(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0106313
(43) 공개일자 2025년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 5/20 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01) *A61M 5/28* (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01) *A61M 5/44* (2006.01)
A61M 5/48 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 5/2033 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7020839(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년09월19일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7011420
원출원일자(국제) 2019년09월19일
심사청구일자 2022년09월16일
(85) 번역문제출일자 2025년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/001050
(87) 국제공개번호 WO 2020/058764
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/734,209 2018년09월20일 미국(US)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬스 인터내셔널 게엠베하
스위스, 8645 요나, 슐뤼쎌스트라쎄 12
(72) 발명자
깁슨, 폴 앤드류 크리스토퍼
영국 씨에이치3 6쥐큐 체스터 오스월드 웨이 22
커밍스, 에드워드 앤드류
영국 에스와이11 1비에이 오즈워스트리 파크 애비뉴 40
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

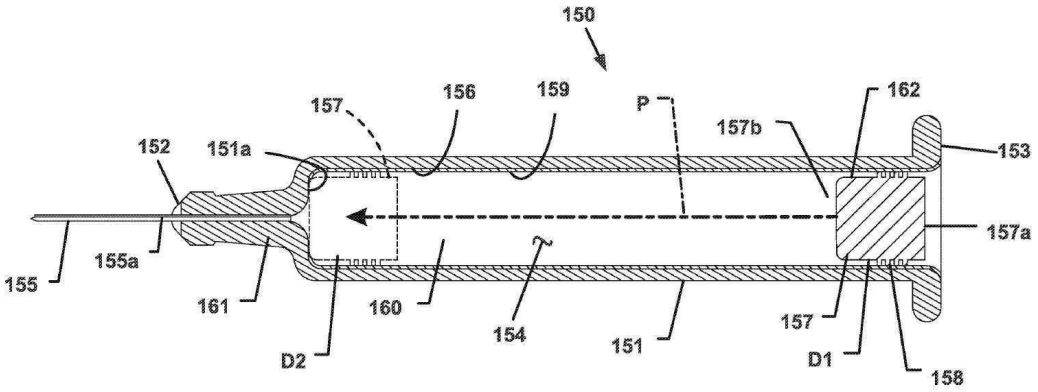
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **에이징된 사전 충전형 주사기 및 자동 주입기를 위한 주입 스프링**

(57) 요 약

사전 충전형 주사기를 작동시키도록 구성된 자동 주입기를 적응시키는 방법이 제공되며, 자동 주입기는 스프링 상수를 갖는 편향 부재를 갖고, 사전 충전형 주사기는 치료 유체의 볼륨으로 충전되고, 사전 충전형 주사기는 배럴, 스토퍼 및 바늘을 포함하고, 스토퍼는 이동 경로를 갖고, 편향 부재는 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키도록 배열된다. 자동 주입기는 에이징된 사전 충전형 주사기에 적응된 주입 스프링을 갖는다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61M 5/281 (2013.01)
A61M 5/31513 (2013.01)
A61M 5/445 (2013.01)
A61M 5/484 (2013.01)
A61P 25/06 (2018.01)
A61M 2202/048 (2024.08)
A61M 2205/0222 (2013.01)
A61M 2205/8281 (2013.01)
A61M 2207/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

동작식 사전 충전형 주사기(operative prefilled syringe)에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기(auto injector)를 제조하는 방법으로서,

상기 동작식 사전 충전형 주사기는 동작식 배럴 및 상기 동작식 배럴 내에서 이동 가능하게 위치결정된 동작식 스토퍼(operative stopper)를 포함하고, 상기 동작식 스토퍼는 제1 동작 포지션으로부터 제2 동작 포지션으로의 동작 이동 경로를 따라 이동 가능하고, 상기 자동 주입기는 스프링 힘(spring force)을 갖는 주입 스프링을 포함하고, 상기 주입 스프링은 상기 자동 주입기의 작동 시에 상기 동작식 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 상기 동작식 스토퍼에 분배력(dispensing force)을 인가하도록 구성되고, 상기 분배력은 상기 스프링 힘의 적어도 일부이고, 상기 방법은,

기준 사전 충전형 주사기를 형성하도록 가속된 레이트로 사전 충전형 주사기를 에이징(aging)시키는 단계 – 상기 기준 사전 충전형 주사기는 기준 배럴 및 상기 기준 배럴에 위치결정된 기준 스토퍼를 포함함 – ;

적어도 제1 기준 포지션으로부터 적어도 제2 기준 포지션으로 기준 이동 경로를 따라 상기 기준 사전 충전형 주사기의 기준 스토퍼를 이동시키는 단계;

상기 기준 스토퍼가 상기 기준 이동 경로를 따라 상기 기준 배럴 내에서 이동함에 따라, 상기 기준 스토퍼에 인가되는 복수의 작용력(exertion force)들을 측정하고 복수의 기준 스토퍼 포지션들을 측정하는 단계;

작용력 프로파일을 생성하는 단계 – 상기 작용력 프로파일은 상기 기준 스토퍼가 상기 제1 및 제2 기준 포지션들 사이에서 이동하는 동안 측정된 기준 스토퍼 포지션들 및 상기 작용력들 중 적어도 일부를 포함하고, 상기 측정된 작용력들 중 적어도 하나는 상기 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 적어도 하나에 상관됨 – ; 및

상기 동작식 스토퍼가 상기 제1 및 제2 동작 포지션들 사이에서 상기 동작 이동 경로를 따라 이동함에 따라 상기 동작식 스토퍼의 각각의 포지션에서 상기 동작식 스토퍼에 인가되는 분배력이 상기 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 대응하는 하나에서의 측정된 작용력보다 크도록 상기 주입 스프링을 선택하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 주입 스프링을 선택하는 단계는 상기 작용력 프로파일로부터 측정된 작용력을 선택하는 단계, 및 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계를 포함하고, 상기 선택된 적어도 하나의 스프링 파라미터는 상기 선택된 작용력에 대응하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 3

제2 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 상기 주입 스프링에 대한 스프링 상수 및 상기 주입 스프링에 대한 비압축 길이를 선택하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 4

제2 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 상기 기준 스토퍼가 상기 기준 이동 경로를 따른 상기

제1 기준 포지션에 있는 것에 대응하는 제1 압축 스프링 길이 및 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 5

제2 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 상기 기준 스토퍼가 상기 작용력 프로파일에서 최대 측정된 작용력에 대응하는 상기 기준 이동 경로를 따른 포지션에 있는 것에 대응하는 제2 압축 스프링 길이 및 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 6

제5 항에 있어서,

상기 선택된 스프링은 상기 스토퍼가 제2 포지션에 있을 때의 분배력이 상기 스토퍼가 제1 포지션에 있을 때의 분배력의 약 50 %보다 큰,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 7

제1 항에 있어서,

상기 미리 결정된 속도는 약 5 초 내지 약 19 초의 범위에서 상기 제1 동작 포지션으로부터 상기 제2 동작 포지션으로 상기 동작 이동 경로를 따라 상기 동작식 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 속도에 대응하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 8

제1 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기는 상기 제1 기준 포지션과 상기 제2 기준 포지션 사이에 상기 치료 유체의 결정된 볼륨을 홀딩하고, 상기 제1 기준 포지션으로부터 상기 제2 기준 포지션으로 상기 기준 이동 경로를 따라 상기 기준 스토퍼를 이동시키는 단계는 상기 기준 사전 충전형 주사기로부터 상기 치료 유체의 결정된 볼륨을 배출하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 9

제8 항에 있어서,

상기 기준 주사기에서의 상기 치료 유체의 결정된 볼륨은 상기 동작식 사전 충전형 주사기에 홀딩된 치료 유체의 결정된 볼륨과 실질적으로 동일한,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 10

제8 항에 있어서,

상기 결정된 볼륨은 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위에 있는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 11

제1 항에 있어서,

상기 치료 유체는 프레마네주맙(fremanezumab)을 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 12

제1 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기의 기준 배럴은 내부 표면을 포함하고, 상기 기준 사전 충전형 주사기는 상기 내부 표면 상의 윤활제를 더 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 13

제12 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기의 윤활제는 상기 기준 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 약 0.35 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일을 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 14

제13 항에 있어서,

상기 실리콘 오일은 상기 기준 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 25 ℃에서 약 1500 cSt의 점도를 갖는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 15

제1 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 단계는 결정된 시간 기간 동안 상기 기준 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 16

제15 항에 있어서,

상기 결정된 시간 기간은 아레니우스(Arrhenius) 방정식에 따라 계산되고; 그리고

상기 결정된 시간 기간 동안 상기 기준 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계는 약 20 ℃ 내지 약 60 ℃ 범위의 온도에서 상기 기준 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 17

제1 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기의 기준 배럴은 약 1 mL 및 약 2.25 mL의 그룹으로부터 선택된 볼륨을 갖는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 18

제1 항에 있어서,

상기 기준 스토퍼의 제1 기준 포지션과 상기 기준 스토퍼의 제2 기준 포지션 사이의 거리는 약 25.7 ㎜ 내지 약 30 ㎜의 범위에 있는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 19

제1 항에 있어서,

상기 기준 사전 충전형 주사기는 기준 바늘을 포함하고, 상기 기준 바늘은 채널을 규정하고, 상기 채널은 약 0.15 ㎜ 내지 약 0.3 ㎜ 범위의 직경을 갖는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 20

제19 항에 있어서,

상기 기준 바늘에 의해 규정된 채널은 약 15 ㎜ 내지 약 25 ㎜ 범위의 길이를 갖는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 21

제1 항에 있어서,

상기 기준 배럴은 유리를 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 22

제1 항에 있어서,

상기 기준 스토퍼는 에틸렌 테트라플루오로에틸렌을 포함하는,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 23

제1 항에 있어서,

상기 동작식 사전 충전형 주사기는 상기 기준 사전 충전형 주사기와 실질적으로 유사한,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 24

제1 항에 있어서,

상기 주입 스프링은, 가변력 스프링, 항력 스프링, 나선형 스프링, 원추형 스프링, 비틀림 스프링, 가스 스프링, 유압 스프링 및 이들의 조합들의 그룹으로부터 선택된 스프링인,

동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법.

청구항 25

치료 유체의 투여량(dosage)을 포함하는 동작식 사전 충전형 주사기를 작동시키기 위한 자동 주입기 장치로서,

상기 치료 유체는 프레마네주맙을 포함하고, 상기 자동 주입기는 프로세스에 의해 제조되며, 상기 프로세스는,

제1 항에 언급된 액션들; 및

상기 자동 주입기를 선택된 주입 스프링과 조립하는 단계를 포함하는,

치료 유체의 투여량을 포함하는 동작식 사전 충전형 주사기를 작동시키기 위한 자동 주입기 장치.

청구항 26

자동 주입기 장치로서,

사전 충전형 주사기; 및

상기 사전 충전형 주사기를 홀딩하는 자동 주입기를 포함하고,

상기 사전 충전형 주사기는, 원위 단부와 근위 단부 사이의 종축을 따라 연장되는 배럴 - 상기 배럴의 내경이 약 8.65 mm임 - , 상기 배럴의 원위 단부에 배치된 바늘 - 상기 바늘은 약 0.27 mm의 내경 및 약 19.5 mm 이하의 길이를 가짐 - , 상기 배럴 내에 홀딩된 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위의 볼륨의 치료 유체 - 상기 치료 유체는 프레마네주맙을 포함하고, 상기 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 8.8 cSt임 - , 및 상기 배럴 내에 상기 치료 유체를 유지하기 위해 상기 배럴 내에 배치된 스토퍼를 포함하고, 상기 배럴은 상기 스토퍼에 대한 이동 경로를 규정하고, 상기 이동 경로는 상기 스토퍼에 대한 제1 초기 포지션 및 상기 스토퍼에 대한 제2 최종 포지션을 갖고, 상기 제1 포지션은 상기 치료 유체의 전달 이전에 상기 스토퍼의 초기 포지션이고, 상기 제2 포지션은 상기 치료 유체의 전체 투여(full dose)의 전달 시에 상기 스토퍼의 최종 포지션이고;

상기 자동 주입기는 상기 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 상기 스토퍼에 분배력을 인가하도록 배열된 주입 스프링을 포함하고, 상기 자동 주입기가 작동될 때, 상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제1 초기 포지션에 위치결정되면 상기 스토퍼에 적어도 약 20 N의 초기 분배력을 제공하고 그리고 상기 스토퍼가 상기 제2 최종 포지션에 위치결정되면 상기 스토퍼에 적어도 12 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성되고, 상기 분배력은 상기 주입 스프링에 대한 스프링 힘의 적어도 일부인,

자동 주입기 장치.

청구항 27

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 상기 스토퍼에 적어도 12.5 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 28

제27 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 상기 스토퍼에 적어도 14N의 최종 분배력을 제공하도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 29

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제2 최종 포지션에 위치결정되고 상기 사전 충전형 주사기가 약 24 개월의 가속화된 에이지(accelerated age)를 가질 때 상기 스토퍼에 적어도 12 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 30

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제1 초기 포지션에 위치결정될 때 약 20 N 내지 약 40 N 범위의 초기 분배력을 제공하도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 31

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 스토퍼가 상기 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 약 12 N 내지 약 20 N 범위의 최종 분배력을 제공하도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 32

제26 항에 있어서,

상기 스토퍼가 제1 포지션에 있을 때, 상기 주입 스프링의 실제 저장된 스프링 에너지는, 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기를 스톨링(stalling)함 없이 상기 제1 초기 포지션으로부터 상기 제2 최종 포지션으로 상기 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 저장된 스프링 에너지보다 최소 25 % 더 큰,

자동 주입기 장치.

청구항 33

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 상기 주입 스프링이 상기 제1 초기 포지션에 있을 때 약 0.9 J 내지 약 2 J 범위의 저장된 에너지를 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 34

제33 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 약 0.2 N/mm 내지 약 0.4 N/mm 범위의 스프링 상수 및 상기 제1 초기 포지션에 있을 때 약 50 mm 내지 약 100 mm 범위의 압축 길이를 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 35

제34 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 약 0.28 N/mm 내지 약 0.32 N/mm 범위의 스프링 상수 및 상기 제1 초기 포지션에 있을 때 약 75 mm 내지 약 95 mm 범위의 압축 길이를 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 36

제35 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 약 5 초 내지 약 19 초 범위 내에서 상기 제1 초기 포지션으로부터 상기 제2 최종 포지션으로 상기 이동 경로를 따라 상기 스토퍼를 이동시키도록 구성되는,

자동 주입기 장치.

청구항 37

제26 항에 있어서,

상기 사전 충전형 주사기의 배럴은 유리를 포함하고 내부 표면을 규정하고; 그리고

상기 사전 충전형 주사기는 상기 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 상기 내부 표면 상에 약 0.4 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일을 더 포함하는,

자동 주입기 장치.

청구항 38

제37 항에 있어서,

상기 실리콘 오일은 상기 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 1000 cSt의 점도를 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 39

제26 항에 있어서,

상기 스토퍼는 약 7.3 ㎜ 내지 약 8.1 ㎜ 범위의 길이를 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 40

제39 항에 있어서,

상기 스토퍼는 압축 상태 및 비압축 상태를 갖고, 상기 스토퍼는,

본체 - 상기 본체는 실질적으로 원통형이고 약 8.85 ㎜ 내지 약 9.05 ㎜ 범위의 비압축 상태의 직경을 가짐 - ; 및

적어도 하나의 환형 리브(annular rib)를 포함하고,

상기 환형 리브는 상기 본체로부터 방사상으로 연장되고, 상기 환형 리브는 비압축 상태에서 약 9.25 ㎜ 내지 약 9.45 ㎜ 범위의 외경을 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 41

제39 항에 있어서,

상기 스토퍼의 일부는 에틸렌 테트라플루오로에틸렌으로 코팅되고, 상기 스토퍼의 일부는 실리콘으로 코팅되는,

자동 주입기 장치.

청구항 42

제26 항에 있어서,

상기 스토퍼를 위한 제1 포지션과 상기 스토퍼를 위한 제2 최종 포지션 사이의 거리는 약 25.7 ㎜ 내지 약 30 ㎜의 범위에 있는,

자동 주입기 장치.

청구항 43

제26 항에 있어서,

상기 주입 스프링은 제1 항에 언급된 액션들에 따라 결정되는,

자동 주입기 장치.

청구항 44

자동 주입기 장치로서,

사전 충전형 주사기 - 상기 사전 충전형 주사기는 유리에 의해 적어도 부분적으로 형성된 배럴, 상기 배럴과 유체 연통하는 바늘, 및 상기 배럴에 위치결정된 스토퍼를 포함하고, 상기 배럴은 내부 표면을 규정하고, 상기 배럴은 내경을 가지며, 상기 배럴 직경은 약 8.65 ㎜이고, 상기 배럴은 상기 스토퍼를 위한 이동 경로를 규정하고, 상기 이동 경로는 상기 스토퍼를 위한 제1 포지션 및 상기 스토퍼를 위한 제2 포지션을 가지며, 상기 바늘은 약 0.27 ㎜의 내경 및 약 19.5 ㎜ 이하의 길이를 갖고, 상기 배럴 내에 치료 유체가 홀딩되고, 상기 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 10 cP 이하임 - ;

상기 배럴의 내부 표면을 윤활하는 약 0.35 ㎎ 내지 약 1.1 ㎎의 실리콘 오일 - 상기 실리콘 오일은 상기 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 25 ℃에서 약 1500 cSt 범위의 점도를 가짐 - ;

및

상기 사전 충전형 주사기를 홀딩하는 자동 주입기를 포함하고,

상기 자동 주입기는 플런저(plunger) 및 주입 스프링을 포함하고, 상기 플런저는 상기 스토퍼와 맞물리고, 상기 주입 스프링은 상기 스토퍼를 향해 상기 플런저를 편향시키고, 상기 주입 스프링은 상기 제1 포지션에 있을 때:

제1 항에 언급된 액션들에 따라 결정된 힘을 갖고;

약 20 N 내지 약 30 N 범위의 스프링 힘을 가지며

상기 스토퍼가 상기 제1 포지션에 위치결정될 때;

약 0.9 J 내지 약 2 J 범위의 저장된 스프링 에너지를 갖고;

약 0.2 N/mm 내지 약 0.4 N/mm 범위의 스프링 상수, 약 50 mm 내지 약 100 mm 범위의 압축 길이를 가지며;

상기 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 스톨링 없이 상기 제1 포지션으로부터 상기 제2 포지션으로 상기 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 에너지보다 약 25 % 더 큰 저장 에너지를 갖고; 그리고

약 5 초 내지 약 25 초 내에 상기 제1 포지션으로부터 상기 제2 포지션으로 상기 이동 경로를 따라 상기 스토퍼를 이동시키기에 충분한 힘을 갖는,

자동 주입기 장치.

청구항 45

자동 주입기 장치로서,

스토퍼 및 프레마네주맙을 포함하는 치료액을 포함하는 사전 충전형 주사기; 및

약 30 N 이하의 힘으로 그리고 약 19 초 이하에서 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 상기 스토퍼를 이동시키도록 배열된 주입 스프링 및 피스톤 로드를 갖는 자동 주입기를 포함하고,

상기 제1 및 제2 포지션들 사이의 거리는 상기 치료액의 1회 투여에 대응하는,

자동 주입기 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2018년 9월 20일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제62/734,209호를 우선권으로 주장하며, 이 출원의 전체 내용들은 이로써 인용에 의해 본원에 명시적으로 통합된다.

배 경 기 술

[0002] 자동 주입기는 환자에게 치료액을 자동으로 주입하기 위한 디바이스이다. 자동 주입기는 다양한 팩터들로 인해 최근 몇 년에 걸쳐 빠르게 인기가 증가하고 있다. 예컨대, 자동 주입기들은 간병인들 및 치료액들을 자가 투여하는 환자들 둘 모두에게 편리하다. 이들은 치료 유체를 투여하는 데 요구되는 단계들의 수를 감소시킨다. 또한, 자동 주입기들은 라벨링되고 주사기들은 의약품들의 공급자들에 의해 사전 충전되기 때문에, 치료액의 약병들을 사용하여 주사기를 수동으로 충전할 필요가 없다. 사전 충전형 주사기의 사용은 투여량의 오차들, 의약품의 오인 및 오염의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0003] 사용 시에, 자동 주입기는 통상적으로 사전 충전형 주사기가 로딩되며, 치료 유체를 방출하기 위해 스토퍼를 밀기 위한 압축 스프링 또는 다른 편향 부재를 갖는다. 버튼 또는 다른 액추에이터는 압축 스프링을 확장시키도록 압축 스프링을 해제하기 위한 메커니즘에 연결된다. 스프링이 확장됨에 따라, 피스톤 로드 또는 플런저가 구동되며, 이는 차례로, 주사기 내부에서 스토퍼를 밀어낸다. 그 후, 스토퍼는 주사기 배럴에서 바늘을 통해 투여 부위에 있는 환자의 조직 내로 치료 유체를 배출한다.

[0004] 사전 충전형 주사기 및 자동 주입기와 같은 약제품을 시장에 출시하기 전에, 회사는 통상적으로 정부 규제 기관

이를테면, 미국식품의약관리국 또는 외국의 유사한 기관으로부터 승인을 획득해야 한다. 사전 충전형 주사기들에 포함되고 자동 주입기 시스템들을 통해 전달되는 약물들의 경우, 제약 회사는 통상적으로 기관에, 제품 저장 수명 내내 적절한 성능을 입증하는 다양한 정보를 포함할 수 있는 안정성 테스트 보고서들을 제공할 필요가 있다. 제공되어야 하는 성능 특성들 중 일부는 제품 저장 수명 내내 예상 주입 시간 내의 투여 정확도를 포함한다.

[0005] 통상적으로, 치료액을 포함하는 사전 충전형 주사기는 개발 프로세스 초기에 규정된다. 자동 주입기가 추후에 선택되고 자동 주입기에서 사전 충전형 주사기의 주입 시간은 예상 주입 시간을 충족해야 한다. 예상 주입 시간을 충족하기 위해, 일반적으로 주입 시간 시뮬레이션들이 사용된다. 주입 시간 시뮬레이션들은 일반적으로 완전히 수학적이며 사전 충전형 주사기의 기하학적 구조에 기초한다. 사전 충전형 주사기의 기하학적 구조는 특히 바늘 길이, 바늘 직경 및 배럴 직경의 다음 파라미터들을 포함한다. 이러한 시뮬레이션들은 또한 일반적으로 점도와 같은 약물의 파라미터들에 기초한다. 이러한 파라미터들은 스토퍼에 대해 유체가 인가하는 유체 역학적 힘들의 시뮬레이션을 가능하게 한다. Hagen-Poiseuille 방정식은 유체 역학적 힘들을 모델링하는 공식들의 예이다. 전달 동안 마찰력들은 일반적으로 사출 기간의 시작에서 일정한 해제력(break loose force)과 나머지 주입 기간에 일정한 활주력(gliding force)을 시뮬레이팅하기 위한 단계별 함수들을 사용하여 근사화된다.

[0006] 실제로, 사전 충전형 주사기의 스토퍼와 배럴 사이의 마찰력들은 통상적으로 주입 시간 시뮬레이션들에서 일정한 것으로 간주된다. 일정한 힘은 통상적으로, 스토퍼가 예상 주입 시간에 대응하는 속도와 비견 가능한 속도로 이동될 때 비어있는 사전 충전형 주사기 상에서 측정된 압출력(extrusion force)으로부터 외삽된다. 일부 보다 복잡한 시뮬레이션들은 다음 공식들을 사용하여 마찰력들을 추정할 수 있다.

[0007] $$F_{friction} = ((2\pi\mu_{oil} r_b l_{stopper})/d_{oil})\ \bar{v} \quad (1)$$

[0008] 여기서 μ_{oil}은 윤활제의 점도이고, r_b는 주사기 배럴의 내부 반경이고, $l_{stopper}$는 주사기 배럴과 접촉하는 스토퍼의 길이이고, d_{oil}은 윤활의 두께이고, $\bar{v}$는 주입 속도(시간에 따른 길이의 치수들을 갖는 선형 피스톤 속도)이다.

[0009] 일반적으로, 뉴턴 유체들의 경우, 주사기 배럴에 걸친 압력 강하를 무시하면, 유체 역학적 힘은 Hagen-Poiseuille 방정식을 사용하여 주어진 온도에서 추정될 수 있다:

[0010] $$F_{hydrodyamic} = ((8\pi\mu L_n r_b^4)/r_n^4)\ \bar{v} \quad (2)$$

[0011] 여기서 μ는 유체의 점도이고, L_n은 바늘 채널의 길이이고, r_b는 주사기 배럴의 내부 반경이고, r_n은 바늘 채널의 내부 반경이다.

[0012] 주입 시간 시뮬레이션들은 또한, 일반적으로 자동 주입기에 의해 사전 충전형 주사기 배럴의 스토퍼 상에 인가되는 분배력(dispensing force)과 같은 자동 주입기의 특징들에 기초한다. 분배력은 자동 주입기의 주입 스프링 또는 자동 주입기의 주입 메커니즘의 움직임에 전력을 제공하는(power) 다른 구조의 파라미터들 및 구성에 기초한다. 자동 주입기 내부의 잠재적 저항력들이 또한 고려될 수 있다.

[0013] 이러한 다양한 수학적 모델들을 사용하여 스토퍼에 인가되는 힘들을 계산함으로써, 주입을 이행하는 주입 시간이 시뮬레이팅될 수 있다. 그 후, 주입 스프링의 파라미터들 및 구성이 예상 주입 시간을 만족시키기 위해 스토퍼에 대한 충분한 분배력을 제공할지를 확인하기 위해 시뮬레이팅된 주입 시간이 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0014] 일반적인 관점에서, 이 특허 문서는 자동 주입기를 위한 스프링을 결정하는 것에 관한 것이다. 다른 양상은 결정된 스프링을 갖는 자동 주입기를 결정하는 것에 관한 것이다.

[0015] 이 특허 문서의 일 양상은 자동 주입기를 제조하는 방법이다. 방법은 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 단계 – 사전 충전형 주사기는 스토퍼를 가짐 – , 에이징된 사전 충전형 주사기 내에서 스토퍼를 정해진 시간 내에

결정된 거리만큼 이동시키는 데 요구되는 힘을 측정하는 단계, 및 결정된 스프링 힘을 갖는 스프링을 선택하는 단계를 포함하고, 결정된 스프링 힘은 결정된 시간 내에 결정된 거리만큼 스토퍼를 이동시킨다.

[0016] 이 특허 문헌의 일 양상은 동작식 사전 충전형 주사기에 포함된 치료 유체를 분배하기 위한 자동 주입기를 제조하는 방법이며, 동작식 사전 충전형 주사기는 동작식 배럴 및 동작식 배럴 내에서 이동 가능하게 위치결정된 동작식 스토퍼를 포함하고, 동작식 스토퍼는 제1 동작 포지션으로부터 제2 동작 포지션으로의 동작 이동 경로를 따라 이동 가능하고, 자동 주입기는 스프링 힘을 갖는 주입 스프링을 포함하고, 주입 스프링은 자동 주입기의 작동 시에 동작식 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 동작식 스토퍼에 분배력(dispensing force)을 인가하도록 구성되고, 분배력은 스프링 힘의 적어도 일부이다. 방법은, 기준 사전 충전형 주사기를 형성하도록 가속된 레이트로 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 단계 – 기준 사전 충전형 주사기는 기준 배럴 및 기준 배럴에 위치결정된 기준 스토퍼를 포함함 – ; 적어도 제1 기준 포지션으로부터 적어도 제2 기준 포지션으로 기준 이동 경로를 따라 기준 사전 충전형 주사기의 기준 스토퍼를 이동시키는 단계; 기준 스토퍼가 기준 이동 경로를 따라 기준 배럴 내에서 이동함에 따라, 기준 스토퍼에 인가되는 복수의 작용력(exertion force)들을 측정하고 복수의 기준 스토퍼 포지션들을 측정하는 단계; 작용력 프로파일을 생성하는 단계 – 작용력 프로파일은 기준 스토퍼가 제1 및 제2 기준 포지션들 사이에서 이동하는 동안 측정된 기준 스토퍼 포지션들 및 작용력들 중 적어도 일부를 포함하고, 측정된 작용력들 중 적어도 하나는 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 적어도 하나에 상관됨 – ; 및 동작식 스토퍼가 제1 및 제2 동작 포지션들 사이에서 동작 이동 경로를 따라 이동함에 따라 동작식 스토퍼의 각각의 포지션에서 동작식 스토퍼에 인가되는 분배력이 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 대응하는 하나에서의 측정된 작용력보다 크도록 주입 스프링을 선택하는 단계를 포함한다.

[0017] 이 특허 문헌의 다른 양상은 또한, 에이징된 사전 충전형 주사기, 사전 충전형 주사기 내의 스토퍼 및 주입 스프링을 갖는 자동 주입기에 관한 것이다. 주입 스프링은 스토퍼를 정해진 거리만큼 이동시킬 수 있을 정도로 충분히 큰 크기를 갖는 스프링 힘을 갖는다.

[0018] 이 특허 문헌의 또 다른 양상은 자동 주입기 어레인지먼트이며, 이 자동 주입기 어레인지먼트는 사전 충전형 주사기를 포함하고, 사전 충전형 주사기는, 원위 단부와 근위 단부 사이의 종축을 따라 연장되는 배럴 – 배럴의 내경이 약 8.65 ㎜임 – , 배럴의 원위 단부에 배치된 바늘 – 바늘은 약 0.27 ㎜의 내경 및 약 19.5 ㎜ 이하의 길이를 가짐 – , 배럴 내에 홀딩된 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위의 볼륨의 치료 유체 – 치료 유체는 프레마네주맙을 포함하고, 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 8.8 cSt임 – , 및 배럴 내에 치료 유체를 유지하기 위해 배럴 내에 배치된 스토퍼를 포함하고, 배럴은 스토퍼에 대한 이동 경로를 규정하고, 이동 경로는 스토퍼에 대한 제1 초기 포지션 및 스토퍼에 대한 제2 최종 포지션을 갖고, 제1 포지션은 치료 유체의 전달 이전에 스토퍼의 초기 포지션이고, 제2 포지션은 치료 유체의 전체(full) 투여의 전달 시에 스토퍼의 최종 포지션이다. 자동 주입기는 사전 충전형 주사기를 홀딩한다. 자동 주입기는 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 스토퍼에 분배력을 인가하도록 배열된 주입 스프링을 포함한다. 자동 주입기가 작동될 때 주입 스프링은 스토퍼가 제1 초기 포지션에 위치결정되면 스토퍼에 적어도 약 20 N의 초기 분배력 그리고 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정되면 스토퍼에 적어도 12 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성되고, 분배력은 주입 스프링에 대한 스프링 힘의 적어도 일부이다.

