



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103547302 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 14

(21) 申请号 201280024247. 6

(22) 申请日 2012. 03. 22

(30) 优先权数据

11159758. 9 2011. 03. 25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/055058 2012. 03. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/130705 EN 2012. 10. 04

(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 D. A. 普伦普特里

(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 5/24(2006. 01)

A61M 5/315(2006. 01)

审查员 宋敏敏

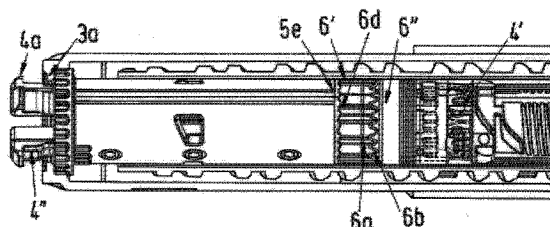
权利要求书2页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

剂量设定机构和注射装置

(57) 摘要

提供用于可复位给药装置的剂量设定机构(1),其包括剂量设定构件(3)和用于在剂量分配期间在远端方向上驱动活塞杆的驱动构件(4),其中驱动构件(4)包括近端驱动构件(4'')和远端驱动构件(4')。此外,提供第一离合器,用于使近端驱动构件(4'')和远端驱动构件(4')可释放地联接。弹簧装置(7)在剂量设定和剂量分配期间将近端驱动构件(4'')和远端驱动构件(4')偏压成联接状态。根据本发明的一个方面,提供与近端驱动构件(4'')和剂量设定构件(3)相关联的接合装置(3a, 4a),其中接合装置(3a, 4a)被设计并布置成使得近端驱动构件(4'')在剂量设定期间在远端方向上带着剂量设定构件(3),但允许近端驱动构件(4'')相对于剂量设定构件(3)在近端方向上的相对的轴向移动。此外,本发明涉及具有这种剂量设定机构的注射装置。



1. 用于给药装置的剂量设定机构, 该机构包括:
剂量设定构件 (3),
驱动构件 (4), 用于在剂量分配期间沿远端方向驱动活塞杆, 该驱动构件 (4) 包括近端驱动构件 (4'') 和远端驱动构件 (4'),
第一离合器, 用于使近端驱动构件 (4'') 和远端驱动构件 (4') 可释放地联接,
弹簧装置 (7), 用于在剂量设定和剂量分配期间将近端驱动构件 (4'') 和远端驱动构件 (4') 偏压成联接状态, 和
接合装置 (3a, 4a), 与近端驱动构件 (4'') 和剂量设定构件 (3) 相关联,
其特征在于, 接合装置 (3a, 4a) 包括设置在从近端驱动构件 (4'') 的近端突出的指状物上的钩 (4a) 和位于剂量设定构件 (3) 的近端的相应的向内突出的凸缘 (3a), 使得在剂量分配期间近端驱动构件 (4'') 在远端方向上带着剂量设定构件 (3), 但允许近端驱动构件 (4'') 相对于剂量设定构件 (3) 在近端方向上的相对的轴向移动。
2. 根据权利要求 1 的剂量设定机构, 其特征在于, 该机构是还包括剂量按钮的可复位的机构, 剂量按钮用于将使用者施加的分配力传送到所述机构, 其中, 接合装置 (3a, 4a) 仅当剂量按钮在剂量分配期间或剂量分配之后被按压时才允许近端驱动构件 (4'') 相对于剂量设定构件 (3) 在近端方向上的相对的轴向移动, 并在复位期间在剂量按钮未被压下时抵制相对的轴向移动。
3. 根据前述权利要求中任一项的剂量设定机构, 其特征在于, 第一离合器在剂量设定和剂量分配期间旋转地联接近端驱动构件 (4'') 和远端驱动构件 (4'), 并在机构复位期间旋转地分离近端驱动构件 (4'') 和远端驱动构件 (4')。
4. 根据权利要求 1 的剂量设定机构, 其特征在于, 当近端驱动构件 (4'') 不相对于剂量设定构件 (3) 在近端方向上移动时, 第一离合器将旋转地分离, 从而允许活塞杆的复位。
5. 根据权利要求 1 的剂量设定机构, 还包括用于可释放地联接近端驱动构件 (4'') 和剂量设定构件 (3) 的第二离合器 (5), 其特征在于, 第二离合器 (5) 包括管状元件, 该管状元件具有与设置在近端驱动构件 (4'') 上的花键 (4b) 接合的至少一个轴向凹槽 (5c)。
6. 根据权利要求 5 的剂量设定机构, 其特征在于, 所述至少一个轴向凹槽 (5c) 设置有台阶 (5d), 该台阶 (5d) 位于从轴向凹槽 (5c) 的具有更小宽度的第一部分到轴向凹槽的具有更大宽度的第二部分的过渡处, 其中, 花键 (4b) 的宽度选择成允许花键在轴向凹槽 (5c) 的两部分内滑动。
7. 根据权利要求 6 的剂量设定机构, 其特征在于, 轴向凹槽 (5c) 中的台阶 (5d) 防止复位期间近端驱动构件 (4'') 的近端移动。
8. 根据权利要求 5 或 6 的剂量设定机构, 还包括用于将花键 (4b) 相对于轴向凹槽 (5c) 偏压和 / 或保持在角位置的装置。
9. 根据权利要求 8 的剂量设定机构, 其特征在于, 用于偏压和 / 或保持花键 (4b) 的装置包括用于在机构复位期间可释放地联接第二离合器 (5) 和近端驱动构件 (4'') 的喀哒声发生器机构 (6)。
10. 根据权利要求 9 的剂量设定机构, 其特征在于, 喀哒声发生器机构 (6) 包括两个喀哒声发生器部件: 可释放地旋转联接到第二离合器 (5) 的第一喀哒声发生器部件 (6')、旋转地固定到近端驱动构件 (4'') 的第二喀哒声发生器部件 (6''), 并且, 这两个喀哒声发生器

部件 (6', 6'') 彼此可释放地旋转联接。

11. 根据权利要求 10 的剂量设定机构, 其特征在于, 第一喀哒声发生器部件 (6') 通过喀哒声发生器花键 (4c) 与相应的喀哒声发生器凹槽 (6c) 接合而旋转地固定到近端驱动构件 (4''), 其中, 喀哒声发生器花键 (4c) 和 / 或喀哒声发生器凹槽 (6c) 具有弄圆的轮廓。

12. 根据权利要求 5 的剂量设定机构, 其特征在于, 第二离合器 (5) 在剂量设定期间旋转地联接剂量设定构件 (3) 和驱动构件 (4), 并在剂量分配期间旋转地分离剂量设定构件 (3) 和驱动构件 (4)。

13. 注射装置, 包括根据前述权利要求中任一项的剂量设定机构和容纳在药筒中的药物。

剂量设定机构和注射装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于诸如笔型注射器的给药装置的剂量设定机构,该给药装置通过注射来自多剂量药筒的医疗产品来实现施予,并且其中,使用者可以由装置机构允许的给定剂量范围以增加的步骤或单位来选择药物的可变剂量。剂量设定机构包括剂量设定构件(例如,数字套筒)和驱动构件(例如,驱动套筒)。可以提供其它部件,例如壳体、离合器和喀哒声发生器(clicker)。此外,本发明涉及一种具有这种剂量设定机构的注射装置。

[0002] 更详细地,本发明涉及一种用于可复位的给药装置的剂量设定机构,其使用两部分的驱动套筒,该两部分的驱动套筒在调拨和分配期间应当保持联接,并仅在使用者按压活塞杆以使装置复位时分离。可复位的给药装置允许使用者更换或替换容纳药物的药筒,并使剂量设定机构复位至初始状态,从而允许使用新药筒进行剂量设定和剂量分配。

