



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103648552 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 31

(21) 申请号 201280035164. 7

A61M 5/315(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 07. 12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

11174125. 2 2011. 07. 15 EP

61/570, 307 2011. 12. 14 US

US 2003/0040716 A1, 2003. 02. 27,

US 2003/0040716 A1, 2003. 02. 27,

CN 101198366 A, 2008. 06. 11,

EP 0293958 B1, 1991. 07. 31,

US 6482185 B1, 2002. 11. 19,

US 2008/0312604 A1, 2008. 12. 18,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/063633 2012. 07. 12

审查员 石艳丽

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/010893 EN 2013. 01. 24

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 A. J. 贝克 J. A. 霍尔特 T. L. 夏普

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

A61M 5/20(2006. 01)

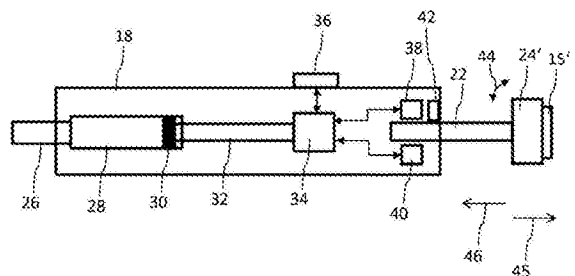
权利要求书2页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

带机电式驱动机构的药物递送装置

(57) 摘要

本发明涉及一种用于药剂的剂量的设定和配给的药物递送装置,其包括:-壳体(18),用以收容填充有所述药剂的药筒(28);-与所述药筒(28)可操作地接合的电操作的驱动机构(32, 34),用以从所述药筒(28)排出预定剂量的所述药剂;-相对于所述壳体(18)可位移地配设的至少一个剂量元件(15, 24),用以设定和/或配给所述剂量的药剂,其中,所述剂量元件(15, 24)和所述驱动机构(32, 34)彼此在机械上分离。



1. 一种用于药剂的剂量的设定和配给的药物递送装置,包括:
 - 壳体(18),配置成收容填充有所述药剂的药筒(28),
 - 与所述药筒(28)可操作地接合的电操作的驱动机构(32,34),配置成从所述药筒(28)排出预定剂量的所述药剂,
 - 相对于所述壳体(18)可位移地配设的至少一个剂量元件(15,24),配置成设定所述剂量的药剂,和
 - 位置传感器(38)和旋转传感器(38)中的至少一个,以检测所述剂量元件(15,24)相对于所述壳体(18)的位置和/或方位,
 - 其中,所述剂量元件(15,24)和所述驱动机构(32,34)彼此在机械上分离,并且从所述位置传感器(38)或旋转传感器(38)获取的电信号被提供到所述驱动机构(32,34),
 - 其中,所述剂量元件(15,24)相对于所述壳体(18)的位置和/或方位表明待由所述装置注射的剂量的大小。
2. 如权利要求1所述的药物递送装置,其中,所述至少一个剂量元件(15,24)配置成设定和配给所述剂量的药剂。
3. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(15,24)相对于所述壳体(18)平移地或可旋转地安装。
4. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(15,24)相对于所述壳体(18)平移地和可旋转地安装。
5. 如权利要求1所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(24)设置有刻度(23),其根据所述剂量元件(24)相对于壳体(18)的具体位置或方位,表明待由所述装置注射的药剂的单位数量。
6. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(15,24)是可操作的、以启动或控制所述驱动机构(32,34)的剂量配给操作。
7. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(15,24)是可操作的、以启动和控制所述驱动机构(32,34)的剂量配给操作。
8. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,位置传感器(38)和旋转传感器(38)中的至少一个以光学的、磁的和/或电的方式实施。
9. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,进一步包括至少一个力传感器(42),以确定在剂量注射过程中作用在所述剂量元件(15,24)上的力。
10. 如权利要求1或2的药物递送装置,进一步包括致动器(40),以在所述驱动机构(32,34)的电操作的剂量配给动作过程中将所述剂量元件(15,24)移位和/或旋转到初始位置或初始方位。
11. 如权利要求10所述的药物递送装置,其中,所述剂量元件(15,24)的位移和/或旋转直接对应于所述驱动机构(32,34)的配给动作。
12. 如权利要求10所述的药物递送装置,其中,所述致动器(40)由电实现的驱动机构(32,34)控制,使得所述剂量元件(15,24)的瞬时位置或运动反映所述驱动机构(32,34)所实施的实际的剂量配给程序。
13. 如权利要求9所述的药物递送装置,其中,所述驱动机构(32,34)的配给动作是由作用在所述剂量元件(15,24)上的力(46)的量值而可控制的。

14. 如权利要求13所述的药物递送装置,其中,在所述剂量元件(15,24)上施加的力的量值支配机电实现的剂量配给的速度。

15. 如权利要求9所述的药物递送装置,其中,高于预定水平的远侧方向的力是在剂量配给程序过程中需要的,一旦该力降至低于所述预定水平,则所述配给程序即被中断。

16. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中药筒(28)至少部分地填充有所述药剂且配设在所述壳体(18)中。

