную часть 180 с первым и вторым пазами 178а, 178b для приема подвижного элемента 158. Направляющий элемент содержит интерфейс 178 пользователя, который может взаимодействовать с пользователем и принимать от него усилие. В некоторых вариантах осуществления и как показано на фиг.15А-15D, предусмотрен интерфейс 178 пользователя, содержащий захватную или контактную поверхность, имеющую выступы для уменьшения скольжения и обеспечения эргономических преимуществ.

Поверхность направляющего элемента 168 содержит углубление 182, в котором выступ 170 подвижного элемента 158 (например, фиг.14В) имеет возможность перемещения. В частности, когда соединительный элемент активируют, а подвижный элемент 158 смещают вниз относительно направляющего элемента 168, выступ 170 опускается вниз в углублении 182 во второе положение, в котором выступ 170 не контактирует с поворотным элементом 166, независимо от вращательного положения поворотного элемента 166.

Второе положение дополнительно включает положение, в котором создается канал для протекания текучей среды. В частности, уплотнительный элемент 164, предусмотренный в подвижном элементе 158, перемещается из первого положения, характеризующегося тем, что канал уплотняющего элемента 164 смещен и предотвращает протекание между входными и выходными отверстиями соединенных шприцев, и из второго положения, характеризующегося тем, что канал уплотнительного элемента 164 расположен на осевой линии с выходными и входными отверстиями шприца.

Как показано на фиг.15А-15В, например, направляющий элемент 168 дополнительно содержит углубления 176а, 176b, предназначенные для приема упругих

выступов подвижного элемента и фиксации соединительного элемента шприца во втором положении. Углубления предназначены для предотвращения или, по меньшей мере, предотвращения возврата пользователем устройства в первое положение после приведения в действие соединительного элемента шприца.

На фиг.16А-16В представлен вид в перспективе поворотного элемента 166 согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения. Как показано, поворотный элемент 166 содержит первый конец с охватываемым фиксатором 200 Люэра, который обеспечивает средство крепления к первому шприцу, а также путь протекания текучей среды через центральное отверстие 202 элемента 166. Охватываемый фиксатор 200 Люэра по меньшей мере частично предусмотрен в резьбовом охватывающем элементе 204, который выполнен с возможностью резьбового зацепления с первым шприцем. На внешней стороне элемента 166 предусмотрена опорная поверхность 208. Опорная поверхность 208 может располагаться в центральном отверстии 174 направляющего элемента 168 и контактировать с направляющим элементом. Опорная поверхность 208 поворотного элемента 166 содержит поверхность, на которой элемент 166 может поворачиваться (в разблокированном состоянии) и контактировать с центральным отверстием 174 направляющего элемента 168. Поворотный элемент 166 дополнительно содержит фланец 206 с множеством контактных поверхностей. 207, чтобы выборочно предотвратить поворот поворотного элемента 166. В частности, когда выступ согласно настоящему изобретению (например, 170 на фиг.14В) находится в первом положении, выступ 170 находится в контакте по меньшей мере с одной контактной поверхностью 207 фланца 206, и поворот элемента 166 предотвращается (по крайней мере, относительно направляющего элемента 168). Закрепленный характер или состояние элемента 166 в первом положении позволяет пользователю ввинтить первый шприц внутрь резьбового элемента 204 с внутренней резьбой. Когда подвижный элемент смещается, как показано и описано в данном документе, выступ 170 отодвигается от фланца 206 элемента 166 таким образом, что поворот не встречает противодействия, и элемент 166 может поворачиваться относительно направляющего элемента 168 и подвижного элемента. Эта свобода поворота предотвращает или, по крайней мере, препятствует выкручиванию и удалению первого шприца, поскольку сила поворота, приложенная к шприцу, вызовет поворот поворотного элемента 166. Без существенной противодействующей силы на поворотном элементе 166 с фиксатором Люэра или резьбовом охватывающем элементе 204, отвинчивание не произойдет, и эффективно предотвращается отсоединение первого шприца от соединительного элемента шприца. Фланец 206 варианта осуществления фиг.16А-16В показан как шестигранный фланец. Однако следует понимать, что предусмотрены различные альтернативные формы и компоновки, которые содержат по меньшей мере одну контактную поверхность для избирательного предотвращения поворота элемента 166.

На фиг.16В показан дистальный конец канала 202 поворотного элемента 166. Как показано, дистальный конец 210 имеет наклонную форму или форму усеченного конуса. Изогнутая поверхность (поверхности) дистального конца 210 облегчает сборку устройства.

В частности, дистальный конец 210 может сообщаться с прорезью или наклонной поверхностью 171 подвижного элемента 158 (например, фиг.14С). Изогнутый характер этих соответствующих элементов обеспечивает скольжение направляющего элемента 168, содержащего поворотный элемент 166, относительно подвижного элемента 158 и сборку с ним. Как обсуждалось ранее, предполагается, что подвижный элемент содержит уплотнительный элемент 164. В дополнение к простоте сборки, сообщение дистального конца 210 и наклонной поверхности 171 направляющего элемента обеспечивает временное разделение направляющего элемента 168 и подвижного элемента и позволяет избежать нежелательного контакта, повреждения или заедания уплотнения 164 во время сборки. При полном введении подвижного элемента 158 в направляющий элемент 168 дистальный конец 210 оказывается проксимальным к уплотнительному элементу 164.

На фиг.17А-17В представлен вертикальный вид в разрезе системы согласно варианту осуществления настоящего раскрытия. Как показано и описано ранее, система содержит первый шприц 152 и второй шприц 154. Шприцы 152, 154 соединены с соединительным элементом шприца, содержащим подвижный элемент 158 с интерфейсом 178 пользователя, уплотнительный элемент 164, направляющий элемент 168, и поворотный элемент 166, предусмотренный, по меньшей мере, частично внутри направляющего элемента 168. На фиг.17А система показана в первом положении. Первое положение представляет собой положение, в котором подвижный элемент и связанный с ним уплотнительный элемент 164 расположены со смещением относительно центральной оси и прохода поворотного элемента 166. В частности, путь 190а протекания текучей среды второго шприца 154, охватываемый удлинителем подвижного элемента 158 и уплотнительный элемент 164 смещены и не сообщаются с каналом 190b протекания текучей среды первого шприца 152 и поворотного элемента 166. Таким образом предотвращается протекание текучей среды и газообразного пара между шприцами.

На фиг.17В изображена система во втором положении, в котором подвижный элемент 158 смещен за счет приложения усилия к интерфейсу 160 пользователя (например). Как показано, канал 190а для текучей среды на фиг.7А и связанные с ним компоненты были смещены таким образом, что был обеспечен непрерывный путь 190 для текучей среды, и было обеспечено протекание текучей среды между первым шприцем 152 и вторым шприцем 154. Таким образом, становится возможным смешивание содержимого, при этом штоки поршня (не показаны на фиг.17А-17В), связанные с первым и вторым шприцами, действуют для нагнетания содержимого между шприцами.

Системы, устройства и способы согласно настоящему изобретению не ограничены каким-либо конкретным терапевтическим средством (средствами), раствором (растворами), суспензией (суспензиями), газом (газами) или их комбинацией. Различные варианты осуществления содержат детали и уплотняющие элементы для предотвращения утечки или перемещения материалов по меньшей мере из одного шприца в другой шприц. В некоторых вариантах осуществления, например, предполагается, что в шприцах согласно настоящему изобретению содержатся один или несколько нелиофилизированных

материалов. В некоторых вариантах осуществления в шприце для смешивания с содержимым второго шприца находится газ (например, газообразный азот или аргон). Газ может быть нужен, например, для его предоставления с активным фармацевтическим ингредиентом для сохранения этого ингредиента во время хранения. Уплотнительные элементы согласно настоящему изобретению пригодны и подходят для удержания газа в шприце и предотвращения нежелательного перемещения этого газа. Уплотнительные элементы также подходят и могут использоваться для предотвращения утечки или протекания жидкостей и твердых веществ.

В некоторых вариантах осуществления системы смесительных шприцев согласно настоящему изобретению содержат газонепроницаемые материалы для предотвращения проникновения и перемещения газа. Однако в некоторых предпочтительных вариантах осуществления первый шприц 152 изначально содержит жидкий компонент состава (т. е. жидкий или текучий материал), такой как система полимер-растворитель, а второй шприц содержит API, который может в некоторых в ограниченных случаях, присутствовать в виде лиофилизированного порошка. В таких вариантах содержимое хранится отдельно с каждым соответствующим шприцем, который соединен с соединительным элементом шприца с подвижным элементом, находящемся в первом положении (фиг.17А). Для введения терапевтического средства подвижный элемент вдавливают или активируют иным образом, создавая путь 190 протекания текучей среды, показанный на фиг.17В. Затем можно выполнить повторное смешивание, нагнетая растворитель-полимер из первого шприца 152 во второй шприц, содержащий API, нагнетая содержимое обратно в первый шприц и повторяя процесс до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое смешивание. Как обсуждалось, второе положение на фиг.17В характеризуется наличием пути протекания текучей среды между двумя шприцами, а также разъединением подвижного элемента 158 и поворотного элемента 166. В частности, второе положение (фиг.17В) представляет собой положение, в котором поворотный элемент 166 может свободно поворачиваться внутри соединительного элемента шприца, а первый шприц 152 нельзя выкрутить или отсоединить. Соответственно, второй шприц, предпочтительно содержащий смешанное или приготовленное средство, является съёмным для использования в качестве инъекционного шприца, в то время как первый шприц непригоден для таких целей.

Как раскрыто в настоящем документе, система шприцев для смешивания согласно изобретению может предусматривать способы и системы для смешивания компонентов фармацевтической композиции или состава, включая API, пригодные для лечения заболевания или расстройства у пациента. В некоторых вариантах осуществления система шприцевого смешивания содержит первый шприц, содержащий первую газовую, жидкую или твердую композицию, и второй шприц, содержащий вторую газовую, жидкую или твердую композицию. При активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение первая газовая, жидкая или твердая композиция первого шприца может смешиваться со второй газовой, жидкой или твердой композицией второго шприца (или наоборот) до тех пор, пока не будет сформирована

желаемая смешанная композиция. В некоторых случаях первый или второй шприц (но не оба) могут содержать газовый компонент, который может быть инертным или летучим газом или паром газа. В некоторых случаях первый и второй шприцы могут содержать жидкость на водной или органической основе, которая образует раствор, суспензию или и то, и другое. В некоторых дополнительных случаях раскрытого изобретения первый шприц может содержать жидкий компонент состава или систему растворителей, которая может, в некоторых неограничивающих примерах, содержать биоразлагаемый полимер, растворенный или суспендированный в водном, органическом или смешанную систему водно-органических растворителей, которая может дополнительно содержать дополнительные соразтворители. В некоторых случаях первый или второй шприц (но не оба) могут содержать твердое вещество, которое может представлять собой API, применимые для лечения заболевания или расстройства или облегчения его симптомов. В некоторых дополнительных случаях твердое вещество может представлять собой лиофилизированный порошок, полутвердые частицы или твердые частицы различных размеров, форм и характеристик (например, с конкретной площадью поверхности). Тем не менее, кроме того, в некоторых других неограничивающих случаях первый или второй шприц системы шприцевого устройства может содержать лиофилизированный порошок, полутвердые частицы или твердые частицы различных размеров, форм и характеристик (например, с конкретной площадью поверхности), которые могут быть приготовлены и/или сохранены в первом или втором шприце в присутствии выбранного газа, т.е. как лиофилизированный порошок, так и газ содержатся в первом или втором шприце до смешивания указанных компонентов с компонентами, хранящимися внутри противоположного шприца, которые могут быть, но не обязательно ограничены, интересующей жидкостью.

Как раскрыто в данном документе, система шприцев для смешивания согласно изобретению может предусматривать способы и системы для смешивания компонентов фармацевтической композиции или состава, включая API, пригодные для лечения заболевания или состояния у пациента. Такая система шприцев для смешивания может называться «системой смешивания в предварительно заполненных шприцах», где шприцы системы шприцев для смешивания предварительно заполнены компонентами фармацевтической композиции или состава, которые затем смешивают друг с другом с использованием системы шприцев для смешивания, как описано в настоящем документе, так что смешанную фармацевтическую композицию или состав можно затем вводить пациенту, нуждающемуся в такой фармацевтической композиции или составе. В некоторых вариантах осуществления изобретения устройство для смешивания в шприце (система для смешивания в предварительно заполненном шприце) может содержать фармацевтический состав, содержащий: (a) API, который содержится в первом шприце, и (b) биоразлагаемую систему полимер-растворитель, содержащуюся во втором шприце, которую можно перемешивать при активации соединительного элемента шприца пользователем, например, для приготовления лекарственного средства или лекарственного средства, пригодного для

лечения заболевания или состояния, путем введения смешанного состава пациенту, нуждающемуся в этом. Систему шприцевого смешивания можно использовать для хранения, а затем смешивания для введения любой фармацевтической композиции или состава, которые будут полезны с точки зрения преимуществ системы шприцевого смешивания изобретения, а заболевание или состояние, подлежащее лечению, естественно, будет зависеть от лекарственного средства или терапевтического средства, содержащегося в фармацевтической композиции или составе.

В некоторых вариантах осуществления API представляет собой агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или его фармацевтически приемлемую соль. Заболевания или состояния, которые можно лечить с помощью агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, могут включать без ограничения некоторые типы рака, центральное преждевременное половое созревание (СПР), эндометриоз или миому матки. В некоторых случаях рак, который можно лечить с помощью агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, может включать без ограничения рак предстательной железы (включая без ограничения рак предстательной железы на поздней стадии) или рак молочной железы.