[0019] 이 특허 문헌의 다른 양상은 또한, 에이징된 사전 충전형 주사기, 사전 충전형 주사기 내의 스토퍼 및 주입 스프링을 갖는 자동 주입기에 관한 것이다. 주입 스프링은 스토퍼를 결정된 시간 내에 정해진 거리만큼 이동시킬 수 있을 정도로 충분히 큰 크기를 갖는 스프링 힘을 갖는다.

[0020] 이 특허 문서의 다른 양상은 사전 충전형 주사기를 포함하는 자동 주입기 어레인지먼트이다. 사전 충전형 주사기는 유리에 의해 적어도 부분적으로 형성된 배럴, 배럴과 유체 연통하는 바늘, 및 배럴에 위치결정된 스토퍼를 포함하고, 배럴은 내부 표면을 규정하고, 배럴은 내경을 가지며, 배럴 직경은 약 8.65 ㎜이고, 배럴은 스토퍼를 위한 이동 경로를 규정하고, 이동 경로는 스토퍼를 위한 제1 포지션 및 스토퍼를 위한 제2 포지션을 가지며, 바늘은 약 0.27 ㎜의 내경 및 약 19.5 ㎜ 이하의 길이를 갖고, 배럴 내에 치료 유체가 홀딩되고, 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 10 cP 이하이다. 약 0.35 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일이 배럴의 내부 표면을 윤활하며, 실리콘 오일은 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 25 ℃에서 약 1500 cSt 범위의 점도를 갖는다. 자동 주입기는 사전 충전형 주사기를 홀딩한다. 자동 주입기는 플런저 및 주입 스프링을 포함한다. 플런저는 스토퍼와 맞물리고 주입 스프링은 스토퍼를 향해 플런저를 편향시킨다. 주입 스프링은 제1 포지션에 있을 때, 제1 항에 언급된 액션들에 따라 결정된 힘을 갖고; 약 20 N 내지 약 30 N 범위의 스프링 힘을 갖고; 약 0.9 J 내지 약 2 J 범위의 저장된 스프링 에너지를 갖고; 약 0.2 N/㎜ 내지 약 0.4 N/㎜ 범위의 스프링 상수; 약 50 ㎜ 내지 약 100 ㎜ 범위의 압축 길이를 갖고; 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전

에 스톨링 없이 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 에너지보다 약 25 % 더 큰 저장 에너지를 갖고; 그리고 약 5 초 내지 약 25 초 내에 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키기에 충분한 힘을 갖는다.

[0021] 이 특허 문헌의 다른 양상은 또한, 프레마네주맙으로 사전 충전된 에이징된 주사기, 사전 충전형 주사기 내의 스토퍼 및 주입 스프링을 갖는 자동 주입기에 관한 것이다. 주입 스프링은 스토퍼를 정해진 거리만큼 이동시킬 수 있을 정도로 충분히 큰 크기를 갖는 스프링 힘을 갖는다.

[0022] 이 특허 문헌의 다른 양상은 스토퍼 및 프레마네주맙을 포함하는 치료액을 포함하는 사전 충전형 주사기; 및 약 30 N 이하의 힘으로 그리고 약 19 초 이하에서 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키도록 배열된 주입 스프링 및 피스톤 로드를 갖는 자동 주입기이며, 제1 및 제2 포지션들 사이의 거리는 치료액의 1회 투여에 대응한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 개시내용의 원리들에 따라 유체로 사전 충전된 예시적인 주사기의 개략도이다.

도 2는 도 1에 도시된 사전 충전형 주사기에 로딩될 수 있는 프레마네주맙의 서열 목록들을 도시한다.

도 3a는 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기의 스토퍼 상에 작용하는 구동 부재의 변위에 대한 일 세트의 측정된 작용력들을 플로팅하는 그래프이다.

도 3b는 다양한 인공 에이지들의 사전 충전형 주사기에 대해 측정된 최대 작용력을 도시하는 차트이다.

도 3c는 24 개월까지 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기의 스토퍼 상에 작용하는 구동 부재의 변위에 대한 일 세트의 측정된 작용력을 플로팅하는 그래프이다.

도 3d는 다양한 자연 및 인공 에이지들의 사전 충전형 주사기들에 대해 관찰된 주입 시간들을 도시하는 차트이다.

도 4a는 사전 충전형 주사기를 테스트하기 위한 고정물(fixture)을 도시하는 부분 단면의 측 입면도이다.

도 4b는 사전 충전형 주사기 및 자동 주입기 메커니즘을 테스트하기 위한 대안적인 고정물을 도시하는 부분 단면의 측 입면도이다.

도 4c는 자동 주입기에서 스프링 힘들을 테스트하기 위한 고정물의 측 단면도이다.

도 5는 도 4a 내지 도 4c에 예시된 고정물들과 함께 사용하기 위한 사전 충전형 주사기들 및 자동 주입기들의 성능을 측정하기 위한 기구의 측 입면도이다.

도 6은 자동 주입기의 주입 스프링에 대해 스프링 상수가 선택될 수 있게 하는 결정 프로세스를 예시하는 흐름도이다.

도 7은 하나 이상의 사전 충전형 주사기들을 인공적으로 에이징시키는 데 사용되는 예시적인 오븐의 개략도이다.

도 8 내지 도 10은, 각각 도 6의 결정 프로세스의 테스트 동작을 구현하는데 적합한 다양한 테스트 프로세스들을 예시한다.

도 11은 도 5의 테스트 장비를 사용하여 도 8 내지 도 10의 테스트 프로세스들의 이동 동작들 및 측정 동작들을 적어도 수행하기 위한 방법을 예시하는 흐름도이다.

도 12는 자동 주입기를 조립하기 위한 조립 프로세스를 예시하는 흐름도이다.

도 13은 보기 쉽도록 서로 분해된 자동 주입기의 컴포넌트들을 예시한다.

도 14는 도 13의 자동 주입기의 단면도이며, 이 자동 주입기는 사전-주입 구성으로 배치된다.

도 15는 중간-주입 구성의 도 14의 자동 주입기를 도시한다.

도 16은 주입 구성의 끝에서 도 14의 자동 주입기를 도시한다.

도 17은 90 ° 회전된 도 16의 자동 주입기를 도시한다.

도 18은 사전 충전형 주사기 및 선택된 주입 스프링과 함께 자동 주입기를 사용하기 위한 사용 프로세스를 예시하는 흐름도이다.

도 19는 사용자에 의해 작동되는 자동 주입기를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 다양한 실시예들은 유사한 참조 번호들이 여러 도면들에 걸쳐 유사한 부분들 및 조립체들을 표현하는 도면들을 참조하여 상세히 설명될 것이다. 다양한 실시예들에 대한 참조는 여기에 첨부된 청구항들의 범위를 제한하지 않는다. 부가적으로, 본 명세서에 기술된 임의의 예들은 제한하는 것으로 의도되지 않으며 첨부된 청구항들에 대한 다수의 가능한 실시예들 중 단지 일부를 기술할 뿐이다.

[0025] 이 특허 문서의 목적들을 위해, 용어 "또는" 및 "및"은 달리 언급되지 않거나 그의 사용 맥락에 의해 명확히 의도되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 적절할 때마다, 단수로 사용되는 용어들은 또한 복수를 포함할 것이고 그 반대의 경우도 마찬가지다. 본원에서 단수의 사용은 달리 언급되지 않는 한 또는 "하나 이상"의 사용이 명백히 부적절하지 않는 한, "하나 이상"을 의미한다. "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. "포함하다("comprise," "comprises,""include," "includes")", "포함하는"("comprising," "including"), "갖는" 및 "갖는다"의 사용은 상호 교환 가능하며 제한하는 것으로 의도되지 않는다. "이를테면"이라는 용어는 또한 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 예컨대, "포함하는"이라는 용어는 "포함하는 (그러나 이에 제한되지 않음)"을 의미할 것이다.

[0026] 본원에서 제공된 모든 범위들은 명시적으로 언급되지 않는 한 범위의 상위 및 하위 값들을 포함한다. 특정 예시적인 실시예들을 개시할 때 값들이 본원에 개시되지만, 계류중인 청구항들의 범위 내의 다른 실시예들은 본원에서 개시된 범위들 밖에 있는 값들 또는 본원에서 개시된 특정 값들 이외의 값들을 가질 수 있다.

[0027] 값들 또는 구조적 엘리먼트들과 함께 사용될 때 "실질적으로" 또는 "약"과 같은 용어들은 재료 및 장비와 같은 팩터의 변동들 및 부정확한 공차들로 인해 테스트 및 생산 동안 일반적으로 발견되는 공차를 제공한다. 이 용어는 또한 온도, 습도의 변화들과 같은 팩터들로 인해 자연 및 환경 조건들에서 발견되는 변동들에 대한 공차를 제공한다.

[0028] 본원에서 사용된 바와 같은 "프레마네주맙(fremanezumab)"이라는 용어는 ATCC PTA-6867 및 ATCC PTA 6866의 기탁 번호들을 갖는 발현 벡터(expression vector)들에 의해 생성된 항-CGRP 길항제 항체를 지칭하기 위해 상호 교환 가능하게 사용된다. 중쇄 및 경쇄 가변 구역들의 아미노산 서열은 각각 SEQ ID NOs : 1 및 2에서 도시된다. G1 중쇄 가변 구역의 CDR 아미노산 서열들은 SEQ ID NOs : 7-9(Kabat 및 Chothia CDR들이 표시됨)에서 도시된다. G1 경쇄 가변 구역의 CDR 아미노산 서열들은 SEQ ID NOs: 10-12에서 도시된다. G1 중쇄 및 경쇄 가변 구역들을 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오티드들은 각각 SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 6에서 도시된다. G1 중쇄 전장 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 3에서 도시된다. G1 경쇄 전장 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 4에서 도시된다. G1 전장 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오티드들은 각각 SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 4에서 도시된다. G1의 특성은 PCT 공개 번호 WO 2007/054809 및 WHO Drug Information 30(2): 280-1 (2016)에서 설명되며. 이들은 이로써 그 전체가 인용에 의해 포함된다.

[0029] 도 1은 주입을 위한 치료 유체(160)를 홀딩하기에 적합한 사전 충전형 주사기(150)의 예시적인 실시예를 예시한다. 사전 충전형 주사기(150)는 배럴(151), 바늘(155) 및 스토퍼(157)를 포함한다. 배럴(151)은 미리 결정된 양의 유체(160)(예컨대, 적어도 1회 투여의 치료 유체)를 홀딩하도록 크기가 정해진 내부(154)를 규정한다. 유체(160)는 스토퍼(157)와 바늘(155) 사이의 배럴(151)의 내부(154) 내에 홀딩된다. 사전 충전형 주사기(150)에 대해 사용될 수 있는 주사기의 예는 Ompi(Piombino Dese, Italy)에 의해 공급되는 2.25 mL EZ-Fill 주사기이다. 다른 유형들의 주사기들이 사용될 수 있으며 다른 제조자들로부터의 주사기들이 또한 사용될 수 있다.

[0030] 배럴(151)은 원위 단부(152)와 개방된 근위 단부(153) 사이에서 연장된다. 사전 충전형 주사기(150)는 또한 원위 단부(152)에 있는 팁(161)을 갖는다. 배럴(151)은 배럴(151)과 팁(161) 사이에서 연장되는 내부(154)의 원위 단부(152)에서 근위 대면 숄더(proximally facing shoulder)(151a)를 규정한다.

[0031] 주사기 배럴(151)은 약 2.25 mL의 유체를 홀딩하도록 구성된다. 그러나 다른 배럴 크기들이 활용될 수 있다. 예컨대, 배럴(151)은 약 1mL의 유체를 홀딩하도록 크기가 정해질 수 있다. 다른 실시예들에서, 배럴(151)은 약 1 mL 내지 약 3 mL, 약 1 mL 내지 약 2.5 mL, 또는 약 2 mL 내지 약 2.5 mL 범위의 치료 유체(160)의 볼륨으로

크기가 정해진다. 사전 충전형 주사기(150)의 다른 실시예들은 다른 볼륨들의 치료 유체(160)를 홀딩할 수 있다.

[0032] 추가로, 주사기 배럴(151)은 약 8.65 mm의 내경 또는 다른 내부 대각선 치수(cross-dimension)를 갖는다. 그러나, 대안적인 실시예들에서, 배럴(151)은 약 6 mm 내지 약 10 mm, 또는 약 8.5 mm 내지 약 8.8mm 범위의 내경을 가질 수 있다. 또 다른 가능한 실시예들은 이들 범위들 이외의 내경을 가질 수 있다.

[0033] 특정 예들에서, 주사기 배럴(151)은 붕규산 유리로 형성된다. 특정 예들에서, 주사기 배럴(151)은 투명한 유형 I 붕규산 유리로 형성된다. 예컨대, 주사기 배럴(151)은 SiO_2, B_2O_3, Al_2O_3, $N_{a2}O$ 및 CaO의 혼합물로 구성될 수 있다. 보다 구체적인 예에서, 주사기 배럴(151)은 75 % SiO_2, 10.5 % B_2O_3, 5 % Al_2O_3, 7 % Na_2O 및 1.5 % CaO로 형성된다. 이들 재료들의 다른 혼합물들을 갖는 대안적인 실시예들이 주사기 배럴(151)을 위한 유리를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시예들은 주사기 배럴(151)을 형성하기 위해 다른 유형들의 유리 또는 심지어 유리 이외의 재료들을 사용할 수 있다. 예컨대, 주사기 배럴(151)은 플라스틱으로 형성될 수 있다. 적어도 일부 실시예들에서, 주사기 배럴(151)은 Elmsford, NY의 Schott Corporation에 의해 공급되는 붕규산 유리 배럴이다. 다른 제조자들로부터의 주사기 배럴들(151)이 사용될 수 있다.

[0034] 스토퍼(157)는 원위 방향에서 이동 경로(P)를 따라 배럴(151)의 내부(154) 내에서 축방향으로 이동 가능하다. 스토퍼(157)는 실질적으로 원통형이거나 그렇지 않고, 배럴(151)에 대한 내부 표면(156)의 단면과 유사한 단면 형상을 갖는 본체를 갖는다. 스토퍼(157)는 본체로부터 방사상으로 연장되는 하나 이상의 플랜지들 또는 리브들(158)을 갖는다. 부가적으로, 스토퍼(157)는 압축 상태 및 비압축 상태를 가지며, 스토퍼(157)는 주사기 배럴(151)에 삽입될 때 압축 상태에 있다.

[0035] 스토퍼(157)의 본체는 근위 방향에서 사전 충전형 주사기(150)의 외부를 향하는 제1 맞물림 표면(157a) 및 배럴(151) 내에 포함된 유체(160)를 향하는 제2 맞물림 표면(157b)을 갖는다. 제1 맞물림 표면(157a)은 평평하고 피스톤 로드의 단부(예컨대, 도 14 내지 도 17의 107)는 사용 동안 맞물림 표면(157a)에 접한다. 대안적인 실시예들에서, 제1 맞물림 표면(157a)은, 스토퍼(157)가 자동 주입기의 피스톤 로드의 단부에 나사 결합(threaded)되거나 다른 방식으로 연결될 수 있도록 나사 구멍(도시되지 않음) 또는 다른 연결 구조(도시되지 않음)를 포함할 수 있다. 스토퍼(157)를 주사기 배럴(151) 내에서 원위로 이동시키기 위해, 분배력이 스토퍼(157)의 제1 맞물림 표면(157a)에 인가되어 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 밀수 있다. 스토퍼(157)의 본체는 약 7.7 mm의 길이를 갖는다. 대안적인 실시예들에서, 스토퍼(157)는 약 7.3 mm 내지 약 8.1 mm, 또는 약 7 mm 내지 약 9 mm 범위의 길이를 가질 수 있다. 스토퍼(157)의 대안적인 실시예들은 이러한 범위들보다 더 길거나 더 짧은 길이를 가질 수 있다. 부가적으로, 스토퍼(157)가 압축 상태에 있을 때, 본체의 외경은 약 8.95 mm이다. 일부 대안적인 실시예들에서, 본체의 외경은 약 8.85 mm 내지 약 9.05 mm, 또는 약 5.5 mm 내지 약 9.5 mm 범위에 있다. 대안적인 실시예들은 이러한 범위들 밖에 있는 외경을 갖는 본체를 가질 수 있다. 부가적으로, 외경은 플랜지(158)의 베이스로부터 본체를 가로질러 본체의 반대 측 상의 플랜지(158)의 베이스까지 측정된다.

[0036] 복수의 환형 플랜지(158)는 주사기 배럴(151)의 내부 표면(156)과 맞물린다. 플랜지(158)는 주사기 배럴(151)의 내부 표면(156)에 대해 실질적으로 기밀 밀봉을 생성하고 내부(154) 내에 치료 유체(160)를 홀딩한다. 스토퍼(157)는 4개의 플랜지들(158)을 포함한다. 대안적인 실시예들에서, 스토퍼(157)는 더 많거나 더 적은 수의 플랜지들(158)을 가질 수 있다. 예컨대, 스토퍼(157)는 하나의 플랜지, 2개의 플랜지들, 3개의 플랜지들 또는 4개 초과의 플랜지들을 가질 수 있다. 또한, 대안적인 실시예들은 제1 및 제2 맞물림 표면들(157a, 157b) 사이의 전체 외부 표면(162)이 주사기 배럴(151)의 내부 표면(156)과 맞물리도록 어떠한 플랜지들도 포함하지 않을 수 있다. 압축 상태에서, 스토퍼(157)는 약 8.95 mm의 외경 또는 대각선 치수를 갖는다. 대안적인 실시예들에서, 압축 상태에서 스토퍼(157)의 외경은 약 6 mm 내지 약 10 mm, 또는 약 6.5 mm 내지 약 9.5 mm 범위에 있을 수 있다. 일부 예에서, 스토퍼(157)의 외경은 스토퍼(157)의 가장 큰 부분을 가로 지르는(예컨대, 플랜지들(158) 중 적어도 하나를 가로지르는) 외경이고, 이는 둘 사이의 밀봉을 보장하기 위해 주사기 배럴(151)의 내부 직경 또는 내부 대각선 치수보다 적어도 약간 더 크다. 비압축 상태에 있을 때, 스토퍼(157)의 적어도 일부 가능한 실시예들은 약 9.25 mm 내지 약 9.45 mm 범위의 외경을 갖는다.

[0037] 스토퍼(157)는 브로모부틸 고무와 같은 고무로 형성되지만, 고무 이외의 또는 브로모부틸 이외의 재료들이 스토퍼(157)를 형성하는데 사용될 수 있다. 미국, 펜실베니아의 West Pharmaceutical Services로부터의 제형 4023/50/GREY와 같은 예시적인 제형이 브로모부틸 고무를 형성하는 데 사용될 수 있다. 다른 제형들이 가능하다. 다른 실시예들에서, 다른 유형들의 고무 재료 또는 고무 이외의 재료가 스토퍼(157)를 형성하기 위해 사용

된다. 부가적으로, 스토퍼(157)는 그의 외부 표면(162) 상에 불소 중합체 코팅을 갖거나 라미네이팅된 외부 표면(162)을 가질 수 있다. 예에서, 코팅은 스토퍼(157)의 전체 외부 표면(162)을 커버할 수 있다. 대안적인 예에서, 코팅은 제2 맞물림 표면(157b)의 일부 또는 전부, 플랜지들(158)의 일부 또는 전부, 주사기 배럴(151)의 내부 표면(156)에 대향하는 외부 표면(162)의 부분들의 일부 또는 전부, 제1 맞물림 표면(157a)의 일부 또는 전부, 또는 이들 표면들의 조합들을 커버할 수 있다. 스토퍼(157)를 코팅하는데 사용될 수 있는 불소 중합체 재료의 예는 에틸렌 테트라플루오로 에틸렌(ETFE)이다. 스토퍼(157)를 불소 중합체로 코팅하는 이점은 그것이 치료 유체(160)의 흡수 또는 흡착을 방지한다는 것이다.

[0038] 불소 중합체 이외의 재료는 스토퍼(157)를 코팅하거나 라미네이팅하는데 사용될 수 있다. 대안적인 재료의 예는 실리콘이다. 대안적으로, 스토퍼(157)는 둘 이상의 재료들로 코팅되거나 라미네이팅될 수 있다. 예컨대, 스토퍼(157)는 치료 유체(160)와 접촉하게 되는 그의 표면의 일부를 코팅하는 불소 중합체, 및 치료 유체(160)와 접촉하지 않는 그의 표면의 일부를 코팅하는 실리콘 오일을 가질 수 있다. 스토퍼(157) 상의 코팅들로은 윤활제서 동작하고, 치료 유체(160)와의 증가된 생체 적합성을 제공하고, 치료 유체(160) 또는 그의 구성 성분들의 흡수 또는 흡착을 방지하거나, 전술한 내용의 조합으로 동작할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 스토퍼(157)는 어떠한 유형의 코팅 또는 라미네이션도 갖지 않는다.

[0039] 사용 시에, 스토퍼(157)의 제2 맞물림 표면(157b)은 바늘(155)을 향해 유체(160)를 밀어서 사전 충전형 주사기(150)로부터 유체(160)를 배출한다. 스토퍼(157)는 이동 경로(P)를 따라 제1 포지션(D1)으로부터 이동 경로(P)를 따라 제2 포지션(D2)으로 이동된다. 예시적인 실시예에서, 제1 포지션(D1)은 치료 유체(160)의 임의의 양의 투여가 전달되기 전에 유체(160)에 인접한 포지션이고, 제2 포지션(D2)은 치료 유체(160)의 완전한 투여의 전달을 완료할 때 제2 맞물림 표면(157b)의 위치이다. 제2 포지션(D2)에 있을 때, 스토퍼(157)는 주사기 배럴(151)의 숄더(151a)에 바로 인접하거나 심지어 접촉한다. 대안적인 실시예들에서, 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있을 때 치료 유체(160)와 스토퍼(157) 사이에 갭 또는 기포가 존재할 수 있거나, 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 있을 때 스토퍼(157)는 주사기 배럴(151)의 숄더(151a)로부터 이격될 수 있다.

[0040] 이동 경로(P)는 약 29.6 mm일 수 있으며 이는 때로는 "30 mm" 이동 경로로서 지칭된다. 대안적인 실시예들에서, 이동 경로(P)는 약 25.7 mm 내지 약 28.2 mm, 약 25 mm 내지 약 29 mm, 또는 약 25 mm 내지 약 40 mm 범위에 있을 수 있다. 일부 실시예들에서, 이동 경로(P)는 29.6 mm일 수 있다. 다른 실시예들에서, 이동 경로(P)의 길이는 이러한 범위 밖의 거리일 수 있다. 스토퍼(157)의 제1 및 제2 포지션들(D1, D2) 사이에서 사전 충전형 주사기(150)에 홀딩되는 사전 충전형 주사기(150)의 치료 유체(160)의 볼륨은 약 1.585mL이며, 이는 제1 및 제2 포지션들(D1, D2) 사이의 주사기 배럴(151)의 내부 볼륨에 직접 대응한다. 대안적인 실시예들에서, 제1 및 제2 스토퍼(157) 포지션들(D1, D2) 사이의 유체(160)의 볼륨은 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위에 있다. 대안적인 실시예들은 스토퍼(157)의 제1 및 제2 포지션들(D1, D2) 사이에 상이한 볼륨들의 유체(160)를 가질 수 있다. 유체(160)의 볼륨은 치료 유체(160)의 1회 전체 투여(full dose), 치료 유체(160)의 다수의 투여들, 또는 치료 유체(160)의 부분 투여에 대응할 수 있다.

[0041] 자동 주입기(140)에 의해 스토퍼(157)에 인가되는 힘이 분배력이다. 사전 충전형 주사기(150)에서 스토퍼(157)를 밀어내는데 요구되는 분배력의 양은 다양한 팩터들로 인해 변동될 수 있다. 그러한 팩터들의 예들은 윤활(159), 주사기 기하학적 구조 및 재료, 스토퍼 기하학적 구조 및 재료, 사전 충전형 주사기(150)의 치료 유체(160), 원하는 주입 시간, 및 스토퍼(157)의 움직임에 대항하는 다른 저항력들을 포함한다. 부가적으로, 스토퍼(157)는 압축 가능하기 때문에, 스토퍼(157)는 자동 주입기(140)의 피스톤 로드에 의해 거기에 인가되는 분배력의 일부를 흡수할 수 있다. 선택된 주입 스프링은 흡수가 자동 주입기(140)의 성능에 영향을 미칠 정도로 충분히 크게 되는 경우 이러한 흡수를 극복할 정도로 충분한 힘을 가져야 할 것이다.

[0042] 윤활(159)은 배럴(151) 내에서 스토퍼(157)의 움직임을 용이하게 하기 위해 배럴(151)의 내부 표면(156)을 따라 배치될 수 있다. 윤활(159)은 스토퍼(157)가 이동 경로(P)를 따라 이동함에 따라 배럴(151)의 내부 표면(156)과 스토퍼(157)의 외부 접촉 표면(162) 사이에 배치된다. 윤활(159)은 스토퍼(157)의 외부 접촉 표면(162)과 배럴(151)의 내부 표면(156) 사이의 마찰을 감소시킨다.

[0043] 윤활 층(159)을 형성하기 위해 사용되는 윤활제는 실리콘 오일이다. 사용될 수 있는 실리콘 오일의 예는 폴리디메틸시옥산이다. 대안적인 실시예들에서, 실리콘 오일 이외의 윤활제, 폴리디메틸시옥산 이외의 실리콘 오일, 또는 임의의 다른 적합한 윤활제가 배럴(151)의 내부 표면(156)을 윤활하는데 사용된다. 윤활(159)은 배럴(151)의 벽 및 숄더(151a)를 포함하는 주사기 배럴(151)의 전체 내부 표면(156)을 커버할 수 있다. 다른 예들에서, 윤활(159)은 이를테면, 배럴(151)의 벽만을 따라 또는 이동 경로(P)를 따라 연장되는 배럴(151)의 벽의

부분들만을 따라 사전 충전형 주사기(150)의 전체 미만의 내부 표면(156)을 커버한다.

[0044] 적어도 일부 실시예들에서, 윤활 층(159)은 이동 경로(P)를 따라 실질적으로 균일한 두께를 갖는다. 대안적으로, 윤활 층(159)은 주사기 배럴(151)의 실질적으로 전체 길이를 따라 실질적으로 균일한 두께를 갖는다. 부가적으로, 적어도 일부 실시예들에서, 윤활 층(159)은 주사기 배럴(151)의 내부 원주 주위에서 실질적으로 균일한 두께를 갖는다. 다른 실시예들에서, 윤활 층(159)의 두께는 이동 경로(P)를 따라 또는 주사기 배럴(151)의 길이에 걸쳐 변동된다. 예컨대, 윤활(159)의 두께는 사전 충전형 주사기(150)의 근위 단부(153)에 비해 사전 충전형 주사기(150)의 원위 단부(152)를 향해 점진적으로 얇아질 수 있다. 본원에서 보다 상세히 논의된 바와 같이, 윤활(159)의 두께는 다른 변형들을 가질 수 있고 또한 주사기 배럴(151)의 원주 주위에 소지된다.

[0045] 가능한 실시예들에서, 윤활 층(159)의 두께는 약 0.5㎛이다. 다른 두께들이 가능하다. 예컨대, 윤활 층(159)은 이동 경로(P)를 따라 약 0.1㎛ 내지 약 1㎛의 두께를 가질 수 있다. 다른 예들에서, 윤활 층(159)은 이동 경로(P)를 따라 약 0.1㎛ 내지 약 0.3㎛의 두께를 가질 수 있다.

[0046] 적어도 일부 실시예들에서, 사전 충전형 주사기(150)는 윤활 층(159)을 형성하기 위해 약 0.7mg의 실리콘 오일을 포함한다. 다른 실시예들에서, 실리콘 오일의 양은 약 0.4 mg 내지 약 1.1 mg 범위에 있다. 또 다른 실시예들에서, 실리콘 오일의 양은 약 0.35 mg 내지 약 1.0 mg 범위에 있다.

[0047] 예시적인 실시예에서, 윤활 층(159)을 형성하는 윤활제는 25 ℃에서 약 1000 cSt의 점도를 갖는다. 대안적인 실시예에서, 윤활제는 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 약 1000 cSt, 25 ℃에서 약 100 cSt 내지 약 1000 cSt 범위에 있거나 25 ℃에서 약 1250 cSt 미만의 점도를 갖는다. 또 다른 실시예들에서, 윤활제는 이러한 범위들 밖의 점도를 갖는다.

[0048] 바늘(155)은 배럴(151)의 원위 단부(152)에 배치되고 팁(161)에 연결된다. 바늘(155)은 접착제로 팁(161)에 고정된다. 대안적인 실시예들에서, 바늘(155)은 허브 또는 다른 구조를 사용하여 팁(161)에 연결된다.

[0049] 바늘(155)은 제1 단부와 제2 단부 사이에서 연장된다. 바늘(155)은 바늘(155)의 제1 단부에 있거나 제1 단부에 인접하여 주사기 배럴(151)의 원위 단부(152)에 연결된다. 바늘(155)의 제2 단부는 사용자(190)의 주입 부위(198)에서 피부(192)를 파괴하는 것을 보조하기 위해 충분히 예리하거나 뾰족할 수 있다(도 19 참조). 바늘(155)은 사전 충전형 주사기(150)의 내부(154)와 유체 연통하는 채널(155a)을 규정한다. 동작 시에, 유체(160)는 채널(155a)을 통해 유동하여 주사기 배럴(151)을 빠져나간다. 바늘(155)의 채널(155a)은 주변부 상의 한 지점으로부터 주변부의 반대 측 상의 다른 지점까지의 거리인 내경 또는 대각선 치수를 갖는다. 내경은 채널(155a)의 단면이 원형일 때 대각선 치수의 일 예이다. 예에서, 채널(155a)은 바늘(155)의 길이를 따라 일정한 내경 또는 대각선 치수를 갖는다. 그러나 다른 실시예들에서, 내경 또는 대각선 치수는 채널(155a)의 길이를 따라 변동될 수 있다.