17. 如权利要求16所述的药物递送装置,其中所述驱动机构包括活塞杆(32),以将药筒(28)的活塞(30)沿远侧方向位移,从而从药筒(28)中配给药剂。

18. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中所述剂量元件包括剂量按钮(15),所述剂量按钮将沿远侧方向被按压以开始剂量配给程序。

19. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中所述剂量元件包括剂量拨选器(24),将整个剂量元件从初始构造转变为近端被拉出的构造。

20. 如权利要求1或2所述的药物递送装置,其中以如下步骤操作药物递送装置的驱动机构

- 检测剂量元件(15,24)相对于所述装置的壳体(18)的位置和/或方位,
- 在所述相对位置和/或方位的基础上确定待配给的剂量的大小,
- 控制电驱动的剂量配给程序,和
- 控制在所述剂量配给程序过程中在初始位置和/或方位中所述剂量元件(15,24)进行移位的位移。

带机电式驱动机构的药物递送装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有机电式驱动机构、以从药筒配给药剂的预定剂量的药物递送装置。该机电式药物递送装置特别适用于模仿或模拟全机械式的或手动操作的药物递送装置的机械特性。

背景技术

[0002] 使用者操作的药物递送装置在现有技术中是已知的。它们通常可应用于未经正规医疗训练的人员即患者需要施用精确的和预定剂量的医药制品例如肝磷脂或胰岛素的情况。特别地,这类装置在短期或长期、规律地或非规律地施用医药制品的情况下具有用途。

[0003] 为了适应这些要求,这类装置必须实现多种要求。首先,所述装置必须结构坚固,但在使用者操作和理解它的运作以及所要求的剂量或药物的递送方面易于使用。所述剂量设定必须容易且明确。在所述注射器是可丢弃型而非可再用型的情况下,所述装置应制造廉价且易于丢弃。

[0004] 除手动操作的或纯机械操作的药物递送装置外,也存在机电式药物递送装置,其中,剂量选择和适宜剂量的药剂的施用经由电子电路例如控制器、微处理器等而受控制。这类电子式或机电式装置提供高的定剂量(dosing)准确度、并且可支持由该装置配给的剂量的长期监测。由此,定剂量和配给方案可甚至存储在所述装置中,从而容许回忆(recall)剂量配给历史。

[0005] 然而,对于电子式或机电式装置,剂量的设定和配给相较于全机械实现的装置可能较不直观。特别地,对于机械实现的装置,使用者须施加一定的注射力,由此获得力反馈。通过引入机电式装置并且取代全机械式装置,患者或使用者可能面临不熟悉的或不方便的操作方案。由此,可能出现一定的误用危险和未达最优的医药治疗。此外,使用者对这类机电式装置的接受度可能较低。

发明内容

[0006] 因此,本发明的目的是提供使用者接受度较高的机电式药物递送装置,特别是那些习惯于机械实现的装置的使用者。由此,本发明旨在增强使用者对机电实现的装置的顺应性(compliance)。通过本发明,过去习惯于机械式药物递送装置的功能的使用者,将更容易地变得习惯于电驱动的装置。

[0007] 根据本发明的药物递送装置适用于且意图用于药剂的剂量的设定和配给。所述药物递送装置包括壳体,用以收容至少部分地填充有待配给的药剂的药筒。所述装置进一步包括电操作的驱动机构,以变成与所述药筒可操作地接合以从所述药筒排出预定剂量的药剂。优选地,所述药筒包括可滑动地设置在其中且用作所述药筒的本体的近侧密封的活塞。所述驱动机构,其通常包括活塞杆,于是适用于对所述活塞施加远侧方向的压力,以增大所述药筒内部的流体压力、和经由位于远侧的待由穿刺元件例如注射针等刺穿的隔膜而排出要求剂量的药剂。

[0008] 此外,所述药物递送装置还包括:相对于所述壳体可位移地配设的、用以设定和/或配给所述剂量的药剂的至少一个剂量元件。根据一个实施例,所述剂量元件相对于所述壳体的可动性可用以模拟和/或模仿全机械式药物递送装置的功能或可操作性。即使所述至少一个剂量元件可用作致动器,它实际上与所述电实现的驱动机构在机械上分离(decouple)。以此方式,电实现的或机电式药物递送可得以提供,其中,剂量元件相关于所述壳体可位移地、从而旋转地和/或平移地被支撑。

[0009] 所述剂量元件相对于所述壳体的旋转的和/或平移或纵向的位移,被实施用于模仿和/或模拟机械实现的或手动驱动的药物递送装置的可操作性。总的来说,所述剂量元件可用作用以增强患者和使用者顺应性的部件。