背景技术

[0003] 在具有两件式驱动套筒的可重复使用的笔中,驱动套筒的两个半部在调拨和分配期间联接,但在安装新药筒时分离以使活塞杆能够复位。这种设计的潜在故障模式是,如果所附接的针头堵塞,或者如果使用者忘记附接针头,并且使用者试图通过按压剂量按钮来分配剂量,则剂量按钮将开始前进,数字套筒将开始旋转(从“设定”剂量向下计数),并且活塞杆将开始沿远端(沿药筒方向)前进,从而使药筒的可变形元件、例如封闭药筒的针头端的橡胶塞子和/或橡胶隔膜、压缩或变形,直到药筒塞子对活塞杆的压力变得足以抵抗所施加的使用者的力,然后分配机构将卡住。这一般发生在活塞杆的几个mm的移动之内(即,数字套筒显示的几个“单位”之内)。移动剂量按钮的阻力增加和分配机构的卡住警告使用者:即使数字套筒现在显示比“设定”剂量小的数字(即,数字套筒似乎显示“部分分配”的剂量),该机构也没有正确工作(即,药物没有被分配)。如果使用者然后释放对剂量按钮的压力,则药筒的可变形元件将倾向于返回其原始状态,从而导致活塞杆上的压力,该压力将使活塞杆沿近端(沿剂量设定机构的方向)移动,这又导致装置进入复位模式,这将减轻系统中的压力,并使分配机构能够借助使剂量按钮再次开始移动所需的使用者的力而再次操作,从而返回正常操作值,即,在卡住发生之前的操作值。在复位期间,不受活塞杆复位影响的数字套筒将继续显示“部分分配”的剂量。如果针头仍堵塞,并且在试图完成该未递送的或者明显是部分递送的剂量时,使用者重复该按压和释放剂量按钮的循环,同时该装置重复地卡住并自我复位,数字套筒似乎显示该装置正在以若干单位为阶段地分配药物,数字套筒最终返回显示零单位,即,数字套筒似乎显示“完成剂量”,但此时事实上没有分配任何药物。

发明内容

[0004] 因此,本发明的目的是提供一种消除该潜在故障模式的用于可复位的笔装置的改进的且紧凑的剂量设定机构。

[0005] 这通过权利要求1限定的剂量设定机构实现。本发明的剂量设定机构可以用在

使用两部分的驱动套筒的装置中,这两部分的驱动套筒在剂量调拨和剂量分配期间保持联接,并仅当使用者按压活塞杆以使装置复位时,例如更换药筒时,分离。根据本发明的剂量设定机构包括:剂量设定构件,例如数字套筒;剂量按钮;驱动构件,例如驱动套筒,用于在剂量分配期间沿远端方向驱动活塞杆;第一离合器;和弹簧装置。

[0006] 一般地,驱动构件包括经由第一离合器可释放地联接的近端驱动构件和远端驱动构件。弹簧装置被设计成用于将近端驱动构件和远端驱动构件偏压成联接状态,使得在剂量设定和剂量分配期间不允许驱动构件的这两个部分的相对旋转。优选地,第一离合器在剂量设定和剂量分配期间旋转地联接近端驱动构件和远端驱动构件,并在机构复位期间旋转地分离近端驱动构件和远端驱动构件。使用者例如在分配期间对剂量按钮的操作使弹簧装置的压缩增加,因此防止离合器在力施加到活塞杆时的分配期间分离。

[0007] 此外,提供分别与近端驱动构件和剂量设定构件相关联的接合装置。所述接合装置被设计并布置成使得近端驱动构件在剂量分配期间在远端方向上带着(entrain)剂量设定构件,但在所有其它时间都允许近端驱动构件相对于剂量设定构件在近端方向上的相对的轴向移动。如果机构是可复位机构,则优选的是,接合装置(如果可与其它装置一起应用的话)仅当用于将使用者施加的分配力传送到机构的剂量按钮在剂量分配期间或剂量分配之后被按压时才允许近端驱动构件相对于剂量设定构件在近端方向上的相对的轴向移动,并在复位期间在剂量按钮未被压下时阻止相对的轴向移动。在正常的非分配的操作中,近端驱动构件和剂量设定构件将被弹簧装置施加的力偏压成在接合装置处接触。根据本发明的优选实施例,接合装置可包括设置在从近端驱动构件的近端突出的指状物上的钩和位于剂量设定构件的近端上的对应的向内突出的凸缘。

[0008] 剂量设定机构的上述设计允许驱动套筒的近端半部在剂量按钮因残余的塞子压缩而释放的情况下(例如,在使用者尝试用堵塞的针头分配药物的潜在故障模式期间)与驱动套筒的远端半部一起沿近端移动。如果两个半部一起轴向移动,则它们不分离,装置不会进入复位模式,从而消除了潜在故障模式。在该情况下,如果安装了新的未堵塞的针头,则弹簧装置(已经通过驱动构件的两个半部的近端移动而进一步压缩)将使整个驱动构件被再次沿远端驱动,从而从针头分配药物并减轻药筒中的压缩,并恢复数字套筒上的显示剂量与机构中设定剂量之间的相互关系。

[0009] 一般地,接合装置包括设置在近端驱动构件上的凸缘或突出部以及设置在剂量设定构件上的相应的凸缘或突出部。因此,接合装置分别一体地形成在近端驱动构件和剂量设定构件上。作为替代方案,接合装置可以包括附接到近端驱动构件和/或剂量设定构件的单独的部件。

[0010] 根据本发明的优选实施例,剂量设定机构还包括用于可释放地联接驱动构件、优选是近端驱动构件、以及剂量设定构件的第二离合器。所述第二离合器可包括管状元件,该管状元件具有与设置在近端驱动构件上的花键接合的至少一个轴向凹槽。因此,第二离合器旋转地固定到例如近端的驱动构件,使得如果第二离合器经由剂量设定构件旋转,则驱动构件在剂量设定期间旋转。驱动构件和离合器的键锁接合可以通过多于一对的相应的花键和凹槽来实现。

[0011] 通过允许近端驱动构件相对于剂量设定构件在近端方向上的相对轴向移动,防止了尝试用堵塞针头进行分配之后的装置复位。然而,如果驱动构件的近端和远端半部在复

位期间沿近端移动,则这也会阻止装置在安装新药筒时能够进入复位模式。这是因为,进入复位模式需要防止驱动套筒的近端半部在驱动套筒的远端通过被沿近端驱动而分离时进行近端轴向移动。因此,根据本发明的另一方面,提供了用于限制近端驱动构件相对于剂量设定构件在装置复位期间沿近端方向的相对轴向移动的装置。优选地,提供具有台阶的至少一个轴向凹槽,台阶位于从凹槽的具有更小宽度的第一部分到凹槽的具有更大宽度的第二部分的过渡处,其中,花键的宽度选择成允许花键在凹槽的两部分内滑动。驱动构件的近端半部和第二离合器被旋转地偏压,使得花键与包括台阶、即花键的凹槽的侧面接触,因此,驱动构件的近端半部在凹槽中被引导的同时在近端或远端方向上自由行进,但是当花键的端部与台阶接触时,阻止进一步的近端移动。因此,轴向凹槽中的台阶可以防止近端驱动构件在复位期间的近端移动。对驱动构件的近端半部的近端移动的阻力还通过驱动构件的近端半部与第二离合器之间的摩擦力来提供。在正常的复位力的作用下,对驱动构件的远端的近端移动的阻力仅需足够克服联接驱动构件的远端和近端半部的第一离合器中的摩擦。