[0050] 바늘(155)은 Slovakia의 Chirana T. Injecta에 의해 공급된 Grade AISI 304 스테인레스 스틸 바늘과 같은 스테인레스 스틸 바늘이다. 부가적으로, 바늘(155)은 ISO-이름 4301-304-00-1 및 ISO 지정 X5CrNi18-9를 갖는다. 바늘(155)을 형성하기 위해 다른 재료들이 사용될 수 있다. 다른 실시예들은 다른 제조자들로부터의 바늘들(155) 및 대안적인 ISO 인증들을 갖거나 인증이 전혀 없는 바늘들(155)을 사용할 수 있다.

[0051] 바늘(155)은 19.5 ㎜의 길이를 갖는다. 대안적인 실시예들에서, 바늘(155)은 약 15 ㎜ 내지 약 25 ㎜, 약 18.3 ㎜ 내지 약 20.7 ㎜의 범위에 있거나, 또는 19.5 ㎜ 미만의 길이를 가질 수 있다. 다른 실시예들은 이들 범위들보다 더 길거나 더 짧은 바늘 길이를 가질 수 있다. 부가적으로, 바늘 채널(155a)은 0.27 ㎜, 약 0.15 ㎜ 내지 약 0.3 ㎜, 약 0.25 ㎜ 내지 약 0.29 ㎜, 약 0.21 ㎜ 내지 약 0.3 ㎜, 또는 0.27 ㎜ 미만의 내경 또는 내부 대각선 치수를 갖는다. 다른 실시예들에서, 바늘(155)은 약 0.29㎜ 이하의 내경을 갖는다. 다른 실시예들은 이러한 범위들보다 더 좁거나 더 넓은 내경을 갖는다.

[0052] 치료 유체(160)는 약리학적 또는 다른 활성 성분들을 갖는 약물들, 생물학적 제제(biologic), 바이오시밀러(biosimilar)들, 또는 신체를 치료하기 위한 임의의 다른 조성물을 포함할 수 있다. 치료 유체(160)의 조성물 및 처방된 치료에 의존하여, 치료 유체(160)는 다양한 상이한 볼륨들 및 점도들 중 하나를 가질 수 있다. 적어도 일부 가능한 실시예들에서, 예컨대, 치료 유체(160)는 약 1.585 mL의 볼륨을 갖는다. 다른 실시예들에서, 치료 유체(160)의 볼륨은 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위에 있다. 다른 실시예들에서, 치료 유체(160)의 볼륨은 약 1 mL 내지 약 2.25 mL 범위에 있다. 또 다른 실시예들은 사전 충전형 주사기(150)에 로딩된 다른 볼륨들의 치료 유체(160)를 갖는다.

[0053] 치료 유체(160)는 프레마네주맙, 이나트륨 에틸렌디아민테트라 아세트산 이수화물(EDTA), L-히스티딘, L-히스티

딘 염산염 일수화물, 폴리소르베이트-80, 수크로스 및 주입용 물을 포함하는 액체 약제학적 조성물일 수 있다. 치료 유체(160)에 대한 특정 공식들의 예는 약 225 mg 프레마네주맙, 약 0.204 mg 이나트륨 에틸렌디아민테트라아세트산 이수화물(EDTA), 약 0.815 mg L-히스티딘, 약 3.93mg L-히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.3mg 폴리소르베이트-80, 약 99 mg 수크로스 및 약 5.5의 pH의 주입용 물이다. 대안적인 실시예에서, 치료 유체(160)는 16 mM 히스티딘, 6.6 % 수크로스, 0.136 mg/mL EDTA, 1.2 mg/mL P580, pH 5.5에서 150 mg/mL 공칭 농도로 제제화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 액체 약제학적 조성물에서 프레마네주맙의 적어도 약 70 %는 IgG2-B 디설파이드 아이소폼(disulfide isoform)으로 이루어진다. 본원에서 제공된 조성물들 중 임의의 것의 일부 실시예들에서, 조성물에서 항체 분자들 중 약 72 %는 디설파이드 아이소폼 B로 이루어지며, 여기서 조성물에서 항체 분자들 중 약 22 %는 IgG2-A/B로 이루어지고, 여기서 조성물에서 항체 분자들 중 약 6 %는 IgG2-A 디설파이드 아이소폼이다. 프레마네주맙에 대해 이러한 것들을 포함하는 치료 유체(160)의 다른 실시예들은 다른 구성 성분들을 포함하는 다른 제형들을 가질 수 있다. 부가적으로, 치료 유체(160)는 프레마네주맙 이외의 약물들, 생물학적 제제 또는 바이오시밀러들을 가질 수 있다.

[0054] 액체 약제학적 조성물의 점도는 22 ℃에서 약 8.8 cSt일 수 있다. 다른 점도들이 가능하다. 예컨대, 치료 유체(160)는 22 ℃에서 약 4 cSt 내지 22 ℃에서 약 14 cSt 범위의 점도를 가질 수 있다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 22 ℃에서 약 8 cP 내지 22 ℃에서 약 10 cP 범위의 점도를 갖는다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 22 ℃에서 약 10 cSt 미만의 점도를 갖는다.

[0055] 치료 유체(160)는 다양한 상이한 일시적 또는 만성 질환들, 컨디션들, 또는 다른 질병의 치료 또는 방지를 위해 사용될 수 있다. 치료 유체(160)는 CGRP(Calcitonin Gene-Related Peptide) 활성 또는 CGRP 상향조절(upregulation)과 연관된 임의의 질환 또는 장애의 치료 또는 방지를 위해 사용될 수 있다. 하나의 가능한 실시예에서, 치료 유체(160)는 이를테면, 일시적 또는 만성 편두통들 치료하기 위한 생물학적 제제를 포함한다. 예컨대, 치료 유체(160)는 면역 글로불린 G2(IgG2) 단일 클론 항체를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 치료 유체(160)는 인간화된 IgG2 단일 클론 항체를 포함한다. 항체는 또한 CHO 세포들에서 발현될 수 있다. 다른 예에서, 치료 유체(160)는 항-CGRP 단백질을 포함한다.

[0056] 보다 구체적인 예에서, 그리고 도 2를 참조하면, 치료 유체(160)는 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 1과 적어도 90 %, 선택적으로 95 %, 97 %, 99 % 또는 100 % 동일한 중쇄 가변 구역 VH 도메인 및 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 2와 적어도 90 %, 선택적으로 95 %, 97 %, 99 % 또는 100 % 동일한 경쇄 가변 구역 VL 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 ATCC 취득 번호 PTA-6867 및 PTA-6866을 갖는 발현 벡터들에 의해 생성된 항체를 포함한다. 다른 예에서, 치료 유체(160)는 프레마네주맙을 포함한다.

[0057] 다른 예들에서, 치료 유체(160)는 다음 CDR들: SEQ ID NO: 3에 기술된 바와 같은 CDR H1; SEQ ID NO: 4에 기술된 바와 같은 CDR H2; SEQ ID NO: 5에 기술된 바와 같은 CDR H3; SEQ ID NO: 6에 기술된 바와 같은 CDR L1; SEQ ID NO: 7에 기술된 바와 같은 CDR L2; 및 SEQ ID NO: 8에 기술된 바와 같은 CDR L3을 포함하는 항체를 포함한다.

[0058] 프레마네주맙의 치료 효과들은 오래 지속되며 상대적으로 드문 주입에 의해 취해질 수 있다. 일 실시예에서, 예컨대, 프레마네주맙은 한 달마다 약 1회 이하의 빈도로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 프레마네주맙은 약 2 개월마다 1회 이하의 빈도로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 프레마네주맙은 약 3 개월마다 1회 이하의 빈도로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 프레마네주맙은 약 4 개월마다 1회 이하의 빈도로 투여될 수 있다. 프레마네주맙은 2011 년 8 월 30 일에 발행되고 발명의 명칭이 "Antagonist Antibodies Directed Against Calcitonin Gene-Related Peptide and Methods Using the Same"인 미국 특허 제8,007,794호에서 더 자세히 개시되며, 이 문헌의 전체 개시내용은 이로써 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0059] 치료 유체(160)는 또한 군발성 두통들, 외상후 두통들, 섬유 근육통 및 ICBPS(Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome)과 같은 다른 컨디션들의 치료 또는 방지를 위해 사용될 수 있다.

[0060] 특정 구현들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에 저장될 때 약 24 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 일 예에서, 치료 유체(160)는 5 ℃에서 저장될 때 약 2 년의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 다른 실시예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃에서 저장될 때 적어도 12 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에 저장될 때 적어도 18 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에 저장될 때 적어도 30 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에 저장될 때 적어도 36 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에

저장될 때 적어도 6 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다. 특정 예들에서, 치료 유체(160)는 2 ℃ 내지 8 ℃ 사이에 저장될 때 적어도 9 개월의 저장 수명을 가질 것으로 예상된다.

[0061] 사전 충전형 주사기들(150)에 대한 전통적인 주입 시간 시뮬레이션들은 여러 단점들을 갖는다는 것이 밝혀졌다. 예컨대, 사전 충전형 주사기(150)의 여러 양상들은 시간이 지남에 따라 변하고, 충분한 시간이 주어지면, 변화들 중 일부는 사전 충전형 주사기(150) 및 사전 충전형 주사기(150)가 장착된 자동 주입기(140)의 성능에 심각한 문제를 야기할 수 있다. 이러한 변화들 대부분은 현재 주입 시간 시뮬레이션들에 의해 일반적으로 고려되지 않고, 주사기 배럴(151) 내에서 스토퍼(157)의 움직임에 대항하는 저항력들을 증가시키는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 변화들을 포함할 수 있다.

[0062] 저항력들의 증가는 변화들이 발생하기 전에 사전 충전형 주사기(150)에 비해 주사기 배럴(151) 내의 주사기 스토퍼(157)의 속도를 늦출 정도로 충분히 클 수 있다. 때로는, 이러한 증가된 저항력들로 인한 주입의 속도는 환자에게 불편함을 야기할 수 있다. 느린 주입은 또한 치료 유체(160)를 자가 투여하는 참을성이 없는 사용자(190)가 바늘(155)을 신체 밖으로 조기에 빼내게 하여, 유체(160)의 불완전한 전달을 초래할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 스토퍼(157)의 움직임은 심지어 스톨링할 수 있고, 결과적으로 부분 투여만을 전달을 초래한다.

[0063] 마찰 및 유체 역학적 힘들은 스토퍼(157)의 움직임에 대항하고 해제력 및 활주력, 그리고 그리하여 주입 시간 및 투여 정확도에 영향을 미칠 수 있는 저항력들의 예들이다. 해제력은 스토퍼(157)를 움직이게 세팅하는데 요구되는 힘의 양이고, 활주력은 스토퍼(157)의 움직임을 유지하는데 요구되는 힘의 양이다. 마찰은 스토퍼(157)와 주사기 배럴(151) 사이에 있을 수 있다. 다른 유형들의 마찰은 또한 스토퍼(157)의 움직임에 대항할 수 있다. 유체 역학적 힘은 유체(160)를 배럴(151)을 통해 바늘(155) 내로, 이어서 바늘(155)을 통해 밀어내는 데 요구되는 힘이다.

[0064] 시간이 지남에 따라 발생할 수 있고 스토퍼(157)와 주사기 배럴(151) 사이의 마찰을 증가시킬 수 있는 여러 변화들이 존재한다. 예컨대, 주사기 배럴(151)의 또는 스토퍼(157) 상의 윤활(159)은 치료 유체(160)의 구성 성분들과의 상호작용 또는 시간으로 인해 저하되거나 파손될 수 있다. 윤활(159)의 저하는 윤활(159)의 점도가 증가하게 할 수 있다. 저하는 또한 배럴 벽(156) 상의 윤활 층(159)이 시간이 지남에 따라 얇아지게 할 수 있다. 더욱이, 윤활(159)은 유체이고 시간이 지남에 따라 배럴 벽(156)을 따라 유동하며, 이는 스토퍼의 이동 경로(P)를 따라 증가된 마찰 영역들을 초래하는 윤활(159)의 두께를 변동을 야기할 수 있는데, 그 이유는 윤활 층(159)이 얇아지거나 완전히 사라졌기 때문이다.

[0065] 또한, 유체 역학적 힘들을 증가시킬 수 있는 변화들의 여러 예들이 존재한다. 예컨대, 일부 치료 유체들(160)은 시간에 따라 변할 수 있다. 치료 유체(160)는 시간이 지남에 따라 응집되거나 결정화되어 피하 주사기 바늘(155)의 채널(155a)에 고착될 수 있는 더 큰 덩어리를 형성할 수 있다. 이러한 덩어리들에 의해 생성된 막힘은 바늘(155)을 통해 유체(160)를 이동시키는 데 요구되는 유체 역학적 힘을 증가시킬 수 있다. 그 결과 스토퍼(157)의 움직임에 대한 저항이 커진다.

[0066] 치료액들 또는 사전 충전형 주사기들의 개발자가 실제의 실세계 데이터를 사용하여 자동 주입기를 설계하거나 규제 승인을 위해 사용하기를 원하는 경우, 이들은 적어도 그의 원하는 저장 수명만큼 오래 에이징된 사전 충전형 주사기를 테스트하도록 선택할 수 있다. 실제의 실세계 데이터를 사용하는 경우의 문제는 많은 치료액 및 사전 충전형 주사기들이 긴 저장 수명(일부는 24 개월만큼 길거나 훨씬 더 김)을 가질 것으로 예상된다는 것이다.

[0067] 치료액의 자연 저장 수명이 만료될 때까지 자동 주입기에 의해 전달되는 약물의 규제 승인을 위한 신청서를 제출하기 위해 이렇게 오래 기달리는 것은 의약품에 대한 승인 프로세스 및 제약 회사가 치료액을 시장에 출시할 수 있는 시간을 상당히 지연시킬 수 있다. 결과적으로, 잠재적으로 삶을 바꿔주거나 심지어 생명을 구하는 약물들이 환자들에게 도달하는 데 있어 지연된다. 또한, 이러한 지연은, 제약 회사가 성공적인 의약품을 연구하고 찾는 데 요구되는 막대한 투자를 회수하는 것을 보다 어렵게 한다. 규제 승인 프로세스를 가속화하기 위해, 제약 회사들은 시간의 영향들을 복제하도록 시뮬레이팅된 또는 가속화된 에이징을 사용할 수 있다. 예컨대, 제약 회사는 수학적 모델링을 사용하여 특정 시간 기간 이후 사전 충전형 주사기의 성능을 근사화할 수 있다. 다른 예에서, 제약 회사들은 에이징을 시뮬레이팅하기 위해 결정된 온도에서 그리고 결정된 시간 기간 동안 사전 충전형 주사기를 가열한다. 사전 충전형 주사기를 가열하는 시간의 길이와 실제 비가속 시간 길이 간의 관계는 Arrhenius 계산에 따라 규정할 수 있다:

$$K = Ae^{-EA/(RT)}$$

[0068] (3)

[0069] 여기서 "K"는 레이트 상수이고, "T"는 절대 온도(켈빈 단위)이고, "Ae^{-EA}"는 주어진 반응에 대한 상수들이고, "R"은 보편적인 가스 상수이다.

[0070] 사전 충전형 주사기들(150) 또는 치료액(160)의 인공 에이징은 안정성 테스트 동안 복잡성들로 이어질 수 있다는 것이 발견되었다. 예컨대, 인공 에이징을 사용하는 안정성 테스트 동안, 에이징된 사전 충전형 주사기(150) 및 자동 주입기(예컨대, 도 13 내지 도 17에 도시된 자동 주입기(140))의 조합은 의도된 주입 시간 내에 주입의 실패를 포함하여 다양한 동작 실패들을 초래할 수 있다는 것이 발견되었다. 사전 충전형 주사기(150)의 인공 에이징은 스토퍼(157) 상에서 예상보다 높은 저항력들을 유발한다는 것이 추가로 발견되었다. 예컨대, 이동 경로(P)를 따라 주입 스트로크(injection stroke)의 끝을 향해 스토퍼(157) 상에 가해진 저항력은 예상보다 더 높았다. 따라서, 표준 자동 주입기 디바이스에 사용된 주입 스프링(109)은 시뮬레이팅된 에이징이 증가함에 따라 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)를 갖는 자동 주입기를 일관되게 성공적으로 동작시킬 수 없었다.

[0071] 특히, 사전 충전형 주사기(150)를 가열하는 것은 시간이 지남에 따라 발생하는 특정 변화들을 과장시킨다는 것이 발견되었다. 예컨대, 가열은 사전 충전형 주사기(150)에 대한 변화들이 자연 에이징에 대한 등량의 시간 동안 발생했었을 것보다 더 빠르게 발생하게 한다. 예컨대, 24 개월 동안 비가속 레이트로 자연적으로 에이징되는 사전 충전형 주사기(150)와 비교할 때, 시뮬레이팅된 24 개월 기간 동안 가열에 의해 가속화된 에이징을 겪는 사전 충전형 주사기(150)는, 더 큰 크기 또는 심지어 훨씬 더 많은 유형들의 변화들 이를테면, 윤활 층(159)의 두께에 대한 변화들, 윤활제의 점도에 대한 더 큰 감소들, 윤활 층(159)의 두께의 더 큰 변동들, 치료 유체(160)와 윤활제 사이의 더 많은 상호작용 등을 보여줄 것이다.

[0072] 인공 또는 가속화된 에이징 동안 발생하는 이러한 모든 과장된 변화들은 자연적으로 에이징되는 사전 충전형 주사기(150)에 비해 마찰 및 유체 역학적 힘들을 부자연스럽게 증가시킨다. 스토퍼(157)의 움직임에 대해 증가된 저항을 갖는 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)가 자동 주입기(예컨대, 본원에서 보다 상세히 설명되는 자동 주입기(140))와 결합될 때, 의도된 주입 시간 내에 치료 유체(160)의 주입의 실패 또는 심지어 주입 스톨링들을 포함하는 동작 실패들이 존재할 수 있다. 그러나 제약 회사는 자동 주입기(140)가, 스톨링하지 않고 합리적인 시간 기간 내에 치료 유체(160)의 전체 투여를 전달하도록 스토퍼(157)를 이동시킬 수 있다는 데이터를 보여줘야 한다. 인공 에이징을 허용하고 안정성 요건들을 충족함으로써 효과적인 규제 경로를 가능하게 하기 위해, 자동 주입기(140)를 적응시키는 것이 본원에서 제안된다. 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 대한 허용 가능한 전달 사양들을 충족시키기에 충분한 스프링 힘을 갖는, 자동 주입기(140)를 위한 주입 스프링(109)이 사용된다. 그러나 시중의 자동 주입기들에서 사용되는 사전 충전형 주사기들은 자연적으로 에이징될 것이란 것에 주의한다. 또한, 스프링 힘을 불필요하게 증가시키는 것은 일반적으로, 그것이 일부 불편함, 환자의 타박상 또는 사전 충전형 주사기의 파손으로 이어질 수 있기 때문에 유익하지 않다는 것에 주의한다.

[0073] 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)의 경우 이 문제의 예가 도 3a 내지 도 3d에 도시된 차트들에 예시된다. 도 3a 내지 도 3d에 도시된 데이터를 생성하기 위해, 사용된 사전 충전형 주사기들(150)은 Italy의 Ompi of Piombino Dese에 의해 공급된, 약 8.65 mm의 내부 배럴 직경을 갖는 2.25mL EZ-Fill 주사기들이었고, 스토퍼(157)는 미국 펜실베니아, Exton의 West Pharmaceutical Services, PA로부터의 FluroTec 플런저였고, 바늘(155)은 약 0.27 mm의 내경 및 약 19.5 mm의 길이를 갖는 슬로바키아의 Chirana T. Injecta에 의해 공급된 Grade AISI 304 스테인리스 스틸 바늘이었다. 주사기 배럴(151)은 25 ℃에서 약 1000 cSt의 점도를 갖는 0.7mg의 실리콘 오일로 윤활되었다. 사전 충전형 주사기들(150)에 로딩된 치료 유체(160)는 16 mm 히스티딘, 6.6 % 수크로스, 0.136 mg/mL EDTA 및 5.5의 pH의 1.2 mg/mL P580에서 150mg/mL 공칭 농도로 제제화된 약 1.585mL의 프레마네주맙 제형으로 구성되었다. 치료 유체(160)는 22 ℃에서 8.8cSt의 점도를 가졌다. 다수의 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기들(150)이 테스트되었다. 치료 유체(160)의 압출에 대응하는, 배럴(151)에서 스토퍼(157)의 이동 경로(P)는 약 30 mm이다.

[0074] 도 3a는 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150)의 주사기 스토퍼(157)가 일정한 속도로 이동될 때 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘 대 스토퍼(157)의 변위를 플로팅하는 그래프이다. 그래프는 도 4a 및 도 5를 참조하

여 설명된 테스트 장비를 사용하여 획득될 수 있다. y- 축은 뉴턴(N)으로 측정된, 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘을 도시한다. 스토퍼(157)가 실질적으로 일정한 속도로 이동되기 때문에, 이 작용력은 스토퍼(157)의 움직임에 대해 작용하는 저항력과 실질적으로 동일하다. 변위는 주입의 시작 시에 스토퍼(157)의 제1(초기) 포지션과 스토퍼(157)의 제2(최종) 포지션으로부터의 변위이다. 도 3a의 차트는 변위가 약 30 ㎜에 도달하기 직전(이는 스토퍼(157)가 주사기 배럴(151)의 숄더(151a)에 도달하여 부딪치는 것에 대응함)까지 스토퍼(157)의 움직임 동안 최대 저항력이 약 8N임을 도시한다.

[0075] 도 3b는 가속화된 에이징을 겪는 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157) 상에 가해지는 최대 힘을 도시하는 막대 차트이다. 가속화된 에이징에 노출된 사전 충전형 주사기들(150)은 원하는 자연 에이징을 시뮬레이팅하는 것과 등가의 시간 기간 동안 40 ℃로 가열되었다. 각각의 사전 충전형 주사기(150)에 대해, 치료 유체(160)를 일정한 속도로 압출하기 위해 스토퍼(157)를 가압되었고 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘이 측정되었다. 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘은 스토퍼(157)의 움직임에 저항하는 힘과 등가이거나 이에 대응한다. 그래프는 도 4a 및 도 5를 참조하여 설명된 테스트 장비를 사용하여 획득되었다. y-축은 일정한 속도로 치료 유체(160)의 투여를 전달하기 위해 이동되는 동안 주사기 스토퍼(157)에 대해 가해지는 최대 힘을 뉴턴으로 도시한다. x-축은 가속화된 에이징을 거친 후 사전 충전형 주사기(150)의 시뮬레이팅된 에이지를 도시한다. 제1 막대는 가속화된 에이징 이전 최대 작용력을 도시한다. 제2 막대는 3 개월(T3)의 시뮬레이팅된 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 최대 작용력을 도시한다. 제3 막대는 6 개월(T6)의 시뮬레이팅 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 최대 작용력을 도시한다. 제4 막대는 9 개월(T9)의 시뮬레이팅 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 최대 작용력을 도시한다. 제5 막대는 14 개월(T14)의 시뮬레이팅 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 최대 작용력을 도시한다. 제6 막대는 24 개월(T24)의 시뮬레이팅 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대한 최대 작용력을 도시한다.

[0076] 알 수 있는 바와 같이, 테스트 동안 스토퍼(157)를 이동시키면서 측정된 최대 힘은 약 14N으로 점진적으로 증가하며, 이는 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150)에 대해 측정된 8N보다 훨씬 더 크다. 차트 상의 각각의 막대는 각각의 시뮬레이팅된 에이지에서 테스트된 일 그룹의 사전 충전형 주사기들(150)을 표현하고, 그룹에 대해 측정된 최고 최대 작용력으로부터 그룹에 대해 측정된 최저 최대 작용력까지 측정된 작용력들의 범위를 도시한다. 각각의 막대는 또한 측정된 작용력들의 중간 50 % 또는 중간 2 사분위수들을 표현하는 박스를 제시한다.

[0077] 도 3c는 24 개월의 시뮬레이팅된 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)의 주사기 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘 대 스토퍼(157)의 변위를 플로팅하는 그래프이다. 가속화된 에이징에 노출된 사전 충전형 주사기들(150)은 원하는 자연 에이징을 시뮬레이팅하는 것과 등가의 시간 기간 동안 40 ℃로 가열되었다. 각각의 사전 충전형 주사기(150)에 대해, 치료 유체(160)를 일정한 속도로 압출하기 위해 스토퍼(157)를 가압되었고 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘이 측정되었다. 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘은 스토퍼(157)의 움직임에 저항하는 힘과 등가이거나 이에 대응한다. y- 축은 뉴턴(N)으로 측정된, 스토퍼(157)에 대해 가해지는 힘을 도시한다. 그래프는 도 4a 및 도 5를 참조하여 설명된 테스트 장비를 사용하여 획득되었다. 스토퍼(157)가 실질적으로 일정한 속도로 이동하기 때문에, 이 작용력은 스토퍼(157)의 움직임에 대해 작용하는 저항력과 실질적으로 동일하다. 변위는 주입의 시작 시에 스토퍼(157)의 제1 포지션과 스토퍼(157)의 종료 포지션으로부터의 변위이다. 도 3c의 차트는 변위가 30 ㎜에 도달하기 직전(이는 스토퍼(157)가 주사기 배럴(151)의 숄더(151a)에 도달하여 부딪치는 것에 대응함)까지 스토퍼(157)의 움직임 동안 최대 저항력이 약 14 N임을 도시한다.

[0078] 도 3b 및 3c에서 알 수 있는 바와 같이, 24 개월의 시뮬레이팅된 또는 가속화된 에이지를 갖는 사전 충전형 주사기(150)에 대해 30 ㎜의 거리만큼 스토퍼(157) 이동시키는 데 요구되는 피크 또는 최대 힘은 약 13 N으로부터 약 14 N의 범위에 있었다. 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 대한 피크 힘은 도 3a에 도시된 바와 같이 자연 에이징된 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)를 이동시키는 데 요구되는 단지 8N 내지 9N 피크 힘과 뚜렷한 대조를 이룬다. 이들 차트들은, 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)와 비교하면, 테스트에서 사용되는 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 대한 스토퍼(157)를 이동시키는 데 요구된 힘의 상당한 증가를 도시한다.

[0079] 도 3d는 자연 에이징을 겪는 사전 충전형 주사기(150) 및 가속화된 에이징을 겪는 사전 충전형 주사기(150)에 대해 스토퍼(157)를 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동시키는 데 얼마나 올래 걸리는지 또는 주입 시간을 도시하는 막대 차트이다. y-축은 주입 시간을 초로 도시하고, x-축은 사전 충전형 주사기(150)의 에이지를 도시한다. 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)에 대한 데이터는 십자 해치가 없는 막대들로 도시되고, 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 대한 데이터는 십자 해치를 갖는 막대들로 도시된

다. 도 3d의 데이터를 생성하기 위해, 사전 충전형 주사기(150)를 갖는 자동 주입기(140)는, 바늘(155)이 아래를 가리키는 상태로 자동 주입기(140)를 똑바로 홀딩하는 고정물에 장착되었다. 유체(160)가 분배되었을 때 유체를 수집하기 위해 용기가 자동 주입기(140) 아래에 배치되었다. 자동 주입기(140)가 작동되었다. 스톱워치는 자동 주입기(140)의 작동과 동시에 수동으로 시작되었고 치료 유체(160)가 바늘(155)로부터 유동하는 것을 멈출 때 즉시 중지되었다. 100 분의 1 초 이내의 정확도를 갖는 디지털 스톱 클럭이 사용되었다. 0 개월, 1 개월, 6 개월, 9 개월, 13 개월, 19 개월 및 24 개월에 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)의 8개의 샘플들이 테스트되었다. 12 개월, 24 개월 및 48 개월에 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)의 4개의 샘플들이 테스트되었다. 차트 상의 각각의 막대는 차트 상에 라벨링된 바와 같이 자연 에이지 또는 시뮬레이팅된 에이지에서 테스트된 일 그룹의 사전 충전형 주사기들(150)을 표현하며, 가장 긴 주입 시간부터 가장 짧은 주입 시간까지 각각의 그룹에 대한 주입 시간 범위를 도시한다. 각각의 막대는 또한 주입 시간들의 중간 50 % 또는 중간 2 사분위수들을 표현하는 박스를 제시한다.

[0080] 12 개월에, 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)은 약 18.6 s 내지 약 20.8 s 범위의 주사 시간을 가진 반면, 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)은 약 16.4 s 내지 약 39.3 s 범위의 주사 시간을 가졌다. 24 개월에, 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)은 약 18 s 내지 약 21 s 범위의 주사 시간을 가진 반면, 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)은 약 19.4 s 내지 약 46.3 s 범위의 주사 시간을 가졌다. 알 수 있는 바와 같이, 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 대한 전달 시간은 사전 충전형 주사기(150)의 수명 내내 비교적 일정하게 유지된다. 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)의 전달 시간은 사전 충전형 주사기(150)가 약 9 개월이 될 때까지 자연적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)의 전달 시간과 비견 가능하다. 그 에이지 이후, 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)의 경우 전체 투여의 전달을 위한 시간이 급격히 증가하기 시작한다. 24 개월의 시뮬레이팅된 에이징에서, 전달 시간은 45 초과 초에 도달할 수 있으며, 이는 타겟 전달 시간을 초과한다.

[0081] 위에서 설명된 테스트들 및 결과들은 사전 충전형 주사기(150)의 인공 에이징이 주입을 완료하는 데 요구된 힘의 증가를 초래할 수 있음을 보여준다. 특정 경우들에서, 사전 충전형 주사기(150)의 인공 에이징은 원하는 또는 결정된 시간 기간(예컨대, 약 5 초 내지 약 19 초) 내에 주입을 완료하는 데 요구되는 힘의 증가를 초래할 수 있다.

[0082] 이러한 동작 실패에 대한 솔루션으로서, 자동 주입기(140)는 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)에 대한 더 높은 압출력을 수용하기에 충분히 강한 주입 스프링(109)으로 제조될 수 있다. 즉, 주입 스프링(109)은 특히 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 접근함에 따라 주입의 끝에서 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)에 의해 생성된 증가된 저항력을 극복하기 위해 충분히 높은 스프링 상수(K) 및 압축이 필요할 수 있고, 저항력은 도 3b에서 알 수 있는 바와 같이 주입의 시작의 저항력보다 상당히 크다. 그러나, 주입 스프링(109)의 강도의 증가는 환자의 불편함 또는 심지어 멍으로 이러질 수 있다. 그것은 또한 주사기(150)의 파손으로 이어질 수 있다. 따라서, 필요한 것보다 더 많은 전력을 갖는 주입 스프링(109)을 사용하는 것은 바람직하지 않다.