Лейпролид, также известный как лейпрорелин, представляет собой синтетический аналог пептида, который действует как «суперагонист» на рецепторы GnRH гипофиза. Агонисты GnRH, такие как лейпролид или его фармацевтически приемлемая соль (например, ацетат лейпролида), можно применять для лечения рака предстательной железы (включая рак предстательной железы на поздней стадии) у взрослых мужчин, HR-положительного рака молочной железы (включая без ограничения HR-положительный, отрицательный по человеческому рецептору эпидермального фактора роста 2 (HER2) рак молочной железы) и СПР. Введение агонистов GnRH (или GnRH) приводит к снижению активности рецептора GnRH, что, в свою очередь, подавляет зависимую от GnRH секрецию гонадотропинов, включая без ограничения лютеинизирующий гормон (ЛН) и фолликулостимулирующий гормон (ФСН). Снижение уровня ЛН и ФСН приводит к последующему снижению уровня вторичных половых гормонов, включая без ограничения тестостерон и эстрадиол. Тестостерон является ключевым метаболитом, способствующим развитию и прогрессированию рака предстательной железы у взрослых мужчин. Таким образом, снижение уровня тестостерона в сыворотке является полезным клиническим подходом для замедления или ингибирования роста рака предстательной железы. Аналогичным образом, клинические подходы, которые модулируют активность и/или синтез гормонов, особенно эстрогенов (например, эстрадиола), полезны для замедления или ингибирования роста гормон-рецептор-положительного (HR-положительного) рака молочной железы. Были разработаны составы с контролируемым высвобождением для пролонгированного высвобождения лейпролида, пригодные для лечения рака предстательной железы у взрослых мужчин, рака молочной железы и СПР у педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше. Композиции с контролируемым высвобождением с использованием композиций на основе текучих биоразлагаемых полимеров для

замедленного, пролонгированного высвобождения лейпролида или его фармацевтически приемлемых солей, описаны, например, в патентах США №№ 6565874 и 8470359, WO 2020/2404170 и WO 2020/217170, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Как раскрыто в данном документе, шприцевое устройство или система для смешивания могут быть использованы для подкожного введения API пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления API представляет собой агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и пациент может страдать от рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы или CPP. В некоторых вариантах осуществления способ введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли включает смешивание стандартной дозы агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли с жидким компонентом состава для получения восстановленной фармацевтической композиции с использованием системы шприц-шприц для смешивания; и введение восстановленной фармацевтической композиции пациенту посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления Смесительная система шприц-шприц содержит цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, и соединительный элемент шприца, содержащий подвижный элемент, при этом подвижный элемент содержит уплотнение с проточным отверстием, которое смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится в первом положении, и при этом проточное отверстие совмещено с выходом из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент расположен во втором положении, и при этом подвижный элемент выполнен с возможностью смещения в направлении, которое по существу перпендикулярно продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. Перемешивание включает приложение усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложение усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, попеременно для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида.

В одном варианте осуществления система шприцевого устройства содержит композицию, которая при приготовлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной при паллиативном лечении рака предстательной железы, включая паллиативное лечение рака предстательной железы у взрослого мужчины на поздней стадии, при подкожной инъекции

приблизительно один раз в месяц (один раз в месяц) для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 7,0 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 7,5 мг. Используемый в данном документе термин «эквивалент свободного основания» может относиться к конъюгату основания или депротонированной форме соединения или вещества, содержащего амин. Например, приблизительно 7,0 мг лейпролида представляет собой свободное основание, эквивалентное приблизительно 7,5 мг ацетата лейпролида. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой сополимер поли(D, L-лактида и гликолида) инициированный кислотой (т.е. PLGH), растворенный в биосовместимом растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLGH может иметь отношение лактида к гликолиду приблизительно 50:50. В некоторых случаях полимер PLGH может ухудшать сополимер, содержащий по меньшей мере одну концевую карбоксильную группу. В некоторых случаях полимер PLGH имеет средневесовую молекулярную массу от приблизительно 31 кДа до приблизительно 45 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLGH в доставленном восстановленном продукте может составлять приблизительно 82,5 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 160 мг. Термин «средневесовая молекулярная масса», если не указано иное, означает средневесовую молекулярную массу, измеренную с помощью обычного прибора для гель-проникающей хроматографии (GPC) (такого как Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с детектором показателя преломления Agilent G1362A) с использованием полистирольных стандартов и тетрагидрофурана (THF) в качестве растворителя.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после уравнивания сначала предварительно собранной системы шприцевого устройства до комнатной температуры, а затем извлечения ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для переключения соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню,

расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, чтобы переместить систему полимер-растворитель, размещенную во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю камеру первого шприца, содержащего лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев туда и обратно в течение приблизительно от 15 секунд до двух минут. В некоторых случаях считается, что смешивание продолжается в течение приблизительно 25 секунд, приблизительно 45 секунд или приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 30-90 полным возвратно-поступательным циклам (а в некоторых предпочтительных вариантах осуществления приблизительно 60 полным возвратно-поступательным циклам), чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован в системе полимер-растворитель. Полностью приготовленную композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,25 мл и массой вводимого состава приблизительно 250 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь подкожно вводит полную дозу состава взрослому мужчине, страдающему раком предстательной железы, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с раком предстательной железы с использованием системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в месяц (раз в месяц) пациенту для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого

смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца блокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 7,5 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона и сополимер поли(молочной кислоты и гликолевой кислоты) (PLGA) 50:50, имеющий средневесовую молекулярную массу приблизительно от 31 кДа до приблизительно 45 кДа и по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты в виде жидкого компонента состава.

В другом варианте осуществления система шприцевого устройства содержит композицию, которая при приготовлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной при паллиативном лечении рака предстательной железы, включая паллиативное лечение рака предстательной железы у взрослого мужчины на поздней стадии, при подкожном введении приблизительно раз каждые три месяца (один раз в три месяца) для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 21,0 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 22,5 мг. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое

количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой сополимер поли(D, L-лактида и гликолида) (т.е. PLG), растворенный в биосовместимом растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLG может иметь отношение лактида к гликолиду приблизительно 75:25. В некоторых случаях полимер PLG можно инициировать гександиолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий две первичные гидроксильные концевые группы. В некоторых случаях полимер PLG имеет диапазон средневесовой молекулярной массы от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLG в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 158,6 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 193,9 мг.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после того, как предварительно собранную систему шприцевого устройства сначала уравнивают до комнатной температуры, а затем извлекают ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, чтобы переместить систему полимер-растворитель, размещенную во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю камеру первого шприца, вмещающую лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев взад-вперед, в некоторых случаях в течение приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 60 полным циклам «вперед-назад», чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован внутри системы полимер-растворитель. Полностью приготовленную композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,375 мл и массой вводимого состава приблизительно 375 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь

подкожно вводит дозу состава взрослому мужчине, страдающему раком предстательной железы, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с раком предстательной железы с использованием системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, один раз каждые три месяца (один раз в три месяца) пациенту для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца заблокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 22,5 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона, а также сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) 75:25, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, как компонент жидкого состава.

В еще одном варианте осуществления система шприцевого устройства содержит композицию, которая при приготовлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной при

паллиативном лечении рака предстательной железы, включая паллиативное лечение рака предстательной железы у взрослого мужчины на поздней стадии, при подкожном введении приблизительно раз в четыре месяца (один раз в четыре месяца) для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до менее или равного 0,5 нг/мл. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 28,0 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 30,0 мг. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой полимерный состав поли(D, L-лактида и гликолида) (т.е. PLG), растворенный в биосовместимом растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLG может иметь отношение лактида к гликолиду приблизительно 75:25. В некоторых случаях полимер PLG можно иницировать гександиолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий две первичные гидроксильные концевые группы. В некоторых случаях полимер PLG имеет диапазон средневесовой молекулярной массы от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLG в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 211,5 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 258,5 мг.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после того, как предварительно собранную систему шприцевого устройства сначала уравнивают до комнатной температуры, а затем извлекают ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, для перемещения системы полимер-растворитель, размещенной во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю камеру первого шприца, вмещающую лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида

ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев взад-вперед, в некоторых случаях в течение приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 60 полным циклам «вперед-назад», чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован внутри системы полимер-растворитель. Полностью приготовленную композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,5 мл и массой вводимого состава приблизительно 500 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь подкожно вводит полную дозу состава взрослому мужчине, страдающему раком предстательной железы, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с раком предстательной железы с использованием системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли один раз каждые четыре месяца (один раз в четыре месяца) пациенту для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца блокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия

к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона, а также сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) 75:25, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, как компонент жидкого состава.

В еще одном варианте осуществления изобретения система шприцевого устройства содержит композицию, которая при приготовлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной в паллиативном лечении рака предстательной железы, включая паллиативное лечение рака предстательной железы у взрослого мужчины на поздней стадии, при подкожной инъекции приблизительно раз каждые шесть месяцев (один раз в шесть месяцев) для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до менее или равного 0,5 нг/мл. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 42,0 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 45,0 мг. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой полимерный состав поли(D, L-лактида и гликолида) (т.е. PLG), растворенный в биосовместимом растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLG может иметь отношение лактида к гликолиду приблизительно 85:15. В некоторых случаях полимер PLG можно иницировать гександиолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий две первичные гидроксильные концевые группы. В некоторых случаях полимер PLG имеет средневесовую молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 20

кДа до приблизительно 26 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLG в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 165 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 165 мг.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после того, как предварительно собранную систему шприцевого устройства сначала уравнивают до комнатной температуры, а затем извлекают ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, чтобы переместить систему полимер-растворитель, размещенную во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю камеру первого шприца, вмещающую лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев взад-вперед, в некоторых случаях в течение приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 60 полным циклам «вперед-назад», чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован внутри системы полимер-растворитель. Полностью приготовленную композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,375 мл и массой вводимого состава приблизительно 375 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь подкожно вводит полную дозу состава взрослому мужчине, страдающему раком предстательной железы, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с раком предстательной железы с использованием системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, один раз каждые шесть месяцев (один раз в шесть

месяцев) пациенту для снижения уровня тестостерона в сыворотке пациента до уровня менее или равного 0,5 нг/мл. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца блокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона, а также сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) 85:15, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, как компонент жидкого состава.

В еще одном варианте осуществления система шприцевого устройства содержит композицию, которая при составлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной для подавления функции яичников у пациентки с HR-положительным раком молочной железы. Кроме того, композиция может быть полезна для подавления одного или нескольких показателей из уровня эстрадиола (E2) у пациента до менее чем 20 пг/мл, уровня фолликулостимулирующего гормона (FSH) у пациента до менее чем 40 МЕ/л и среднего уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке у пациента. В некоторых случаях композицию можно вводить одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими методами лечения HR-положительного рака молочной железы, включая без ограничения эндокринную терапию, химиотерапию и/или лучевую терапию. В

некоторых случаях композицию вводят путем подкожной инъекции приблизительно раз каждые три месяца (один раз в три месяца). В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять от приблизительно 26 мг до приблизительно 30 мг, предпочтительно 28 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставленном восстановленном продукте может составлять от приблизительно 28 до приблизительно 32 мг, предпочтительно 30 мг. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой полимерный состав поли(D, L-лактида и гликолида) (т.е. PLG), растворенный в биосовместимом растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLG может иметь отношение лактида к гликолиду от приблизительно 70:30 до приблизительно 80:20, предпочтительно приблизительно 75:25. В некоторых случаях полимер PLG можно иницировать гександиолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий две первичные гидроксильные концевые группы. В некоторых случаях полимер PLG можно иницировать додеканолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий концевую гидроксильную группу и концевую сложноэфирную группу. В некоторых случаях полимер PLG имеет диапазон средневесовой молекулярной массы от приблизительно 15 кДа до приблизительно 45 кДа, предпочтительно от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLG в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 158,6 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 193,9 мг.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после того, как предварительно собранную систему шприцевого устройства сначала уравнивают до комнатной температуры, а затем извлекают ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, чтобы переместить систему полимер-растворитель, размещенную во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю

камеру первого шприца, вмещающую лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев взад-вперед, в некоторых случаях в течение приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 60 полным циклам «вперед-назад», чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован внутри системы полимер-растворитель. Полностью готовую композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,375 мл и массой вводимого состава от приблизительно 375 мг до приблизительно 400 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь подкожно вводит полную дозу препарата взрослому пациенту с раком молочной железы, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с раком молочной железы, положительным по гормональным рецепторам, с использованием описанной в настоящем документе системы шприцевого устройства, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли один раз каждые три месяца (один раз в три месяца) пациенту для подавления функции яичников пациента. В некоторых случаях введение пациенту по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в три месяца подавляет один или несколько показателей из уровня эстрадиола пациента (E2) до менее 20 пг/мл, уровня фолликулостимулирующего гормона (FSH) пациента до менее 40 МЕ/л и среднего уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке пациента. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра

первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца блокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона и сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) 75:25, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа, и одну дистальную концевую группу с гидроксильным окончанием и другую дистальную концевую группу с гидроксильным или сложноэфирным концом в качестве жидкого компонента состава.

В еще одном варианте осуществления изобретения система шприцевого устройства содержит композицию, которая при приготовлении в соответствии со способами использования системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, для смешивания двух отдельных компонентов композиции перед введением, может быть полезной при лечении CPP у педиатрического пациента в возрасте 2 лет и старше при подкожном введении приблизительно раз каждые шесть месяцев (один раз в шесть месяцев) для снижения пиковой стимулированной концентрации LH в сыворотке крови у педиатрического пациента до уровня препубертатной концентрации менее 4 МЕ/л. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях система шприцевого устройства содержит первый шприц, содержащий некоторое количество лиофилизированного лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли, такой как лиофилизированный ацетат лейпролида. В некоторых случаях количество лейпролида или его фармацевтически приемлемой соли в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 42,0 мг эквивалента свободного основания лейпролида. В некоторых случаях количество ацетата лейпролида в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 45,0 мг. В соответствии с этим вариантом осуществления система шприцевого устройства содержит второй шприц, содержащий некоторое количество системы полимер-растворитель, содержащей некоторое количество биоразлагаемого полимера, который в некоторых случаях представляет собой полимерный состав поли(D, L-лактида и гликолида) (т.е. PLG), растворенный в биосовместимом

растворителе, которым в некоторых случаях является NMP. В некоторых случаях биоразлагаемый полимер PLG может иметь отношение лактида к гликолиду приблизительно 85:15. В некоторых случаях полимер PLG можно инициировать гександиолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий две первичные гидроксильные концевые группы. В некоторых случаях полимер PLG можно инициировать додеканолом. В некоторых случаях полимер PLG может ухудшить сополимер, содержащий концевую гидроксильную группу и концевую сложноэфирную группу. В некоторых случаях полимер PLG имеет средневесовую молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа. В некоторых случаях количество полимера PLG в доставляемом восстановленном продукте может составлять приблизительно 165 мг. В некоторых случаях количество NMP в доставленном восстановленном продукте составляет приблизительно 165 мг.