[0012] 因此,该台阶的附加特征克服了装置的潜在缺点,这是因为,当第二离合器联接到剂量设定构件时,在正常的装置复位期间防止驱动构件的近端半部的轴向移动,然而,在尝试用堵塞针头进行分配之后,固定到剂量按钮的第二离合器在分配期间已经沿远端移动,而使其与剂量设定构件分离,所以花键的端部已经超过凹槽的台阶。在第二种情况下,驱动构件的近端半部与第二离合器之间的摩擦力将实际帮助、而不是抵制、驱动构件的近端半部的近端移动。此外,在该第二种情况下,驱动套筒的近端和远端半部之间的第一离合器中的摩擦将比正常复位情况下高许多倍(因为作用在活塞杆上的力,因此经由螺纹连接到驱动套筒远端,由第一离合器的特征阻止的尝试使驱动套筒远端旋转的力,在具有堵塞针头的药筒的情况下与正常的复位力相比高很多)。因此,第一离合器中的摩擦力足以确保驱动构件的近端半部在第一离合器没有变得分离的条件下进行近端移动。

[0013] 在正常操作中,当使用者按压剂量按钮时,第二离合器中的凹槽的台阶必须通过位于驱动套筒的近端的花键的端部。此时,驱动构件的近端半部与剂量设定构件之间的接合装置将防止驱动套筒的近端半部的远端移动。第二离合器凹槽中的台阶的阻力和第二离合器在驱动套筒的近端半部上的摩擦相对于剂量按钮上的可获得的使用者的力来讲是小的。随着台阶越过花键的端部,使用者可以感受到剂量按钮上的小的制动力(这可能也是有利的,因为它有助于提供剂量按钮的确实的可触知的反馈,因此帮助防止意外的分配)。

[0014] 第二离合器中的凹槽和近端驱动构件上的花键可以交换,以实现相同的功能。

[0015] 优选地,根据本发明的剂量设定机构还包括用于将驱动构件的花键相对于离合器的凹槽偏压和/或保持在限定的角位置的装置。这确保了离合器凹槽中的台阶与驱动套筒近端花键的端部接合,以防止驱动套筒在复位期间沿近端滑动。

[0016] 根据该构思的进一步发展,用于偏压和/或保持花键的装置包括喀哒声发生器(clicker)机构。优选地,喀哒声发生器机构包括两个喀哒声发生器部件,每个设置有位于这两个喀哒声发生器部件的相对的端面上的对应的齿环。其它的对应的齿环可以设置在其中一个喀哒声发生器部件的另一端面上和第二离合器的相对的面上,用于将第二离合器可释放地偏压至喀哒声发生器。根据一个实施例,第一喀哒声发生器部件具有位于其端面上的两个齿环,作为用于将第二离合器对准至第一喀哒声发生器部件的偏压特征和将第一喀

哒声发生器部件可释放地联接到第二喀哒声发生器部件的喀哒声发生器特征。第一喀哒声发生器部件借助第一喀哒声发生器上的外部轴向花键和壳体中的内部轴向凹槽旋转地联接到壳体部件。此外,第二喀哒声发生器部件具有与驱动套筒近端上的轴向花键接合的轴向凹槽,以使这两个部件旋转联接。

[0017] 在用堵塞针头分配之后释放剂量按钮时整个机构可以相对于剂量设定构件和壳体沿近端移动的上述设计的潜在缺点是,使用者随后不能上下调拨,即,不能修改设定剂量。这是因为,在该状态下,近端驱动构件相对于第二离合器沿近端移位,因此弹簧装置被压缩,所以第一喀哒声发生器部件和第二喀哒声发生器部件旋转锁定在一起(与分配状态时一样),这又将近端驱动构件旋转锁定到壳体。如果在该情况下,使用者向剂量设定构件施加过大的扭矩,则因为将其旋转联接到第一喀哒声发生器部件的近端驱动构件上的花键的小尺寸和它们之间的有限接合(该有限接合是因为有限的剂量按钮行程),这些花键可能因塑性变形而发生故障,从而导致随后的装置故障或剂量错误。

[0018] 解决该潜在缺点的方案是使当剂量按钮被按压时与近端驱动构件和第一喀哒声发生器部件接合的花键和凹槽形成成为弄圆的花键/凹槽。在该情况下,在用堵塞针头进行分配之后,如果使用者试图使剂量设定构件旋转,则弄圆的花键和凹槽将抵制旋转,从而调拨扭矩将显著大于克服喀哒声发生器齿所需的正常扭矩,并且这会向使用者提供清晰的“有什么地方不对、因而不要继续施加更大的调拨扭矩”的反馈。如果使用者仍继续尝试并调拨,施加甚至更大的扭矩,则代替塑性变形,弄圆的花键将冲撞于第一喀哒声发生器部件中的弄圆的凹槽下方,而不会导致装置的永久性损坏。

[0019] 在针头堵塞故障状况中,以及在使用者向卡住的机构施加过大的调拨扭矩使得弄圆的花键和凹槽如所述那样冲撞的情况下,第二离合器、因此是剂量按钮将与数字套筒接合,从而除了非常高的调拨扭矩以外,装置可以正常地进行上下调拨。

[0020] 如上所述,克服该故障模式(即,尝试用堵塞针头进行分配)的正确方式是用可使用的针头更换堵塞针头,从而允许药物通过针头溢出,并减轻内部机构上的压缩载荷。如果使用者然后通过按压剂量按钮来进行分配,则他们将接收所调拨的剂量。

[0021] 根据本发明的优选实施例,剂量设定构件包括能够相对于壳体旋转以设定剂量的剂量拨盘套筒(或数字套筒)。此外,驱动构件可包括驱动套筒,该驱动套筒在剂量设定期间能够相对于壳体构件在第一轴向方向上移动,并在剂量分配期间能够相对于壳体构件在第二轴向方向上移动,第二轴向方向与所述第一轴向方向相反。优选地,驱动套筒在剂量设定期间的移动包括平移分量和旋转分量,例如,沿着螺旋路径的运动。在剂量分配期间,优选的是,驱动套筒仅轴向移动,即,没有任何旋转运动分量。

[0022] 如果第二离合器在剂量设定期间旋转地联接剂量设定构件和驱动构件并在剂量分配期间旋转地分离剂量设定构件和驱动构件,则驱动构件在剂量设定期间跟随剂量设定构件沿着螺旋路径的运动,而在剂量分配期间允许剂量设定构件相对于驱动构件旋转。有利的是,剂量设定机构在剂量分配期间需要更小的力。

附图说明

[0023] 下面,将参照示意性附图作为示例来描述本发明,附图中:

[0024] 图1示出剂量设定机构的部分截面,其中剂量被调拨且剂量按钮被压入(即,处于

剂量分配模式中)，

[0025] 图 2 示出图 1 的剂量设定机构在针头堵塞的情况下在一尝试剂量之后释放剂量按钮后的部分截面（剂量仍被调拨），

[0026] 图 3 示出图 1 的剂量设定机构的放大细节（仍是剂量被调拨且剂量按钮被压入），

[0027] 图 4 示出图 1 的剂量设定机构的另一放大细节，其中剂量被调拨且剂量按钮被释放（即，处于剂量调拨模式中），

[0028] 图 5 示出图 4 的剂量设定机构的另一放大细节，

[0029] 图 6 示出图 1、2 或 3 的剂量设定机构的另一放大细节，

[0030] 图 7 示出图 1、2 或 3 的剂量设定机构的近端驱动构件的放大细节的截面图，

[0031] 图 8 示出图 1、2 或 3 的剂量设定机构的近端驱动构件的放大细节的透视图，

[0032] 图 9 示出图 1 的剂量设定机构的远端驱动构件的透视图，

[0033] 图 10 示出图 1 的剂量设定机构的联接器的透视图，

[0034] 图 11 示出图 1 的剂量设定机构的近端驱动构件的透视图，

[0035] 图 12 示出图 1 的剂量设定机构的第二喀哒声发生器部件的透视图，

[0036] 图 13 示出图 1 的剂量设定机构的第一喀哒声发生器部件的透视图，

[0037] 图 14 示出图 1 的剂量设定机构的第二离合器元件的透视图，

[0038] 图 15 示出注射装置的部件的分解图。

具体实施方式

[0039] 图 1 示出具有喀哒声发生器机构的典型的注射装置的剂量设定机构 1。该剂量设定机构包括（内部）壳体构件 2、包括剂量拨盘套筒或数字套筒的剂量设定构件 3、驱动套筒形式的驱动构件 4、管状的第二离合器元件 5 和喀哒声发生器 6。第二离合器元件 5 位于剂量设定构件 3 与驱动构件 4 之间，并借助至少一个凹槽和对应的花键旋转地联接到驱动构件 4。此外，第二离合器元件 5 能够相对于剂量设定构件 3 轴向移动，用于使剂量设定构件 3 和驱动构件 4 旋转地联接和分离。如图 1 和 14 所示，第二离合器元件 5 利用两组匹配的面齿 5a、5b，这两组匹配的面齿 5a、5b 设置在剂量设定构件 3 的内端面和管状的第二离合器元件 5 的相应端面上。

[0040] 在附图中，示出了剂量设定机构，其中，喀哒声发生器 6 被分成两个部分：第一喀哒声发生器部件 6' 和第二喀哒声发生器部件 6''，第一喀哒声发生器部件 6' 和第二喀哒声发生器部件 6'' 在图 12 和 13 中更详细地示出。第一喀哒声发生器部件 6' 花键联接到壳体构件 2，因此在调拨期间必定相对于驱动构件 4 和第二离合器元件 5 自由旋转。

[0041] 相对于第二离合器元件 5，以与上述类似的方式设置喀哒声发生器齿 6a、6b，然而，齿 6a、6b 与齿 5a、5b 相比具有浅得多的角度。这些喀哒声发生器齿连同螺旋弹簧 7 一起提供用于调拨剂量的制动和用于可触知且听得见的反馈的喀哒声。换言之，允许分别设置在第一和第二喀哒声发生器元件上的喀哒声发生器齿 6a、6b 在剂量设定期间一个压制在另一个上。第一喀哒声发生器部件 6' 在调拨期间仅轴向移动非常小的量（等于第一喀哒声发生器 6' 与第二离合器 5 之间的齿 6d 的高度），因此其可以在仅非常小的相对轴向移位之后旋转锁定到驱动构件 4，并且很好地处于离合器齿 5a、5b 的轴向接合内。

[0042] 第二喀哒声发生器部件 6'' 部件总是旋转联接到驱动构件 4 并轴向来回移动，从

而随着喀哒声发生器齿 6a、6b 在调拨期间彼此压制而交替地压缩和解压缩喀哒声发生器弹簧 7。

[0043] 弹簧 7 还用于提供必要的轴向力以使第二离合器元件 5(花键连接到驱动构件 4, 如下面所解释的)上的离合器齿 5a 与数字套筒 3 上的离合器齿 5b 在递送剂量结束时且在随后调拨下一剂量期间接合。以此方式, 该一个弹簧 7 起到两个功能。

[0044] 驱动构件包括两个组成部件:远端驱动构件 4' 和近端驱动构件 4'。如图 9 所示, 远端驱动构件 4' 可以设置有与带螺纹的活塞杆 8 接合的内螺纹。图 11 中所示的近端驱动构件 4' 是由第二离合器元件 5 和喀哒声发生器机构 6 围绕的管状元件(驱动套筒)。如图 10 所示的联接器 4'' 可以设置成附接到驱动构件的远端半部 4', 从而提供第一离合器, 以在调拨和剂量分配期间旋转地联接两个驱动套筒半部 4'、4'。联接器和远端半部 4', 仅出于制造原因而被提供为单独的部件, 并且一旦在装置组装期间固定在一起, 它们就用作一个单一部件。联接器 4'' 设置有齿, 这些齿在驱动构件 4 的联接状态下、即在剂量设定和剂量分配期间, 与驱动构件的近端半部 4' 上的对应的齿接合, 这限定出第一离合器。在调拨期间, 喀哒声发生器弹簧 7 将驱动构件的两个半部偏压至它们联接的状态。然而, 驱动构件 4 的这两个半部可以分离, 以使装置复位, 从而允许旋拧到活塞杆 8 的远端驱动构件 4' 在活塞杆的作用下沿近端移动, 而近端驱动构件 4' 经由其与喀哒声发生器机构和第二离合器的花键连接而保持固定在壳体 2 内。

[0045] 图 1 示出按钮 9 在剂量分配期间被压下的装置。这使第二离合器元件 5 与数字套筒 3 之间的离合器齿 5a、5b 分离, 并压缩喀哒声发生器弹簧 7。无论喀哒声发生器弹簧 7 是否被压缩到压并状态, 压缩该弹簧的载荷都足以防止喀哒声发生器面齿 6a、6b 在使用者在分配期间施加到按钮的任意分配载荷下脱离。因此, 这些喀哒声发生器面齿 6a、6b 使这两个喀哒声发生器元件 6'、6'' 旋转地锁定。由于分配力直接从弹簧 7 传递到远端驱动套筒 4', 而远端驱动套筒 4' 沿远端方向有效地拉拽远端驱动套筒 4'', 因此在分配期间第一离合器没有任何使远端和近端驱动套筒半部 4'、4'' 分离的倾向。此外, 由于第一喀哒声发生器 6' 花键联接到壳体构件 2, 第二喀哒声发生器 6'' 花键联接到远端驱动套筒 4', 因此这有效地将整个驱动套筒 4 旋转锁定到壳体构件 2。

[0046] 近端驱动构件 4' 在其近端具有凸缘 4a 或轴环, 该凸缘 4a 或轴环与数字套筒 3 的相应的凸缘或突出部 3a 接合, 从而在剂量分配期间在驱动构件 4' 的远端移动过程中带着它。如图 7 和 8 中更详细地示出的, 接合装置可包括设置在从近端驱动构件 4' 的近端突出的指状物上的钩 4a 和位于剂量设定构件 3 的近端的相应的向内突出的凸缘 3a。

[0047] 图 2 示出如果剂量按钮被释放、同时仍存在因药筒塞子的压缩(例如, 因试图用堵塞的针头进行分配)而作用于远端驱动构件上的近端轴向力, 此时会发生什么。与远端方向不同的是, 在近端驱动构件 4' 的凸缘 4a 带着数字套筒 3 的地方, 近端驱动构件 4' 相对于数字套筒 3 在近端方向上是自由移动的。换言之, 当剂量按钮在药筒中(例如药筒塞子和隔膜)存在残余压缩的条件下被释放时, 允许近端驱动构件 4' 与远端驱动构件 4' 一起沿近端移动。如果这两个半部一起轴向移动, 则它们不分离, 并且该装置不进入复位模式。在此情况下, 如果安装了新针头, 则弹簧 7 将沿远端方向驱动驱动套筒, 从而分配药物直到药筒中的压缩力完全松弛。