[0083] 아래에 설명된 테스트들은 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)로부터 치료 유체(160)를 주입하는데 사용되는 자동 주입기(140)의 주입 스프링(109)에 대한 적합한 스프링 파라미터들을 결정하는데 사용될 수 있다. 예컨대, 테스트는 미리 결정된 시간 내에 전체 이동 경로(P)를 따라 주사기 스토퍼(157)를 완전히 변위시키기에 충분히 강한 분배력을 결정할 수 있다. 이러한 테스트들에 사용되는 인공적으로 에이징된 사전 충전형 주사기(150)는 기준 배럴(151), 기준 스토퍼(157) 및 기준 바늘(155)을 갖는 기준 사전 충전형 주사기(150)를 형성한다. 환자에게 치료 유체(160)를 전달하기 위해 자동 주입기(140)에서 실제로 사용되는 사전 충전형 주사기(150)는 동작식 배럴(151), 동작식 스토퍼(157) 및 동작식 바늘(155)을 갖는 동작식 사전 충전형 주사기(150)이다. 기준 사전 충전형 주사기(150)는 동작하는 사전 충전형 주사기(150)와 실질적으로 유사하다. 동작식 사전 충전형 주사기들(150)의 적절한 성능을 보장하기 위해, 기준 사전 충전형 주사기들(150) 및 동작식 사전 충전형 주사기들(150)은 실질적으로 동일한 치수들을 갖고 동일한 재료 또는 동일한 성능 특성들을 제공하는 재료들로 만들어진다. 대안적인 실시예에서, 기준 사전 충전형 주사기(150) 및 동작식 사전 충전형 주사기들(150)은 상이한 파라미터들을 가질 수 있다. 예컨대, 기준 사전 충전형 주사기(150)는 스토퍼(157)의 움직임에 대해 더 많은 저항력을 제공하는 파라미터들을 가질 수 있으며, 이는 설계된 주입 스프링(109)이 전체 스프링 압축 범위 전반에 걸쳐 적합한 양의 분배력을 여전히 제공하여서, 자동 주입기(140)는 결정된 시간 내에 치료 유체(160)의 전체 투여를 주입할 것이다.

[0084] 도 4a 및 도 4b는 사전 충전형 주사기들(150) 및 자동 주입기들(140)의 규제 승인을 위한 성능 기준들을 충족하

기에 충분한 힘을 갖는 주입 스프링(109)을 결정하기 위해 사전 충전형 주사기들(150)의 주입을 테스트하기 위한 고정물을 예시한다. 도 4a는 사전 충전형 주사기(150)를 홀딩하기 위한 고정물(315)을 예시하고 테스트의 원리들을 또한 예시한다. 고정물(315)은 바닥 지지부(316a), 측 지지부(316b) 및 상부 플레이트(316c)를 갖는 주사기 지지 프레임(316)을 포함한다. 주사기 지지 프레임(316)은 테스트에 사용되는 힘들의 인가 하에서 구부러지거나 압축되지 않도록 충분한 두께 및 강성을 갖는다. 상부 플레이트(316c)는 주사기 배럴(151)이 구멍(316d)을 통해 들어맞을 정도로 충분히 큰 구멍(316d)을 규정하지만, 사전 충전형 주사기(150)의 근위 단부(153)에 있는 주사기 플랜지(158)가 구멍(316d)을 통과할 만큼 크지는 않다. 이러한 방식으로, 사전 충전형 주사기(150)는 바늘(155)이 아래를 가리키는 상태로 상부 플레이트(316c)에 의해 지지된다. 구동 로드(314)는 주사기 스토퍼(157)의 제1 맞물림 표면(157a)과 맞물리는 단부를 가지며 그와 정렬된다. 구동 로드(314)의 제2의 반대쪽 단부는 실질적으로 일정한 속도로 구동 로드(314)를 이동시키도록 구성된 테스트 장비에 커플링]된다. 구동 로드(314)는 또한 그것이 이동함에 따라 구동 로드(314)에 인가되는 힘을 측정하도록 위치결정된 로드 셀(315)(예컨대, 도 5 참조)과 같은 측정 장비에 부착된다.

[0085] 바늘(155)은 치료 유체(160)가 사전 충전형 주사기(150)로부터 배출될 때 치료 유체(160)를 수집하기 위한 수집 용기(318)에 또는 그 상에 위치결정된다. 치료 유체(160)를 수집하는 것은 전체 투여가 테스트 동안 배출되는 것을 보장하기 위해 테스트 전에 사전 충전형 주사기(150)에 로딩된 유체(160)의 양과 테스트 후에 사전 충전형 주사기(150)로부터 배출되는 유체(160)의 양의 비교를 허용한다. 대안적으로, 바늘(155)의 팁(161)은 환자에게의 주입을 시뮬레이팅하기 위해 질량체(mass)에 삽입될 수 있다. 바늘(155)의 팁(161)을 질량체에 삽입하는 것은 테스트 장치가 주사기 스토퍼(157)의 움직임에 대해 작용하는 전체 저항에 대한 그의 측정치들에 유동에 대한 저항을 포함시키는 것을 가능하게 한다. 주입을 시뮬레이팅할 수 있는 질량체의 예들은 사체 조직, 돼지와 같은 동물 조직 및 합성 조직을 포함한다.

[0086] 테스트 동안, 구동 로드(314)는 일정한 속도로 그리고 결정된 거리에 대해 스토퍼(157)를 밀기 위해 스토퍼(157)에 대해 전진되거나 밀어내진다. 적어도 일부 가능한 실시예들에서, 결정된 거리는 치료 유체(160)의 전체 투여를 전달하기 위해 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동하는 것에 대응한다. 구동 로드(314)가 하향으로 밀어지는 속도는 자동 주입기(140) 내에서 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 위한 원하는 타이밍을 시뮬레이팅하도록 선택된다. 일부 실시예들에서, 구동 로드(314)는 약 5 초 내지 약 12 초 범위의 시간에 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)로 전진된다.

[0087] 구동 로드(314)가 주사기 스토퍼(157)에 대해 전진됨에 따라, 로드 셀(315)은 구동 로드(314)에 인가되는 힘을 측정하고 구동 로드(314)의 상대적 포지션이 측정된다. 구동 로드(314)의 변위는 주사기 스토퍼(157)의 변위와 실질적으로 동일할 것이다. 힘 측정들 및 각각의 힘 측정 시에 구동 로드(314)의 변위가 레코딩된다.

[0088] 테스트 동안, 주사기 스토퍼(157)를 전진시키거나 밀기 위해 구동 로드(314)에 인가되는 힘은 작용력(F_e)이다. 마찰, 유체 역학 및 스토퍼(157)의 움직임에 저항하는 임의의 힘으로 인해 스토퍼(157)의 움직임에 대항하는 힘들은 저항력(Fr)이다. 스토퍼(157)가 테스트 동안 실질적으로 일정한 속도로 이동하기 때문에, 작용력은 저항력과 실질적으로 동일할 것이다. 작용력은 스토퍼(157)의 움직임에 대해 작용하는 저항력들의 변화로 인해 스토퍼(157)의 전진 동안 변동될 수 있다.

[0089] 도 4b는 자동 주입기(140)와 조합하여 사전 충전형 주사기들(150)을 테스트하기 위한 대안적인 고정물(319)을 예시한다. 이 실시예는 도 4a의 고정물과 실질적으로 유사하며, 사전 충전형 주사기(150)를 지지하는 주사기 지지 프레임(316)을 포함한다. 부가적으로, 클램프(317)는 주사기 프레임(316)의 상부 플레이트(316c) 상에 장착되고 제1 및 제2 대향 조오(jaw)들(317a, 317b)을 포함한다. 제1 및 제2 조오들(317a, 317b) 각각은 조오들(317a, 317b)이 폐쇄될 때 자동 주입기(140)의 일부를 수용하고 안전하게 홀딩하도록 성형된 반원형 컷아웃들과 같은 대향 윤곽들을 규정한다. 동작 시에, 자동 주입기(140)는 그의 주입 스프링(109)이 제거되고 클램프(317)에 장착되고 자동 주입기(140)로부터의 피스톤 로드(107)가 주사기 배럴(151)과 축방향으로 정렬되도록 위치결정된다. 피스톤 로드(107)는 자동 주입기(140)에 대한 피스톤 로드(107)의 단부가 스토퍼(157)의 제1 맞물림 표면(157a)과 맞물리도록 주사기 배럴(151) 내에 삽입된다.

[0090] 본원에서 더 상세히 설명되는 바와 같이, 자동 주입기(140)는 주입 스프링(109)의 감압(decompression)에 대한 응답으로 이동하는 하위조립체를 포함한다. 하위조립체는 피스톤 로드(107)를 전진시키기 위한 구조를 포함할 것이다. 하위조립체는 또한, 주입 스프링(109)이 감압됨에 따라 주입 스프링(109)에 의해 또한 이동되거나 구동되는 부가적인 이동 구조들 및 보조 스프링 메커니즘들을 포함할 수 있다. 예시적인 실시예들에서, 주입 스프링(109)을 뺀 전체 자동 주입기(140)는, 피스톤 로드(107) 및 피스톤 로드(107)의 움직임에 대한 응답으로 동

작하는 다른 자동 주입기 컴포넌트들과 맞물리고 이들을 이동시킬 수 있도록 구동 로드(314)를 자동 주입기(140)에 삽입하는 액세스가 제공되는 클램프(317)에 장착될 수 있다. 대안적으로, 하위조립체는 자동 주입기(140)로부터 제거되거나, 그렇지 않으면 노출되고 주입 스프링(109)에 의해 동작되지 않는 자동 주입기(140)의 컴포넌트들 없이 클램프(317)에 장착될 수 있다.

[0091] 테스트 장비에 연결된 구동 로드(314)는 피스톤 로드(107)와 맞물리고 결정된 거리 동안 일정한 속도로 피스톤 로드(107)를 이동시킨다. 적어도 일부 실시예들에서, 결정된 거리는 치료 유체(160)의 전체 투여를 전달하기 위해 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동한 거리에 대응한다. 구동 로드(314)에 인가되는 작용력들 및 구동 로드(314)의 변위가 레코딩된다. 이 테스트 셋업에서, 측정된 작용력은 사전 충전형 주사기(150)의 마찰, 유체 역학적 힘들, 하위조립체의 마찰, 하위조립체의 보조 스프링을 압축하는 데 요구되는 임의의 힘 및 스토퍼(157)의 움직임 및 하위조립체의 움직임에 대해 작용하는 임의의 다른 저항력을 포함하는 총 저항력에 대응할 수 있다.

[0092] 도 4c는 주입 스프링(109)에 대한 스프링 강도를 결정하기 위해 자동 주입기(140)를 테스트하기 위한 고정물(320)를 예시한다. 이는 자동 주입기(140)의 동작을 시뮬레이팅하고 주입 스프링(109)이 감압될 때 피스톤 로드(107)의 분배력을 측정하기 위해 사용된다. 본원에서 더 상세히 설명되는 바와 같이 주입 스프링(109)이 선택된 후에 자동 주입기(140)의 적절한 동작을 검증하는 것이 유용하다.

[0093] 고정물(320)은 테스트 동안 안정성을 위해 작업대(324)에 고정될 수 있는 베이스(321)를 포함한다. 베이스(321)는 볼트들(326a, 326b)을 사용하여 작업대(324)에 고정된다. 튜브(327)는 베이스(321)로부터 상향으로 연장되고 자동 주입기(140)를 수용하도록 크기가 정해지는 캐비티(323)를 규정한다. 캐비티(323)의 길이는 자동 주입기(140)에 대한 하우징(104)의 길이와 거의 동일하지만, 다양한 실시예들에서 그 길이는 더 길거나 더 짧을 수 있다. 캐비티(323)의 단면 형상 및 영역은 자동 주입기(140)가 캐비티(323) 내로 미끄러지지만, 비틀림이나 흔들림 없이 자동 주입기(140)를 안전하게 여전히 홀딩하도록 허용하게 크기가 정해진다. 캡(322)이 튜브(327)의 상부 단부 위에 고정되어 캐비티(323) 내에서 자동 주입기(140)를 둘러싸고 고정한다. 캡(322)은 캐비티(323)와 축방향으로 정렬되고 구동 로드(314)를 수용하도록 크기가 정해진 구멍(325)을 규정한다.

[0094] 본원에서 더 상세히 설명되는 바와 같이, 자동 주입기(140)는 하우징(102) 및 하우징(102) 내로 신축자재식인(telescopes) 커버 슬리브(103)를 갖는다(예컨대, 도 13 내지 도 17 참조). 커버 슬리브(103)를 하우징(102)으로 슬라이딩시키는 것은 자동 주입기(140)를 코킹(cock)하여서, 내부 피스톤 로드(107)가 이동하는데 자유롭게 한다. 고정물(320)에서 자동 주입기(140)를 테스트하기 위해, 사전 충전형 주사기(150)가 자동 주입기(140)로부터 제거되어 피스톤 로드(107)가 노출된다. 그 후, 자동 주입기(140)는 캐비티(323)에 삽입되고 커버 슬리브(103)가 상향을 가리키고 튜브(327)의 상부로부터 연장되도록 배향된다. 캡(322)은 튜브(327)의 단부 위에 배치된다. 그 후, 구동 로드(314)는 구멍(325)을 통해 그리고 자동 주입기(140) 내로 삽입되어서, 구동 로드(314)의 단부가 피스톤 로드(107)의 단부와 맞물린다. 구동 로드(314)의 제2의 반대쪽 단부는 실질적으로 일정한 속도로 구동 로드(314)를 이동시키도록 구성된 테스트 장비에 커플링]된다. 구동 로드(314)는 또한 그것이 이동함에 따라 구동 로드(314)에 인가되는 힘을 측정하도록 위치결정된 로드 셀(315)(예컨대, 도 5 참조)과 같은 측정 장비에 부착된다.

[0095] 캡(322)은 그 후, 커버 슬리브(103)가 하우징(102) 내로 신축자재식일 때까지 아래로 눌러지며, 이는 자동 주입기(140)를 코킹하여 주입 스프링(109)을 감압하고 피스톤 로드(107)를 이동시키는데 자유롭게 한다. 캡(322)은 튜브(327)의 단부에 로킹(locked)되어서, 제자리에 유지된다. 캡(322)을 제자리에 고정하기 위해 임의의 적합한 메커니즘이 사용될 수 있다. 예컨대, 캡(322)은 튜브(327)의 단부에 나사 결합될 수 있다. 대안적으로, 튜브(327)는 고정물(320)의 측으로부터 돌출하는 키를 포함할 수 있고 캡(322)은 키를 수용하고 캡(322)을 제자리에 홀딩하는 L-자형 슬롯을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 방법들 및 테스트 장치들은 또한 스프링-구동 자동 주입기들의 대안적인 실시예들을 테스트하는데 사용될 수 있다.

[0096] 테스트 시작 시에, 주입 스프링(109)은 압축되고 피스톤 로드(107)는 스토퍼(157)가 그의 제1 포지션에 있는 것에 대응하는 포지션에 있다. 그 후, 구동 로드(314)는 일정한 속도로 그리고 결정된 거리 동안 상승된다. 적어도 일부 가능한 실시예들에서, 결정된 거리는 치료 유체(160)의 전체 투여를 전달하기 위해 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동하는 것에 대응한다. 예컨대, 구동 로드(314)는 약 30 ㎜ 만큼 상승될 수 있다. 부가적으로, 구동 로드(314)가 상승되는 속도는 자동 주입기(140) 내에서 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 위한 원하는 타이밍을 시뮬레이팅하도록 선택된다. 구동 로드(314)가 상승되고 피스톤 로드(107)가 전진함에 따라, 로드 셀(315)은 구동 로드(314)에 인가되는 힘 및 구동 로드(314)의 상대적 포지션을

측정한다. 구동 로드(314)의 변위는 주사기 스토퍼(157)의 변위와 실질적으로 동일할 것이다. 힘 측정들 및 각각의 힘 측정 시에 구동 로드(314)의 변위는 분배력 프로파일을 형성하도록 레코딩된다. 이러한 힘 측정들은 주입 스프링(109)이 스토퍼(157)의 제1 및 제2 포지션들(D1, D2)에 대응하는 포지션들 사이에서 전진함에 따라 피스톤 로드(107)가 원하는 분배력을 행사하게 하는 것을 검증하는데 사용될 수 있다.

[0097] 고정물(320)은 텔레스코핑 슬리브(103)를 갖는 자동 주입기(140)를 홀딩하여 자동 주입기(140)를 코킹하고 피스톤 로드(107)를 이동시키는데 자유롭게 하는 것으로 예시되지만, 그것은 누름 버튼들, 손잡이들, 레버들 및 슬라이딩 버튼들과 같은 대안적인 메커니즘들을 갖는 자동 주입기(140)를 홀딩 및 코킹하도록 구성될 수 있다.

[0098] 도 5는 구동 로드(314)를 동작시키고 사전 충전형 주사기(150)의 성능을 측정하기 위한 테스트 셋업에서 도 4a에 도시된 고정물(315)을 예시한다. 이 셋업에서, 범용 테스트기(310)는 상하로 이동하고 일정하고 결정된 속도로 이동될 수 있는 크로스 헤드(312)를 갖는다. 고정물(316)은 범용 테스트기(310)에 장착되고 구동 로드(314)가 크로스 헤드(312)와 축방향으로 정렬되도록 위치결정된다. 로드 셀(315)이 구동 로드(314)와 크로스 헤드(312) 사이에 포지셔닝되며, 크로스 헤드(312)가 하향으로 이동하거나 그렇지 않고 스토퍼(157)를 향해 전진함에 따라 구동 로드(314)에 대해 가해지는 힘을 측정한다. 부가적으로, 크로스 헤드(312) 또는 구동 로드(314)의 변위를 측정하기 위한 게이지가 위치결정되고 크로스 헤드(312)의 움직임을 측정하도록 구성된다. 본원에서 언급된 바와 같이, 크로스 헤드(312) 및 구동 로드(314)의 선형 움직임은 주사기 스토퍼(157)의 선형 움직임과 실질적으로 동일할 것이다. 고정물(316)이 범용 테스트기(310)와 함께 사용되는 것으로 예시되지만, 도 4b에 예시된 고정물(319) 및 도 4c에 예시된 고정물(320)은 실질적으로 유사한 방식으로 범용 테스트기(310) 및 구동 로드(314)와 함께 사용될 수 있다는 것이 인지되어야 한다.

[0099] 로드 셀(315), 게이지 및 범용 테스트기(310)는 크로스 헤드(312)의 움직임을 제어하고 로드 셀(315)로부터의 출력을 거리를 측정하기 위한 기구에 레코딩하는, 컴퓨터와 같은 프로그래밍 가능한 제어기(311)에 의해 동작된다. 로드 셀(315) 및 게이지로부터의 측정들은, 힘 측정이 이루어진 시간에 레코딩된 작용력이 구동 로드(314)/스토퍼(157)의 변위와 상관되도록 동기화된다. 힘 및 변위 측정들은 측정된 힘을 구동 로드(314) 및 스토퍼(157)의 변위에 상관시키는 작용력 프로파일을 형성한다. 이 데이터는 도 3a 내지 도 3c에 예시된 것들과 유사한 그래프들 및 차트들을 생성하는 데 사용될 수 있다. 컴퓨터 제어기(311)는 또한 이루어진 각각의 측정에 대한 시간 간격들 및 치료 유체(160)의 전도 투여의 전달을 위해 스토퍼(157)를 완전히 변위시키는 데 걸리는 총 시간을 레코드할 수 있다.

[0100] 로드 셀(315)은 스트레인 게이지 또는 압전 셀과 같은 힘을 측정하는 임의의 유형의 기구 또는 센서일 수 있다. 게이지는 광-, 레이저- 및 자기-기반 측정 기구들을 포함하여 거리를 측정하기 위한 임의의 유형의 기구일 수 있다. 게이지는 또한 크로스 헤드(312)를 구동하는 모터가 스테퍼 모터이고 거리가 모터 상에서 전기자의 회전 동안 스텝들의 수에 의해 결정된다는 점에서 가상적일 수 있다. 사용될 수 있는 범용 테스트기(310)의 예는 영국의 Mecmesin로부터 입수 가능한 MultiTest 2.5-I 장력계(tensometer)이다. 로드 셀(315)의 예는 25N 또는 200N일 수 있다. 제어 소프트웨어의 예는 Emperor v1.18일 수 있다. 힘 및 변위를 측정하도록 구성될 수 있는 다른 범용 기계들이 사용될 수 있다. 동작 시에 그리고 본원에서 논의된 바와 같이, 프로그래밍 가능 제어기(311)는 실질적으로 일정한 속도로 크로스 헤드(312)를 이동시키도록 범용 테스트기(310)를 제어한다. 대안적인 실시예들은 크로스 헤드(312)의 움직임에 가속 또는 감속을 적용할 수 있다. 대안적인 테스트 셋업에서, 사전 충전형 주사기(150) 및 자동 주입기(140)를 둘 모두 홀딩하는 고정물(320)은 범용 테스트기(310)와 함께 사용될 수 있다.

[0101] 사전 충전형 주사기(150)가 가속화된 에이징을 겪어서, 스프링(109) 사양들이 규제 승인 프로세스에서 사용될 수 있을 때, 스토퍼(157)에 대한 분배력을 인가하고 약 19 초와 같은 결정된 시간 내에 자동 주입기(140)의 관련 하위조립체들을 또한 동작시키기에 충분한 힘을 갖는 자동 주입기(140)에 대한 주입 스프링(109)을 선택하는 것이 바람직하다. 너무 강하지 않은 스프링(109)을 선택하고 상용화된 자동 주입기(140) 및 사전 충전형 주사기(150) 조합을 위해 치료 유체(160)를 매우 빨리 전달하는 것이 또한 바람직한데, 그 이유는 특히, 특히 자연 에이징의 효과들이 인공 에이징에 대한 것만큼 현저하지 않기 때문이다. 분배력은 자동 주입기(140)의 동작 동안 스토퍼(157)에 인가되는 스프링 힘의 일부이고, 스프링 힘의 나머지 부분은 주입 스프링(109)에 의해 또한 구동되는 임의의 하위조립체를 동작시킨다.

[0102] 도 6 내지 도 11은, (i) 결정된 시간 내에 이동 경로(P)를 따라 원하는 거리만큼 주사기 스토퍼(157)를 이동시키고; (ii) 스토퍼(157)가 스톨링되는 것을 방지하기 위해 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 접근함에 따라 비교적 꾸준한 속도 움직임을 유지하기에 충분한 저장 에너지를 갖고; 그리고 (iii) 주입 스프링(109)에 의해 또한

파워링되는(powered), 피스톤 로드(107) 이외의 자동 주입기(140)의 컴포넌트들을 동작시키기에 충분한 저장 에너지를 갖는 주입 스프링(109)을 결정하기 위한 다양한 방법들을 예시한다. 주입 스프링(109)에 의해 파워링되는 자동 주입기(140)의 컴포넌트들의 예들은 피스톤 로드(107), 홀딩 핀(106) 및 홀딩 슬리브(108)를 포함하며, 이들은 스프링(109)이 커버 슬리브 스프링(110)의 편향에 대해 원위로 홀딩한다. 또 다른 대안적인 실시예들에서, 주입 스프링(109)의 감압에 의해 이동되는 유일한 구조는 주사기 스토퍼(157) 그 자체이다. 피스톤 로드(107)를 통해 스토퍼(157)에 인가되는 주사기 힘의 일부는 분배력이다. 피스톤 로드(107) 이외의 자동 주입기(140)의 메커니즘들을 동작시키는 데 사용되는 스프링 힘의 나머지 부분이 동작력(operation force)이다.

[0103] 도 6은 자동 주입기(140)의 주입 스프링(109)에 대한 파라미터들이 선택될 수 있는 결정 프로세스(200)를 예시하는 흐름도이다. 주입 스프링(109)에 대한 파라미터들의 예들은 스프링 상수, 비압축 스프링 길이 및 압축 스프링 길이를 포함한다. 결정 프로세스(200)는 에이징 동작(202), 테스트 동작(204) 및 선택 동작(206)을 포함한다. 결정 프로세스(200)는 선택적으로 제2 선택 동작(208)을 포함할 수 있다.

[0104] 에이징 동작(202)에서, 도 1에 도시된 사전 충전형 주사기(150)와 같은 하나 이상의 사전 충전형 주사기들(150)은 치료 유체(160) 및 사전 충전형 주사기(150)에 대해 원하는 저장 수명과 적어도 동일한, 적어도 시뮬레이팅된 에이지로 에이징될 수 있다. 도 7에 도시된 바와 같이, 특정 구현들에서, 사전 충전형 주사기들(150) 또는 치료 유체(160)는 열 소스를 사용하여 인공적으로 에이징된다. 예컨대, 치료 유체(160)로 사전 충전된 하나 이상의 주사기들(150)은 오븐(180)의 내부(182) 내에 배치될 수 있다. 일부 구현들에서, 습도는 인공 에이징 프로세스 동안 제어되지 않는다. 다른 구현들에서, 습도는 인공 에이징 프로세스 동안 제어된다.

[0105] 사전 충전형 주사기(150)에 대한 에이징을 가속화하기 위해, 하나 이상의 사전 충전형 주사기들(150)이 미리 정해진 온도의 오븐(180)에 있다. 온도가 높을수록, 사전 충전형 주사기(150) 에이지가 시뮬레이팅된 에이지로 더 빨리 에이징한다. 일부 실시예들에서, 사전 충전형 주사기들(150)은 약 20 ℃ 내지 약 60 ℃ 범위의 온도에서 가열된다. 예컨대, 사전 충전형 주사기들(150)은 약 5 ℃, 약 25 ℃ 또는 약 40 ℃의 온도들에서 가열될 수 있다. 샘플 세트들(170) 각각은 상이한 시간 기간(예컨대, 분, 일, 주, 월, 년) 동안 미리 결정된 온도에서 유지된다. 사전 충전형 주사기들(150)을 가열하기 위한 온도 및 시간 길이는 방정식 1의 Arrhenius 계산에 따라 결정될 수 있다. 에이징을 가속화하기 위해 가열되는 사전 충전형 주사기들(150)의 수는 주입 스프링(109)의 선택을 위해 테스트될 샘플들의 수에 의존한다. 테스트되는 샘플이 많을수록, 스프링(109)을 선택하는 데 더 많은 데이터가 이용 가능할 것이다. 부가적으로, 세트들의 사전 충전형 주사기들(150)은 상이한 온도에서 가열되거나 상이한 시간 길이 동안 테스트될 수 있다. 이러한 방식으로 상이한 세트들의 사전 충전형 주사기들(150)을 가열하는 것은 상이한 저장 수명들 및 상이한 상황들을 시뮬레이팅하는 데이터가 스프링(109) 선택 프로세스에서 사용될 수 있게 한다.

[0106] 테스트 동작(204)에서, 하나 이상의 힘 테스트들이 본원에서 더 상세히 예시된 테스트 기술들을 포함하는 임의의 적합한 테스트 기술들을 사용하여(예컨대, 도 4a, 도 4b 및 도 5 참조) 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)에 대해 수행될 수 있다. 일반적으로, 테스트 또는 테스트들은 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동함에 따라 그리고 치료 유체(160)가 분배됨에 따라 각각의 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)에 인가되는 하나 이상의 작용력(F_e)을 측정하는 것을 포함한다. 작용력 측정들은 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)의 대응하는 포지션(즉, 변위)과 연관된다.

[0107] 일부 실시예들에서, 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)만을 이동시키기 위해 작용력이 측정된다(예컨대, 도 4a 및 도 5 참조). 다른 예들에서, 주입 스프링에 의해 파워링되는 자동 주입기의 다른 컴포넌트들을 동시에 동작시키는 피스톤 로드를 통해 스토퍼(157)를 이동시키기 위한 작용력이 측정된다(예컨대, 도 4b 및 도 5 참조).

[0108] 선택 동작(206)에서, 적합한 양의 힘을 전달하기에 충분한 에너지를 갖고 자동 주입기 내에서 동작하기 위해 적절한 파라미터들을 갖는 주입 스프링(109)을 결정하기 위해 측정된 작용력이 분석된다. 스프링 힘은 Hooke의 법칙에 따라 결정된다:

[0109] (4) $$F_{spring} = K(l_0 - x)$$

[0110] 여기서 F_{spring}은 스프링의 힘이고, "K"는 특정 주입 스프링에 대한 스프링 상수이고, l_0은 비압축 스프링 길이이고, x는 현재 스프링 길이이다.

[0111] 다음에서, 스프링의 압축 또는 결정된 상태의 스프링 압축이라는 용어는 스프링의 비압축 길이와 상기 결정된 상태에서의 스프링의 길이 사이의 차이를 지칭하는 데 사용된다. 자동 주입기(140)와 같은 적어도 일부 실시예에서, 동작의 시작 시에 피스톤 로드(107)와 스토퍼(157) 사이에 갭이 존재한다. 동작의 시작 시에, 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)를 스토퍼(157)에 맞물리도록 약간 감압해야 한다. 이러한 실시예들에서, 동작 시작 시에 – 자동 주입기(140)의 작동 이전 – 스프링 길이는, 피스톤 로드(107)가 스토퍼(157)에 대항하고 스토퍼(157)를 그의 제1 포지션(D1)으로부터 밀기 시작할 때의 초기 스프링 길이(l_i)보다 짧다. 이들 실시예들에서, 분배력은 또한 다음과 같이 모델링될 수 있다 :

[0112] (5) $F_d = K(C_i - x_{stopper})$, 여기서 $C_i = l_0 - l_i$ 이고,

[0113] 여기서 C_i는 스프링의 초기 압축이고, l_i은 피스톤 로드가 스토퍼와 맞물리고 스토퍼가 초기 포지션에 있을 때의 스프링의 길이이고, $x_{stopper}$는 스토퍼의 제1 초기 포지션을 참조한 스토퍼의 변위이다. 또한, 자동 주입기에서 약물을 분배하는 데 사용 가능한 저장 에너지는 다음과 같이 모델링될 수 있다:

[0114] (6) $$E = \frac{1}{2} K C_i^2$$

[0115] 이러한 방정식들을 사용하여, 주입 스프링(109)에 대한 스프링 상수 및 비압축 스프링 길이는 적어도 원하는 시간 내에 그리고 치료 유체(160)의 전체 투여를 전달할 정도로 충분히 긴 변위에 대해, 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 성공적으로 이동시키기 위해 스토퍼(157)에 충분한 분배력을 제공하도록 선택될 수 있다. 초기 스프링 길이는 동작의 시작 시의 스프링 길이(즉, 조립된 스프링 길이 또는 코킹된 길이) 및 초기 포지션에서 스토퍼(157)와 플런저 로드(107) 사이의 갭과 같은 자동 주입기(140)의 기하학적 구조에 의존한다는 것에 주의한다.