[0010] 剂量设定通过所述剂量元件的旋转的和/或平移或纵向的位移而实施。所述剂量元件与所述电实现的驱动机构在机械上分离。不存在配置成将所述剂量元件的位移传递到所述驱动机构的机械联接(coupling)或连结。

[0011] 剂量配给实际上完全通过所述驱动机构的机电式实现而得以实施。由此,所述剂量配给或药剂注射程序可仅由使用者触发。从所述药筒排出所述药剂的过程是机电式实现的、并且可遵循预定的计划表(schedule)。施加到例如药筒的相应的力,将由电驱动器提供。

[0012] 根据优选实施例,所述剂量元件相对于所述壳体平移地和/或可旋转地安装。在所述药物递送装置实施为长形几何形状的笔型注射器的情况下,所述剂量元件可位于所述装置的背离患者治疗区的近端附近。在剂量设定程序过程中,所述剂量元件可相对于所述壳体沿近侧方向平移地和/或可旋转地位移,由此从所述壳体的近端突出和分离。

[0013] 根据另外一个优选方面,所述剂量元件相对于所述壳体的位置和/或方位表明待由所述装置注射的剂量的大小。优选地,所述剂量元件设置有刻度,其根据所述剂量元件的具体位置或方位,表明在随后的配给或注射程序中将配给的药剂的单元的数量。

[0014] 在另外一个优选方面,所述剂量元件还可操作以启动和/或控制所述驱动机构的剂量配给操作。然而,因为所述驱动机构是电驱动的,所以所述剂量元件的致动借助于至少一个传感器元件而得以监测。从所述传感器可获取的电信号被提供到所述驱动机构,在该处该传感器信号可被适宜地处理以执行相应的配给程序。

[0015] 对应地,根据另外一个优选实施例,所述装置包括至少一个位置传感器和/或至少一个旋转传感器,以检测所述剂量元件相对于所述壳体的位置和/或方位。所述位置传感器和/或旋转传感器可进一步适用于监测和量化所述剂量元件的运动的速度(velocity)。通过确定或检测所述剂量元件的位置和/或方位,所述驱动机构可确定或计算在随后的剂量配给程序中待注射的剂量的大小。

[0016] 位置传感器和/或旋转传感器可以光学的、磁的和/或电的方式实施,使得所述位置或角度被相对地例如相对于先前的位置、或绝对地例如相关于所述壳体而进行编码。所述传感器元件可包括霍尔元件或可相比的磁致电阻部件,而所述剂量元件是根据它的自由度而进行磁编码的。

[0017] 在另外一个优选实施例中,所述药物递送装置进一步包括至少一个力传感器或压力传感器,以确定在剂量注射过程中作用在所述剂量元件上的力。以此方式,使用者所提供和供给的远侧方向的力可被检测到并且可选地被记录,并且所述剂量配给程序可相应地得

以实施。由此,所施加的力或压力的量值可支配所述机电实现的剂量配给的速度。例如,如果所施加的力高于阈值,则所述药剂以预定速率(rate)递送,例如8单元/每秒。

[0018] 根据进一步优选实施例,所述药物递送装置还包括至少一个致动器,以在所述驱动机构的电操作的剂量配给动作过程中将所述剂量元件移位和/或旋转到初始位置或初始方位。由此,所述致动器可关于所述电实现的剂量配给动作给使用者提供机械反馈。所述致动器可进一步由所述电实现的驱动机构控制,使得所述剂量元件的瞬时(momentary)位置或运动反映所述驱动机构所实施的实际的剂量配给程序。

[0019] 所述致动器通常包括电驱动器,其产生和提供给使用者反作用力、以模拟或模仿全机械式实现的药物递送装置的可操作性的至少一个或多个方面。优选地,所述剂量元件向初始位置的位移和/或旋转或构造直接对应于所述驱动机构的实际配给动作。以此方式,使用者或患者接收关于电驱动的配给程序的进度的直接和直观的反馈。

[0020] 根据另外一个优选方面,所述驱动机构的电实现的配给动作,可进一步通过作用在所述剂量元件上的例如沿远侧方向的力的量值而可控制。由此,所述驱动机构可以一定方式实现,使得高于预定水平的远侧方向的力或压力须是在剂量配给程序过程中在所述剂量元件处持久存在的。一旦该力降至低于所述预定水平,则所述配给程序可被中断和停止。

[0021] 然而,通过机械分离所述剂量元件和所述驱动机构,所要求施加到剂量元件的配给力可得以有效地减小。因而,用于启动或实施剂量配给程序的远侧方向力的阈值,相比于手动式和全机械式操作的药物递送装置,可较低。位置传感器、旋转传感器和力传感器与所述电实现的驱动机构的互作用,可提供容许放大所述剂量元件处所存在的机械力的一类伺服机构。即使可能对于特定类型的药筒起初要求较大的配给力,但是对于本装置待由最终使用者所提供的致动力可能保持在较低的水平。