[0048] 优选的是提供在安装新药筒时允许装置 1 复位的附加特征, 即, 优选的是提供用

堵塞的针头分配时不防止近端驱动构件 4' 的轴向移动、但在正常的装置复位期间阻止或限制该轴向移动（并且在按压剂量按钮以启动正常分配期间还允许第二离合器 5 相对于远端驱动套筒 4' 的远端移动）的附加特征。在第一情况下，第二离合器 5 与数字套筒 3 分离，而在第二情况下，第二离合器 5 联接，从而导致第二离合器 5 相对于近端驱动构件 4' 的不同的相对轴向位置。因此，可以加入位于这两个部件之间的特征，以在第一情况下允许相对轴向移动，但在第二情况下阻止或限制该移动。

[0049] 图 3-5 中示出这种特征，其中第二离合器元件 5 借助形成在近端驱动构件 4' 上的纵向指向的花键 4b 与第二离合器 5 的相应凹槽 5c 接合而键锁到近端驱动构件 4'，以防止离合器构件 5 与驱动构件 4 之间的相对旋转，同时允许它们二者之间的相对的纵向移动。在凹槽 5c 中，设置台阶 5d，从而仅在正常复位期间防止近端驱动构件 4' 的近端移动。换言之，凹槽 5c 具有更大宽度的远端部分和更小宽度的近端部分，台阶 5d 位于这两个部分之间的过渡处。这样，取决于花键 4b 在凹槽 5c 内的轴向布置，花键 4b 的近端移动被台阶 5d 阻止或被允许以在凹槽 5c 的具有更小宽度的部分中引导花键 4b。作为替代方案，一个或多个花键 4b 可以设置在第二离合器的管状元件上，一个或多个凹槽 5c 可以设置在近端驱动构件上。

[0050] 为了确保第二离合器凹槽 5c 中的台阶 5d 与驱动套筒近端 4' 的花键 4b 接合以防止驱动套筒在复位期间沿近端滑动，驱动套筒上的花键 4b 必须被偏压到第二离合器中的台阶 5d 中。这通过第二喀哒声发生器 6' 与近端驱动构件 4' 的花键接合、第一和第二喀哒声发生器部件 6'、6' 的齿接合、以及第二离合器 5（齿 5e）与第一喀哒声发生器 6'（齿 6d）的齿接合的有角度的面来实现。换言之，第一喀哒声发生器 6' 之间的有角度的齿（5e, 6d）将倾向于在其它齿接合或花键接合的配合极限内引入第二离合器 5 与近端驱动构件 4' 之间的相对旋转，使得花键 4b 在装置复位期间或者每当使用者已释放剂量按钮时被朝着台阶 5d 偏压。

[0051] 为了增加喀哒声发生器机构抵抗使用者误用的坚固性，优选的是分别形成近端驱动构件 4' 的花键 4c 和 / 或第一喀哒声发生器部件 6' 的相应凹槽 6c，使得花键 4c 和凹槽 6c 中至少之一具有弄圆的形式或轮廓。因此，当在试图用堵塞的针头进行分配而释放剂量按钮之后这些部件处于图 2 所示的位置时，如果使用者试图旋转剂量设定构件 3，则调拨扭矩将显著地高于克服喀哒声发生器齿 6a、6b 所需的正常扭矩，因此使用者会明显感觉有什么地方不对，例如，针头堵塞和机构卡住。然而，如果使用者继续尝试并调拨，则允许弄圆的花键在第一喀哒声发生器部件中的凹槽的下面冲撞，而不发生塑性变形，因此不会导致装置的永久性损坏。

[0052] 如上所述，克服该“错用”故障模式的正确方式是更换堵塞的针头，通过使药物通过针头释放来减轻药筒压力。然后使用者可以启动装置并递送所需的剂量。

[0053] 总之，驱动套筒 4（包括近端部分 4'、可能的联接器、以及远端部分 4'）的近端移动是被设计成用于克服使用者在没有安装针头（或安装了堵塞针头）的情况下向装置施加分配力的故障模式的安全特征。这在装置中产生非常高的力（例如，如果使用者施加 80N，则机构的 2:1 传动比将向药筒的橡胶止动器传递大约 160N）。这些高的力足以导致药筒的橡胶部件（止动器和隔膜）弹性变形（如同巨大的弹簧）。该变形产生使心轴前进几个单位（约 5-10 个单位）的空间，这又会使数字套筒 3 旋回（使得数字套筒在没有分配任何胰

胰岛素的条件下现在显示比“设定”剂量少 5-10 个单位)。

[0054] 当使用者释放剂量拨柄(未示出)上的力时,药筒中的弹性力向后压靠支撑件,这可以使心轴复位。然而,数字套筒 3 保持在现在减少的数字(低于设定剂量约 5-10 个单位)。当心轴向后移动时,装置得以复位,药筒中的压力得以释放。因此,整个过程可以重复。借助每一次“投配剂量”,数字套筒 3 在剂量窗中显示的数字将减少 5-10 个单位。最终,数字套筒 3 将返回到 0,而没有分配任何胰岛素。

[0055] 解决该问题的方案是,当非常高的载荷施加到心轴时,允许整个驱动套筒 4 沿近端移动(即,朝着剂量拨柄移动)。然而,在正常的复位载荷下,这是不期望的,因为如果整个驱动套筒 4 一起沿近端移动,则远端和近端驱动套筒 4'、4'' 不具有相对的轴向移动,因此不会脱离以允许复位。在正常的复位载荷(一般 2-4N)下,必须防止近端驱动套筒部分 4' 沿近端移动。为了确保这样,与驱动套筒 4 的近端部分 4' 上的肋(花键 4b)接合的离合器 5 上的凹槽 5c 均具有小台阶 5d,以提供抵制近端驱动套筒 4' 的移动的反作用力。弹簧 7 的偏压力和第一喀哒声发生器部件 6' 的端部上的浅偏压齿确保近端驱动套筒 4' 的花键 4b 总是旋转(偏压)抵靠包括该台阶 5d 的离合器凹槽 5c 的侧面。

[0056] 在正常的复位载荷(2-4N)下,倾向于使近端驱动套筒 4' 沿近端方向移动的唯一力是远端驱动套筒 4' (或其连接器)与近端驱动套筒 4' 之间的摩擦。在该情况下,近端驱动套筒 4' 的近端移动也通过近端驱动套筒 4' 与离合器 5、第一和第二喀哒声发生器部件 6'、6''、以及剂量拨柄之间的摩擦而阻止。因此,小台阶 5d 是有利的。

[0057] 当使用者在没有安装针头的条件下试图分配剂量时,剂量拨柄已经被压入,因此离合器 5、因此离合器花键一侧的台阶 5d,已经相对于近端驱动套筒花键的端部沿远端移动。因此,当使用者释放剂量拨柄时,驱动套筒 4'、4'' 以及离合器 5 加上剂量拨柄可以全部一起沿近端移动,并且在塞子对活塞杆、因此是远端驱动套筒 4' 的压缩力下也是如此。因此,在该情况下,离合器中的台阶 5d 是不相关的,因为在近端驱动套筒与离合器之间不存在相对移动。

[0058] 剂量设定机构可以是注射装置的一部分,注射装置还包括容纳药物的药筒。药筒可以被保持在药筒保持器中,该药筒保持器可以永久性地或可释放地附接到剂量设定机构。