[0116] 방정식들(4 및 5)이 선형이기 때문에, 주입 스프링(109)에 대한 스프링 힘은 증가하는 변위에 따른 감소하는 힘을 플로팅하는 선에 의해 도 3c에 도시된 그래프에서 표현될 수 있다. 가능한 실시예에서, 적합한 스프링(109)을 결정하기 위해 측정된 작용력이 사용될 수 있다. 이 실시예에서, 스프링 힘을 계산하는 데 사용되는 기준 힘(Fref)은 테스트 장비(310)의 구동 로드(314)가 스토퍼(157)를 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동함에 따라 측정된 최대 작용력일 수 있다. 본원에서 개시된 바와 같이 가속화된 에이징된 사전 충전형 주사기들(150)의 경우, 그 최대 작용력은 도 3c에 예시된 바와 같이 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 접근함에 따라 측정된 활주력일 수 있다. 다른 실시예들 또는 상황들에서, 스토퍼(157)가 이동 경로(P)의 중간 부분을 따라 이동할 때 최대 작용력은 활주력일 수 있다. 또 다른 실시예들 또는 상황들에서, 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)으로부터 움직임을 시작할 때 최대 작용력은 해제력일 수 있다.

[0117] 스프링 파라미터들(예컨대, 스프링 상수, 압축 길이, 비압축 길이)을 결정하는 데 사용할 수 있는 부가적인 조건은 최종 스프링 힘이 초기 스프링 힘(이는 피스톤 로드(107)가 먼저 제1 포지션(D1)에서 스토퍼(157)와 맞물릴 때 주입 스프링(109)에 대한 스프링 힘임)의 50 % 이상이어야 한다는 것이다. 다른 실시예들에서, 최종 스프링 힘은 초기 스프링 힘의 60 %, 70 %, 80 % 또는 90 % 이상이어야 한다. 주입 스프링(109)에 대한 이러한 설계 사양들 및 파라미터들은 적합한 스프링(109)에 대한 여러 대안들로 이어질 수 있다. 그 후, 주입 스프링(109)을 선택할 때 시장 가용성 및 가격과 같은 다른 조건들이 고려될 수 있다. 일부 실시예들에서, 적합한 스프링(109)을 선택하는 것은 본원에서 언급된 조건들 중 하나 또는 여러 개를 포함하는 효용 함수(utility function)를 최대화하는 것을 수반할 수 있다. 일부 실시예들에서, 주입 스프링(109)은 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있고 피스톤 로드(107)에 의해 맞물릴 때, 약 20N 내지 약 40N 범위의 스프링 힘을 갖는다. 일부 실시예들에서, 주입 스프링(109)은 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있고 피스톤 로드(107)에 의해 맞물릴 때, 약 20N 내지 약 30 N 범위의 스프링 힘을 갖는다. 부가적으로, 일부 실시예들에서, 주입 스프링(109)은 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 있을 때 약 14N 내지 약 20N 범위의 스프링 힘을 가질 수 있다. 부가적으로, 일부 실시예들에서, 주입 스프링(109)은 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 있을 때 약 15 N 내지 약 18 N 범위의 스프링 힘을 가질 수 있다.

[0118] 일부 실시예들에서, 적합한 스프링(109)을 결정하기 위해 여러 측정된 작용력들이 사용될 수 있다. 예컨대, 초기 작용력(해제력)은 이동 경로(P)의 끝에서의 작용력(들)과 함께 적절한 스프링(109)을 결정하는 데 사용될 수

있다. 다른 예에서, 사전 충전형 주사기(150)에서 스토퍼(157)를 이동시키기 위한 기준 에너지는 도 4 내지 도 5에서 설명된 장비를 사용하여 스토퍼(157)를 이동시킴으로써 획득된 측정된 힘 프로파일에 기초하여 계산될 수 있다. 기준 에너지는 하나 이상의 에이징된 기준 사전 충전형 주사기들(150) 또는 하나 이상의 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150)에서 이동하는 스토퍼(157)에 대해 계산될 수 있다. 적어도 일부 실시예들에서, 선택된 스프링(109)은 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있고 피스톤 로드(107)에 의해 맞물릴 때, 기준 저장 에너지보다 약 25 % 이상인 저장 에너지를 가질 것이다. 다른 가능한 실시예들에서, 저장 에너지는 기준 저장 에너지보다 약 20 %, 30 %, 40 %, 50 % 또는 60 % 더 크다. 따라서, 일부 실시예들에 대한 가능한 설계 파라미터는, 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있고 피스톤 로드(107)에 의해 맞물릴 때, 주입 주사기(109)가 스톨링 없이 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)를 이동시키는 데 실제로 요구되는 것보다 약 25% 이상의 저장 에너지를 갖는다. 일부 실시예들에서, 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)에 있고 피스톤 로드(107)에 의해 맞물릴 때 주입 스프링(109)의 저장 에너지는 약 0.9 J 내지 약 2 J 범위에 있다.

[0119] 또한, 적절한 스토퍼(157) 움직임을 보장하기 위해, 스토퍼(157)가 제2 포지션(D2)에 도달할 때의 분배력이 가능한 한 높은 것이 유익하다는 것이 밝혀졌다. 제2 포지션(D2)에서 이러한 높은 분배력을 갖는 것은 투여 전달의 끝에서 스톨링의 위험을 낮춘다. 또한, 초기 분배력은 높은 초기 충격을 회피하기 위해 가능한 한 낮은 것이 유익하다는 것이 밝혀졌다. 그 결과, 일부 가능한 실시예들은 높은 스프링 상수를 갖는 주입 스프링(109)보다 더 긴 초기 스프링 압축 길이를 갖는 주입 스프링들(109)을 갖는다. 일부 실시예들에서, 스프링 파라미터들은 주입 스프링(109)의 초기 스프링 압축 길이를 최대화하고 스프링 상수를 최소화하도록 선택될 수 있다. 즉, 여러 스프링 파라미터들이 적합한 스프링(109)을 제공할 때, 최저 스프링 상수 및 최고 초기 압축을 갖는 스프링(109)이 선호된다.

[0120] 일부 실시예들에서, 초기 스프링 압축 길이는 약 0.2 N/mm 내지 약 0.4 N/mm 범위의 스프링 상수와 함께 약 50 mm 내지 약 100 mm 범위에 있다. 대안적인 실시예들에서, 초기 스프링 압축 길이는 약 0.28 N/mm 내지 약 0.32 N/mm 범위의 스프링 상수와 함께 약 75 mm 내지 약 95 mm 범위에 있다. 다른 예에서, 스프링 상수는 약 0.3 N/mm이다.

[0121] 일단 스프링 파라미터들이 결정되면, 주입 스프링(109)이 스토퍼(157)의 움직임에 대해 작용하는 모든 저항력을 극복하고 결정된 시간 내에 스토퍼(157)를 제2 포지션(D2)으로 이동시키기에 충분한 힘을 갖게 되도록 최대 측정된 작용력보다 큰, 주사기 스토퍼(157)에 대한 분배력을 자동 주입기(140)의 피스톤 로드(107)가 행사하게 하는 주입 스프링(109)이 선택된다.

[0122] 부가적으로, 일부 실시예들에서, 주입 스프링(109)에 대한 파라미터들은 가속화된 에이징에 노출된 사전 충전형 주사기들(150)의 테스트 동안 측정된 최대 작용력에 기초하여 선택된다. 다른 예들에서, 주입 스프링(109)에 대한 파라미터들은 테스트 동안 측정된 다수의 작용력들에 기초하여 선택된다. 예컨대, 스프링 상수들, 비압축 스프링 길이들 및 압축 스프링 길이들은 스프링(109)이 감압됨에 따라 스프링 힘의 보다 알맞은 경사를 제공할 수 있는 다수의 작용력들에 대해 또는 이에 기초하여 계산될 수 있다.

[0123] 부가적으로, 본원에서 도시된 실시예는 주입 스프링(109)을 위한 나선형 스프링을 사용했다. 나선형 스프링은 선형 레이트 스프링이다. 다른 실시예들은 원추형 스프링들, 항력 스프링들, 가변력 스프링들, 비틀림 스프링들, 가스 스프링들 또는 유압 스프링들과 같은 다른 유형들의 스프링들(109)을 사용할 수 있다. 가스 및 유압 스프링들과 같은 스프링들에 대한 Hooke의 법칙은 선형이 아니다. 그러나 이는 가스 또는 유압 스프링 변위의 제1 부분에 대해 실질적으로 선형이고 스프링 힘들은 여전히 방정식(4) 또는 유사한 선형 관계를 사용하여 근사될 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 선형 및 비선형 스프링들을 포함하는 스프링들에 대한 힘들을 결정하기 위해 Hooke의 법칙 이외의 적합한 수학적 관계들 및 모델들이 사용될 수 있다.

[0124] 도 8 내지 도 10은, 각각 결정 프로세스(200)의 테스트 동작(204)을 구현하는데 적합한 다양한 테스트 프로세스들(220, 230, 240)을 예시한다. 특정 구현들에서, 테스트 프로세스들(220, 230, 240)은 도 4a, 도 4b 및 도 5와 관련하여 본원에서 설명된 테스트 장비(310)와 같은 자동화된 또는 반자동화된 테스트 장비를 사용하여 구현된다. 테스트 장비(310)를 사용하기 위한 적합한 프로세스들은 도 11을 참조하여 본원에서 더 상세히 설명될 것이다.

[0125] 테스트 프로세스들(220, 230, 240) 각각은 사전 충전형 주사기(150)에 대해 단독으로 또는 자동 주입기(140) 또는 그의 컴포넌트들과 조합하여 수행될 수 있다. 일부 예들에서, 테스트 장비(310)는 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)에 직접 작용한다. 다른 예들에서, 테스트 장비(310)는 주사기 스토퍼(157)에 동작 가능하게

커플링되는 자동 주입기(140)의 구동 부재(314)(예컨대, 피스톤 로드(107))에 작용한다.

[0126] 사전 충전형 주사기(150)는 자연적으로 에이징되거나 인공적으로 에이징될 수 있다. 테스트 프로세스들(220, 230, 240) 각각은 또한 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150) 상에서 수행될 수 있다. 일부 예들에서, 테스트 프로세스들(220, 230, 240)은 치료 유체(160)로 사전 충전된 사전 충전형 주사기들(150) 상에서 수행된다. 다른 예들에서, 테스트 프로세스들(220, 230, 240)은 다른 유형들의 유체(예컨대, 식염수 또는 물)로 사전 충전된 주사기들(150) 상에서 수행된다.

[0127] 도 8은 결정 프로세스(200)의 테스트 동작(204)을 구현하기에 적합한 제1 테스트 프로세스(220)를 예시하는 흐름도이다. 제1 테스트 프로세스(220)는 이동 동작(222), 측정 동작(224) 및 결정 동작(226)을 포함한다.

[0128] 이동 동작(222)에서, 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)는 일정한 속도로 이동 경로(P)를 따라 주사기 배럴(151) 내에서 원위로 이동된다. 예컨대, 스토퍼(157)는 이동 경로(P)를 따라 제1 포지션(예컨대, 근위 포지션, 초기 포지션)(D1)으로부터 제2 포지션(예컨대, 원위 포지션, 바닥을 향하는(bottomed-out) 포지션)(D2)으로 이동될 수 있다.

[0129] 특정 구현들에서, 스토퍼(157)가 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 이동되는, 자동 주입기(140)를 사용한 실제 주입 동안 스토퍼(157)의 변위 속도와 매칭하도록 일정한 속도가 선택되고, 유체(160)의 전체 투여는 제1 및 제2 포지션들(D1, D2) 사이의 주사기 배럴(151)에 홀딩된다. 예컨대, 약 5 초 내지 약 19 초 범위에서 원하는 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 다른 실시예는 약 5 초 내지 약 12 초 범위의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도를 선택할 수 있다. 다른 실시예는 약 6 초 내지 약 20 초 범위의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도를 선택할 수 있다. 다른 실시예는 약 8 초 내지 약 15 초 범위의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도를 선택할 수 있다. 다른 실시예는 약 15 초 내지 약 25 초 범위의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도를 선택할 수 있다. 특정 예들에서, 약 17 초 내지 약 22 초 범위에서 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 일 예에서, 약 12 초의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 일 예에서, 약 8 초의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 일 예에서, 약 18 초의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 일 예에서, 약 19 초의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 일 예에서, 약 20 초의 주입 시간을 시뮬레이팅하기 위해 일정한 속도가 선택될 수 있다. 특정 예들에서, 일정한 속도는 약 60 mm/min 내지 약 360 mm/min 범위에 있도록 선택된다. 다른 실시예들에서, 일정한 속도는 약 150 mm/min 내지 약 200 mm/min 범위에 있도록 선택된다. 특정 예들에서, 일정한 속도는 약 80 mm/min 내지 약 90 mm/min로 선택될 수 있다. 예에서, 일정한 속도는 약 150 mm/min으로 선택된다. 예에서, 일정한 속도는 약 86 mm/min으로 선택된다. 예에서, 일정한 속도는 약 175 mm/min으로 선택된다.

[0130] 측정 동작(224)은 스토퍼(157)를 일정한 속도로 이동 경로(P)를 따라 원위로 이동시키도록 스토퍼(157)에 인가되는 하나 이상의 작용력들을 측정한다. 특정 실시예들에서, 주사기 배럴(151)에 대한 스토퍼(157)의 움직임을 개시하기 위해 활용되는 작용력(즉, 해제력)이 측정된다. 다른 실시예들에서, 주사기 배럴(151) 내에서 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)의 움직임을 유지하는데 활용되는 작용력(즉, 활주력)이 측정된다. 예컨대, 이동 경로(P)를 따른 스토퍼(157)의 움직임 동안 인가되는 최대 작용력(즉, 최대 활주력)이 측정될 수 있다. 특정 예들에서, 스토퍼(157)의 변위는 작용력이 측정되는 동시에 측정된다.

[0131] 결정 동작(226)에서, 적합한 스프링(109)을 계산하는데 사용하기 위한 기준 힘이 결정된다. 선택 동작(206)의 특정 실시예들에서, 기준 힘은 스프링 상수, 비압축 스프링 길이 또는 압축 스프링 길이를 선택하는데 사용된다.

[0132] 일부 구현들에서, 기준 힘은 제1 및 제2 포지션들(D1, D2) 사이에서 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 이동시키기 위해 주입 스프링(109)이 극복할 필요가 있는 최대 또는 피크 힘이다. 따라서, 기준 힘은 이동 경로(P)를 따른 스토퍼(157)의 원위 움직임에 대항하는 임의의 저항력들을 극복하기 위해 스토퍼(157)에 인가되는 측정된 작용력 이상이다. 특정 실시예들에서, 기준 힘은 측정된 최대 작용력과 동일하고 주입 스프링(109)에 대한 파라미터들을 결정하는 데 사용될 수 있다. 다른 실시예들에서, 기준 힘은 측정된 최대 작용력보다 클 수 있다. 또 다른 실시예들에서, 기준 힘은 측정된 최대 작용력보다 작을 수 있다. 예컨대, 측정된 최대 작용력은 스토퍼(157)에 대한 제1 및 제2 포지션들(D1, D2)의 범위 밖의 변위에서 측정될 수 있다.

[0133] 다른 구현들에서, 기준 힘은 또한 자동 주입기(140)의 컴포넌트들에 의해 생성된 저항력들에 기초하여 결정된다. 예컨대, 기준 힘은 또한 자동 주입기(140)의 둘 이상의 컴포넌트들(예컨대, 도 13 내지 도 17에서

도시된 피스톤 로드(107), 지지 부재(105), 표시기 슬리브(111) 및 홀딩 슬리브(108)) 사이의 움직임에 의해 생성된 하나 이상의 마찰력들을 참작할 수 있다. 일 예에서, 기준 힘은 또한 다른 스프링(109)(예컨대, 도 13 내지 도 17의 커버 슬리브 스프링(110))의 편향에 대해 자동 주입기(140)의 하나 이상의 컴포넌트들(예컨대, 홀딩 핀(106), 홀딩 슬리브(108))을 이동 또는 동작시키는 데 필요한 힘을 포함할 수 있다. 자동 주입기(140)에 의해 생성된 저항력들은 별개로 측정되거나, 계산되거나 또는 다른 방식으로 추정될 수 있다.

[0134] 도 9는 결정 프로세스(200)의 테스트 동작(204)을 구현하기에 적합한 제2 가능한 테스트 프로세스(230)를 예시하는 흐름도이다. 제2 테스트 프로세스(230)는 이동 동작(232), 측정 동작(234) 및 결정 동작(236)을 포함한다. 제2 테스트 프로세스(230)의 이동 동작(232)은 제1 테스트 프로세스(220)의 이동 동작(222)과 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0135] 측정 동작(234)은 다수의 작용력 측정들이 이동 경로(P)를 따라 취해지는 것을 제외하고는 제1 테스트 프로세스(220)의 측정 동작(224)과 실질적으로 동일하다. 각각의 작용력 측정은 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)의 대응하는 변위와 연관된다. 일부 구현들에서, 이동 경로(P)를 따라(예컨대, 제1 포지션(D1) 및 제2 포지션(D2)에서) 2개의 작용력 측정들이 취해진다. 다른 구현들에서, 3개 이상의 작용력 측정들이 이동 경로(P)를 따라 취해진다. 특정 예들에서, 작용력은 이동 경로(P)를 따라 일정한 간격들로 측정된다. 특정 예들에서, 작용력은 이동 경로(P)를 따라 연속적으로 측정된다.

[0136] 특정 실시예들에서, 플런저(157)의 변위에 대응하는 구동 로드(314)의 변위가 또한 측정된다. 변위는 각각의 측정이 작용력들로 이루어짐과 동시에 측정될 수 있다. 특정 실시예들에서, 변위 및 작용력 측정은 힘 프로파일을 형성하기 위해 상관될 수 있다.

[0137] 결정 동작(236)은 둘 이상의 기준 힘들이 결정된다는 점을 제외하고는 제1 테스트 프로세스(220)의 결정 동작(226)과 동일하거나 실질적으로 동일하다. 예컨대, 하나의 결정된 기준 힘은 해제력에 대응할 수 있고 다른 결정된 기준 힘은 측정된 최대 활주력에 대응할 수 있다. 다른 실시예들에서, 둘 이상의 결정된 기준 힘들은 상이한 측정된 활주력들에 대응할 수 있다. 다른 실시예들에서, 하나의 결정된 기준 힘은 활주력 또는 해제력에 대응할 수 있고, 다른 결정된 기준은 스토퍼(157)에 대한 변위의 범위 밖에 있는 자동 주입기(140)에 대한 피스톤 로드(107)의 변위에 대응할 수 있다. 예컨대, 결정된 기준 힘은 피스톤 로드(107)가 스토퍼(157)와 맞물리기 전에 그의 움직임을 시작하는 데 필요한 힘에 대응할 수 있다.

[0138] 일부 실시예들에서, 적어도 하나의 기준 힘은 주사기 배럴(151)의 제1 포지션(D1)으로부터 제2 포지션(D2)으로 스토퍼(157)를 밀기 위해 측정된 작용력에 기초하여 결정되고, 적어도 다른 기준 힘은 자동 주입기(140)의 내부 컴포넌트들의 이동 또는 동작과 관련된 측정된 힘 또는 마찰에 기초하여 결정된다. 그리고 또 다른 가능한 실시예에서, 자동 주입기(140)의 내부 컴포넌트들을 동작시키고 스토퍼(157)를 밀기 위해 측정된 작용력에 대응하는 적어도 하나의 기준 힘이 결정된다.

[0139] 도 10은 결정 프로세스(200)의 테스트 동작(204)을 구현하기에 적합한 제3 테스트 프로세스(240)를 예시하는 흐름도이다. 제3 테스트 프로세스(240)는 결정된 스프링 파라미터들을 갖는 주입 스프링(109)이 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 성공적으로 구동할 수 있도록 스프링 파라미터들을 결정한다. 제3 테스트 프로세스(240)는 이동 동작(242), 측정 동작(244), 결정 동작(246), 계산 동작(248), 및 선택 동작(250)을 포함한다.

[0140] 제3 테스트 프로세스(240)의 이동 동작(242)은 제1 테스트 프로세스(220)의 이동 동작(222)과 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0141] 일부 구현들에서, 측정 동작(244)은 제1 테스트 프로세스(220)의 측정 동작(224)과 동일하거나 실질적으로 동일하다. 다른 구현들에서, 측정 동작(244)은 제2 테스트 프로세스(230)의 측정 동작(234)과 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0142] 일부 구현들에서, 결정 동작(246)은 제1 테스트 프로세스(220)의 결정 동작(226)과 동일하거나 실질적으로 동일하다. 다른 구현들에서, 결정 동작(246)은 제2 테스트 프로세스(230)의 결정 동작(236)과 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0143] 계산 동작(248)은 결정 동작(246)에서 결정된 하나 이상의 기준 힘들 각각에 대한 대응하는 스프링 상수, 비압축 스프링 길이 또는 압축 스프링 길이를 결정한다. 이러한 스프링 파라미터들은 결정된 기준 힘(측정된 작용력과 동일하거나 그렇지 않으면 그에 대응하는) 및 스토퍼(157)의 대응 변위에 기초하여 계산된다. 계산된 스프링 파라미터들은 "기준 스프링 파라미터들"이다.

[0144] 일부 실시예들에서, 비압축 스프링 길이 및 자동 주입기 기하학적 구조를 가정하면, 계산 동작(248)은 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 구동하기에 충분한 스토퍼(157)의 대응 변위 포지션에서 작용력을 생성하는 데 필요한 최소 스프링 상수를 결정한다. 다른 실시예들에서, 계산 동작(248)은 요구된 작용력을 생성하고 자동 주입기(140)에 의해 생성된 저항력들을 극복하는 데 필요한 최소 스프링 상수를 결정한다. 일부 실시예들에서, 비압축 스프링 길이는 또한 계산 동작(248)에 의해 결정된다. 일부 실시예들에서, 계산 동작(248)은 최소 스프링 상수 및 최대 비압축 스프링 길이를 결정한다. 다른 실시예들에서, 계산 동작(248)은 최대 스프링 상수를 결정할 수 있다.

[0145] 제2 결정 동작(250)은 최적의 스프링 파라미터들을 결정하기 위해 계산 동작(248)에서 결정된 기준 스프링 파라미터들을 비교한다. 최적의 스프링 파라미터들은 원하는 주입 시간, 원하는 스프링 힘들, 스프링 비용 및 자동 주입기(140)의 기하학적 구조와 같은 다양한 상이한 기준들에 기초하여 선택될 수 있다.

[0146] 도 11은 도 4a, 도 4b 및 도 5의 테스트 장비(310)를 사용한 테스트 프로세스(220, 230, 240)의 적어도 이동 동작들(222, 232, 242) 및 측정 동작들(224, 234, 244)을 수행하기 위한 방법을 예시하는 흐름도(260)이다. 특정 구현들에서, 테스트 장비(310)는 주사기 스토퍼(157)에 대한 작용력을 측정하기 위한 장력계 또는 다른 메커니즘을 포함한다. 위에서 설명된 바와 같이, 테스트 장비(310)는 사전 충전형 주사기(150)를 홀딩하기 위한 프레임(316)을 포함할 수 있다.

[0147] 일부 예들에서, 흐름도(260)의 동작들, 및 본원에서 논의된 다른 흐름도들 및 동작들은 단일의 사전 충전형 주사기(150) 상에서 수행된다. 그러나, 다른 예들에서, 흐름도(260)의 동작들은 다수의 사전 충전형 주사기들(150) 상에서 수행된다. 특정 예들에서, 동작들은 다양한 에이지들(예컨대, 자연 에이지들 또는 인공 에이지들)의 사전 충전형 주사기들(150) 상에서 수행될 수 있다. 특정 예들에서, 동작들은 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기(150) 상에서 수행될 수 있다. 일부 예들에서, 흐름도(260)의 동작들은 사전 충전형 주사기(150) 그 자체를 사용하여 구현된다. 다른 예들에서, 동작들은 자동 주입기(140)의 하나 이상의 부분들과 조합된 사전 충전형 주사기(150)를 사용하여 구현될 수 있다.

[0148] 특정 예들에서, 자동 주입기(140)의 일부들(예컨대, 구동 조립체의 일부들)은 또한 도 4b에 도시된 바와 같이 테스트 장비(310)에 장착될 수 있다. 이러한 예들에서, 프레임(316)은 자동 주입기(140) 컴포넌트들을 홀딩하도록 구성될 수 있다. 예컨대, 부가적인 클램프(317)가 프레임(316)에 장착되어 자동 주입기(140)의 구동 부재(314)(예컨대, 피스톤 로드(107)), 전체 자동 주입기(140) 또는 그 일부를 홀딩할 수 있다. 이러한 예에서, 테스트 장비(310)의 구동 로드(314)는 자동 주입기(140)의 구동 부재(314)를 통해 스토퍼(157)에 동작 가능하게 커플링된다.

[0149] 작동 동작(266)에서, 시험 장비(310)는 주사기 스토퍼(157) 상에 작용력을 발생시킨다. 특정 예들에서, 작동 동작(266)은 스토퍼(157)를 향해 테스트 장비(310)의 구동 로드(314)를 전진(예컨대, 하강)시키는 것을 포함한다. 일부 예들에서, 구동 로드(314)는 자동으로 이동된다. 다른 예들에서, 구동 로드(314)는 수동으로 이동된다. 특정 예들에서, 구동 로드(314)는 일정한 속도로 이동된다.

[0150] 일 예에서, 구동 로드(314)는 25N 로드 셀에 부착된다. 다른 실시예들에서, 구동 로드(314)는 200N 로드 셀에 부착된다. 구동 로드(314)에 인가될 수 있는 힘들을 측정하기에 충분한 감도 범위를 갖는 다른 로드 셀들이 가능하다.

[0151] 측정 동작(268)은 스토퍼(157)가 이동 경로(P)를 따라 이동함에 따라 구동 로드(314)에 의해 스토퍼(157)에 인가되는 작용력의 하나 이상의 측정들을 취한다. 예컨대, 테스트 장비(310)는 구동 로드(314)에 의해 인가된 작용력의 측정들을 자동으로 취할 수 있다. 테스트 장비(310)는 또한 주사기 스토퍼(157)의 변위와 직접 관련되는 구동 로드(314)의 변위를 추적한다. 따라서, 측정 동작(268)은 스토퍼(157)의 결정된 변위와 각각 상관되는 하나 이상의 작용력 판독치들을 발생시킨다.

[0152] 예에서, 스토퍼(157)가 주사기 배럴(151)에 대해 초기에 이동할 때 작용력 측정이 취해질 수 있다. 다른 예에서, 스토퍼(157)가 이동 경로(P)의 끝에 접근하거나 도달할 때 작용력 측정이 취해질 수 있다. 다른 예에서, 다수의 작용력 측정들이 이동 경로(P)를 따라 주기적인 간격들 또는 거리들에서 취해질 수 있다. 다른 예에서, 작용력 측정들은 이동 경로(P)를 따라 지속적으로 취해진다.

[0153] 도 12는 도 13 내지 도 17의 자동 주입기(140)와 같은 자동 주입기를 도 1의 사전 충전형 주사기(150)와 같은 사전 충전형 주사기 및 선택된 주입 스프링(109)과 조립하기 위한 조립 프로세스(280)를 예시하는 흐름도이다. 조립 프로세스(280)는 적어도 획득 동작(284), 제1 설치 동작(286) 및 제2 설치 동작(288)을 포함한다. 조립

프로세스(280)는 선택적으로 선택 동작(282)을 포함할 수 있다.

[0154] 선택 동작(282)에서, 사용자(190)는 자동 주입기(140)에 설치될 주입 스프링(109)에 대한 스프링 상수를 선택하여 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 구동한다. 스프링 상수는 사전 충전형 주사기(150)가 인공적으로 에이징된 경우에도 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 구동하기에 충분해지도록 선택된다. 사용자(190)는 본원에서 설명된 결정 프로세스들(200) 또는 테스트 프로세스들(220, 230, 240) 중 임의의 것을 사용하여 스프링 상수를 선택할 수 있다.

[0155] 획득 동작(284)에서, 사용자(190)는 선택된 스프링 파라미터들을 갖는 주입 스프링(109)을 선택한다. 선택된 주입 스프링(109)은 이동 경로(P)를 따라 완전히 주사기 배럴(151) 내에서 주사기 스토퍼(157)를 적어도 구동하기에 충분한 편향력을 생성한다. 특정 예들에서, 선택된 분배 스프링(109)은 스토퍼(157)를 이동 경로(P)를 따라 완전히 구동하고 자동 주입기(140) 내에서 다른 동작들을 수행하기에 충분한 편향력을 생성한다. 예컨대, 선택된 주입 스프링(109)은 홀딩 핀(106) 및 홀딩 슬리브(108)를 근위 포지션으로 편향시키고, 커버 슬리브 스프링(110)을 충전하고, 이동 경로(P)를 따라 스토퍼(157)를 구동하기에 충분히 강하다.

[0156] 일부 구현들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 압축 스프링이다. 일부 예들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 선형 레이트 스프링이다. 다른 예들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 가변 레이트 스프링이다. 또 다른 예들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 항력 스프링이다. 다른 구현들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 기계식 가스 스프링, 공압 스프링 또는 유압 스프링이다.

[0157] 제1 설치 동작(286)에서, 선택된 주입 스프링(109)이 자동 주입기(140)에 설치된다. 예컨대, 선택된 주입 스프링(109)은 구동 조립체의 부분으로서 자동 주입기(140)의 외부 바디(102) 내에 배치될 수 있다. 특정 예들에서, 선택된 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)와 정렬된다(예컨대, 도 14 참조). 일 예에서, 선택된 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)와 홀딩 핀(106) 사이에서 압축된다(예컨대, 도 14 참조).