[0022] 根据进一步实施例,所述药物递送装置容易地配备有至少部分地填充有药剂的药筒。所述药筒优选配设在所述药物递送装置的壳体的远侧部中,其用作药筒保持器。所述药物递送装置可设计为可抛弃型或可再用型装置。当设计为可抛弃型装置时,所述全部药物递送装置将在所述药筒的内容物被用尽时丢弃。否则,当设计为可再用型装置时,空药筒可由填满的药筒取代。

[0023] 更进一步地,根据另外一个方面,本发明还涉及一种操作药物递送装置的驱动机构的方法。所述方法开始于相对于所述药物递送装置的壳体而定位于一具体构造中的剂量元件。即使所述剂量元件与所述驱动机构在机械上分离,它模拟和/或提供控制机构以设定和/或配给预定剂量的药剂。在第一步骤中,所述剂量元件相对于所述壳体的位置和/或方位被检测到,并且基于所述位置或方位,待配给的剂量的大小得以确定。

[0024] 依据所述剂量的所确定的或计算出的大小,电驱动的或自动化的剂量配给程序得以实施和/或受控制。所述配给可通过按压所述剂量元件而被触发。在剂量配给过程中,所述剂量元件向它的初始位置和/或向它的初始方位位移和/或旋转,并且在剂量配给动作的结束时达到所述初始位置和/或初始方位。所述剂量元件的运动和/或旋转通过所述药物递送装置的电实现的驱动器或控制机构而受控制。

[0025] 更进一步地,依据待模仿的机械装置的类型,在所述剂量配给动作结束后所述剂量元件的位置或方位也可能由初始位置或构造而改变,所述剂量元件包括优先于剂量设定动作。

[0026] 在此上下文中,需进一步注意的是,所述方法特别适用于所述药物递送装置的使用。由此,鉴于所述药物递送装置而声明的和描述的全部特征和实施例因此也参考所述方法。

[0027] 如这里所使用的,术语“药物”或“药剂”是指含有至少一种药学活性化合物的药物制剂。

[0028] 其中在一个实施方式中,药学活性化合物具有高至1500Da的分子量和/或是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或者寡核苷酸、或者是上述药学活性化合物的混合物。

[0029] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物可用于糖尿病或与糖尿病有关的并发症的治疗和/或预防,并发症比如糖尿病视网膜病变、血栓栓塞病症如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(ACS)、心绞痛(angina)、心肌梗死、癌症、黄斑变性、炎症、枯草热(hay fever)、动脉粥样硬化和/或类风湿性关节炎。

[0030] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物包括用于糖尿病或者与糖尿病相关的并发症比如糖尿病视网膜病变的治疗和/或预防的至少一种肽。

[0031] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或者人胰岛素类似物或者衍生物、胰高血糖素样肽(GLP-1)或者其类似物或衍生物、或者exendin-3或exendin-4或者是exendin-3或exendin-4的类似物或衍生物。

[0032] 胰岛素类似物例如是Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32)人胰岛素;Lys(B3)、Glu(B29)人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29)人胰岛素;Asp(B28)人胰岛素;人胰岛素,其中位置B28中的脯氨酸被Asp、Lys、Leu、Val或者Ala代替并且其中在位置B29中,Lys被Pro代替;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素和Des(B30)人胰岛素。

[0033] 胰岛素衍生物例如是B29-N-肉豆蔻酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-棕榈酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素;B29-N-棕榈酰人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰LysB28ProB29人胰岛素;B28-N-棕榈酰LysB28ProB29人胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰ThrB29LysB30人胰岛素;B30-N-棕榈酰ThrB29LysB30人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰-Y-谷氨酰)-Des(B30)人胰岛素;B29-N-(N-lithocholyl-Y-谷氨酰)-Des(B30)人胰岛素;B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)-Des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)人胰岛素。

[0034] Exendin-4例如是指Exendin-4(1-39),一种具有如下序列的肽:H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0035] Exendin-4衍生物例如选择自如下的化合物列表:

[0036] H-(Lys)₄-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0037] H-(Lys)₅-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0038] des Pro₃₆Exendin-4(1-39),

[0039] des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0040] des Pro₃₆[IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0041] des Pro₃₆[Met(0)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0042] des Pro₃₆[Met(0)₁₄,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

- [0043] des Pro36[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0044] des Pro36[Trp(0)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0045] des Pro36[Met(0)14Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0046] des Pro36[Met(0)14Trp(0)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39);or
- [0047] des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0048] des Pro36[IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0049] des Pro36[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0050] des Pro36[Met(0)14,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0051] des Pro36[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0052] des Pro36[Trp(0)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0053] des Pro36[Met(0)14Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0054] des Pro36[Met(0)14Trp(0)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0055] 其中基团-Lys6-NH₂可以结合到Exendin-4衍生物的C-端;
- [0056] 或者具有如下序列的Exendin-4衍生物:
- [0057] des Pro36Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂(AVE0010),
- [0058] H-(Lys)6-des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0059] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0060] H-(Lys)6-des Pro36,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0061] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0062] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0063] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0064] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0065] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0066] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0067] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0068] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0069] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0070] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0071] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(0)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0072] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0073] des Met(0)14Asp28Pro36,Pro37,Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0074] H-(Lys)6-desPro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0075] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0076] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0077] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-