[0059] 术语“药物”,如这里使用的,是指包含至少一种药学活性化合物的药物配制剂,

[0060] 其中在一个实施例中,药学活性化合物具有高达 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、激素或寡核苷酸,或上述药学活性化合物的混合物,

[0061] 其中在另一实施例中,药学活性化合物用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病相关的并发症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、动脉粥样硬化和/或类风湿性关节炎,

[0062] 其中在另一实施例中,药学活性化合物包括至少一种用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病相关的并发症如糖尿病视网膜病变的肽,

[0063] 其中在另一实施例中,药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物,胰高血糖素样肽(GLP-1)或其类似物或衍生物,或 exendin-3 或 exendin-4,或

exendin-3 或 exendin-4 的类似物或衍生物。

[0064] 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 B28 位的脯氨酸由 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 替代,并且其中 B29 位的 Lys 可以由 Pro 替代 ;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。

[0065] 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-T- 谷氨酰)-des(B30) 人胰岛素 ;B29-N-(N- 石胆酰-γ- 谷氨酰)-des(B30) 人胰岛素 ;B29-N-(ω- 羧基十七烷酰)-des(B30) 人胰岛素和 B29-N-(ω- 羧基十七烷酰) 人胰岛素。

[0066] Exendin-4 例如是指 Exendin-4(1-39), 一种序列为 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-Ser-NH₂ 的肽。

[0067] Exendin-4 衍生物例如选自下列化合物 :

[0068] H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0069] H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0070] des Pro36Exendin-4(1-39),

[0071] des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39),

[0072] des Pro36[IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0073] des Pro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0074] des Pro36[Met(0)14, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0075] des Pro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0076] des Pro36[Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0077] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0078] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39) ;或

[0079] des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39),

[0080] des Pro36[IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0081] des Pro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0082] des Pro36[Met(0)14, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0083] des Pro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0084] des Pro36[Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0085] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0086] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0087] 其中所述基团-Lys6-NH₂ 可以结合至 Exendin-4 衍生物的 C- 端 ;

[0088] 或具有如下序列的 Exendin-4 衍生物

[0089] des Pro36Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂ (AVE0010),

[0090] H-(Lys)6-des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

- [0091] des Asp28Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0092] H-(Lys)6-des Pro36, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0093] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0094] des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0095] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0096] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0097] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0098] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0099] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0100] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0101] des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0102] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0103] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0104] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0105] des Met(0)14Asp28Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0106] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0107] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0108] des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0109] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0110] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0111] H-Lys6-des Pro36[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0112] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0113] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0114] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0115] des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0116] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0117] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂;
- [0118] 或前述 Exendin-4 衍生物中任一种的药学上可接受的盐或溶剂合物。
- [0119] 激素例如是垂体激素类或下丘脑激素类或调节性活性肽及它们的拮抗剂,

如 Rote Liste, 2008 版, 第 50 章中所列, 如促性腺激素 (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 (Somatotropine) (促生长素 (Somatotropin)), 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)。

[0120] 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, 或上述多糖的硫酸化形式, 例如, 多聚硫酸化形式, 和 / 或它们药学上可接受的盐。多聚硫酸化低分子量肝素的药学上可接受的盐的实例是依诺肝素钠 (enoxaparin sodium)。

[0121] 抗体是球状血浆蛋白质 ($\sim 150\text{kDa}$), 其亦称为享有基本结构的免疫球蛋白。由于它们具有添加至氨基酸残基的糖链, 因此它们是糖蛋白。每一个抗体的基本功能单元是免疫球蛋白 (Ig) 单体 (仅含有一个 Ig 单元); 分泌的抗体还可为具有两个 Ig 单元的二聚体如 IgA, 具有四个 Ig 单元的四聚体像硬骨鱼 (teleost fish) IgM, 或具有五个 Ig 单元的五聚体, 像哺乳动物 IgM。

[0122] Ig 单体是“Y”- 形状分子, 其由四个多肽链组成; 两个相同的重链和两个相同的轻链, 它们由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。重链和轻链各含有链内的二硫键, 其稳定它们的折叠。每个链都包含称为 Ig 域的结构域。这些域含有约 70-110 个氨基酸, 并可根据它们的大小和功能分类为不同的类别 (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 片层 (β sheet) 创建了“三明治”形状, 其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保持在一起。

[0123] 有五个种类的哺乳动物 Ig 重链, 表示为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。存在的重链的种类定义了抗体的同种型; 这些链分别见于 IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM 抗体。

[0124] 独特的重链在大小和组成上有所不同: α 和 γ 含有约 450 个氨基酸且 δ 含有约 500 个氨基酸, 而 μ 和 ϵ 具有约 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, 恒定区在同样同种型的所有抗体中是基本上相同的, 但是其在不同同种型的抗体中是不同的。重链 γ , α 和 δ 具有恒定区, 其包含或组成为三个串联的 Ig 域, 和用于添加柔性的绞链区; 重链 μ 和 ϵ 具有恒定区, 其包含或组成为四个免疫球蛋白域。重链的可变区在由不同 B 细胞产生的抗体中是不同的, 但其对于由单个 B 细胞或 B 细胞克隆所产生的所有抗体是同样的。每个重链的可变区长约 110 个氨基酸并包含或组成为单个 Ig 域。

[0125] 在哺乳动物中, 有两个种类的免疫球蛋白轻链, 表示为 λ 和 κ 。轻链具有两个相继的域: 一个恒定域 (CL) 和一个可变域 (VL)。轻链的大概长度为 211 到 217 个氨基酸。每个抗体含有两个轻链, 其总是相同的; 在哺乳动物中每个抗体仅存在一个种类的轻链, κ 或 λ 。

[0126] 虽然所有抗体的大体结构是非常相似的, 但给定的抗体的独特性质由可变 (V) 区确定, 如上面所详述。更具体地, 可变环, 其在每个轻链上 (VL) 和重链上 (VH) 各有三个, 负责对抗原的结合, 即负责抗原特异性。这些环称为互补决定区 (Complementarity

Determining Regions, CDRs)。因为来自 VH 和 VL 域的 CDRs 都对抗原结合位点有贡献,所以是重链和轻链的组合,而非任一者单独,确定了最终的抗原特异性。

[0127] “抗体片段”含有如上所定义的至少一个抗原结合片段,并基本上呈现与抗体片段所来源的完整抗体同样的功能与特异性。用木瓜蛋白酶的限制性蛋白水解消化将 Ig 原型切割为三个片段。两个相同的氨基末端片段,每个含有一个完整的 L 链和大约一半的 H 链,为抗原结合片段 (Fab)。第三个片段,其大小相似但含有具有链间二硫键的两个重链的羧基末端的那一半,为可结晶片段 (Fc)。Fc 含有碳水化合物、补体 - 结合、以及 FcR- 结合位点。限制性胃蛋白酶消化产生单一 F(ab')₂ 片段,其含有两个 Fab 片和铰链区,包括 H-H 链间二硫键。F(ab')₂ 对于抗原结合是二价的。可将 F(ab')₂ 的二硫键裂解以获得 Fab'。此外,可将重链的可变区和轻链融合至一起以形成单链可变片段 (scFv)。

[0128] 药学上可接受的盐例如是酸加成盐和碱式盐。酸加成盐是例如 HCl 或 HBr 的盐。碱式盐是例如具有选自碱或碱性物质 (alkali or alkaline) 的阳离子的盐,所述阳离子例如 Na⁺, 或 K⁺, 或 Ca²⁺, 或铵离子 N⁺(R1)(R2)(R3)(R4), 其中 R1 至 R4 彼此独立地是指:氢,任选地取代的 C1-C6-烷基,任选地取代的 C2-C6-烯基,任选地取代的 C6-C10-芳基,或任选地取代的 C6-C10-杂芳基。在 1985 年美国宾夕法尼亚州伊斯顿的 Mark Publishing Company 出版的由 Alfonso R. Gennaro 编辑的第 17 版《Remington's Pharmaceutical Sciences》和《制剂技术百科全书 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》中描述了药学上可接受的盐的其它实例。