[0158] 제2 설치 동작(288)에서, 사전 충전형 주사기(150)가 자동 주입기(140)에 설치된다. 예컨대, 사전 충전형 주사기(150)는 외부 바디(102) 내의 주사기 홀더(101)에 장착될 수 있다.

[0159] 도 13 내지 도 17은 도 1의 사전 충전형 주사기(150)를 주입하기에 적합한 예시적인 자동 주입기(140)를 예시한다. 도 13은 보기 쉽도록 서로 분해된 자동 주입기(140)의 컴포넌트들을 예시한다. 도 14는 도 13의 자동 주입기(140)의 단면도이며, 이 자동 주입기(140)는 사전-주입 구성으로 배치된다. 도 15는 중간-주입 구성의 도 14의 자동 주입기(140)를 도시한다. 도 16은 주입 구성의 끝에서 도 14의 자동 주입기(140)를 도시한다. 도 17은 90 ° 회전된 도 16의 자동 주입기(140)를 도시한다. 자동 주입기(140)의 예시적인 실시예가 본원에서 개시되고 예시되지만, 임의의 적절한 스프링-구동 자동 주입기가 본원에서 개시된 장치들 및 방법들과 함께 사용될 수 있다.

[0160] 자동 주입기(140)는 원위 단부(141) 및 근위 단부(142)를 갖는다(도 14 참조). 자동 주입기(140)는 주입 부위(198)에서 환자(180)의 신체에 대해 원위 단부(141)를 밀어냄으로써 작동된다. 자동 주입기(140)는 치료 유체(160)의 투여량이 사전 충전형 주사기(150)로부터 배출될 때까지 주입 부위(198)에 홀딩된다.

[0161] 자동 주입기(140)는 외부 하우징(102) 및 외부 하우징(102)의 근위 단부(142)에 장착된 단부 캡(112)을 포함한다. 자동 주입기(140)는 또한 외부 하우징(102) 내에 배치된 주사기 홀더(101)를 포함한다. 주사기 홀더(101) 및 단부 캡(112)은 하우징(102)에 대해 고정된다. 주사기 홀더(101)는 도 1의 사전 충전형 주사기(150)와 같은 사전 충전형 주사기들을 홀딩하도록 구성된다.

[0162] 커버 슬리브(103)는 외부 하우징(102)의 원위 단부(141)에 장착된다. 커버 슬리브(103)는 연장된 포지션(도 14)과 후퇴된 포지션(도 15) 사이에서 외부 하우징(102)에 대해 망원경 방식으로(telescopically) 슬라이딩 가능하다. 연장된 포지션에 있을 때, 커버 슬리브(103)는 사전 충전형 주사기(150)의 주사기 바늘(155)을 둘러싼다. 커버 슬리브(103)를 후퇴된 포지션으로 이동시키는 것은 주사기 바늘(155)을 노출한다.

[0163] 커버 슬리브 스프링(110)은 제1 단부(110a)와 제2 단부(110b) 사이에서 연장된다. 커버 슬리브 스프링(110)은 커버 슬리브(103)가 연장될 때 제1 및 제2 단부들(110a, 110b) 사이에서 제1 길이에 걸쳐 연장된다. 커버 슬리브 스프링(110)은 커버 슬리브(103)가 후퇴될 때 제1 및 제2 단부들(110a, 110b) 사이에서 제2 길이로 압축된다. 제2 길이는 제1 길이보다 짧다. 커버 슬리브 스프링(110)은 커버 슬리브(103)를 연장된 포지션으로 편향시킨다. 커버 슬리브(103)는 스프링(110)의 편향에 대하여 후퇴된 포지션으로 이동될 수 있고, 그리하여 스프링(110)을 압축한다. 도시된 예에서, 스프링(110)은 나선형 코일 스프링이다. 그러나, 다른 예들에서, 스

프링(110)은 가스-구동 스프링, 공압 스프링, 유압 스프링, 또는 임의의 다른 유형의 스프링일 수 있다.

[0164] 바늘 캡 제거기(104)는 초기에 커버 슬리브(103) 위에 배치되고 외부 하우징(102)과 맞물린다. 바늘 캡 제거기(104)는 후퇴된 포지션으로의 커버 슬리브(103)의 움직임을 억제하면서, 바늘 캡 제거기(104)가 커버 슬리브(103) 및 외부 하우징(102)과 맞물릴 수 있다. 바늘 캡 제거기(104)는 사전 충전형 주사기(150)의 바늘(155) 주위에 초기에 배치된 단단한 바늘 차폐물을 파지한다. 자동 주입기(140)로부터 제거될 때, 바늘 캡 제거기(104)는 단단한 바늘 차폐물을 동반할 수 있고, 그리하여 주사기 바늘(155)로부터 단단한 바늘 차폐물을 제거한다.

[0165] 지지 부재(105)는 주사기 홀더(101) 근위의 외부 하우징(102) 내에 배치된다. 지지 부재(105)는 단부 캡(112)에 축방향으로 그리고 일체로 회전된다(rotationally fixed). 지지 부재(105)의 원위 단부는 주사기 홀더(101)의 근위 단부에 접한다.

[0166] 구동 조립체는 주사기 홀더(101) 근위의 외부 하우징(102) 내에 배치된다. 구동 조립체는 주입 스프링(109) 및 주입 스프링(109)에 의해 편향된 하위조립체를 포함한다. 도시된 예에서, 주입 스프링(109)은 가변 힘을 갖는 나선형 코일 스프링이다. 그러나, 다른 예들에서, 주입 스프링(109)은 원추형 스프링, 비틀림 스프링, 가스-구동 스프링, 공압 스프링, 유압 스프링, 또는 임의의 다른 유형의 가변 힘 또는 항력 스프링일 수 있다. 주입 스프링(109)은 또한 자동 주입기(140)의 원위 단부(141)를 향해 피스톤 로드(107)를 편향시키는 임의의 다른 주입 스프링(109) 또는 구조일 수 있다.

[0167] 드라이브 또는 하위조립체는 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)와 정렬된 피스톤 로드(107)를 적어도 포함한다. 피스톤 로드(107)는 코킹된 포지션과 바닥을 향하는 포지션 사이의 이동 거리를 따라 외부 바디(102) 내에서 축방향으로 이동 가능하다. 코킹 포지션에 있을 때, 피스톤 로드(107)는 사전 충전형 주사기 스토퍼(157)로부터 근위로 이격된다. 바닥을 향하는 포지션에 있을 때, 피스톤 로드(107)는 사전 충전형 주사기(150)의 내부(154) 내의 근위 대면 숄더(151a)에 대해 스토퍼(157)를 가압한다.

[0168] 피스톤 로드(107)가 코킹된 포지션에 있을 때 스토퍼(157)로부터 이격되기 때문에, 주입 스프링(109)은 스프링(109)의 해제 및 확장 즉시 스토퍼(157)에 대해 분배력을 인가하지 않을 것이다. 주입 스프링(109)은 약간 감압되고 피스톤 로드(107)가 스토퍼(157)와 맞물릴 때까지 피스톤 로드(107)를 짧은 거리만큼 전진시킬 것이다. 일단 피스톤 로드(107)가 스토퍼(157)와 맞물리면, 주입 스프링(109)은 계속 감압되지만 사전 충전형 주사기(150)로부터의 저항력들 이를테면, 저항 및 유체 역학적 힘은 스토퍼(157)의 움직임에 대해 그리고 이에 따라 주입 스프링(109)의 감압에 대해 작용할 것이다.

[0169] 주입 스프링(109)은 제1 단부(109a)와 제2 단부(109b) 사이에서 연장된다. 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)가 코킹 포지션에 배치될 때 제1 및 제2 단부들(109a, 109b) 사이의 제1 코킹 길이로 압축된다(도 14 참조). 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)가 바닥을 향하는 포지션에 배치될 때 제1 및 제2 단부들(109a, 109b) 사이의 제2 길이로 연장된다(도 16 참조). 제2 길이는 제1 길이보다 길다.

[0170] 주입 스프링(109)은 작용력을 인가하여 피스톤 로드(107)를 바닥을 향하는 포지션을 향해 원위로 편향시킨다. 일 예에서, 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)의 중공 내부 내에 배치된다. 예컨대, 주입 스프링(109)의 제1 단부(109a)는 피스톤 로드(107)를 원위로 편향시키기 위해 피스톤 로드(107)의 내부 숄더에 대해 밀 수 있다. 제1 길이는 약 72㎜일 수 있고 제2 길이는 약 106 ㎜로 이루어질 수 있다. 주입 스프링(109)은 약 157 ㎜의 비압축 길이를 가질 수 있다. 주입 스프링(109)의 상수는 약 0.30 N/㎜으로 이루어질 수 있다.

[0171] 특정 예들에서, 하위조립체는 또한 홀딩 핀(106)을 포함한다. 주입 스프링(109)은 홀딩 핀(106)을 단부 캡(112)을 향해 근위로 편향시킨다. 예컨대, 주입 스프링(109)의 제2 단부(109b)는 홀딩 핀(106)의 내부 숄더에 대해 밀 수 있다. 특정 예들에서, 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)와 홀딩 핀(106) 사이에 끼워진다. 일 예에서, 주입 스프링(109)은 피스톤 로드(107)를 원위로 편향시키면서 홀딩 핀(106)을 근위로 편향시킨다.

[0172] 홀딩 핀(106)은 로킹 구성 및 해제 구성을 갖는다. 로킹 구성에 있을 때, 홀딩 핀(106)은 주입 스프링(109)의 편향에 대항하여 홀딩 핀(106)에 대해 축방향으로 고정된 포지션에서 피스톤 로드(107)를 홀딩하기 위해 피스톤 로드(107)와 맞물린다. 특정 예들에서, 홀딩 핀(106)은 주입 스프링(109)의 편향에 대항하여 코킹 포지션에서 피스톤 로드(107)를 홀딩한다. 해제 구성에 있을 때, 홀딩 핀(106)은 피스톤 로드(107)와 홀딩 핀(106) 사이의 상대적 움직임을 가능하게 하기 위해 피스톤 로드(107)를 해제한다.

[0173] 특히, 구동 조립체의 홀딩 핀(106)은 고정 단부들(106d)로부터 자유 단부들(106c)로 연장되는 아암들(106a)을 포함한다. 고정 단부들(106d)은 베이스 부분(106e)에 부착된다. 자유 단부들(106c)은 아암들(106a)이 구부러

질 때 방사상으로 이동하는 정지 부재들(106b)을 규정한다. 특정 예들에서, 베이스 부분(106e)은 피스톤 로드(107) 내로 연장되도록 크기가 정해진다. 특정 예들에서, 베이스 부분(106e)은 주입 스프링(109)이 베이스 부분(106e) 주위를 감도록 주입 스프링(109)의 적어도 일부를 통해 연장되게 크기가 정해진다.

[0174] 피스톤 로드(107)는 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)이 안착될 수 있는 리세스들(107a)을 규정한다. 따라서, 홀딩 핀(106)은 암들(106a)이 방사상 내향으로 구부러질 때 로킹 구성으로 배치되어서, 정지 부재들(106b)이 리세스들(107a)과 맞물려 피스톤 로드(107)를 코킹 포지션에 유지한다. 홀딩 핀(106)은 정지 부재들(106b)을 리세스들(107a)로부터 멀어지게 이동시키기 위해 암(106a)이 방사상 외향으로 구부러질 때 해제 구성으로 트랜지션한다.

[0175] 홀딩 슬리브(108)는 홀딩 핀(106)의 일부를 둘러싼다. 홀딩 슬리브(108)는 원위 포지션과 근위 포지션 사이에서 축방향으로 이동한다. 원위 포지션에 있을 때, 홀딩 슬리브(108)는 로킹 구성에서 홀딩 핀(106)을 유지한다(도 14 참조). 특히, 홀딩 슬리브(108)는 암들(106a)과 방사상으로 정렬되고 암들(106a)의 외측 방사상 구부림을 억제하기에 충분히 작은 내부 대각선 치수를 갖는다. 따라서, 홀딩 슬리브(108)는 피스톤 로드(107)의 리세스들(107a)로부터 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)의 외향 방사상 움직임을 억제한다. 근위 포지션에 있을 때, 홀딩 슬리브(108)는 정지 부재들(106b)로부터 축방향으로 오프셋되고, 그리하여 홀딩 핀(106)이 해제 구성으로 트랜지션될 수 있게 한다.

[0176] 주입 이전에, 홀딩 슬리브(108)는 제2 길이로 연장된 커버 슬리브 스프링(110)에 의해 원위 포지션으로 편향된다. 특정 예들에서, 커버 슬리브 스프링(110)은 홀딩 슬리브(108)를 통해 커버 슬리브(103)를 편향시킨다. 예컨대, 커버 슬리브 스프링(110)의 제1 단부(110a)는 커버 슬리브(103)의 근위 단부에 접하는 홀딩 슬리브(108)에 접한다. 후퇴된 포지션으로의 커버 슬리브(103)의 움직임은 홀딩 슬리브(108)를 근위 포지션으로 밀고 커버 슬리브 스프링(110)을 제2 길이로 압축한다.

[0177] 특정 구현들에서, 홀딩 슬리브(108)는 망원경 구성을 갖는다. 예컨대, 홀딩 슬리브(108)는 외부 바디(108a) 및 내부 바디(108b)를 포함할 수 있다(도 16 참조). 내부 바디(108b)는 지지 부재(105) 주위에 배치된다. 내부 바디(108b)는 지지 부재(105)에 대해 일체로 회전되지만 축방향으로 이동 가능하다. 외부 바디(108a)는 내부 바디(108b) 주위에 배치된다. 커버 슬리브 스프링(103)의 제1 단부(110a)는 홀딩 슬리브(108)를 원위로 편향시키기 위해 외부 바디(108a)에 접한다.

[0178] 외부 바디(108a) 및 내부 바디(108b)는 함께 일체로 회전된다. 외부 바디(108a) 및 내부 바디(108b)는 원위 포지션으로부터 근위 포지션으로 유닛으로서 함께 축방향으로 이동하도록 서로 스냅-끼워맞춤(snap-fit)된다. 예컨대, 내부 바디(108b)는 경사진 치형부를 갖고 외부 바디(108a)는 경사진 치형부를 수용하도록 크기가 정해진 슬롯을 규정한다. 경사진 치형부는 근위 방향으로 외부 바디(108a)에 의해 동반되도록 슬롯을 통해 연장된다. 외부 바디(108a)가 내부 바디(108b) 원위로 이동됨에 따라 경사진 치형부가 슬롯으로부터 캐밍(cam)한다.

[0179] 표시기 슬리브(111)는 주사기 홀더(101) 근위의 외부 하우징(102) 내에 배치된다. 본원에서 더 상세히 설명될 바와 같이, 표시기 슬리브(111)와 외부 하우징(102) 내의 다른 컴포넌트들 사이의 상호작용은 주입의 스테이지들(예컨대, 주입의 시작 및 주입의 종료)을 청각적으로 표시하는 노이즈(예컨대, 클릭들)를 생성한다.

[0180] 표시기 슬리브(111)는 근위 포지션과 원위 포지션 사이에서 외부 하우징(102)에 대해 축방향으로 이동 가능하다. 예컨대, 표시기 슬리브(111)는 표시기 슬리브(111)와 지지 부재(105) 사이의 축방향 움직임을 제한하기 위해 지지 부재(105)에 규정된 슬롯들(105a)에서 슬라이딩하는 날개부들(111b)을 갖는다. 표시기 슬리브(111)는 커버 슬리브 스프링(110)에 의해 근위 포지션으로 편향된다. 일 예에서, 커버 슬리브 스프링(110)의 제2 단부(110b)는 표시기 슬리브(111)의 일부에 접한다. 따라서, 커버 슬리브 스프링(110)은 홀딩 슬리브(108)와 표시기 슬리브(111) 사이에 끼워진다. 일 예에서, 커버 슬리브 스프링(110)은 홀딩 슬리브(108)의 외부 바디(108a)와 표시기 슬리브(111)의 날개부들(111b) 사이에 끼워진다.

[0181] 표시기 슬리브(111)는 외부 바디(102)에 대한 홀딩 핀(106)의 축방향 움직임을 제한한다. 예컨대, 표시기 슬리브(111)는 개개의 원위 포지션과 근위 포지션 사이에서 홀딩 핀(106)의 축방향 움직임 동안 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)이 얹혀지는 홈들을 규정한다. 정지 부재들(106b)과 홈들 사이의 맞물림은 표시기 슬리브(111)에 대한 홀딩 핀(106)의 원위 움직임을 제한하며, 이는 외부 바디에 대해 축방향으로 고정되는 지지 부재(105)에 대한 홀딩 핀(106)의 원위 움직임을 제한한다.

[0182] 표시기 슬리브(111)는 피스톤 로드(107)와 선택적으로 맞물린다. 예컨대, 표시기 슬리브(111)는 자유 단부들에 멈춤쇠들(111d)을 갖는 하나 이상의 암들(111c)을 가질 수 있다. 암들(111c)은 피스톤 로드(107)에 대해 방사

상으로 멈춤쇠들(111d)을 이동시키도록 구부러진다. 멈춤쇠들(111d)은 피스톤 로드(107)에 규정된 대응하는 슬롯들(107c) 내로 스냅되도록 크기가 정해진다.

[0183] 도 14는 사전-주입 구성의 자동 주입기(140)를 예시한다. 바늘 캡 제거기(104) 및 단단한 바늘 차폐물이 제거되었다. 주사기 스토퍼(157)는 사전 충전형 주사기(150) 내에서 이동 경로(P)를 따라 제1 포지션(D1)에 배치된다. 피스톤 로드(107)는 홀딩 핀(106)에 의해 주사기 스토퍼(157)로부터 근위로 이격된 위치에 홀딩된다.

[0184] 홀딩 핀(106) 및 피스톤 로드(107)는, 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)이 피스톤 로드(107)의 리세스들(107a)과 방사상으로 정렬되도록 서로에 대해 위치결정된다. 홀딩 슬리브(108)는 홀딩 슬리브(108)(예컨대, 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b))가 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)과 방사상으로 정렬되는 원위 포지션에 배치된다. 따라서, 홀딩 슬리브(108)는 정지 부재들(106b)을 리세스들(107a) 내로 가압하고 리세스들(107a)로부터 정지 부재들(106b)의 방사상 움직임을 억제한다.

[0185] 표시기 슬리브(111)는 또한 원위 포지션에 배치된다. 표시기 슬리브(111)의 멈춤쇠들(111d)은 피스톤 로드(107)의 슬롯들(107c) 내에 배치된다. 홀딩 슬리브(108)(예컨대, 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b))는 멈춤쇠들(111d)과 방사상으로 정렬된다. 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)의 내부 대각선 치수는, 멈춤쇠들(111d)과 방사상으로 정렬될 때 슬롯들(107c) 내에 멈춤쇠들(111d)을 유지하기에 충분히 작다.

[0186] 도 15에 도시된 바와 같이, 주입은 후퇴된 포지션으로 하우징(102)에 대한 커버 슬리브(103)의 근위 움직임에 의해 개시된다. 커버 슬리브(103)의 근위 단부는 홀딩 슬리브(108)(예컨대, 홀딩 슬리브(108)의 외부 바디(108a))에 접하고 홀딩 슬리브(108)를 그의 근위 포지션으로 밀어낸다. 근위 포지션에 있을 때, 홀딩 슬리브(108)는 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)과 방사상으로 정렬되지 않는다. 따라서, 피스톤 로드(107) 상에 작용하는 주입 스프링(109)의 편향은 피스톤 로드(107)의 리세스(107a)로부터 정지 부재(106b)를 캠에 충분히 캐밍하기에 충분하다.

[0187] 따라서, 피스톤 로드(107)는 주입 스프링(109)의 편향 하에서 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)를 향해 원위로 이동하는데 자유롭다. 원위로 이동하는 동안, 피스톤 로드(107)는 사전 충전형 주사기(150)의 스토퍼(157)와 맞물리고 주사기 배럴(151) 내에서 이동 경로(P)를 따라 원위로 스토퍼(157)를 밀어낸다. 스토퍼(157)의 원위 움직임은 사전 충전형 주사기(150)의 원위 단부(152)에서 바늘(155)을 통해 유체(160)를 밀어 낸다.

[0188] 피스톤 로드(107)의 리세스들(107a)로부터 정지 부재들(106b)을 해제하는 것은 또한 피스톤 로드(107)에 대한 움직임을 위해 홀딩 핀(106)을 자유롭게 한다. 특정 구현들에서, 주입 스프링(109)은 홀딩 핀(106)을 단부 캡(112)을 향해 근위로 편향시킨다.

[0189] 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)은 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)의 원위 단부와 맞물린다. 홀딩 핀(106)은 내부 바디(108b)가 지지 부재(105)에 접할 때까지 이러한 근위 움직임 동안 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)를 동반한다. 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)와 지지 부재(105) 사이의 충격은 주입이 시작되었다는 가청 표시를 제공하는 노이즈(예컨대, 제1 클릭)을 생성한다.

[0190] 정지 부재들(106b)은 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)가 원위 포지션으로 역으로 움직이는 것을 억제한다(도 16 참조). 정지 부재들(106b)은 홀딩 슬리브(108)의 외부 바디(108a)와 맞물리지 않는다. 따라서, 외부 바디(108a)는 정지 부재들(106b) 위에서 원위로 이동할 수 있다(도 16 참조).

[0191] 피스톤 로드(107)가 원위로 이동하기 시작할 때, 피스톤 로드(107)는 멈춤쇠들(111d)과 슬롯들(107c) 사이의 맞물림을 통해 표시기 슬리브(111)를 동반한다. 따라서, 피스톤 로드(107)는 커버 슬리브 스프링(110)의 편향에 대해 표시기 슬리브(111)를 원위 포지션으로 이동시킨다. 표시기 슬리브(111)의 날개부들(111b)과 지지 부재(105) 사이의 맞물림은 표시기 슬리브(111)의 추가의 원위 움직임을 금지한다.

[0192] 표시기 슬리브(111)가 원위 포지션에 배치될 때, 멈춤쇠들(111d)은 근위 포지션에 배치되는 홀딩 슬리브(108)(도 17 참조)로부터 축방향으로 오프셋된다. 따라서, 멈춤쇠들(111d)은 피스톤 로드(107)의 슬롯들(107c)로부터 캐밍하기에 자유롭고 그리하여 피스톤 로드(107)가 주입 스프링(109)에 의해 원위로 계속 이동할 수 있게 한다. 방사상 외향으로 이동될 때, 멈춤쇠들(111d)은 홀딩 슬리브(108)(예컨대, 내부 바디(108a))의 원위 단부와 맞물리고 그리하여 표시기 슬리브(111)의 근위 움직임을 방지한다. 피스톤 로드(107)의 바디는 주입 동안 암들(111c) 및 멈춤쇠들(111d)의 방사상 내향 편향을 방지한다.

[0193] 도 16에 도시된 바와 같이, 피스톤 로드(107)는 스토퍼(157)가 주사기 배럴(151) 내부에서(예컨대, 근위 대면

숄더(151a)에서) 바닥이 나올 때까지 주사기 배럴(151) 내에서 스토퍼(157)를 이동시킨다. 주입 스프링(109)은 스토퍼(157)가 바닥을 향하는 포지션에 배치될 때 피스톤 로드(107)를 스토퍼(157)에 대해 계속 가압한다.

[0194] 주입이 완료된 후, 자동 주입기(140)는 주입 부위(198)로부터 멀어지게 이동된다. 커버 슬리브(103)는 바늘(155) 위에서 원위로 편향된다. 특히, 커버 슬리브 스프링(110)은 홀딩 슬리브(108)의 외부 바디(108a)를 원위로 편향시킨다. 홀딩 핀(106)의 정지 부재들(106b)은 홀딩 슬리브(108)의 내부 바디(108b)의 원위 움직임을 방지한다. 따라서, 외부 바디(108a)는 내부 바디(108b) 및 외부 바디(108a)가 서로에 대해 축방향으로 로킹될 때까지 내부 바디(108b)에 대해 원위로 이동한다. 예컨대, 내부 바디(108b) 상의 멈춤쇠는 외부 바디(108a)에 의해 규정된 리세스에 스냅될 수 있다.

[0195] 홀딩 슬리브(108)의 외부 바디(108a)의 원위 움직임은 커버 슬리브(103)를 연장된 포지션으로 밀어낸다. 외부 바디(108a)는 내부 바디(108b)에 의한 근위 움직임으로부터 로킹된다. 외부 바디(108a)는 후퇴된 포지션으로 역으로의 커버 슬리브(103)의 근위 움직임을 방지하기 위해 커버 슬리브(103)에 접한다. 따라서, 커버 슬리브(103)는 주사기 바늘(155)을 커버하는 연장된 포지션에서 로킹된다.

[0196] 도 17에 도시된 바와 같이, 피스톤 로드(107)의 근위 단부에 규정된 노치들(107d)은 피스톤 로드(107)가 바닥을 향하는 포지션에 도달할 때 표시기 슬리브(111)의 멈춤쇠들(111d)과 정렬된다. 노치들(107d)은 멈춤쇠들(111d)이 방사상 내향으로 캐밍할 수 있게 하고 그리하여 홀딩 슬리브(108)로부터 분리된다. 홀딩 슬리브(108)로부터 멈춤쇠들(111d)을 해제하는 것은 커버 슬리브 스프링(110)의 편향 하에서 근위 포지션으로의 역 움직임에 대해 표시기 슬리브(111)를 자유롭게 한다. 커버 슬리브 스프링(110)은 표시기 슬리브(111)를 단부 캡(112)에 대해 근위로 밀며, 이는 주입이 종료되었다는 가청 표시를 제공하는 다른 노이즈(예컨대, 제2 클릭)를 생성한다.

[0197] 본원에서 개시된 장치들, 방법들 및 용도들과 함께 사용하기에 적합한 자동 주입기의 예는 스위스 Burgdof의 Yypsomed AG로부터 입수 가능한 YpsoMate®브랜드 자동 주입기를 포함한다. 사전 충전형 주사기를 작동시키는 데 사용하기에 적합한 예시적인 자동 주입기들에 관한 추가의 세부사항들은 미국 공개 번호 제2016/0008541호에서 발견될 수 있으며, 이 문서의 개시내용은 이로써 그 전체가 인용에 의해 포함된다. 본원에서 개시된 방법들, 장치들 및 용도들은 사전 충전형 주사기로부터 치료 유체를 주입하는 임의의 유형의 자동 주입기와 함께 사용될 수 있다.

[0198] 본원에 개시된 치료 유체들로 사전 충전된 것들을 포함하여 본원에 개시된 자동 주입기들 및 사전 충전형 주사기들은 편두통들뿐만 아니라 다른 질병들, 컨디션들, 만성 질환들 및 장애들을 치료 또는 예방하기 위한 약제로서 그리고 다른 치료 목적들을 위해 사용하기 위한 것이다. 사전 충전형 주사기들 및 자동 주입기들은 자동 주입기에 이미 삽입된 사전 충전형 주사기와 함께 단일 유닛으로서 판매될 수 있다. 대안적으로, 사전 충전형 주사기 및 자동 주입기는 키트로서 판매될 수 있으며, 여기서 사전 충전형 주사기 및 자동 주입기는 서로 별개이지만 동일한 패키징에서 결합되거나 함께 판매되지만 별개의 패키지들로 판매되어서, 사전 충전형 주사기가 하나의 패키지 또는 상자에 있고 자동 주입기는 상이한 패키지 또는 상자에 있다.

[0199] 도 18은 사전 충전형 주사기(150) 및 선택된 주입 스프링(109)과 함께 자동 주입기(140)를 사용하기 위한 사용 프로세스(290)를 예시하는 흐름도이다. 개시된 방법들 및 장치들은 필요에 따라, 주기적으로 또는 연속적인 스케줄로 사용될 수 있다. 예컨대, 이들은 하루에 한 번, 일주일에 한 번, 한 달에 한 번, 매달 한 번 이하, 2개월 마다 한 번 이하, 3개월 마다 한 번 이하 또는 4 개월 마다 한 번 이하의 스케줄로 사용될 수 있다. 도 19는 사용자(190)에 의해 작동되는 자동 주입기(140)를 예시한다. 사용 프로세스(290)는 적어도 정렬 동작(294), 가압 동작(296) 및 홀드 동작(298)을 포함한다. 사용 프로세스(290)는 선택적으로 획득 동작(292)을 포함할 수 있다.

[0200] 획득 동작(292)에서, 사용자(190)는 사전 충전형 주사기(150)를 포함하는 자동 주입기(140)를 획득한다. 자동 주입기(140)는 사전 충전형 주사기(150)가 에이징된 경우에도 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 구동하기에 충분한 스프링 상수를 갖는 주입 스프링(109)을 포함한다. 주입 스프링(109)은 또한 스토퍼(157)를 편향시키는 것 외에도, 자동 주입기(140) 내에서 다른 동작들(예컨대, 커버 슬리브 스프링(110)을 충전함)을 수행하기에 충분히 강하다.

[0201] 정렬 동작(294)에서, 자동 주입기(140)의 원위 단부(141)는 사용자(190)의 신체(192)의 주입 부위(198)와 정렬된다.

[0202] 가압 동작(296)에서, 자동 주입기(140)의 원위 단부(141)는 주입 부위(198)에 대해 가압된다(도 19 참조). 예컨대, 사용자(190)는 커버 슬리브(103)가 바늘(155)을 노출시키기 위해 외부 바디(102)로 후퇴함에 따라 자동

주입기(140)의 외부 바디(102)를 주입 부위(198)를 향해 원위로 밀수 있다. 본원에서 설명된 바와 같이, 바디(102) 내에서 커버 슬리브(103)의 후퇴는 구동 조립체를 자동으로 작동시켜 사전 충전형 주사기(150)의 주입을 트리거한다.

[0203] 홀드 동작(298)에서, 사용자(190)는 주입의 종료 때까지 커버 슬리브(103)가 외부 바디(102)로 후퇴된 상태로 주입 부위(198)에서 자동 주입기(140)를 홀딩한다. 특정 예들에서, 주입의 종료는 자동 주입기(140)에 의해 생성된 가청 노이즈(예컨대, 클릭)에 의해 표시된다.

[0204] 본원에서 개시된 방법들, 장치들 및 용도들은 다음을 포함하는 다수의 양상들을 갖는다.