NH₂,

[0078] H-Asn-(Glu)₅des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0079] H-Lys₆-des Pro₃₆[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

[0080] H-des Asp₂₈Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0081] H-(Lys)₆-des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0082] H-Asn-(Glu)₅-des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0083] des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0084] H-(Lys)₆-des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(S1-39)-(Lys)₆-NH₂,

[0085] H-Asn-(Glu)₅-des Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈[Met(0)₁₄,Trp(0₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂;

[0086] 或者上述Exendin-4衍生物中任一种的药学可接受的盐或溶剂合物。

[0087] 激素例如是垂体激素或者丘脑激素或者调节活性肽和它们的拮抗剂,如2008版第50章Rote表中所列,比如是促性腺激素(Gonadotropine)(促卵泡激素(Follitropin)、促黄体素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、促配子成熟激素(Menotropin))、生长激素(somatropine)(促生长素(Somatropin))、去氨加压素(Desmopressin)、特利加压素(Terlipressin)、戈那瑞林(Gonadorelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、布舍瑞林(Buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、戈舍瑞林(Goserelin)。

[0088] 多糖例如是葡糖胺聚糖、透明质酸、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或它们的衍生物、或者是上述多糖的硫酸化形式,例如是多聚硫酸化形式、和/或其药学上可接受的盐。多聚硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的实例是依诺肝素钠。

[0089] 抗体是球状血浆蛋白质(~150kDa),也称为免疫球蛋白,其共有一种基础结构。由于它们具有添加至氨基酸残基的糖链,它们是糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白(Ig)单体(仅含有一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元的二聚体如IgA、具有四个Ig单元的四聚体如硬骨鱼(teleost fish)的IgM、或具有五个Ig单元的五聚体如哺乳动物的IgM。

[0090] Ig单体是“Y”-状的分子,其由四个多肽链组成;两个相同的重链和两个相同的轻链,它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每个重链长约440个氨基酸;每个轻链长约220个氨基酸。每个重链和轻链都含有链内二硫键,链内二硫键稳定它们的折叠。每个链都由称为Ig域的结构域构成。这些域含有大约70-110个氨基酸,并根据它们的大小和功能分类被归入不同的类别(例如,可变或V、恒定或C)。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠,其中两个β折叠片形成一种“三明治”形状,该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0091] 哺乳动物Ig重链有五种,表示为α、δ、ε、γ、和μ。存在的重链的种类决定了抗体的同种型;这些链分别可以在IgA、IgD、IgE、IgG、和IgM抗体中找到。

[0092] 不同的重链的大小和组成是不同的： α 和 γ 含有大约450个氨基酸， δ 含有大约500个氨基酸，而 μ 和 ϵ 有大约550个氨基酸。每个重链具有两个区域，恒定区(CH)和可变区(VH)。在一个物种中，恒定区在同一同种型的所有抗体中是基本上相同的，但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链 γ ， α 和 δ 具有包含三个串联的Ig域恒定区，和用于增加柔性的绞链区；重链 μ 和 ϵ 具有包含四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞所产生的抗体中是不同的，但其对于由单个B细胞或单个B细胞克隆所产生的所有抗体而言是相同的。每个重链的可变区为大约110氨基酸长并包含单个Ig域。

[0093] 在哺乳动物中，有两种免疫球蛋白轻链，表示为 λ 和 κ 。轻链具有两个连续的域：一个恒定域(CL)和一个可变域(VL)。轻链长约211到217个氨基酸。每个抗体含有两个轻链，它们总是相同的；在哺乳动物中每个抗体仅存在一种轻链，或是 κ 或是 λ 。

[0094] 如上面所详述的，虽然所有抗体的大致结构非常相似，但是特定抗体的独特性质是由可变(V)区决定的。更具体地说，可变环—其在每个轻链(VL)上和每个重链(VH)上各有三个—负责结合抗原，即负责抗原特异性。这些环被称为互补决定区(Complementarity Determining Regions, CDRs)。因为来自VH域和VL域的CDR都对抗原结合位点有贡献，所以是重链和轻链的组合，而不是其中单独一个，决定了最终抗原特异性。

[0095] “抗体片段”含有如上所定义的至少一个抗原结合片段，并呈现与抗体片段所来源的完整抗体基本上相同的功能与特异性。以木瓜蛋白酶(papain)限制性的蛋白水解消化将Ig原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段(Fab)，每个片段含有一个完整L链和大约一半H链。第三个片段是可结晶片段(Fc)，其大小相似但包含的是两个重链的羧基末端的那一半，并具备链间二硫键。Fc含有糖、补体结合位点、以及FcR结合位点。限制性的胃蛋白酶(pepsin)消化产生含有两条Fab和绞链区的单一F(ab')₂片段，其包括H-H链间二硫键。F(ab')₂对于抗原结合而言是二价的。F(ab')₂的二硫键可以裂解以获得Fab'。此外，可将重链的可变区与轻链融合到一起以形成单链可变片段(scFv)。