[0129] 药学上可接受的溶剂合物是例如水合物。

[0130] 附图标记:

- [0131] 1 剂量设定机构
- [0132] 2 壳体构件
- [0133] 3 数字套筒 (剂量设定构件)
- [0134] 3a 突出部
- [0135] 4 驱动套筒 (驱动构件)
- [0136] 4' 远端驱动构件
- [0137] 4'' 近端驱动构件
- [0138] 4''' 联接器
- [0139] 4a 凸缘
- [0140] 4b 花键
- [0141] 4c 花键
- [0142] 5 (第二) 离合器构件
- [0143] 5a, 5b 离合器齿
- [0144] 5c 凹槽
- [0145] 5d 台阶
- [0146] 5e 有角度的齿
- [0147] 6 喀哒声发生器
- [0148] 6a, 6b 喀哒声发生器齿
- [0149] 6c 凹槽

[0150]	6d	有角度的齿
[0151]	6'	第一喀哒声发生器部件
[0152]	6''	第二喀哒声发生器部件
[0153]	7	喀哒声发生器弹簧
[0154]	8	活塞杆
[0155]	9	按钮

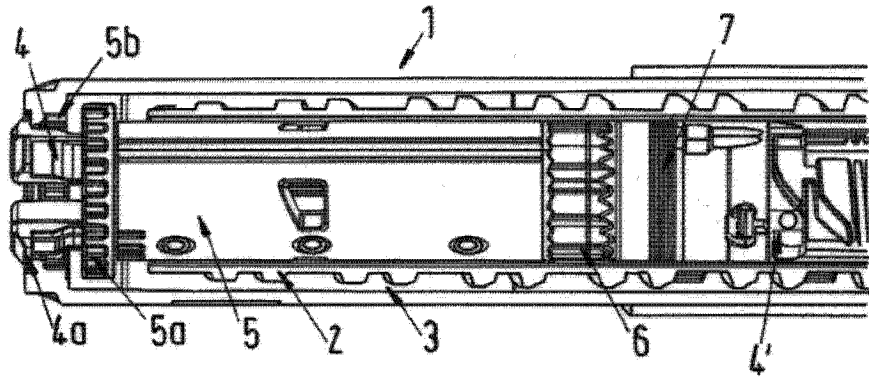


图 1

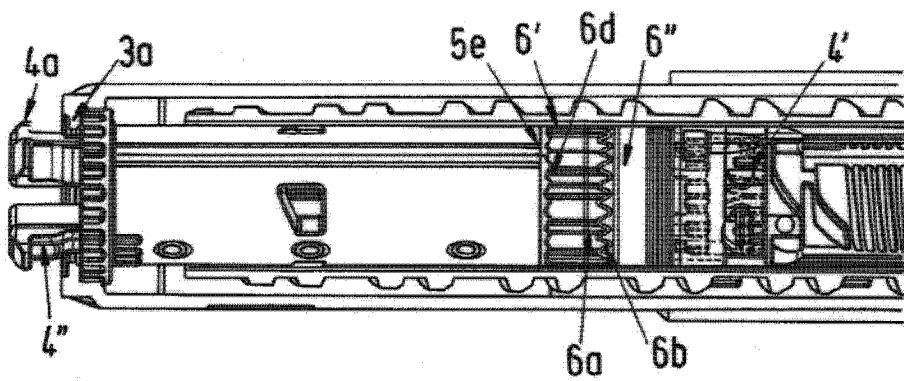


图 2