[0205] 일 양상은 사전 충전형 주사기를 작동시키도록 구성된 자동 주입기를 적응시키는 방법이며, 이 자동 주입기는 스프링 상수를 갖는 주입 스프링을 갖고, 사전 충전형 주사기는 치료 유체의 볼륨으로 충전되고, 사전 충전형 주사기는 배럴, 스토퍼 및 바늘을 포함하고, 스토퍼는 이동 경로를 갖고, 주입 스프링은 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키도록 배열되고, 방법은, 에이징된 사전 충전형 주사기를 형성하도록 사전 충전형 주사기를 가속 레이트로 에이징시키는 단계; 이동 경로를 따라 적어도 제1 포지션으로부터 이동 경로를 따라 적어도 제2 포지션으로 미리 결정된 속도로 에이징된 사전 충전형 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키는 단계; 스토퍼가 이동 경로를 따라 배럴 내에서 이동함에 따라 스토퍼 상에 가해진 복수의 작용력들을 측정하는 단계; 이동 경로를 따른 스토퍼의 움직임에 대항하는 저항력을 결정하는 단계 – 저항력은 복수의 작용력들에 대응함 – ; 및 주입 스프링에 대한 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함하고, 스프링 상수를 선택하는 단계는 저항력에 대응하는 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함한다.

[0206] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 동작식 사전 충전형 주사기는 동작식 배럴 및 동작식 배럴 내에서 이동 가능하게 위치결정된 동작식 스토퍼를 포함하고, 동작식 스토퍼는 제1 동작 포지션으로부터 제2 동작 포지션으로의 동작 이동 경로를 따라 이동 가능하고, 자동 주입기는 스프링 힘을 갖는 주입 스프링을 포함하고, 주입 스프링은 자동 주입기의 작동 시에 동작식 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 동작식 스토퍼에 분배력(dispensing force)을 인가하도록 구성되고, 분배력은 스프링 힘의 적어도 일부이고, 방법은, 기준 사전 충전형 주사기를 형성하도록 가속된 레이트로 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 단계 – 기준 사전 충전형 주사기는 기준 배럴 및 기준 배럴에 위치결정된 기준 스토퍼를 포함함 – ; 적어도 제1 기준 포지션으로부터 적어도 제2 기준 포지션으로 기준 이동 경로를 따라 기준 사전 충전형 주사기의 기준 스토퍼를 이동시키는 단계; 기준 스토퍼가 기준 이동 경로를 따라 기준 배럴 내에서 이동함에 따라, 기준 스토퍼에 인가되는 복수의 작용력(exertion force)들을 측정하고 복수의 기준 스토퍼 포지션들을 측정하는 단계; 작용력 프로파일을 생성하는 단계 – 작용력 프로파일은 기준 스토퍼가 제1 및 제2 기준 포지션들 사이에서 이동하는 동안 측정된 기준 스토퍼 포지션들 및 작용력들 중 적어도 일부를 포함하고, 측정된 작용력들 중 적어도 하나는 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 적어도 하나에 상관됨 – ; 및 동작식 스토퍼가 제1 및 제2 동작 포지션들 사이에서 동작 이동 경로를 따라 이동함에 따라 동작식 스토퍼의 각각의 포지션에서 동작식 스토퍼에 인가되는 분배력이 측정된 기준 스토퍼 포지션들 중 대응하는 하나에서의 측정된 작용력보다 크도록 주입 스프링을 선택하는 단계를 포함한다.

[0207] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 주입 스프링을 선택하는 단계는 작용력 프로파일로부터 측정된 작용력을 선택하는 단계, 및 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계를 포함하고, 선택된 적어도 하나의 스프링 파라미터는 선택된 작용력에 대응한다.

[0208] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 주입 스프링에 대한 스프링 상수 및 주입 스프링에 대한 비압축 길이를 선택하는 단계를 포함한다.

[0209] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 기준 스토퍼가 기준 이동 경로를 따른 제1 기준 포지션에 있는 것에 대응하는 제1 압축 스프링 길이 및 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함한다.

[0210] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 적어도 하나의 스프링 파라미터를 선택하는 단계는 기준 스토퍼가 작용력 프로파일에서 최대 측정된 작용력에 대응하는 기준 이동 경로를 따른 포지션에 있는 것에 대응하는 제2 압축 스프링 길이 및 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함한다.

[0211] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 선택된 스프

링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 있을 때의 분배력이 스토퍼가 제1 초기 포지션에 있을 때의 분배력의 약 50 % 보다 크다.

[0212] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 미리 결정된 속도는 약 5 초 내지 약 19 초의 범위에서 제1 동작 포지션으로부터 제2 동작 포지션으로 동작 이동 경로를 따라 동작식 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 속도에 대응한다.

[0213] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 플런저는 스토퍼에 작동 가능하게 연결되고 스토퍼를 이동시키는 단계는 플런저를 이동시키는 단계를 포함하고; 그리고 스토퍼 상에 가해지는 복수의 작용력들을 측정하는 단계는 플런저 상에 가해지는 복수의 작용력들을 측정하는 단계를 포함한다.

[0214] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 활주력을 결정하는 단계는 결정된 양의 시간 내에 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로의 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 활주력을 결정하는 단계를 포함한다.

[0215] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 제1 저항력을 결정하는 단계는 제1 포지션으로부터 스토퍼를 이동시킬 때 제1 저항력을 결정하는 단계를 포함한다.

[0216] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 저항력을 결정하는 단계는 해제력, 최대 활주력, 또는 이들의 조합의 그룹으로부터 선택된 저항력을 결정하는 단계를 포함한다.

[0217] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 저항력을 결정하는 단계는 해제력, 최대 활주력, 또는 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된 저항력을 결정하는 단계를 포함한다.

[0218] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 저항력을 결정하는 단계는 적어도 제1 및 제2 저항력들을 결정하는 단계를 포함하고, 제1 저항력은 해제력이고 제2 저항력은 스톨링 없이, 이동 경로의 시작의 제1 포지션으로부터 이동 경로의 끝의 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키기 위한 최소 활주력이다.

[0219] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 결정된 양의 시간은 약 5 초 내지 약 25 초 범위에 있다.

[0220] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 최소 활주력을 결정하는 단계는, 약 5 초 내지 약 25 초 내에 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 활주력을 결정하는 단계를 포함한다.

[0221] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 에이징된 사전 충전형 주사기는 제1 포지션과 제2 포지션 사이에 결정된 볼륨의 치료 유체를 홀딩하고, 스톨링 없이, 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 활주력을 결정하는 단계는 에이징된 사전 충전형 주사기로부터 결정된 볼륨의 치료 유체를 배출하는 단계를 포함한다.

[0222] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 결정된 볼륨은 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위에 있다.

[0223] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 자동 주입기는 하위조립체를 포함하고, 하위조립체는 주입 스프링의 감압에 대한 응답으로 이동 가능하고, 하위조립체는 스토퍼를 선택적으로 이동시키도록 배열되고, 스프링 상수를 선택하는 단계는, 적어도 제1 저항력, 제2 저항력 및 제3 저항력에 대응하도록 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함하고, 제3 저항력은 하위조립체의 움직임에 저항한다.

[0224] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 에이징된 사전 충전형 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키는 단계는 자동 주입기의 하위조립체를 이동시키는 단계를 포함한다.

[0225] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 자동 주입기는 하위조립체를 포함하고, 하위조립체는 주입 스프링의 감압에 대한 응답으로 동작 가능하고, 하위조립체의 적

어도 일부는 스토퍼를 선택적으로 이동시키도록 배열되고, 스프링 상수를 선택하는 단계는, 하위조립체를 동작시키고 스톨링 없이 스토퍼를 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동시킬 정도로 충분히 강한 힘에 대응하는 스프링 상수를 선택하는 단계를 포함한다.

[0226] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 에이징된 사전 충전형 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키는 단계는 자동 주입기의 하위조립체를 이동시키는 단계를 포함한다.

[0227] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 치료 유체는 항체를 포함한다.

[0228] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 항체는 인간화 단일 클론 항체를 포함한다.

[0229] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 인간화 단일 클론 항체는 면역 글로불린 G_2(IgG2) 항체를 포함한다.

[0230] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 인간화 단일 클론 항체는 항-칼시토닌 유전자-관련 펩티드 항체를 포함한다.

[0231] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 치료 유체는 22 ℃에서 약 4cSt 내지 약 14cSt 범위의 점도를 갖는다.

[0232] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 치료 유체는 프레마네주맙을 포함하고 22 ℃에서 약 4cSt 내지 약 14cSt 범위의 점도를 갖는다.

[0233] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 사전 충전형 주사기의 배럴은 내부 표면을 포함하고, 사전 충전형 주사기는 내부 표면 상의 윤활제를 더 포함한다.

[0234] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 윤활제는 실리콘 오일을 포함한다.

[0235] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 윤활제는 폴리디메틸실록산을 포함한다.

[0236] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 실리콘 오일은 배럴의 내부 표면을 코팅하고 코팅의 두께는 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 약 0.1 ㎛ 내지 약 0.3 ㎛ 사이이다.

[0237] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 윤활제는 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 약 0.35 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일을 포함한다.

[0238] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 실리콘 오일은 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 약 1500 cSt의 점도를 갖는다.

[0239] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 단계는 결정된 시간 기간 동안 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계를 포함한다.

[0240] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 결정된 시간 기간은 아레니우스(Arrhenius) 방정식에 따라 계산된다.

[0241] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 결정된 시간 기간은 아레니우스(Arrhenius) 방정식에 따라 계산되고; 그리고 결정된 시간 기간 동안 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계는 약 20 ℃ 내지 약 60 ℃ 범위의 온도에서 사전 충전형 주사기를 가열하는 단계를 포함한다.

[0242] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 사전 충전형 주사기의 배럴은 약 1 mL 내지 약 2.25 mL의 그룹으로부터 선택된 볼륨을 갖는다.

[0243] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 사전 충전형 주사기의 배럴은 약 1 mL 내지 약 2.25 mL로 구성된 그룹으로부터 선택된 볼륨을 갖는다.

[0244] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 기준 스토퍼

의 제1 기준 포지션과 기준 스토퍼의 제2 기준 포지션 사이의 거리는 약 25.7 ㎜ 내지 약 30 ㎜의 범위에 있다.

[0245] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 스토퍼의 제1 포지션과 스토퍼의 제2 포지션 사이의 거리는 약 35 ㎜ 내지 약 55 ㎜의 범위에 있다.

[0246] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 바늘은 채널을 규정하고 채널은 약 0.15 ㎜ 내지 약 0.3 ㎜ 범위의 직경을 갖는다.

[0247] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 바늘에 의해 규정된 채널은 약 15 ㎜ 내지 약 25 ㎜ 범위의 길이를 갖는다.

[0248] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 배럴은 유리를 포함한다.

[0249] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 배럴은 붕규산 유리를 포함한다.

[0250] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 사전 충전형 주사기의 배럴은 약 6 ㎜ 내지 약 10 ㎜ 범위의 내경을 갖는다.

[0251] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 스토퍼는 에틸렌 테트라플루오로에틸렌을 포함한다.

[0252] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 주입 스프링은, 가변력 스프링, 항력 스프링, 나선형 스프링, 원추형 스프링, 비틀림 스프링, 가스 스프링, 유압 스프링 및 이들의 조합들의 그룹으로부터 선택된 스프링이다.

[0253] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 방법이며, 주입 스프링은, 가변력 스프링, 항력 스프링, 나선형 스프링, 원추형 스프링, 비틀림 스프링, 가스 스프링, 유압 스프링 및 이들의 조합들로 구성된 그룹으로부터 선택된 스프링이다.

[0254] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 치료 유체의 투여량을 포함하는 사전 충전형 주사기를 작동시키기 위한 자동 주입기이며, 치료 유체는 프레마네주맙(fremanezumab)을 포함하고, 자동 주입기는 프로세스에 의해 만들어지며, 이 프로세스는, 위에 언급된 액션들의 임의의 조합; 선택된 스프링 상수를 갖는 스프링을 선택하는 단계; 및 자동 주입기를 선택된 스프링 조립하는 단계를 포함한다.

[0255] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 자동 주입기 어레인지먼트는, 원위 단부와 근위 단부 사이의 종축을 따라 연장되는 배럴을 포함하는 사전 충전형 주사기 – 배럴의 내경이 약 8.65 ㎜임 – , 배럴의 원위 단부에 배치된 바늘 – 바늘은 약 0.21 ㎜의 내경 및 약 20 ㎜ 이하의 길이를 가짐 – , 배럴 내에 홀딩된 치료 유체 – 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 14cSt 이하의 범위에 있음 – , 및 배럴 내에 유체를 유지하기 위해 배럴 내에 배치된 스토퍼 – 배럴은 스토퍼에 대한 이동 경로를 규정하고, 이동 경로는 스토퍼를 위한 제1 포지션 및 스토퍼를 위한 제2 포지션을 갖고, 치료 유체는 프레마네주맙을 포함함 – ; 및 사전 충전형 주사기를 홀딩하는 자동 주입기를 포함하고, 자동 주입기는 플런저 및 주입 스프링을 포함하고, 플런저는 스토퍼와 맞물리고, 주입 스프링은 스토퍼를 향해 플런저를 편향시키고, 주입 스프링은 스토퍼가 제1 포지션에 위치결정될 때 적어도 약 20 N의 스프링 힘을 갖는다.

[0256] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 자동 주입기 어레인지먼트는, 사전 충전형 주사기; 및 사전 충전형 주사기를 홀딩하는 자동 주입기를 포함하고 사전 충전형 주사기는, 원위 단부와 근위 단부 사이의 종축을 따라 연장되는 배럴 – 배럴의 내경이 약 8.65 ㎜임 – , 배럴의 원위 단부에 배치된 바늘 – 바늘은 약 0.27 ㎜의 내경 및 약 19.5 ㎜ 이하의 길이를 가짐 – , 배럴 내에 보유된 약 1.51 mL 내지 약 1.66 mL 범위의 볼륨의 치료 유체 – 치료 유체는 프레마네주맙을 포함하고, 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 8.8 cSt임 – , 및 배럴 내에 치료 유체를 유지하기 위해 배럴 내에 배치된 스토퍼를 포함하고, 배럴은 스토퍼에 대한 이동 경로를 규정하고, 이동 경로는 스토퍼에 대한 제1 초기 포지션 및 스토퍼에 대한 제2 최종 포지션을 갖고, 제1 포지션은 치료 유체의 전달 이전에 스토퍼의 초기 포지션이고, 제2 포지션은 치료 유체의 전체 투여의 전달 시에 스토퍼의 최종 포지션이고, 자동 주입기는 스토퍼를 향해 피스톤 로드를 구동함으로써 스토퍼에 분배력을 인가하도록 배열된 주입 스프링을 포함하고, 자동 주입기가 작동될 때, 주입 스프링은 스토퍼가 제1 초기 포지션에 위치결정되면 스토퍼에 적어도 약 20 N의 초기 분배력 그리

고 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정되면 스토퍼에 약 12 N 이상의 최종 분배력을 제공하도록 구성되고, 분배력은 주입 스프링에 대한 스프링 힘의 적어도 일부이다.

[0257] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 스토퍼에 적어도 12.5 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성된다.

[0258] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 스토퍼에 적어도 14N의 최종 분배력을 제공하도록 구성된다.

[0259] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정되고 사전 충전형 주사기가 약 24 개월의 가속화된 에이지를 가질 때 스토퍼에 적어도 12 N의 최종 분배력을 제공하도록 구성된다.

[0260] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제1 초기 포지션에 위치결정될 때 약 20 N 내지 약 30 N 범위의 스프링 힘을 갖는다.

[0261] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 약 12 N 내지 약 20 N 범위의 최종 분배력을 제공하도록 구성된다.

[0262] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 스토퍼가 제2 최종 포지션에 위치결정될 때 약 12.5 N 내지 약 20 N 범위의 최종 분배력을 제공하도록 구성된다.

[0263] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 스토퍼가 제1 초기 포지션에 있을 때, 주입 스프링의 실제 저장된 스프링 에너지는, 에이징되지 않은 사전 충전형 주사기를 스톨링(stalling)함 없이 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 저장된 스프링 에너지보다 최소 약 25 % 더 크다.

[0264] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 주입 스프링이 제1 포지션에 있을 때 약 0.9 J 내지 약 2 J 범위의 저장된 에너지를 갖는다.

[0265] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 약 0.2 N/mm 내지 약 0.4 N/mm 범위의 스프링 상수 및 제1 초기 포지션에 있을 때 약 50 mm 내지 약 100 mm 범위의 압축 길이를 갖는다.

[0266] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 약 0.28 N/mm 내지 약 0.32 N/mm 범위의 스프링 상수 및 제1 초기 포지션에 있을 때 약 75 mm 내지 약 95 mm 범위의 압축 길이를 갖는다.

[0267] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 약 5 초 내지 약 25 초 내에 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키기에 충분한 힘을 갖는다.

[0268] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 사전 충전형 주사기의 배럴은 유리를 포함하고 내부 표면을 규정하고; 그리고 사전 충전형 주사기는 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 내부 표면 상에 약 0.4 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일을 더 포함한다.

[0269] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 약 5 초 내지 약 19 초 범위 내에서 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키도록 구성된다.

[0270] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 실리콘 오일은 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 약 1500 cSt의 점도를 갖는다.

[0271] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 실리콘 오일은 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 1000 cSt의 점도를 갖는다.

[0272] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 스토

퍼는 약 7.3 ㎜ 내지 약 8.1 ㎜ 범위의 길이를 갖는다.

[0273] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 스토퍼는 압축 상태 및 비압축 상태를 갖고, 스토퍼는, 본체 – 본체는 실질적으로 원통형이고 약 8.85 ㎜ 내지 약 9.05 ㎜ 범위의 비압축 상태의 직경을 가짐 – ; 및 적어도 하나의 환형 리브(annular rib)를 포함하고, 환형 리브는 본체로부터 방사상으로 연장되고, 환형 리브는 비압축 상태에서 약 9.25 ㎜ 내지 약 9.45 ㎜ 범위의 외경을 갖는다.

[0274] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 스토퍼의 일부는 에틸렌 테트라플루오로에틸렌으로 코팅되고, 스토퍼의 일부는 실리콘으로 코팅된다.

[0275] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 스토퍼를 위한 제1 포지션과 스토퍼를 위한 제2 포지션 사이의 거리는 약 25.7 ㎜ 내지 약 30 ㎜의 범위에 있다.

[0276] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 사전 충전형 주사기는 약 1 mL 및 약 2.25 mL의 그룹으로부터 선택된 볼륨을 갖는다.

[0277] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 사전 충전형 주사기는 약 1 mL 및 약 2.25 mL로 구성된 그룹으로부터 선택된 볼륨을 갖는다.

[0278] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 치료 유체는 22 ℃에서 약 4cSt 내지 약 10 cSt 범위의 점도를 갖는다.

[0279] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 주입 스프링은 제1 항에 언급된 액션들에 따라 결정된다.

[0280] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 자동 주입기 어레인지먼트는, 사전 충전형 주사기 – 사전 충전형 주사기는 유리에 의해 적어도 부분적으로 형성된 배럴, 배럴과 유체 연통하는 바늘, 및 배럴에 위치결정된 스토퍼를 포함하고, 배럴은 내부 표면을 규정하고, 배럴은 내경을 가지며, 배럴은 약 8.65 ㎜ 및 약 2.25 mL의 볼륨이고, 배럴은 스토퍼를 위한 이동 경로를 규정하고, 이동 경로는 스토퍼를 위한 제1 포지션 및 스토퍼를 위한 제2 포지션을 가지며, 바늘은 약 0.21㎜의 내경 및 약 20 ㎜ 이하의 길이를 갖고, 배럴 내에 치료 유체가 홀딩되고, 치료 유체의 점도는 22 ℃에서 약 10 cP 이하의 범위에 있고, 치료 유체는 프레마네주맙(fremanezumab)을 포함함 – ; 배럴의 내부 표면을 윤활하는 약 0.35 mg 내지 약 1.1 mg의 실리콘 오일 – 실리콘 오일은 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 25 ℃에서 약 500 cSt 내지 약 1500 cSt의 점도를 가짐 – ; 및 사전 충전형 주사기를 홀딩하는 자동 주입기를 포함하고, 자동 주입기는 플런저(plunger) 및 주입 스프링을 포함하고, 플런저는 스토퍼와 맞물리고, 주입 스프링은 스토퍼를 향해 플런저를 편향시키고, 주입 스프링은 제1 포지션에 있을 때: 제1 항에 언급된 액션들에 따라 결정된 힘을 갖고; 약 20 N 내지 약 30 N 범위에 있고; 사전 충전형 주사기가 에이징되기 전에 스톨링 없이 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 스프링 힘보다 약 25 % 더 크고; 그리고 약 5 초 내지 약 25 초 내에 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 이동 경로를 따라 스토퍼를 이동시키기에 충분한 힘을 갖는다.

[0281] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 치료 유체의 투여량을 포함하는 사전 충전형 주사기를 작동시키기 위한 자동 주입기 장치이며, 치료 유체는 면역 글로불린 G2ㄱ 인간화 단일 클론 항체를 포함하고, 자동 주입기는 프로세스에 의해 만들어지며, 이 프로세스는, 에이징된 사전 충전형 주사기를 형성하도록 사전 충전형 주사기를 에이징시키는 동작; 이동 경로를 따라 적어도 제1 포지션으로부터 이동 경로를 따라 적어도 제2 포지션으로 미리 결정된 속도로 에이징된 사전 충전형 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키는 동작; 스토퍼가 이동 경로를 따라 배럴 내에서 이동함에 따라 스토퍼 상에 가해진 복수의 작용력들을 측정하는 동작; 이동 경로를 따른 스토퍼의 움직임에 대항하는 적어도 제1 및 제2 저항력들을 결정하는 동작 – 제1 및 제2 저항력들은 복수의 작용력들에 대응함 – ; 주입 스프링에 대한 스프링 상수를 선택하는 동작 – 스프링 상수를 선택하는 동작은 제1 및 제2 저항력들 중 적어도 하나에 대응하도록 스프링 상수를 선택하는 동작을 포함함 – ; 선택된 스프링 상수를 갖는 스프링을 선택하는 동작; 및 자동 주입기를 선택된 스프링 조립하는 동작을 포함한다. 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 주사기로부터의 유체의 전달을 수행하기 위해 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키도록 구성된 자동 주입기 장치이며, 자동 주입기 장치는 주사기 배럴 – 빈 상태 및 충전된 상태를 갖는 주사기 배럴 – 빈 상태는 충전된 상태 이전에 발생하고, 주사기는 충전된 상태에 있을 때 치료 유체의 투여를 홀딩하고, 치

료 유체는 면역 글로불린 G2ㄱ(IgG2) 인간화 단일 클론 항체를 포함함 - ; 주사기 배럴에 위치결정된 스토퍼 - 스토퍼는 제1 포지션과 제2 포지션 사이의 이동 경로를 가지며, 치료 유체의 투여는 실질적으로 제1 포지션과 제2 포지션 사이에 위치결정됨 - ; 및 스프링 상수를 갖는 주입 스프링을 포함하고, 스프링 상수는 주입 스프링에 제2 스프링 힘보다 적어도 25 % 큰 제1 스프링 힘 - 제1 스프링 힘은 배럴이 충전된 상태에 있을 때 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 힘에 대응함 - , 및 배럴이 빈 상태에 있을 때 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 힘에 대응하는 제2 스프링 힘을 제공한다.

[0282] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 주사기로부터의 유체의 전달을 수행하기 위해 주사기의 배럴 내에서 스토퍼를 이동시키도록 구성된 자동 주입기 장치이며, 자동 주입기 장치는, 사전 충전형 주사기 - 사전 충전형 주사기는 에이징되지 않은 상태 및 에이징된 상태를 가지며, 사전 충전형 주사기는 충전된 상태에 있을 때 치료 유체의 투여를 홀딩하고, 치료 유체는 면역 글로불린 G_2(IgG2) 인간화 단일 클론 항체를 포함함 - ; 사전 충전형 주사기에 위치결정된 스토퍼 - 스토퍼는 제1 포지션과 제2 포지션 사이의 이동 경로를 가지며, 치료 유체의 투여는 실질적으로 제1 포지션과 제2 포지션 사이에 위치결정됨 - ; 및 스프링 상수를 갖는 주입 스프링을 포함하고, 스프링 상수는 주입 스프링에 제2 스프링 힘보다 적어도 25 % 큰 제1 스프링 힘 - 제1 스프링 힘은 사전 충전형 주사기가 에이징된 상태에 있을 때 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 힘에 대응함 - , 및 사전 충전형 주사기가 에이징되지 않은 상태에 있을 때 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키는 데 요구되는 최소 스프링 힘에 대응하는 제2 스프링 힘을 제공한다.

[0283] 또 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로서 사용하기 위한 사전 충전형 주사기 조합이다.

[0284] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로 사용하기 위한, 프레마네주맙을 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

[0285] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 편두통들을 치료 또는 예방하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 프레마네주맙을 포함하는 치료 유체를 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

[0286] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 편두통들을 치료 또는 예방하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 프레마네주맙을 포함하고 16 mm 히스티딘, 6.6 % 수크로스, 0.136mg/mL EDTA, 1.2mg/mL P580, pH 5.5에서 150mg/mL 공칭 농도로 제제화되는 치료 유체를 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

[0287] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로 사용하기 위한, 자동 주입기와 임의로 결합되는 프레마네주맙을 포함하는 사전 충전형 주사기이고, 사전 충전형 주사기는 16 mM 히스티딘, 6.6 % 수크로스, 0.136 mg/mL EDTA, 1.2 mg/mL P580, pH 5.5에서 150 mg/mL 공칭 농도로 제제화된 치료 유체로 충전된다.

[0288] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 2 개월마다 1번 이하의 연속 스케줄에 따라 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로 사용하기 위한 프레마네주맙을 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

[0289] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 3 개월마다 1번 이하의 연속 스케줄에 따라 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로 사용하기 위한 프레마네주맙을 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

[0290] 다른 양상은 본원에서 개시된 이전 실시예들 및 양상들과의 임의의 조합으로 또는 단독으로, 4 개월마다 1번 이하의 연속 스케줄에 따라 편두통들을 치료 또는 방지하기 위한 약제로 사용하기 위한 프레마네주맙을 포함하는 사전 충전형 주사기이다.

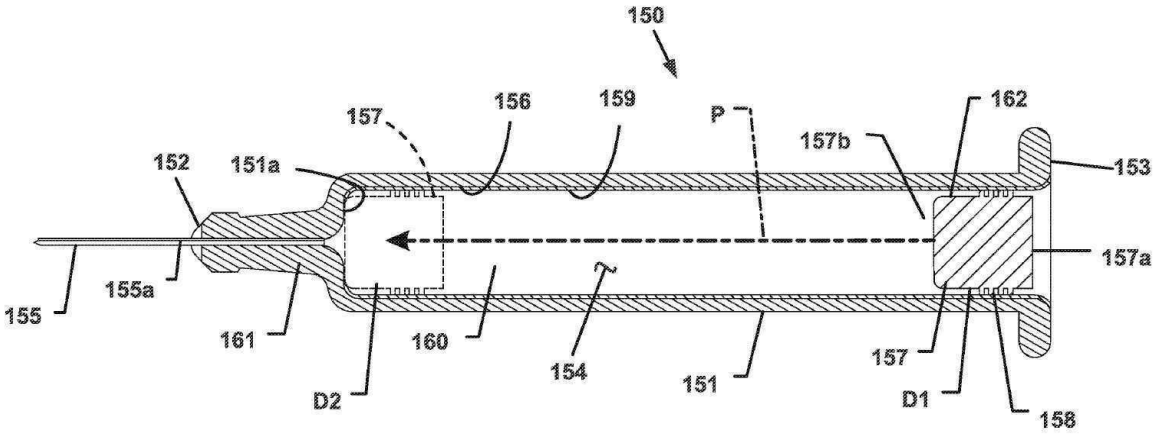
[0291] 다른 양상은 이전 실시예들 및 양상들 중 임의의 것과의 임의의 조합의 또는 단독의 자동 주입기이며, 자동 주입기는 스토퍼 및 프레마네주맙을 포함하는 치료액을 포함하는 사전 충전형 주사기; 및 약 30 N 이하의 힘으로 그리고 약 19 초 이하에서 제1 포지션으로부터 제2 포지션으로 스토퍼를 이동시키도록 배열된 주입 스프링 및 피스톤 로드를 갖는 자동 주입기를 포함하고, 제1 및 제2 포지션들 사이의 거리는 치료액의 1회 투여에 대응한

다.