[0096] 药学可接受盐例如是酸加成盐和碱式盐。酸加成盐例如是HCl或者HBr盐。碱式盐例如是具有从碱或碱性物质选择的阳离子的盐，例如Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺，或者是铵离子，例如N⁺(R1)(R2)(R3)(R4)，其中R1至R4相互独立地指：氢，可选地替代的C1-C6-烷基基团、可选地替代的C2-C6-烯基基团、可选地替代的C6-C10-芳基基团、或可选地替代的C6-C10-杂芳基基团。药学可接受盐的另外的示例在1985年由Easton, Pa., U.S.A的Mark Publishing Company出版的由Alfonso R. Gennaro主编的第17版《Remington's Pharmaceutical Sciences》及在《Encyclopedia of Pharmaceutical Technology(制药工艺学百科全书)》有说明。

[0097] 药学可接受的溶剂合物例如是水合物。

[0098] 对相关技术人员将进一步显然的是，在不背离本发明的精神和范围的情况下，可对本发明进行各种变型和变化。此外，应注意，随附权利要求中所使用的任何附图标记不应解释为限制本发明的范围。

附图说明

[0099] 在下文中，将参考附图描述本发明的优选实施例，在附图中：

[0100] 图1示出药物递送装置在初始构造中的透视图，

[0101] 图2示出根据图1的该装置,其中剂量元件处于被拉出的构造中,和

[0102] 图3示出所述药物递送装置的彼此互作用的部件的结构简图。

具体实施方式

[0103] 图1和图2示出设计为笔型注射器的药物递送装置10。较长形的且管状的壳体18包括两个壳体部件,即近侧本体12和位于远侧的药筒保持器14。本体12和药筒保持器14彼此互连。

[0104] 药筒保持器14包括视察窗口16,并且用于收容通常具有玻璃质(vitreous)体且填充有液体药剂的管状药筒28。如图3所示的药筒28,通常具有以可刺穿型隔膜密封的瓶颈式远侧部。药筒28的远侧出口通常定位在药筒保持器14的带螺纹的插座20的远端面附近。此插座20提供对于针毂26的安装部,所述针毂26具有注射针且适用于螺纹旋拧到所述插座20上。

[0105] 双头式(double-tipped)针组件26,例如图3所示,刺穿药筒28的远侧隔膜、并且容许将液体药剂配给和注射到生物组织中。

[0106] 近侧的壳体部件12适用于接收和收容驱动机构,其在图3中以相当简化的方式示出。驱动机构包括至少活塞杆32,以变成与药筒28的位于近侧的活塞30可操作地接合。将活塞30沿远侧方向位移,即位移到图3的左边,导致设置在药筒28中的药剂的配给。

[0107] 活塞30的这种远侧方向的运动由对应地可位移的活塞杆32引起,所述活塞杆32由机电式驱动器34驱动。本装置10包括机电式实施的驱动机构32,34,其中电力转换成活塞杆32的远侧方向的运动。驱动器34和/或这里未明确示出的相应控制元件,优选与显示元件36联接,所述显示元件36将配给相关信息提供给使用者或医务人员。

[0108] 药物递送装置10进一步包括剂量元件15,24,借由所述剂量元件15,24,待配给的剂量的大小可得以按需设定和/或修改。剂量元件15,24包括例如剂量按钮15,所述剂量按钮15将沿远侧方向46被按压以开始剂量配给程序。更进一步地,所述剂量元件包括剂量拨选器(dial)24,借由所述剂量拨选器24从而整个剂量元件15,24可从如图1所示的初始构造转变为如图2所示的被拉出的(pulled-out)构造15',24'。剂量元件15,24可借由沿近侧方向45的纵向方向滑动运动或借由旋拧(screw)运动44从而被拉出。

[0109] 在另外一个但未示出的实施例中,所述剂量元件被旋转式地支撑在壳体上。以此方式,所述剂量设定和/或剂量配给通过单独地将剂量拨选器相对于所述壳体旋转而得到控制。所述剂量元件不沿轴向方向运动、并且不发生旋拧运动。

[0110] 此外,在进一步且未示出的替代例中,所述剂量元件可仅包括可旋转的旋钮,相似于剂量元件24但在它的近侧自由端不包括剂量元件15。于是,所述剂量元件可为剂量设定的目的而被旋拧和/或从本体12被拉出。剂量配给动作可以不同方式被触发,例如通过按压从本体12径向向外延伸的而这里未进一步示出的另外一个按钮。