В соответствии со способами активации системы шприцевого устройства, раскрытыми в данном документе, пользователь после того, как предварительно собранную систему шприцевого устройства сначала уравнивают до комнатной температуры, а затем извлекают ее из упаковки, прикладывает усилие к частям в виде интерфейсов 52 и 57 пользователя подвижного элемента 50 и направляющего элемента 56, соответственно, для активации соединительного элемента шприца из первого закрытого положения во второе открытое положение. Затем пользователь прикладывает усилие ко второму поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри второго шприца, чтобы переместить систему полимер-растворитель, размещенную во внутренней камере цилиндра второго шприца, через открытый активированный соединительный элемент шприца во внутреннюю камеру первого шприца, вмещающую лиофилизированный ацетат лейпролида. При контакте системы полимер-растворитель с лиофилизированным ацетатом лейпролида ацетат лейпролида в значительной степени остается в виде суспензии, что требует смешивания с системой полимер-растворитель для обеспечения образования гомогенной суспензии перед введением. Затем пользователь прикладывает усилие к первому поршню, расположенному с возможностью скольжения внутри первого шприца, чтобы переместить частично или полностью смешанные компоненты обратно через открытый соединительный элемент шприца во второй шприц. Пользователь будет продолжать смешивать содержимое первого и второго шприцев взад-вперед, в некоторых случаях в течение приблизительно 1 минуты, что эквивалентно приблизительно 60 полным циклам «вперед-назад», чтобы убедиться, что лиофилизированный ацетат лейпролида полностью суспендирован внутри системы полимер-растворитель. Полностью приготовленную композицию затем перемещают во второй шприц с конечным объемом инъекции приблизительно 0,375 мл и массой вводимого состава приблизительно 375 мг. Затем пользователь отсоединяет второй шприц, содержащий терапевтический состав, от шприцевого устройства, путем откручивания приспособления от охватываемого удлинителя 54 на подвижном элементе 50 соединительного элемента шприца. Затем пользователь прикрепляет иглу, например, иглу от 18G до 20G, к дистальному выпускному отверстию второго шприца. Затем пользователь

подкожно вводит полную дозу препарата педиатрическому пациенту в возрасте 2 лет и старше, нуждающемуся в лечении.

В соответствии со способами введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли педиатрическому пациенту в возрасте 2 лет и старше с центральным преждевременным половым созреванием (СПП) с использованием системы шприцевого устройства, описанной в настоящем документе, способ включает подкожное введение по меньшей мере одной инъекции фармацевтической композиции, содержащей стандартную дозу агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли, один раз каждые шесть месяцев (один раз в шесть месяцев) педиатрическому пациенту для снижения пиковой стимулированной концентрации LH в сыворотке крови педиатрического пациента до препубертатной концентрации менее 4 МЕ/л. Перед введением фармацевтическую композицию восстанавливают с использованием системы шприцевого устройства, содержащей цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, и цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, причем цилиндры первого и второго шприца соединены между собой соединительным элементом шприца, содержащим подвижное уплотнение, при этом подвижное уплотнение выполнено с возможностью осевого смещения из первого положения во второе положение под действием силы, приложенной к поршню цилиндра первого шприца, и при этом первое положение представляет собой положение, в котором передача материала через соединительный элемент шприца заблокирована, а второе положение представляет собой положение, в котором по меньшей мере часть подвижного уплотнения не прикреплена к внутренней поверхности соединительного элемента шприца, и обеспечена передача материала через соединительный элемент шприца. Фармацевтическую композицию восстанавливают путем приложения усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и приложения усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца, чередующимся образом для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца. В некоторых случаях агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его фармацевтически приемлемую соль, такую как ацетат лейпролида. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит приблизительно 45 мг ацетата лейпролида и N-метил-2-пирролидона и сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) 85:15, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа, и одну дистальную концевую группу с гидроксильным окончанием и другую дистальную концевую группу с гидроксильным или сложноэфирным концом в качестве жидкого компонента состава.

В данном документе представлены различные характеристики и варианты осуществления предварительно соединенного устройства и системы шприц-шприц и способов использования предварительно соединенного устройства шприц-шприц. Однако

следует понимать, что различные признаки не обязательно являются специфическими для определенных вариантов осуществления и могут быть предусмотрены в любом одном или нескольких вариантах осуществления. Настоящее раскрытие и варианты осуществления, представленные в нем, не являются взаимоисключающими и могут быть объединены, заменены или опущены. Таким образом, объем изобретения (изобретений), представленного в данном документе, не ограничен каким-либо конкретным вариантом осуществления, чертежом или конкретной конфигурацией признаков.

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего раскрытия, очевидно, что специалистам в данной области техники будут понятны модификации и изменения этих вариантов осуществления. Однако следует четко понимать, что такие модификации и изменения находятся в пределах объема и сущности настоящего раскрытия. Кроме того, изобретение (изобретения), описанные в настоящем документе, допускают другие варианты осуществления и могут быть реализованы на практике или реализованы различными способами. Кроме того, следует понимать, что фразеология и терминология, используемые в данном документе, предназначены для целей описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование терминов «включающий», «содержащий» или «добавление» и их вариантов в данном документе подразумевает охват элементов, перечисленных после этого, и их эквивалентов, а также дополнительных элементов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесительная система шприц-шприц, содержащая:

цилиндр первого шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, причем полый корпус имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

цилиндр второго шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, причем полый корпус цилиндра второго шприца имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

при этом каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, выполненный с возможностью скольжения внутри цилиндра шприца для приложения давления к содержимому шприца, находящемуся во внутренних камерах;

соединительный элемент шприца, выполненный с возможностью приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца;

причем соединительный элемент шприца содержит подвижный элемент, и подвижный элемент содержит уплотнение с проточным отверстием, которое смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится в первом положении, и при этом проточное отверстие совмещено с выпускным отверстием цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится во втором положении.

2. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой соединительный элемент шприца содержит интерфейс пользователя, выполненный с возможностью приема усилия от пользователя и передачи усилия на уплотнение.

3. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой подвижный элемент выполнен с возможностью перемещения в направлении, которое по существу перпендикулярно продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

4. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой соединительный элемент шприца содержит поворотный элемент с фиксатором Люэра, который может свободно поворачиваться внутри соединительного элемента шприца, когда подвижный соединительный элемент находится во втором положении.

5. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит лекарственное средство, и в которой цилиндр другого шприца содержит жидкий компонент состава.

6. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит ацетат лейпролида.

7. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит растворитель-полимер.

8. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой интерфейс пользователя содержит по меньшей мере один упругий выступ, смещенный в сторону заблокированного положения.

9. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой первое положение представляет собой положение, в котором протекание текучей среды между первым и вторым цилиндрами шприцов полностью перекрыто, а второе положение представляет собой положение, в котором текучая среда может протекать между цилиндром первого шприца и цилиндром второго шприца.

10. Смесительная система шприц-шприц по п.1, в которой соединительный элемент шприца содержит первый элемент для приема шприца и второй элемент для приема шприца.

11. Смесительная система шприц-шприц, содержащая:

цилиндр первого шприца, содержащий полый корпус, причем полый корпус имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

цилиндр второго шприца, содержащий полый корпус и выпускное отверстие, причем второй шприц содержит дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

при этом каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, выполненный с возможностью скольжения внутри цилиндра шприца для приложения давления к содержимому шприца, находящемуся во внутренних камерах;

клапанный узел, выполненный с возможностью приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца;

причем клапанный узел содержит интерфейс пользователя, выполненный с возможностью приема усилия от пользователя и передачи усилия на подвижное уплотнение, и при этом интерфейс пользователя выполнен с возможностью перемещения в направлении, по существу перпендикулярном продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

12. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой подвижное уплотнение выполнено с возможностью смещения в направлении, которое по существу перпендикулярно продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

13. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца выполнен с возможностью перемещения вместе с клапанным узлом.

14. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит лекарственное средство, и в которой цилиндр другого шприца содержит жидкий компонент состава.

15. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит ацетат лейпролида.

16. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит растворитель-полимер.

17. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой клапанный узел содержит по меньшей мере один упругий элемент, смещенный в сторону заблокированного положения.

18. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой клапанный узел имеет первое положение, в котором протекание текучей среды между первым и вторым цилиндрами шприцов полностью перекрыто, и второе положение, в котором текучая среда может протекать между цилиндром первого шприца и цилиндром второго шприца.

19. Смесительная система шприц-шприц по п.11, в которой клапанный узел содержит первый элемент для приема шприца и второй элемент для приема шприца.

20. Смесительная система шприц-шприц по п.19, в которой по меньшей мере один из первого элемента для приема шприца и второго элемента для приема шприца содержит резьбовой элемент.

21. Смесительная система шприц-шприц по п.20, в которой резьбовой элемент по существу защищен от поворота относительно клапанного узла, когда подвижный элемент находится в первом положении; и

при этом резьбовой элемент может свободно поворачиваться, когда интерфейс пользователя находится во втором положении.

22. Способ приготовления фармацевтической композиции, включающий:

обеспечение цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца; причем каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, расположенный в нем с возможностью скольжения для приложения давления к содержимому шприца, находящемуся внутри цилиндров шприцов;

обеспечение соединительного элемента шприца, который выполнен с возможностью приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца;

причем соединительный элемент шприца содержит интерфейс пользователя и подвижное уплотнение;

прикрепление по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца к соединительному элементу шприца;

прикладывание усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение;

прикладывание усилия к поршню цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца попеременно для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

23. Способ по п.22, в котором цилиндр первого шприца содержит лекарственное средство.

24. Способ по п.23, где лекарственное средство содержит ацетат лейпролида.

25. Способ по п.23, в котором цилиндр второго шприца содержит жидкий или текучий материал.

26. Способ по п.25, в котором жидкий или текучий материал содержит полимер, способный смешиваться с содержимым цилиндра первого шприца.

27. Способ по п.22, в котором выполняют множество циклов смешивания для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, и по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца отсоединяют,

и фармацевтическую композицию доставляют пациенту.

28. Способ по п.22, в котором первое положение представляет собой положение, в котором подвижное уплотнение смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, и передача текучей среды между цилиндрами шприцов блокирована.

29. Способ по п.22, в котором второе положение представляет собой положение, в котором подвижное уплотнение совмещено с выпускным отверстием по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, и обеспечено протекание текучей среды между цилиндрами шприцов.

30. Способ по п.22, в котором интерфейс пользователя содержит сжимаемый элемент.

31. Способ по п.22, в котором по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца выполнен с возможностью перемещения с подвижным уплотнением.

32. Способ по п.22, в котором по меньшей мере один из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца необратимо прикрепляют к соединительному элементу шприца.

33. Способ по п.22, в котором этап прикрепления включает навинчивание по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца на соединительный элемент шприца.

34. Соединительный элемент шприца, предназначенный для приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, связанных с системой шприцев для смешивания, при этом соединительный элемент шприца содержит:

подвижный элемент, с которым пользователь может избирательно контактировать для перевода соединительного элемента шприца из первого положения во второе положение;

уплотнение с проточным отверстием, которое выполнено с возможностью перемещения вместе с подвижным элементом;

первый элемент для приема шприца и второй элемент для приема шприца, причем по меньшей мере один из первого элемента для приема шприца и второго элемента для приема шприца содержит резьбовой элемент;

при этом резьбовой элемент по существу предотвращается от поворота относительно соединительного элемента шприца, когда подвижный элемент находится в первом положении; и

резьбовой элемент может свободно поворачиваться, когда подвижный элемент находится во втором положении.

35. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором первое положение представляет собой закрытое положение, в котором перекрыто протекание текучей среды через соединительный элемент.

36. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором второе положение представляет собой открытое положение, в котором обеспечено протекание текучей среды

через соединительный элемент.

37. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором резьбовой элемент дополнительно содержит контактную поверхность, предназначенную для взаимодействия с частью соединительного элемента шприца, когда соединительный элемент шприца находится в первом положении.

38. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором резьбовой элемент содержит проточное отверстие, и в котором проточное отверстие уплотнения и проточное отверстие резьбового элемента смещены относительно друг друга в первом положении.

39. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором резьбовой элемент содержит проточное отверстие, и в котором проточное отверстие уплотнения и проточное отверстие резьбового элемента совмещены во втором положении.

40. Соединительный элемент шприца по п.34, причем соединительный элемент шприца содержит по меньшей мере один упругий элемент для закрепления соединительного элемента шприца во втором положении и по существу предотвращения возврата соединительного элемента шприца в первое положение.

41. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором контактная поверхность представляет собой фланец резьбового элемента.

42. Соединительный элемент шприца по п.41, в котором фланец содержит множество контактных поверхностей, расположенных под углом друг к другу.

43. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором контактная поверхность содержит поверхность по меньшей мере одного из зуба и зубца, предусмотренных на резьбовом элементе.

44. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором первый элемент для приема шприца и второй элемент для приема шприца содержат элементы с фиксатором Люэра, которые предназначены для приема дистального конца шприца.

45. Соединительный элемент шприца по п.34, в котором по меньшей мере один из первого элемента для приема шприца и второго элемента для приема шприца содержит резьбовой элемент.

46. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц, предназначенная для доставки фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент и жидкий компонент состава, причем предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц содержит:

цилиндр первого шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, содержащую активный фармацевтический ингредиент, причем полый корпус имеет проксимальный конец и дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

цилиндр второго шприца, содержащий полый корпус, образующий внутреннюю камеру, причем цилиндр второго шприца содержит жидкий компонент состава, и второй шприц содержит дистальный дозирующий конец с выпускным отверстием;

при этом каждый из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца содержит поршень, выполненный с возможностью скольжения внутри цилиндра шприца

для приложения давления к содержимому каждой из внутренних камер;

соединительный элемент шприца, выполненный с возможностью приема цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца;

причем соединительный элемент шприца содержит подвижный элемент, а подвижный элемент содержит уплотнение с проточным отверстием, которое смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится в первом положении, и при этом проточное отверстие совмещено с выпускным отверстием цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится во втором положении; и подвижный элемент может смещаться в направлении, которое по существу перпендикулярно продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

47. Предварительно заполненная система шприц-шприц по п. 46, в которой первое положение представляет собой положение, в котором протекание текучей среды между цилиндром первого шприца и цилиндром второго шприца полностью перекрыто, а второе положение представляет собой положение, в котором текучая среда может протекать между цилиндром первого шприца и цилиндром второго шприца.

48. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой активным фармацевтическим ингредиентом является ацетат лейпролида.

49. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой жидкий компонент состава содержит полимер и растворитель.

50. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой фармацевтическая композиция содержит приблизительно 7,5 мг ацетата лейпролида в качестве активного фармацевтического ингредиента и N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(молочной кислоты и гликолевой кислоты) (PLGA) в соотношении 50:50, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 31 кДа до приблизительно 45 кДа и по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты в качестве жидкого компонента состава.

51. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой фармацевтическая композиция содержит приблизительно 22,5 мг ацетата лейпролида в качестве активного фармацевтического ингредиента и N-метил-2-пирролидон, а также сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 75:25, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа и концевые группы, которые имеют концевые гидроксильные группы, в качестве жидкого компонента состава.

52. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30 мг ацетата лейпролида в качестве активного фармацевтического ингредиента и N-метил-2-пирролидона и сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 75:25, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до

приблизительно 21 кДа и одну дистальную концевую группу, которая заканчивается гидроксилом, и другую дистальную концевую группу, которая заканчивается либо гидроксилом, либо сложноэфирным концом в качестве жидкого компонента состава.

53. Предварительно заполненная смесительная система шприц-шприц по п.46, в которой фармацевтическая композиция содержит приблизительно 45 мг ацетата лейпролида в качестве активного фармацевтического ингредиента и N-метил-2-пирролидон, а также сополимер поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 85:15, имеющий средневесовую молекулярную массу от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа и одну дистальную концевую группу, которая заканчивается гидроксилом, и другую дистальную концевую группу, которая заканчивается либо гидроксилом, либо сложноэфирным концом в качестве жидкого компонента состава.

54. Способ введения агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, включающий:

смешивание стандартной дозы агониста или антагониста GnRH или его фармацевтически приемлемой соли с жидким компонентом состава для получения восстановленной фармацевтической композиции с использованием системы шприц-шприц для смешивания; и

введение восстановленной фармацевтической композиции пациенту посредством подкожной инъекции,

причем смесительная система шприц-шприц содержит цилиндр первого шприца, содержащий агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемую соль, цилиндр второго шприца, содержащий жидкий компонент состава, и соединительный элемент шприца, который соединяет цилиндры первого и второго шприцов, соединительный элемент шприца, содержащий подвижный элемент, и

при этом подвижный элемент содержит уплотнение с проточным отверстием, которое смещено от выпускного отверстия по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится в первом положении, и проточное отверстие совмещено с выходным отверстием из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца, когда подвижный элемент находится во втором положении; и

при этом подвижный элемент может смещаться в направлении, которое по существу перпендикулярно продольной оси по меньшей мере одного из цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

55. Способ по п.54, в котором смешивание включает прикладывание усилия к интерфейсу пользователя для перемещения подвижного уплотнения из первого положения во второе положение и прикладывание усилия к поршню, расположенному в цилиндре первого шприца, и к поршню, расположенному в цилиндре второго шприца попеременно для смешивания содержимого цилиндра первого шприца и цилиндра второго шприца.

56. Способ по п.54, в котором агонист или антагонист GnRH или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой лейпролид или его

фармацевтически приемлемую соль.

57. Способ по п.54, в котором у пациента имеется рак предстательной железы, и введение восстановленной фармацевтической композиции пациенту приблизительно раз в 1-6 месяцев снижает уровень тестостерона в сыворотке пациента до значения менее или равного 0,5 нг/мл.

58. Способ по п.57, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 7,5 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(молочной кислоты и гликолевой кислоты) (PLGA) в соотношении 50:50, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 31 кДа до приблизительно 45 кДа и по меньшей мере одну концевую группу карбоновой кислоты, и при этом восстановленную фармацевтическую композицию вводят пациенту приблизительно один раз в месяц.

59. Способ по п.57, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 22,5 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 75:25, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, и при этом восстановленную фармацевтическую композицию вводят пациенту приблизительно один раз каждые три месяца.

60. Способ по п.57, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 75:25, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, и при этом восстановленную фармацевтическую композицию вводят пациенту приблизительно один раз каждые четыре месяца.

61. Способ по п.57, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 45 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 85:15, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа и концевые группы с гидроксильными концами, и при этом восстановленную фармацевтическую композицию вводят пациенту приблизительно один раз каждые шесть месяцев.

62. Способ по п.54, в котором у пациентки рак молочной железы, положительный по гормональным рецепторам, и в котором введение восстановленной фармацевтической композиции приблизительно раз в три месяца подавляет у пациентки функцию яичников.

63. Способ по п.62, в котором введение восстановленной фармацевтической композиции приблизительно раз в три месяца снижает уровень эстрадиола (E2) у пациента до уровня менее 20 пг/мл.

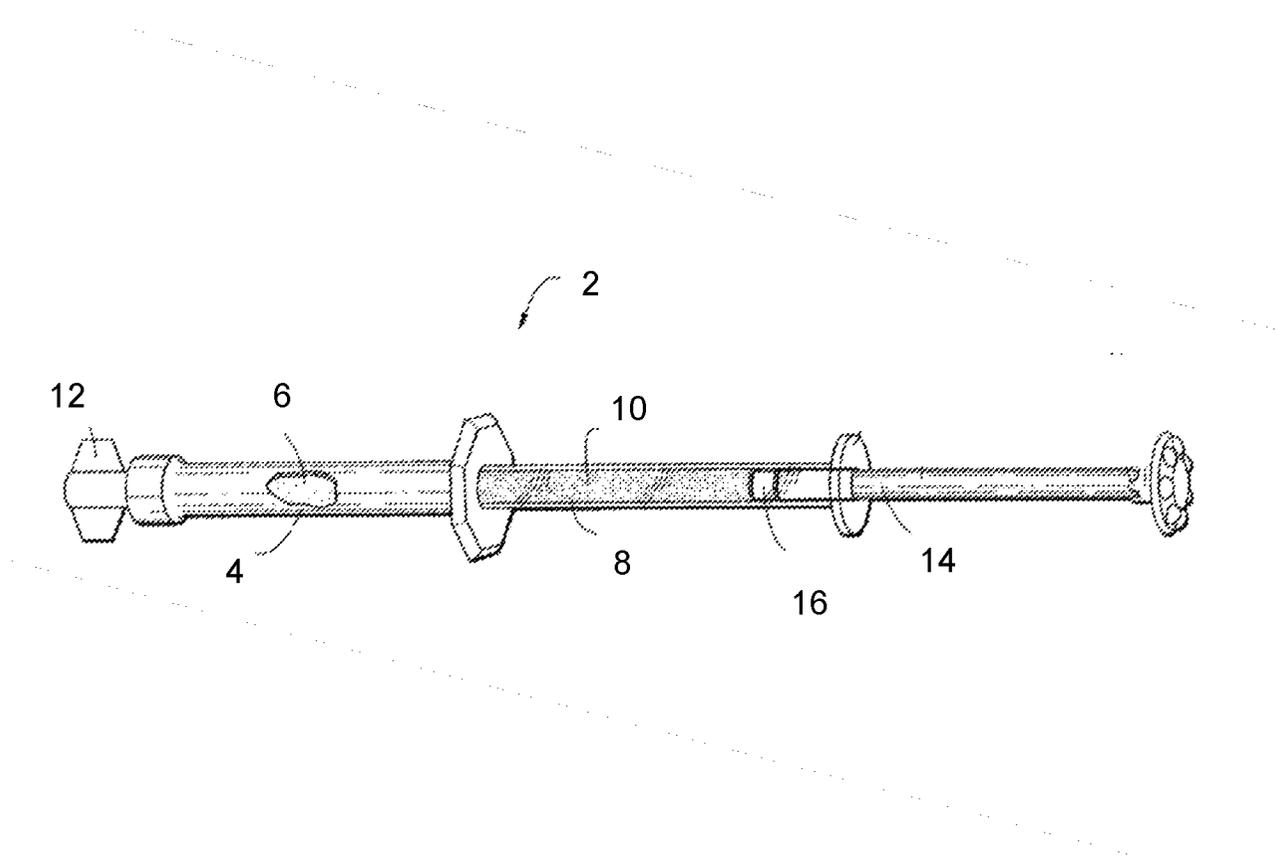
64. Способ по п.62, в котором введение восстановленной фармацевтической композиции приблизительно раз в три месяца снижает средний уровень лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке пациента.

65. Способ по п.62, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 75:25, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 17 кДа до приблизительно 21 кДа, и одну дистальную концевую группу с гидроксильным концом и другую дистальную концевую группу либо с гидроксильным концом, либо со сложноэфирным концом.

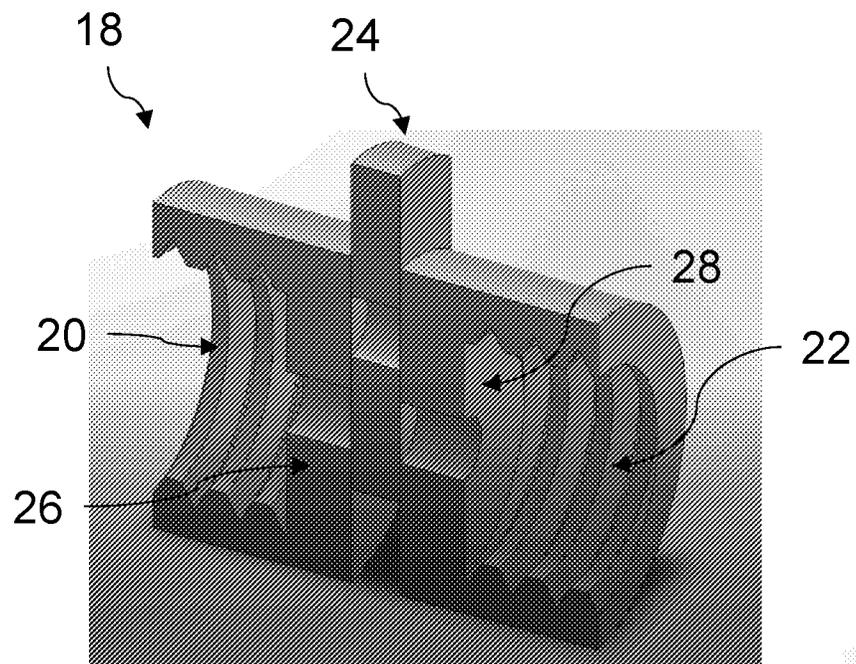
66. Способ по п.54, в котором пациентом является педиатрический пациент в возрасте 2 лет и старше с центральным преждевременным половым созреванием (СРР), и введение восстановленной фармацевтической композиции приблизительно один раз в шесть месяцев снижает пиковую стимулированную концентрацию ЛН в сыворотке крови у педиатрического пациента до препубертатной концентрации менее 4 МЕ/л.

67. Способ по п.66, в котором восстановленная фармацевтическая композиция содержит приблизительно 45 мг ацетата лейпролида, N-метил-2-пирролидона и сополимера поли(лактида и гликолида) (PLG) в соотношении 85:15, имеющего средневесовую молекулярную массу от приблизительно 20 кДа до приблизительно 26 кДа, и одну дистальную концевую группу с гидроксильным концом и другую дистальную концевую группу либо с гидроксильным концом, либо со сложноэфирным концом.