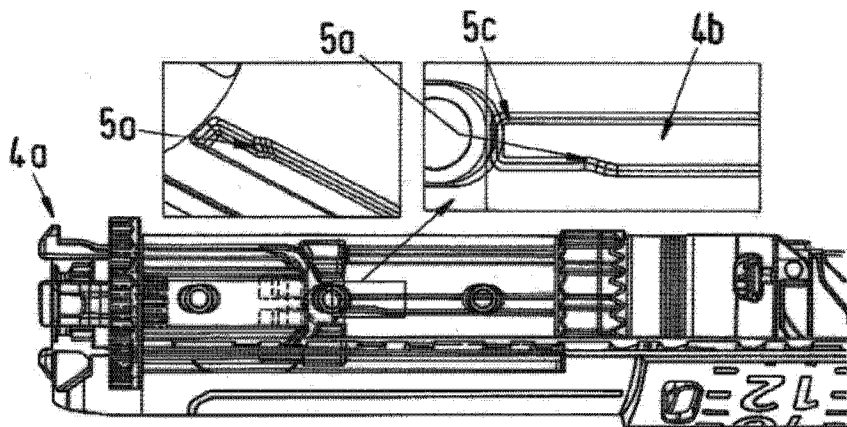


图 3

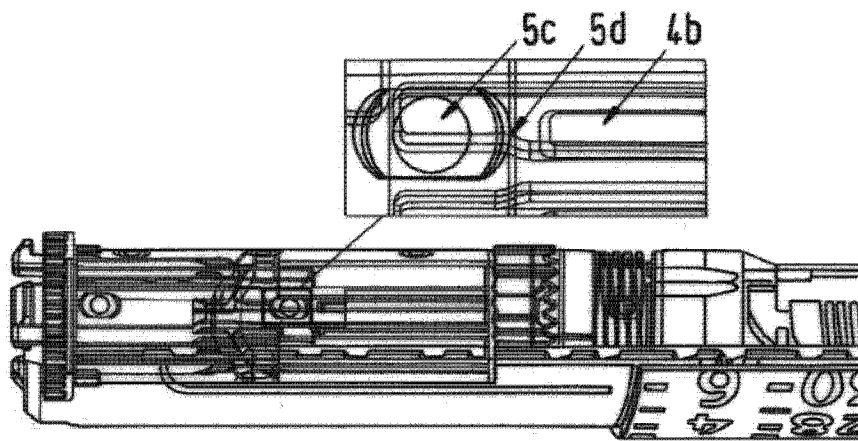


图 4

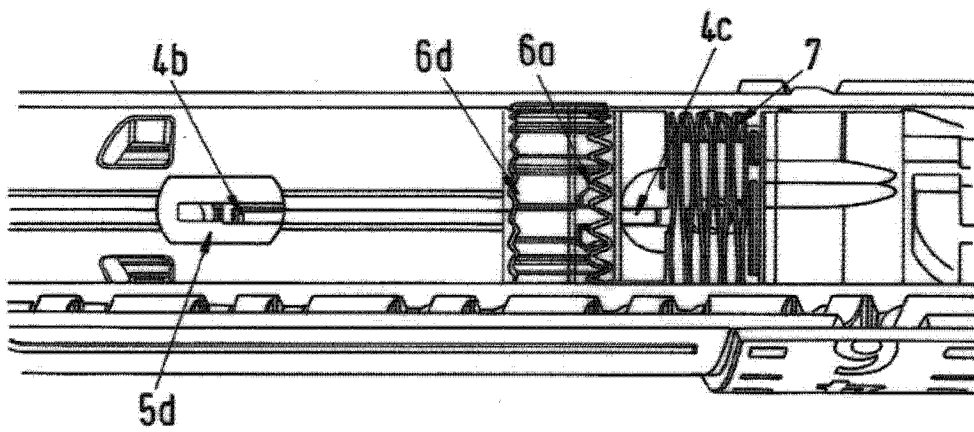


图 5

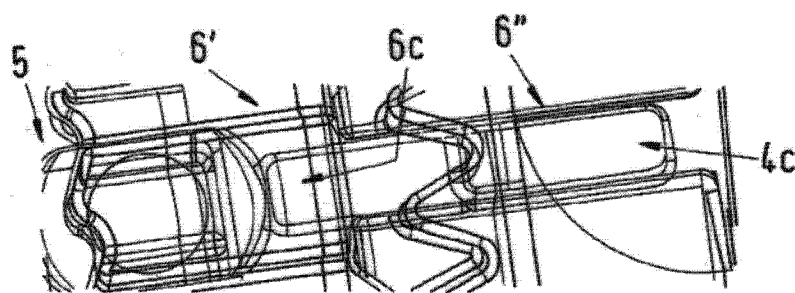


图 6

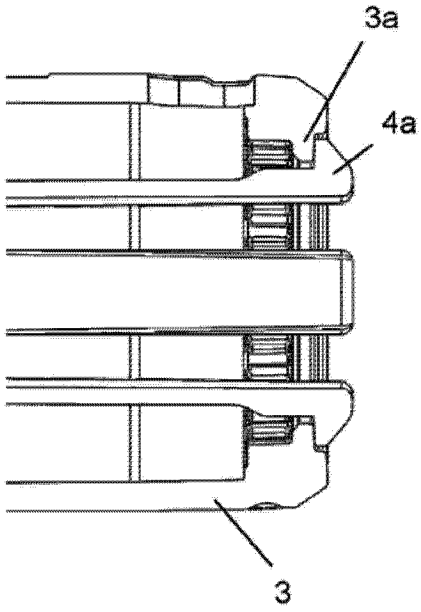


图 7

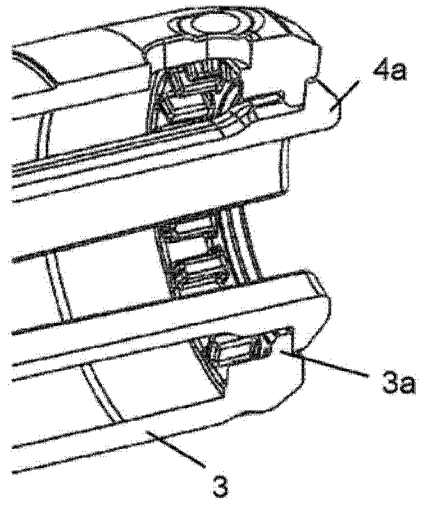


图 8

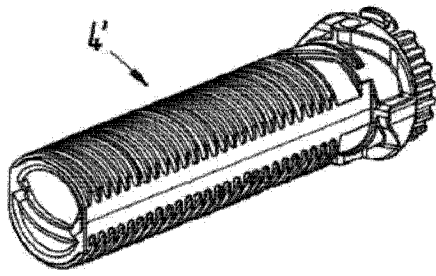


图 9

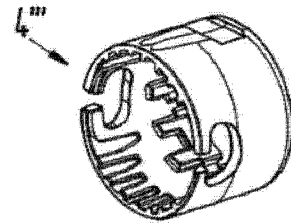


图 10

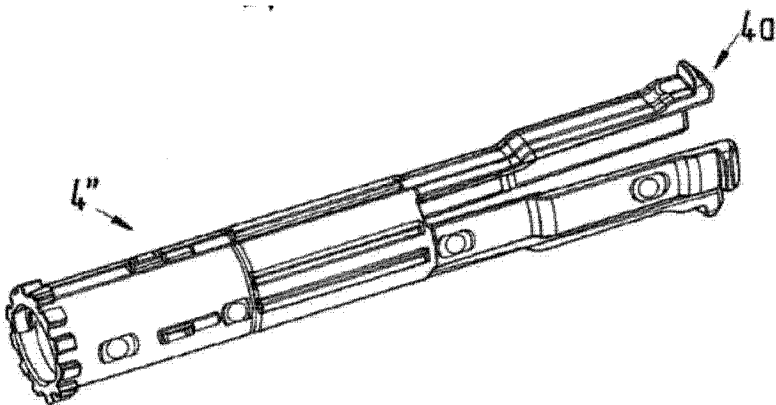


图 11

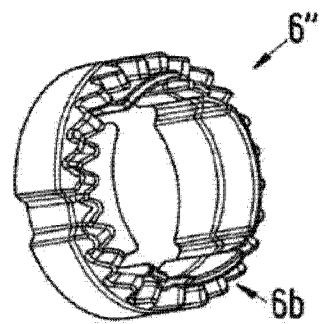


图 12

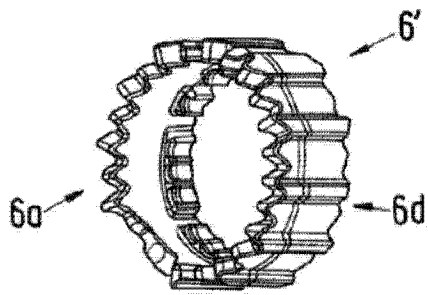


图 13

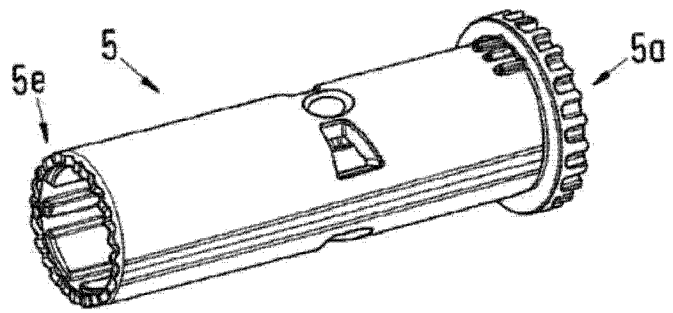


图 14

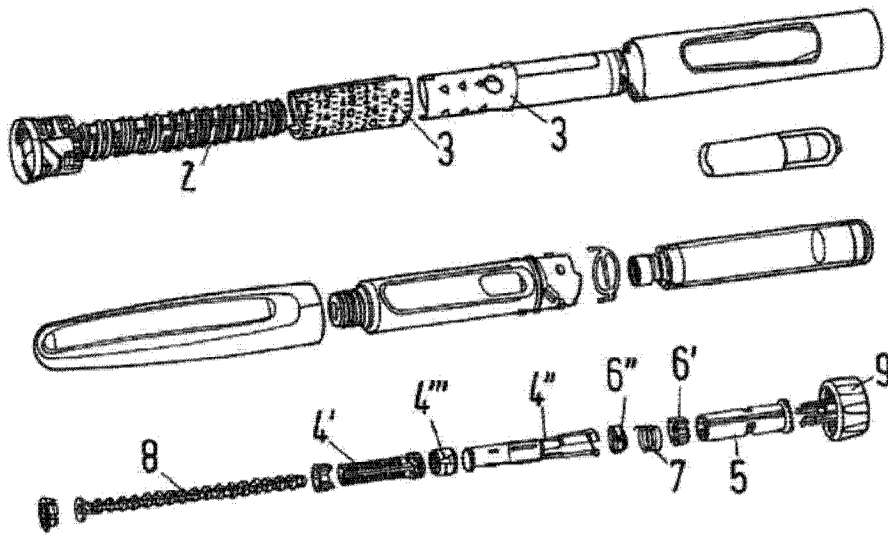


图 15