[0111] 所述剂量拨选器24和推按钮15被支撑于外周上具有刻度23特征的筒形杆22上。由此,通过拉出剂量元件15,24,设置在杆22上的刻度23变得可见并且可因此表明所设定剂量的大小。在本构造中,特别有益的是,剂量元件15,24相对于壳体18和/或相对于本体12的轴向或纵向位移直接表明剂量的大小。然而,刻度23可设置作为可选的特征。一般,关于如何视觉地示出所设定的剂量的大小,有多种不同的方式。壳体12可例如包括这里未明确示出

的、电子实现的显示元件。

[0112] 进一步如图3所示,剂量元件24,15与驱动器34以及与活塞杆32在机械上分离。杆22的纵向和近侧方向的拉出运动45被传感器元件38检测到并且被测量。依据测量到的杆22已沿远侧方向45被拉出的距离,待注射的剂量的大小得以设定。由此,该传感器所产生的信号由控制元件或由驱动器34进行处理,以确定剂量的大小。

[0113] 沿远侧方向按压剂量按钮15'和相应的远侧方向的力46施加在所述按钮15'上,将被力传感器42检测到。一旦高于预定阈的力被检测到,相应的剂量配给动作将被驱动器34触发。另外,在剂量配给程序过程中,与杆22机械接合的致动器元件40可使杆22和剂量元件15,24返回到它们的例如图1所示的初始位置中。所述致动器设计为独立的致动器,并且专门地适用于在电实现的剂量注射程序过程中使杆22沿远侧方向运动。

[0114] 以此方式,所述机电式实现的驱动机构32,34复制和模拟传统的手动操作式药物递送装置的整个运行方式。

[0115] 利用本装置10和它的功能性,习惯于手动式操作的药物递送装置的使用者可更容易地变得习惯于机电式操作的药物递送装置10。此外,待施加到剂量按钮15的力46,相比于传统的或手动式操作的装置,可保持在较低水平。大体上,相比于手动实现的药物递送装置,所述力水平可保持在较低水平。以此方式,机电式驱动机构32,34可模拟伺服驱动器。