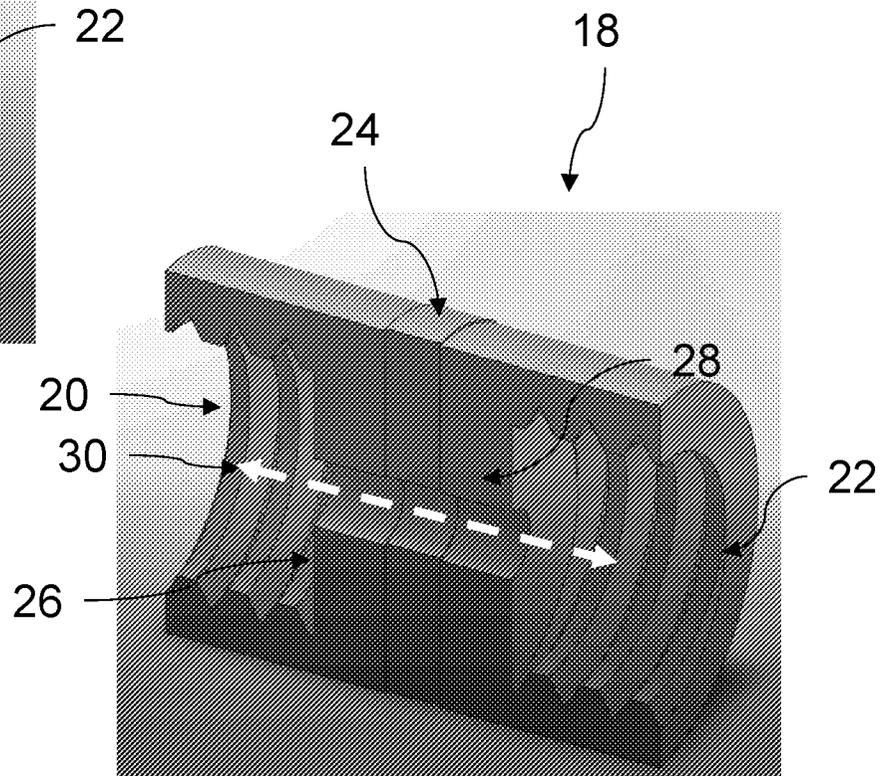
По доверенности



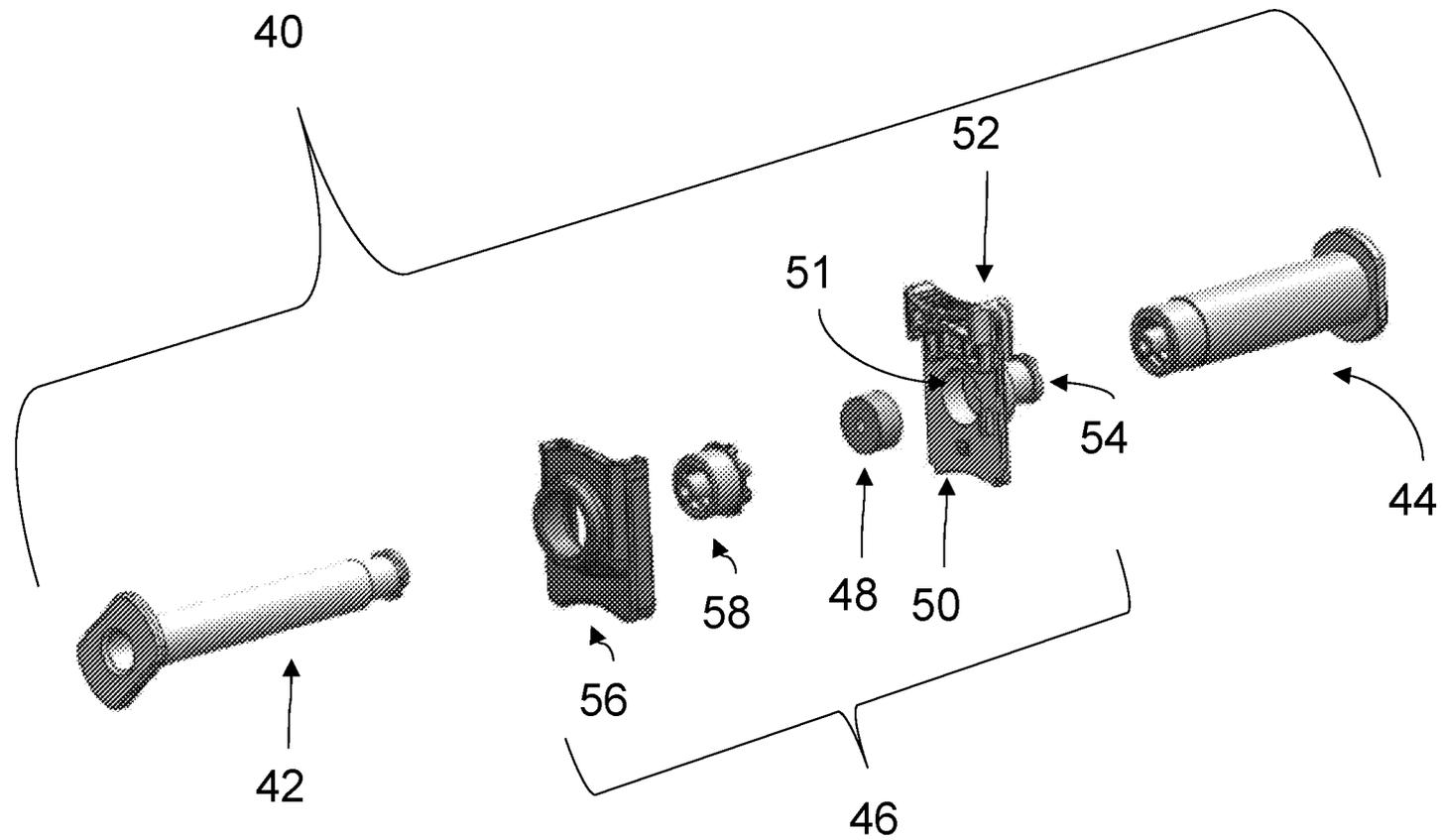
ФИГ. 1



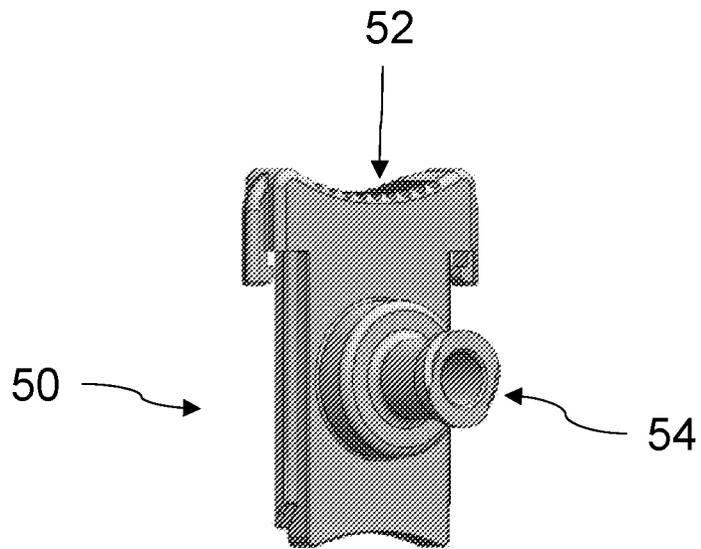
ФИГ. 2А



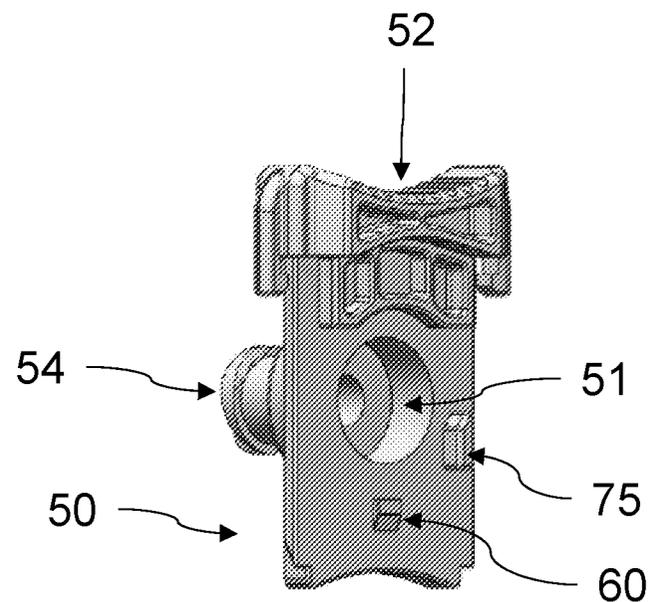
ФИГ. 2В



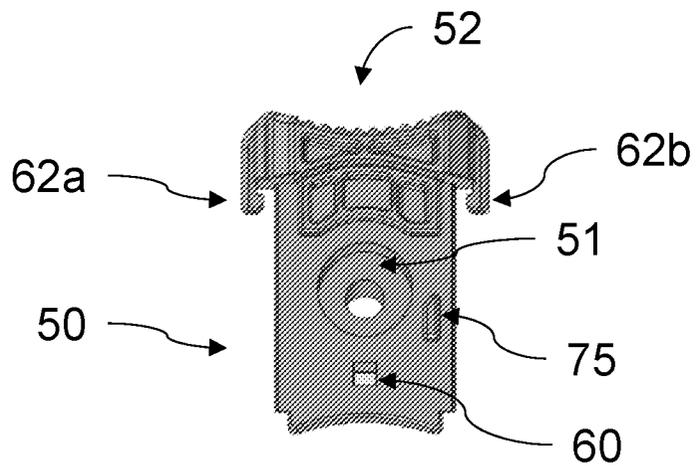
ФИГ. 3



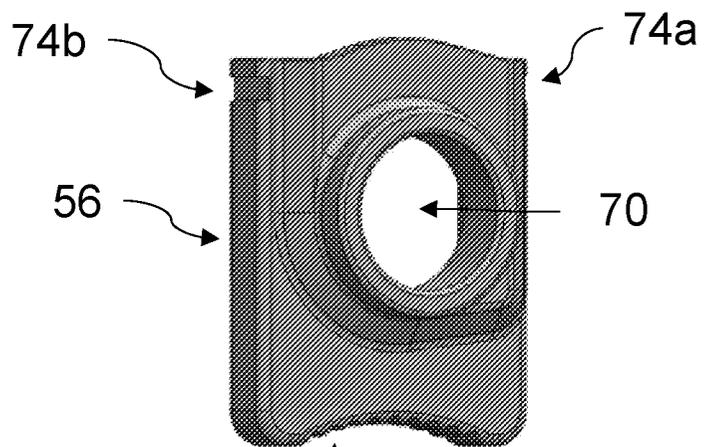
ФИГ. 4А



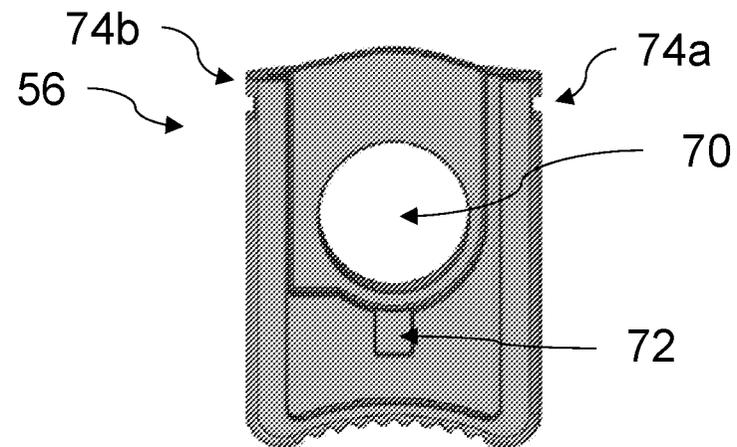
ФИГ. 4В



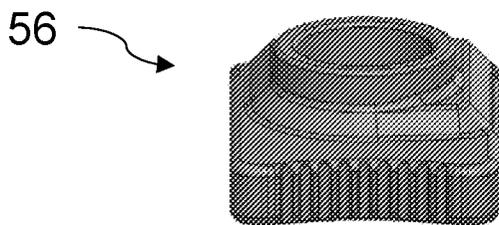
ФИГ. 4С



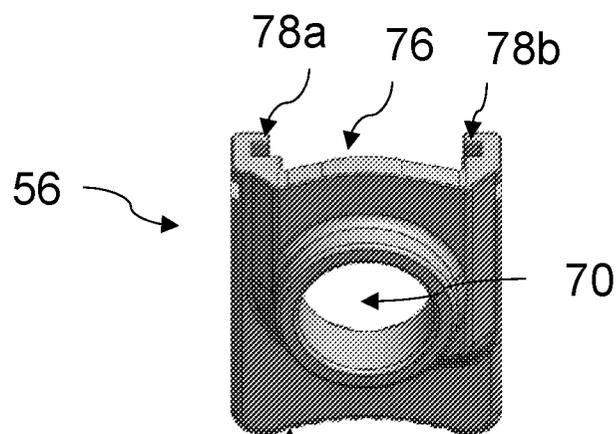
57 ФИГ. 5А



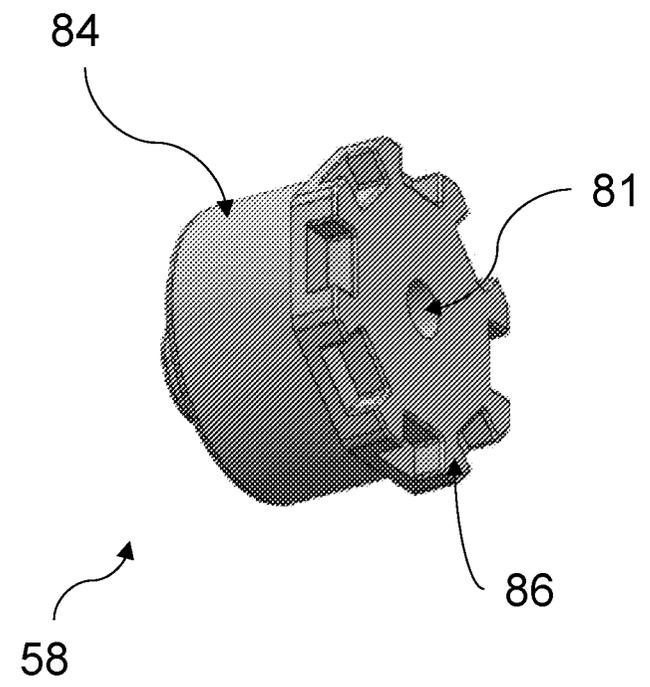
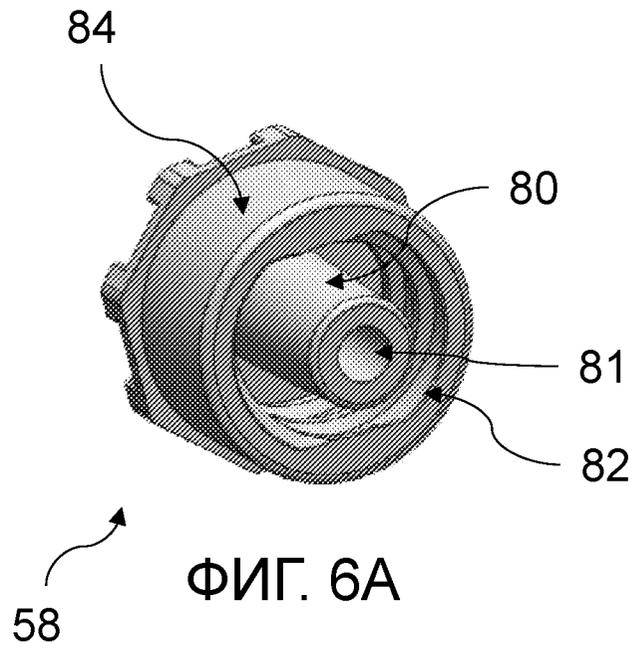
ФИГ. 5В

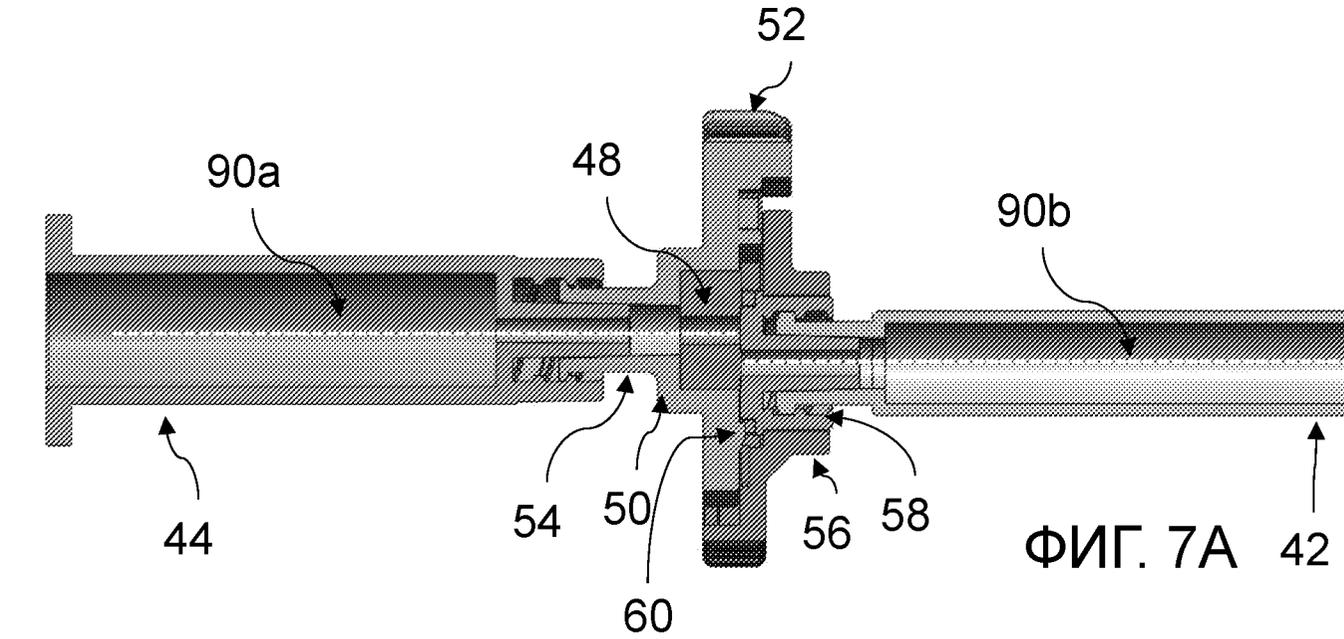


57 ФИГ. 5С

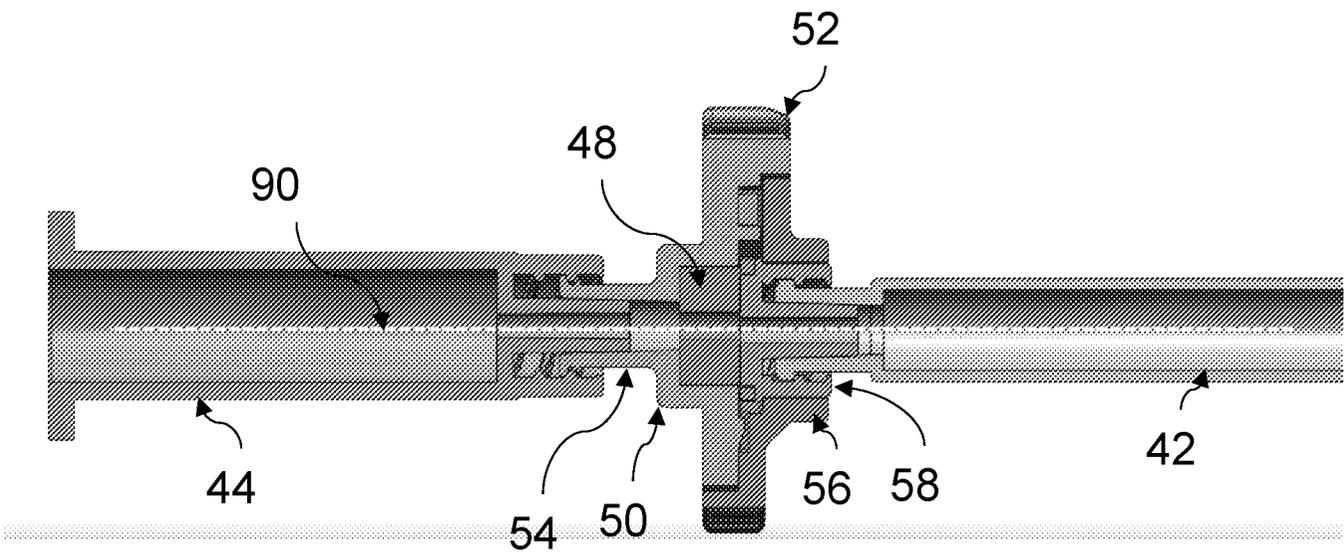


57 ФИГ. 5D

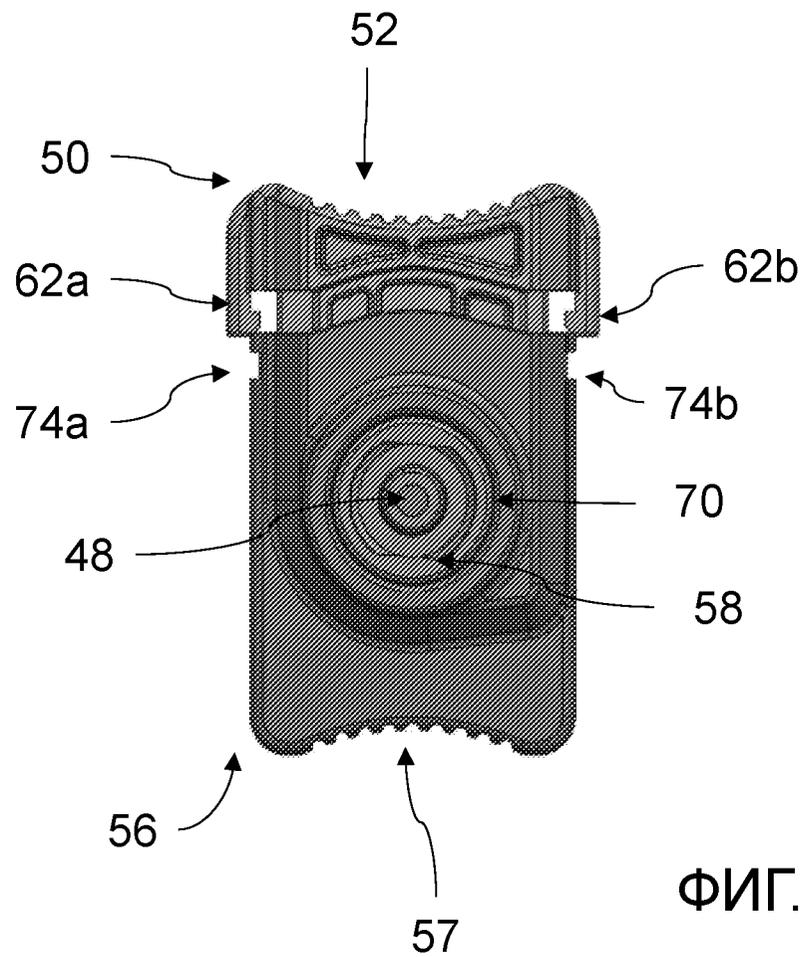




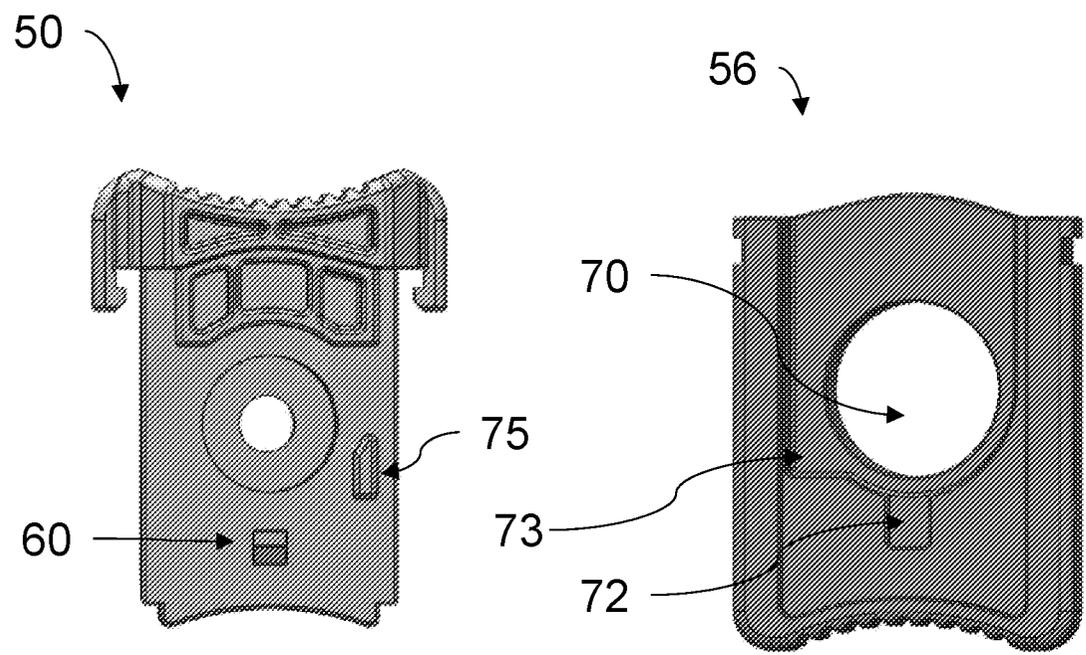
ФИГ. 7А



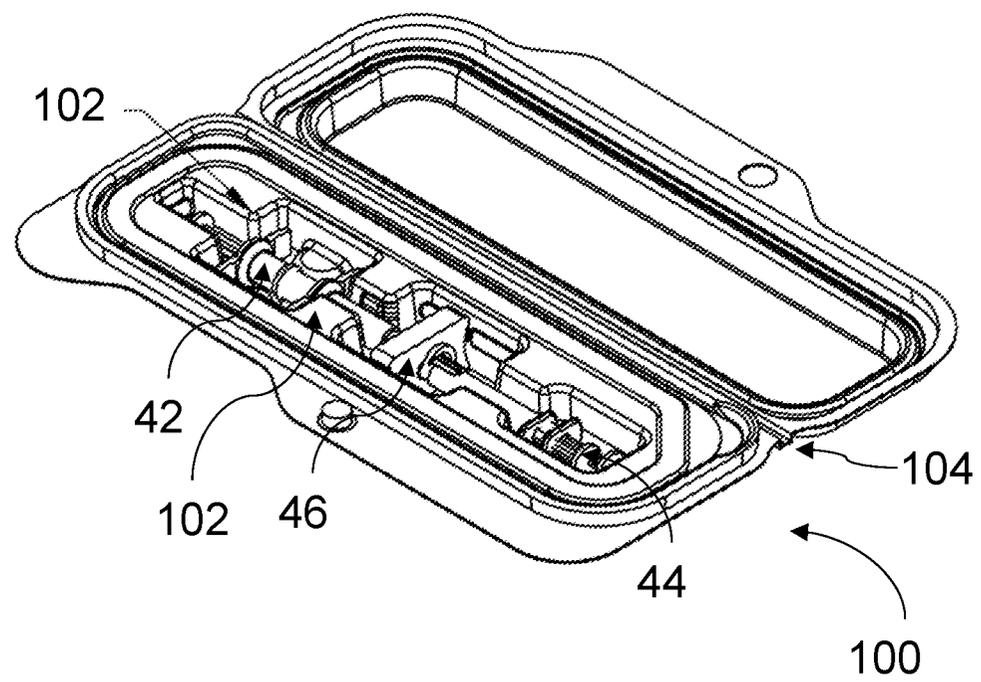
ФИГ. 7В



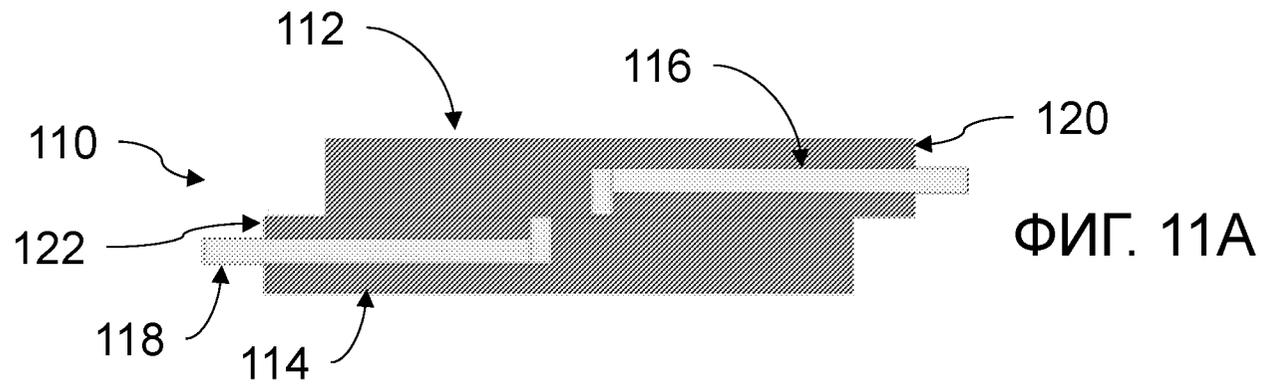