[0116] 同样地,因为所述自动化的注射程序可由力传感器32控制,所以配给动作可甚至例如在配给动作过程中在施加到剂量按钮15的压力降至低于预定阈时被中断。

[0117] 附图标记列表

[0118] 10 药物递送装置

[0119] 12 本体

[0120] 14 药筒保持器

[0121] 15 剂量按钮

[0122] 16 视察窗口

[0123] 18 壳体

[0124] 20 插座

[0125] 22 杆

[0126] 23 刻度

[0127] 24 剂量拨选器

[0128] 26 针组件

[0129] 28 药筒

[0130] 30 活塞

[0131] 32 活塞杆

[0132] 34 驱动器

[0133] 36 显示器

[0134] 38 传感器

[0135] 40 致动器

[0136] 42 力传感器

[0137] 44 旋转

[0138] 45 远侧方向

[0139] 46 配给力

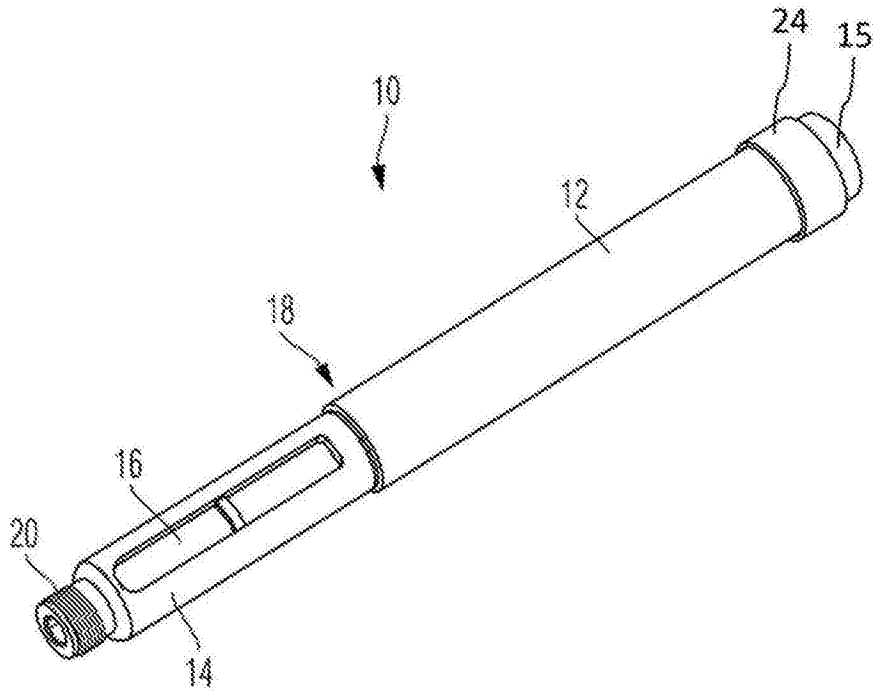


图1

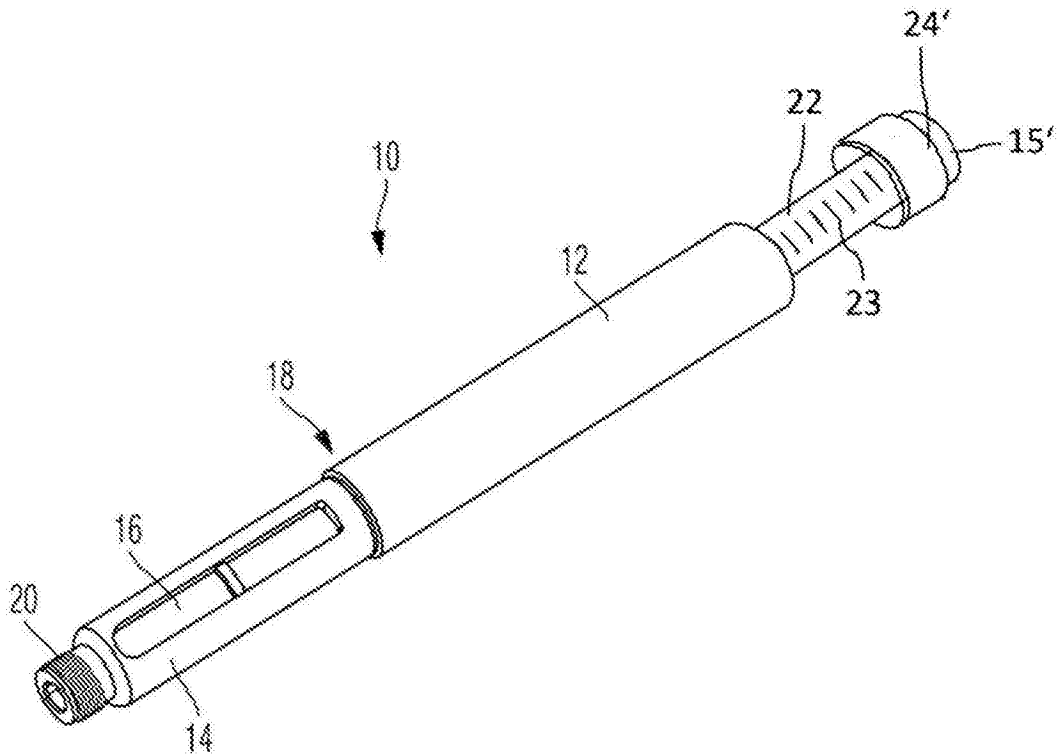


图2

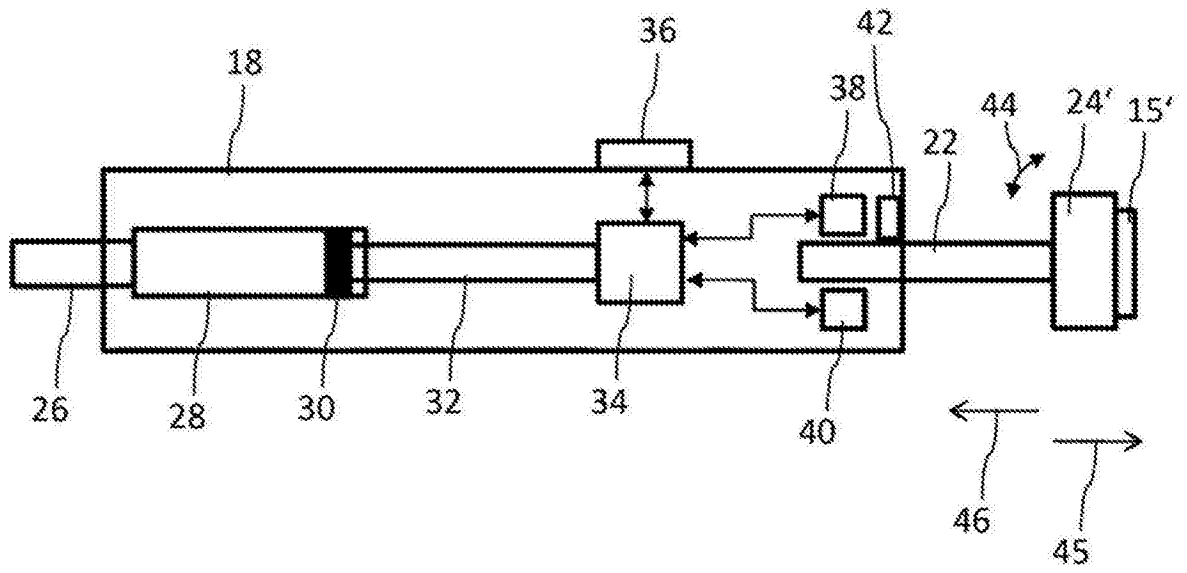


图3