ФИГ. 8



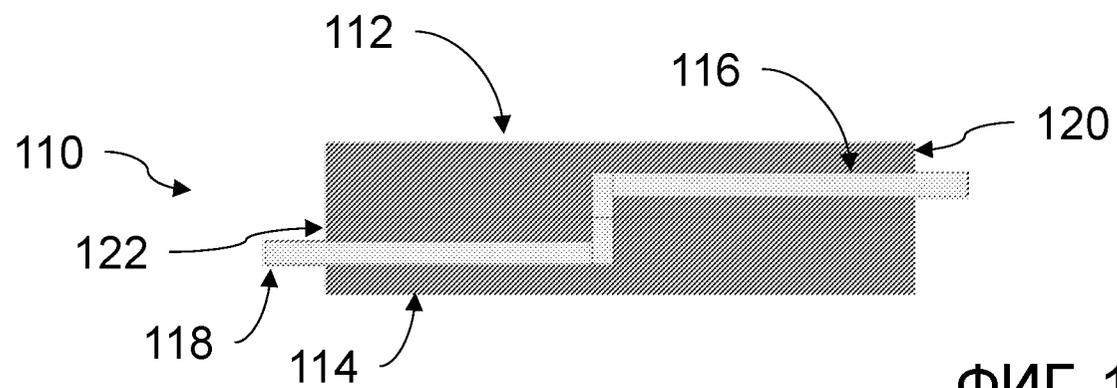
ФИГ. 9



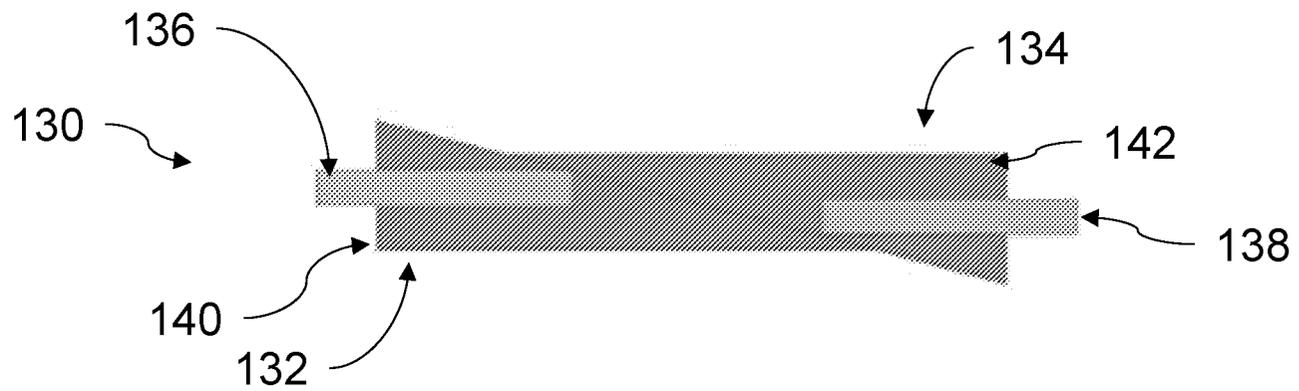
ФИГ. 10



ФИГ. 11А



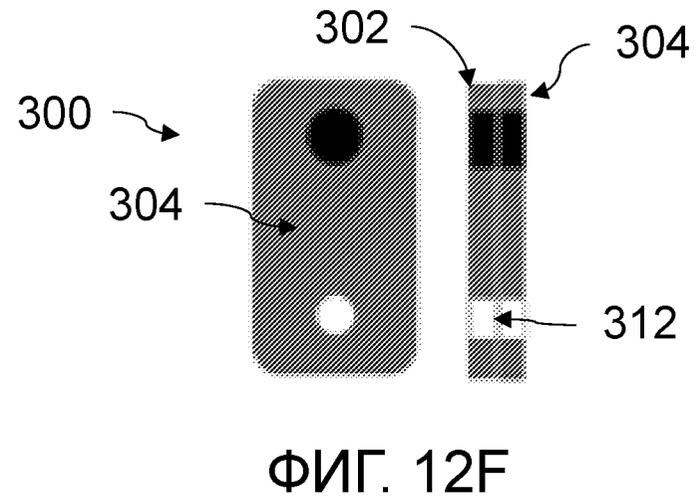
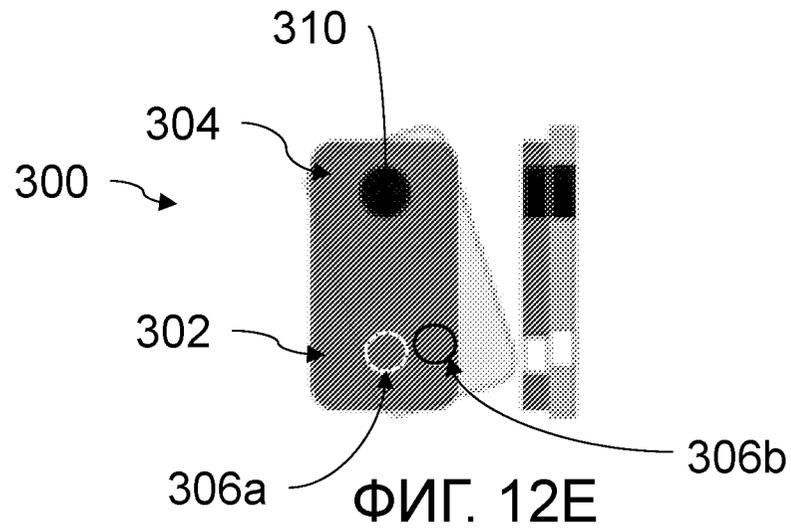
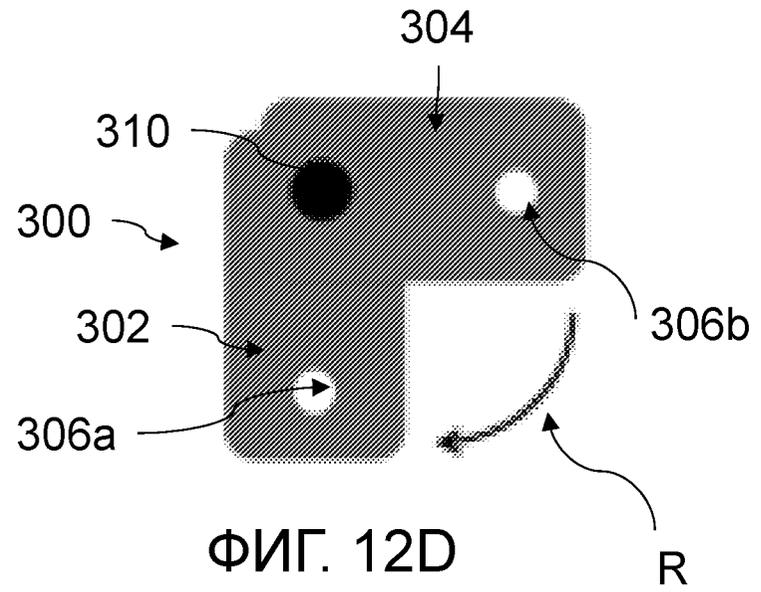
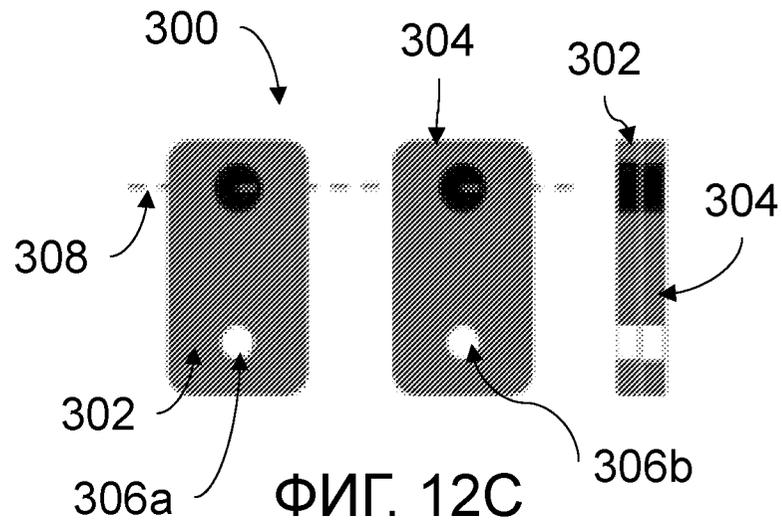
ФИГ. 11В

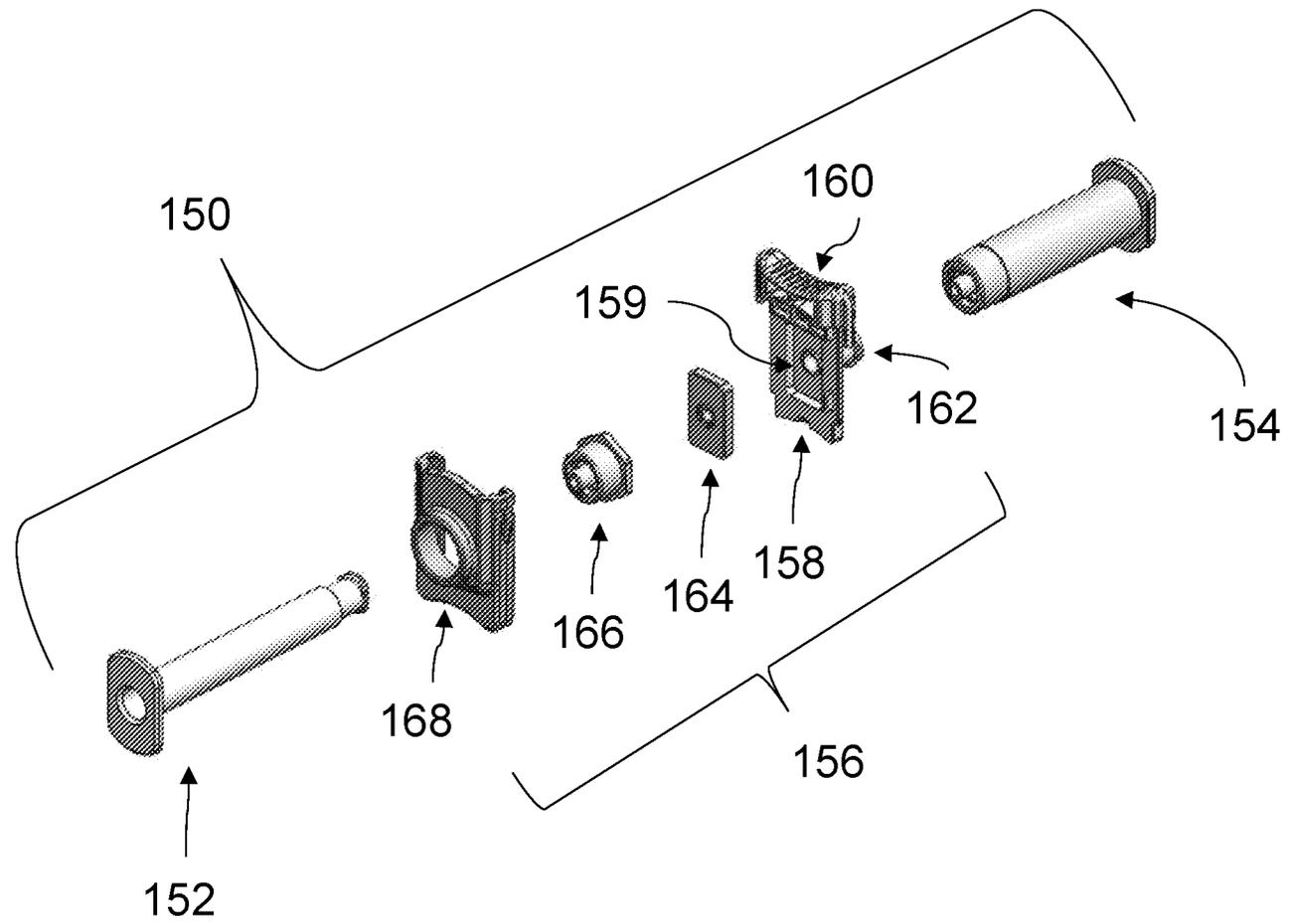


ФИГ. 12А

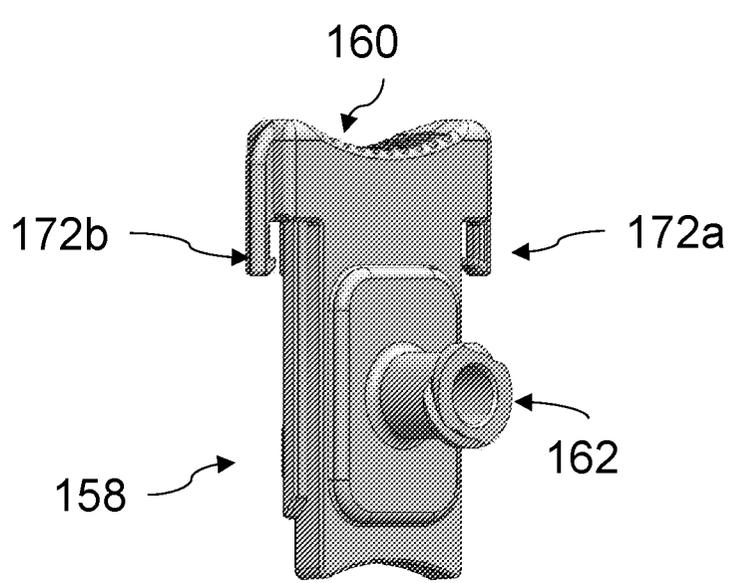


ФИГ. 12В

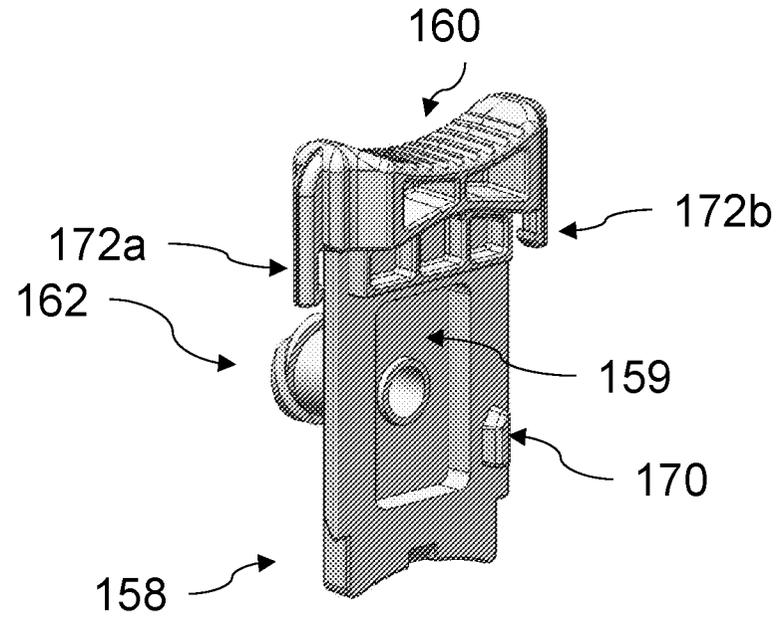




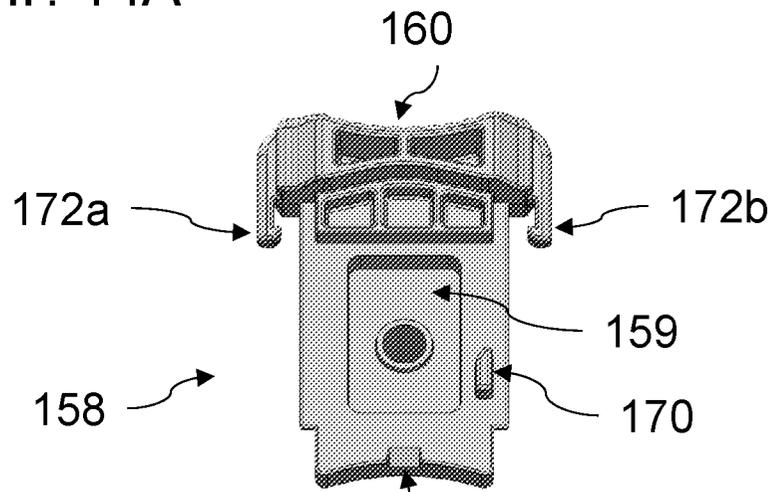
ФИГ. 13



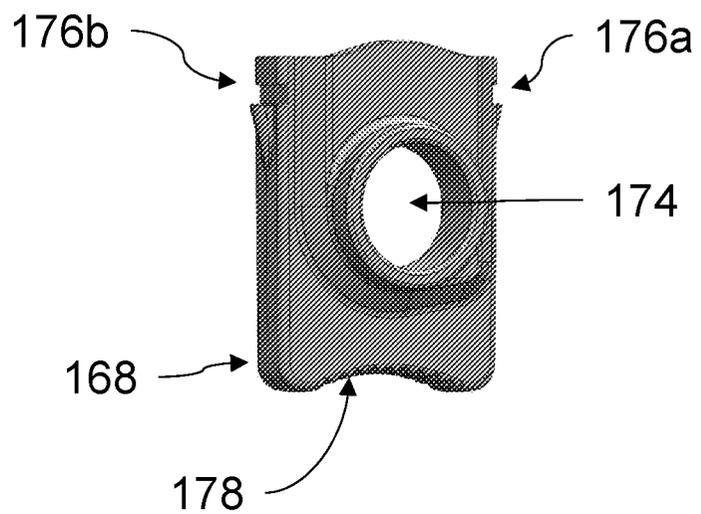
ФИГ. 14А



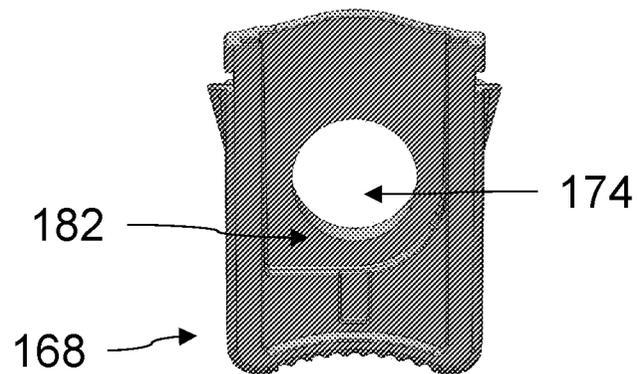
ФИГ. 14В



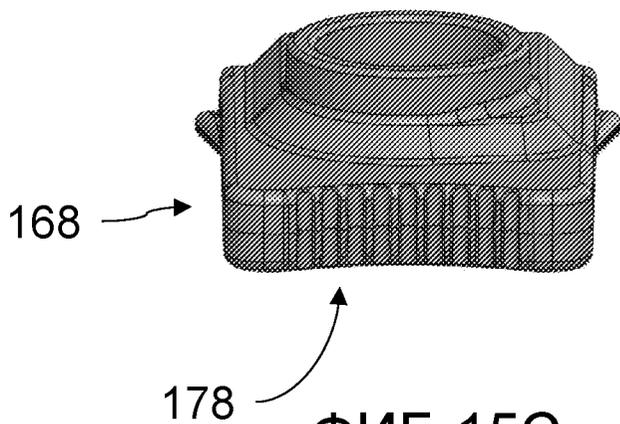
ФИГ. 14С



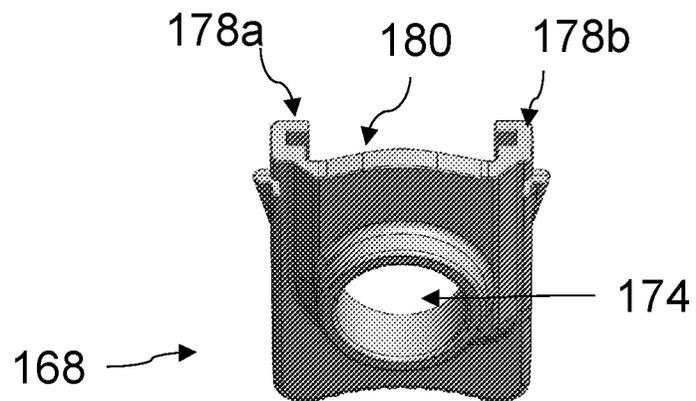
ФИГ. 15А



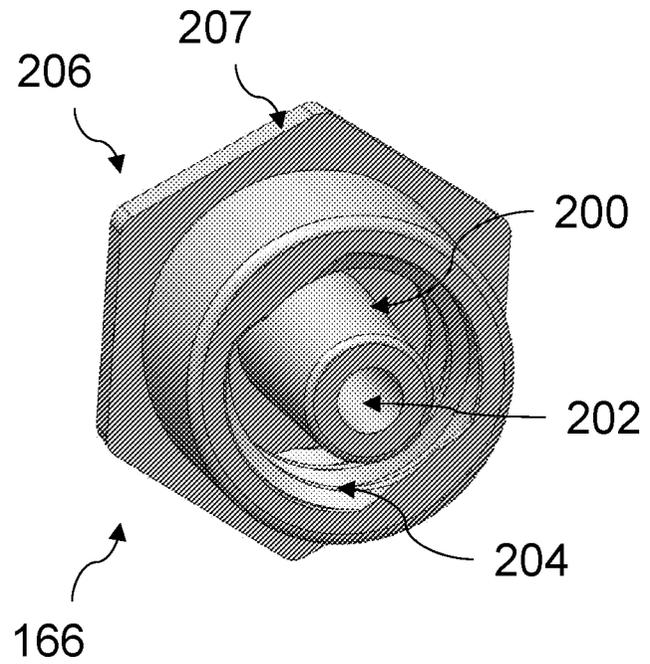
ФИГ. 15В



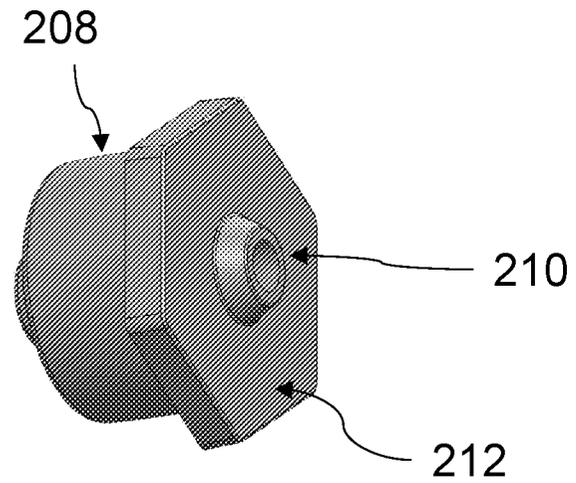
ФИГ. 15С



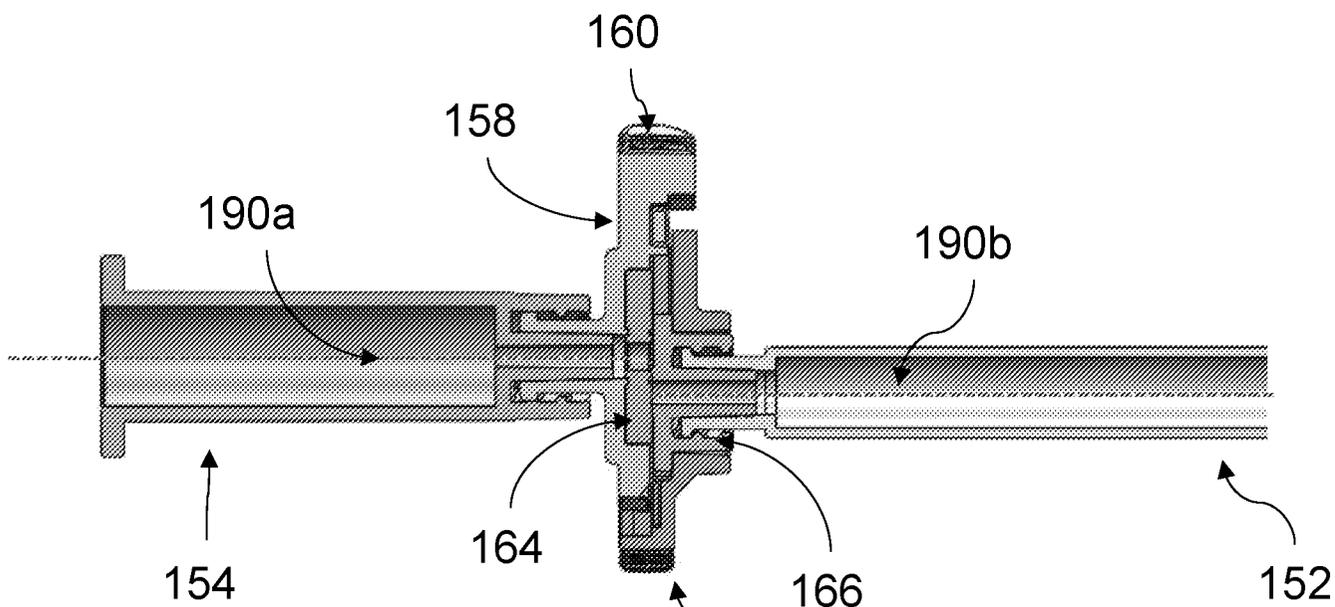
ФИГ. 15D



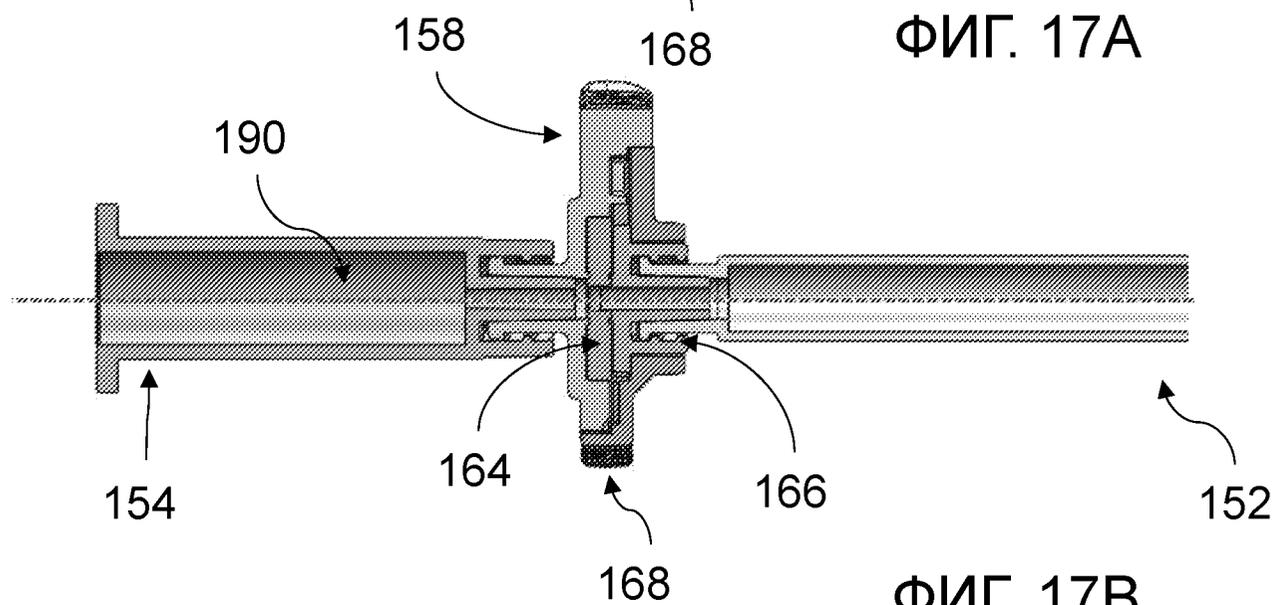
ФИГ. 16А



ФИГ. 16В



ФИГ. 17А



ФИГ. 17В