[0292] 위에서 설명된 다양한 실시예들은 단지 예시로서 제공되며 여기에 첨부된 청구항들을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자들은 본원에서 예시되고 설명된 예시적인 실시예들 및 애플리케이션들을 따르지 않고 그리고 다음의 청구항들의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 다양한 수정들 및 변경들을 쉽게 인식할 것이다. 임의의 그러한 수정들 및 등가물들은 청구항들의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2

SEQ ID NO: 1--Heavy Chain Variable Region of Humanized Antibody

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

Ala Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu

Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

Tyr Cys Leu Ala Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr Trp

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

SEQ ID NO: 2--Light Chain Variable Region of Humanized Antibody

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

SEQ ID NO: 3--CDR H1 of Humanized Antibody

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Ser

SEQ ID NO: 4--CDR H2 of Humanized Antibody

Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ala

SEQ ID NO: 5--CDR H3 of Humanized Antibody

Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr

SEQ ID NO: 6--CDR L1 of Humanized Antibody

Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr Val Ser

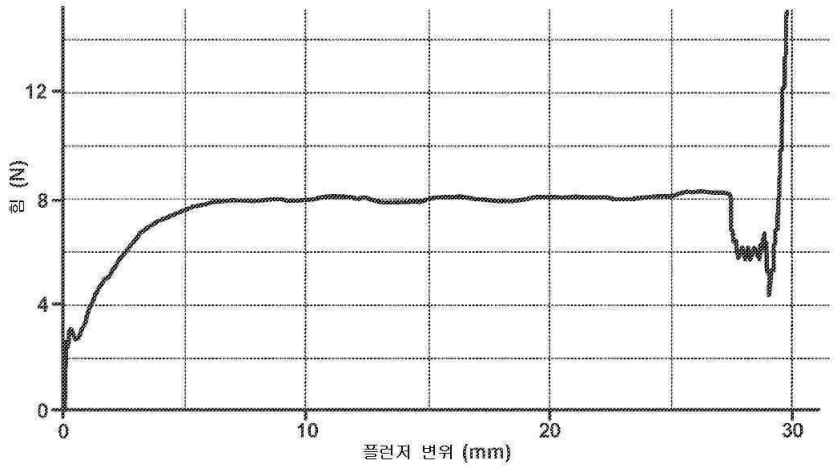
SEQ ID NO: 7--CDR L2 of Humanized Antibody

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu

SEQ ID NO: 8--CDR L3 of Humanized Antibody

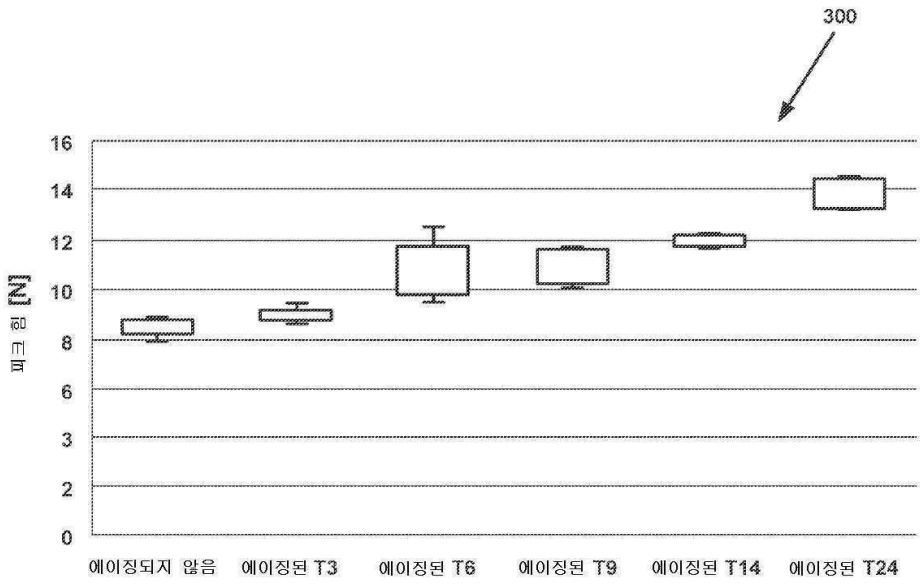
Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr

도면3a



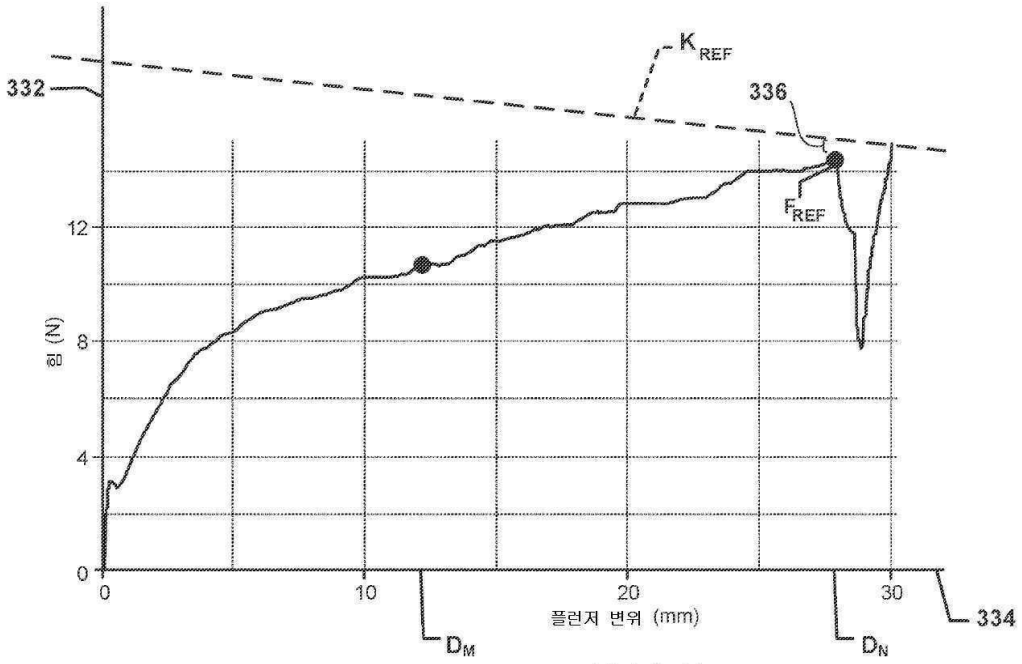
작용력 대 변위
(에이징되지 않은 사전 충전형 주사기)

도면3b



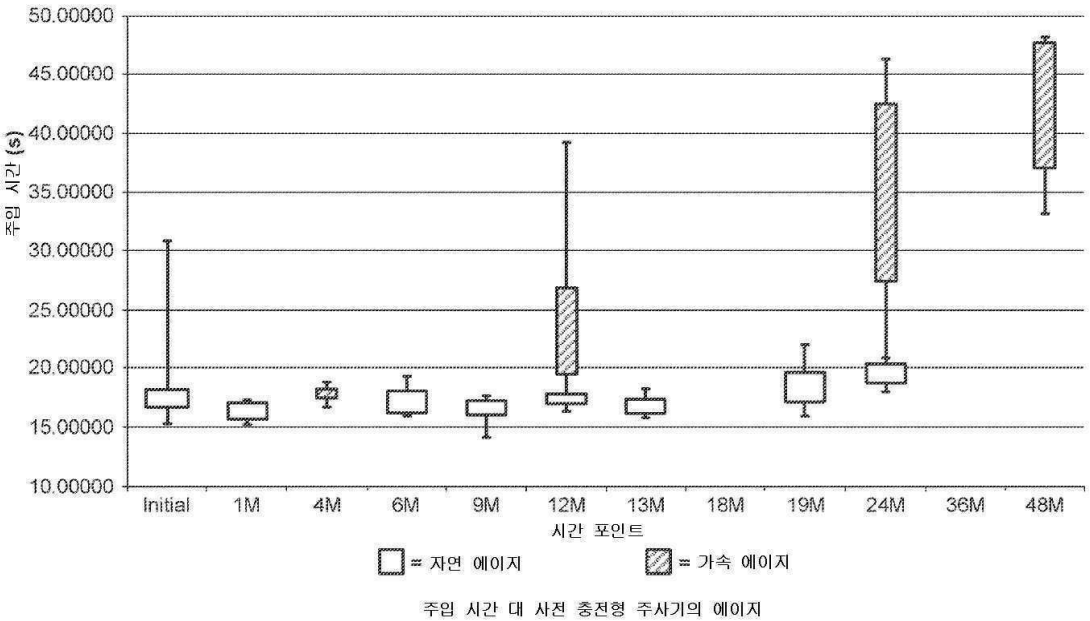
최대 작용력 대 시뮬레이팅된 에이지
(40℃의 가속 에이징에 처해지는 사전 충전형 주사기)

도면3c



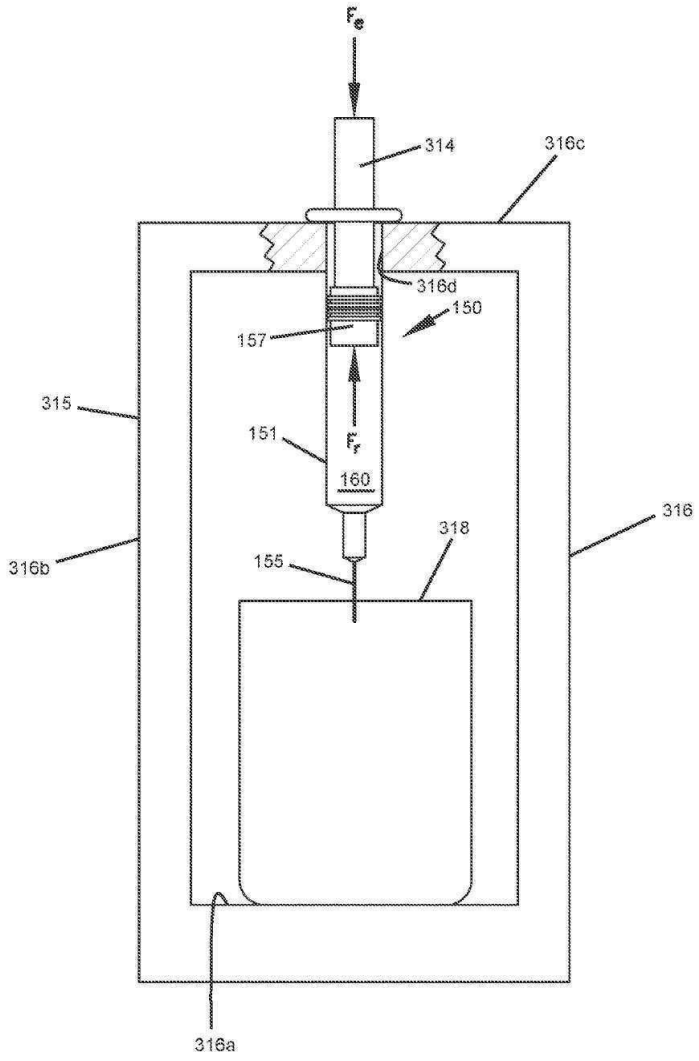
작용력 대 변위
(24 개월의 시뮬레이팅된 에이지의 사전 충전형 주사기)

도면3d

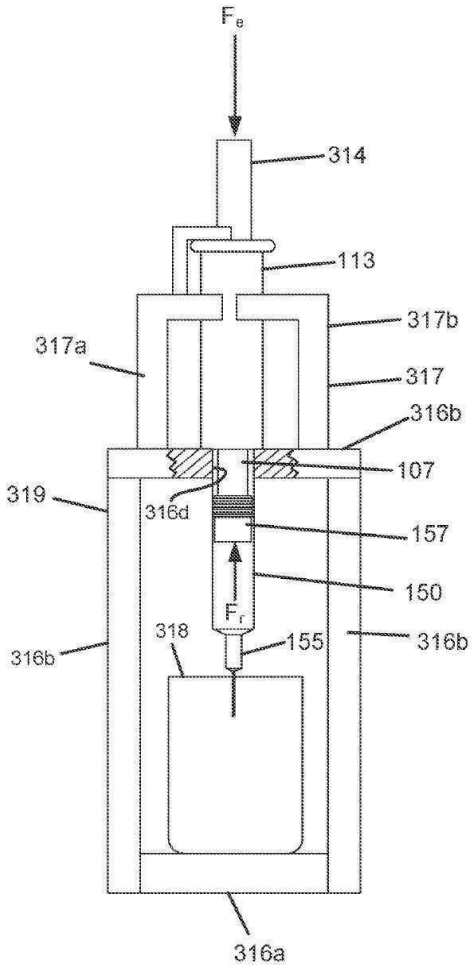


주입 시간 대 사전 충전형 주사기의 에이지

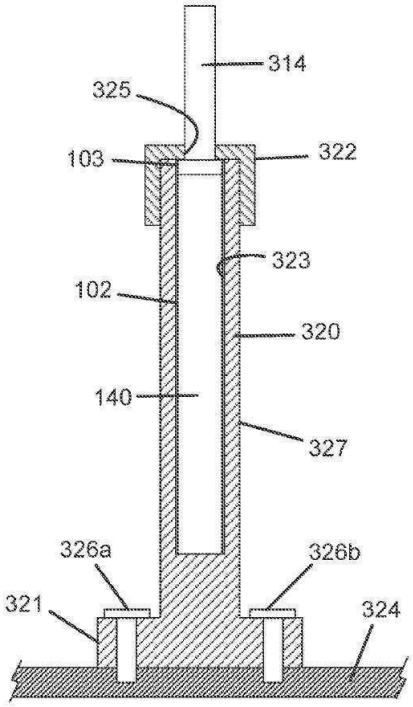
도면4a



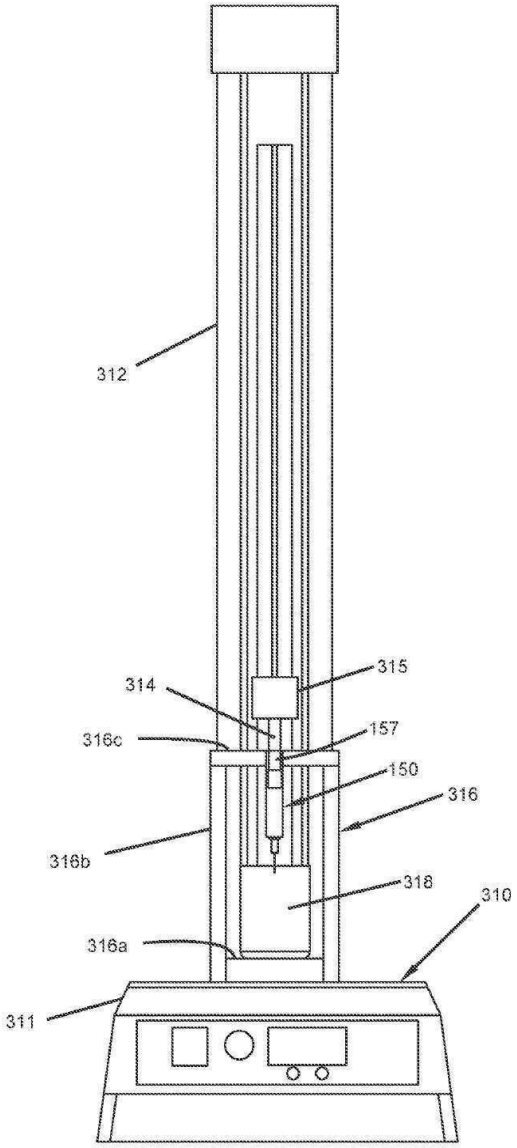
도면4b


F_e
314
113
317b
317a
317
316b
107
319
316d
157
150
F_r
318
155
316b
316b
316a

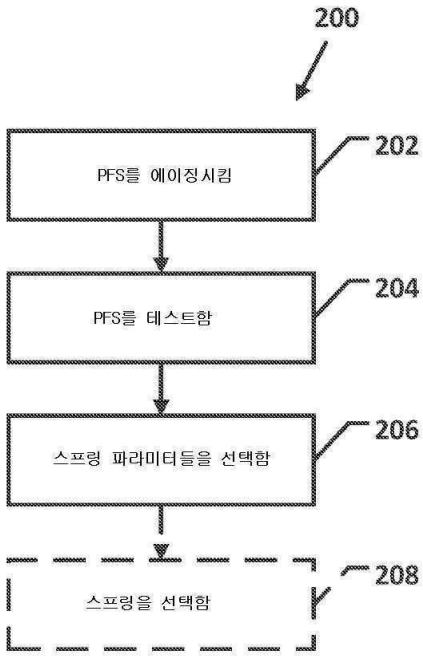
도면4c


314
325
322
103
323
102
320
140
327
326a
326b
321
324

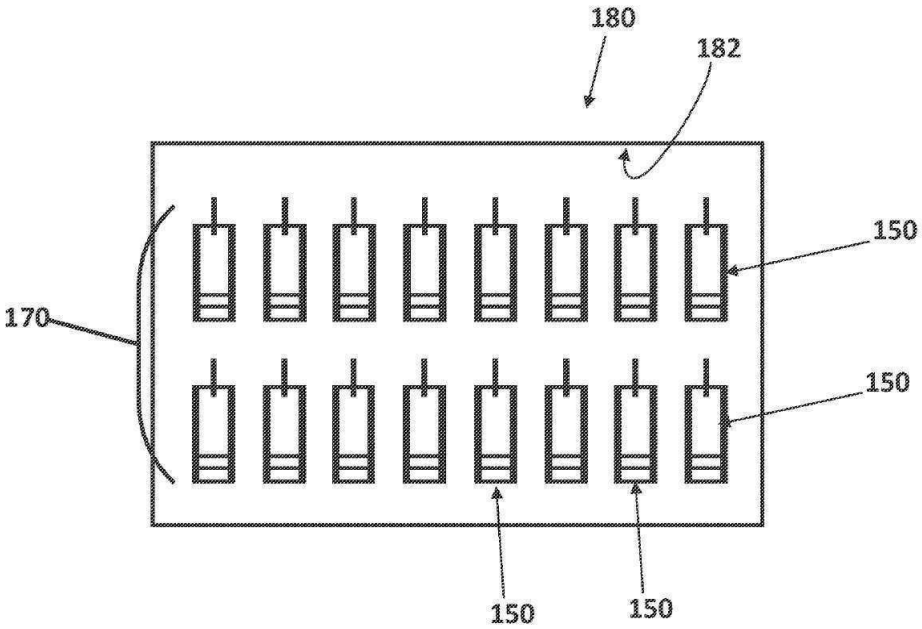
도면5



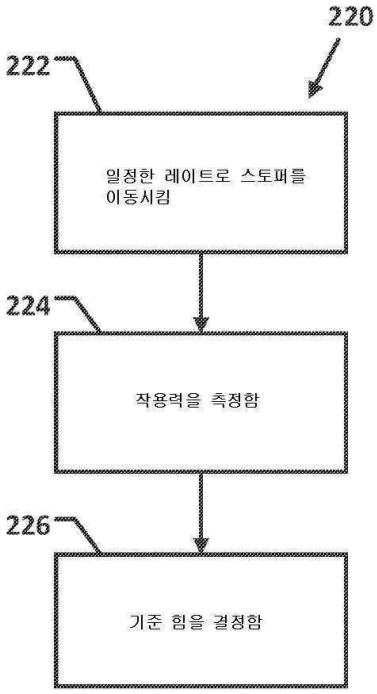
도면6


200
PFS를 에이징시킴
202
PFS를 테스트함
204
스프링 파라미터들을 선택함
206
스프링을 선택함
208

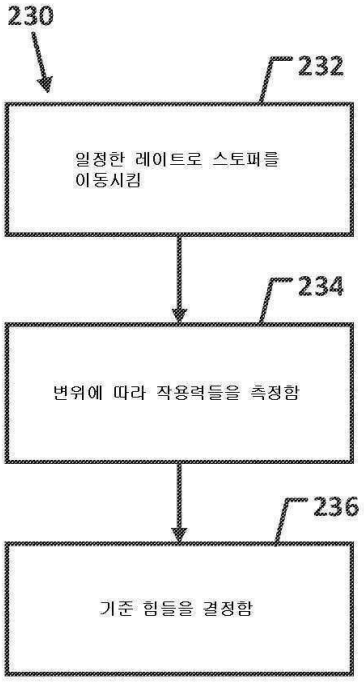
도면7


180
182
150
170
150
150
150

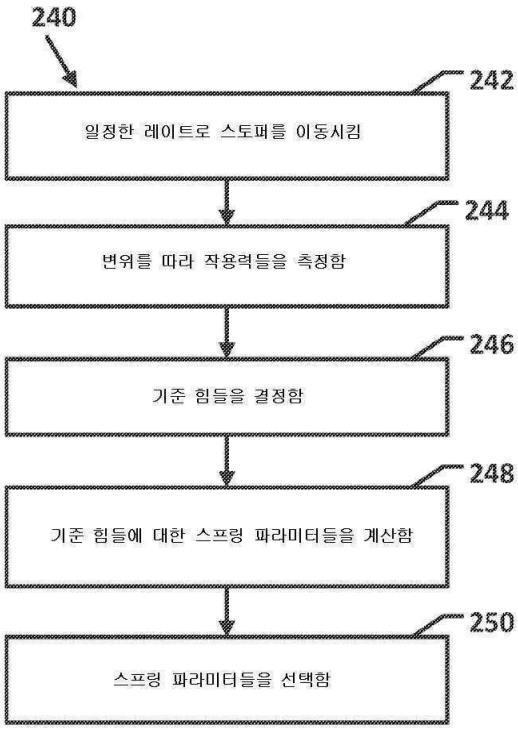
도면8


220
222
일정한 레이트로 스토퍼를 이동시킴
224
작용력을 측정함
226
기준 힘을 결정함

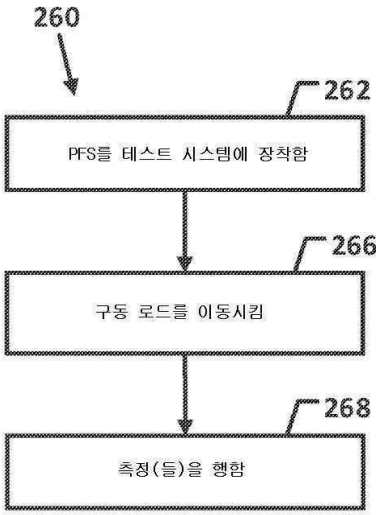
도면9


230
232
일정한 레이트로 스토퍼를 이동시킴
234
변위에 따라 작용력들을 측정함
236
기준 힘들을 결정함

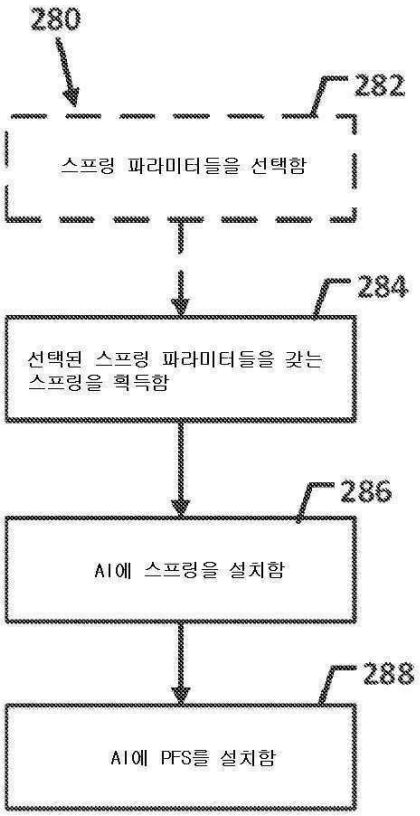
도면10


240
242
일정한 레이트로 스토퍼를 이동시킴
244
변위를 따라 작용력들을 측정함
246
기준 힘들을 결정함
248
기준 힘들에 대한 스프링 파라미터들을 계산함
250
스프링 파라미터들을 선택함

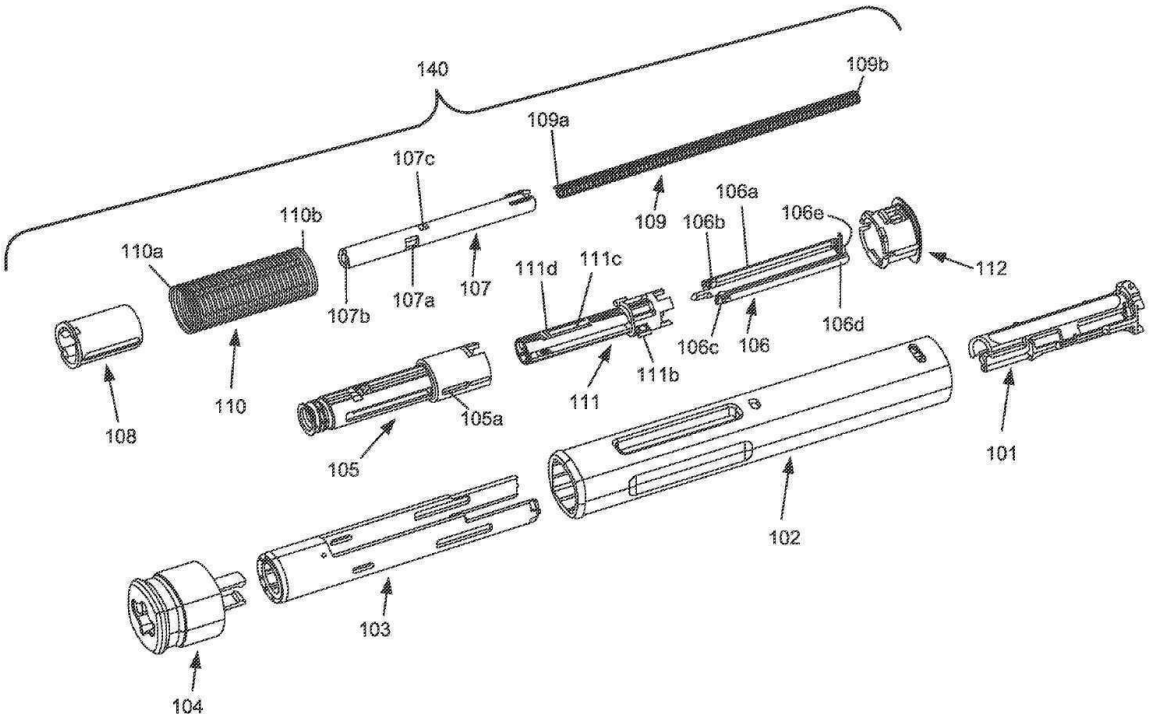
도면11


260
262
PFS를 테스트 시스템에 장착함
266
구동 로드를 이동시킴
268
측정(들)을 행함

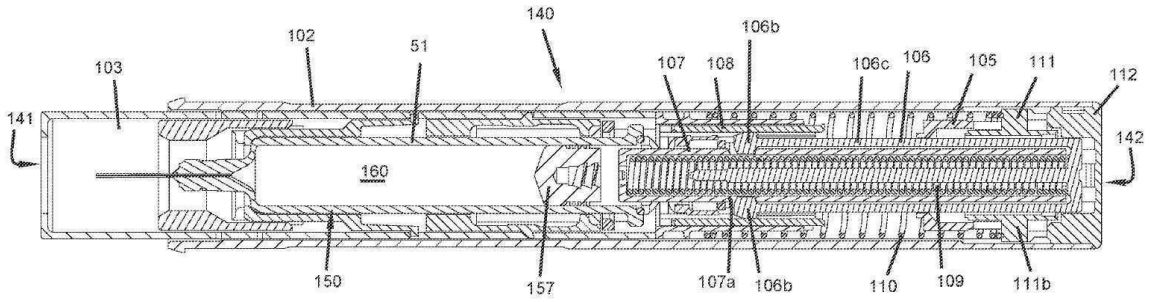
도면12


280
282
스프링 파라미터들을 선택함
284
선택된 스프링 파라미터들을 갖는 스프링을 획득함
286
AI에 스프링을 설치함
288
AI에 PFS를 설치함

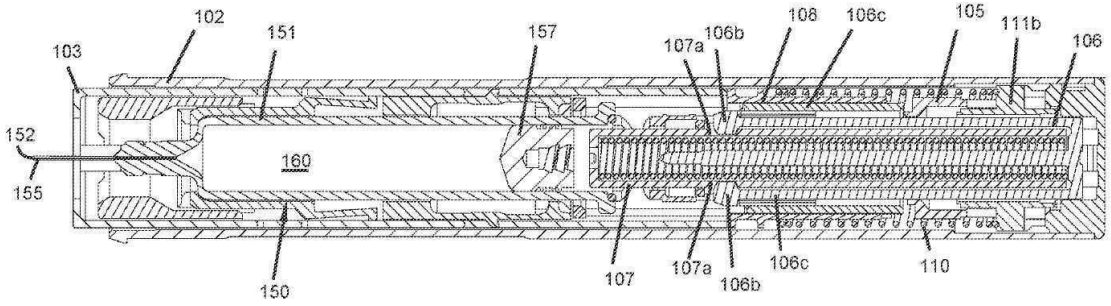
도면13


140
109b
109a
107c
110b
110a
109
106b
106a
106e
112
107b
107a
107
111d
111c
106c
106
106d
108
110
111
111b
105a
105
101
102
103
104

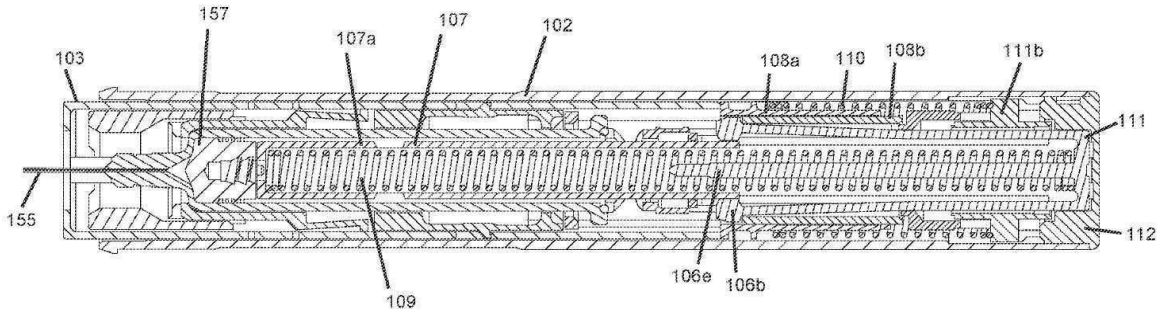
도면14



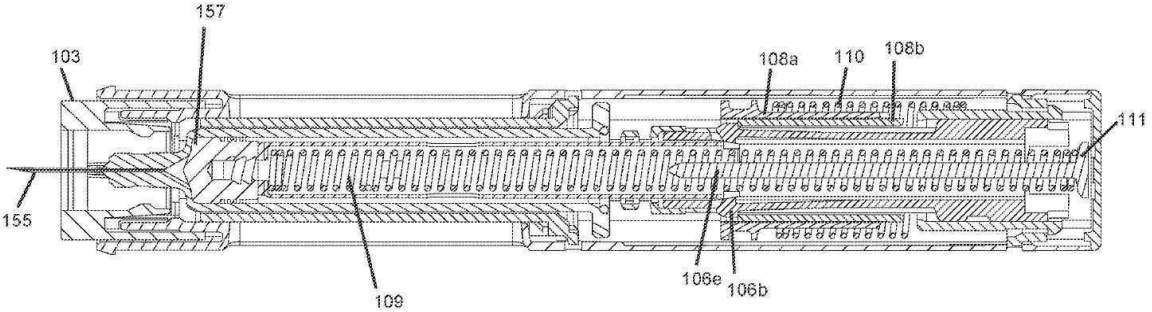
도면15



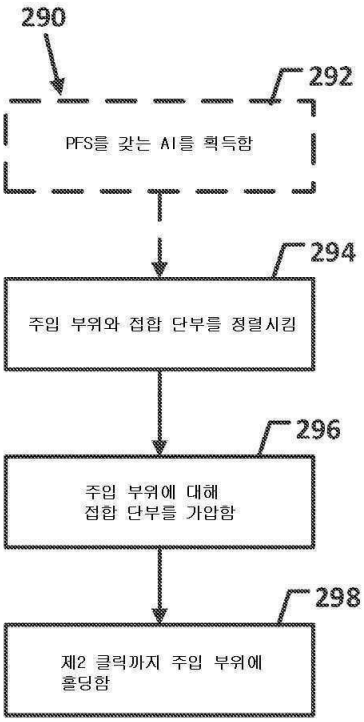
도면16



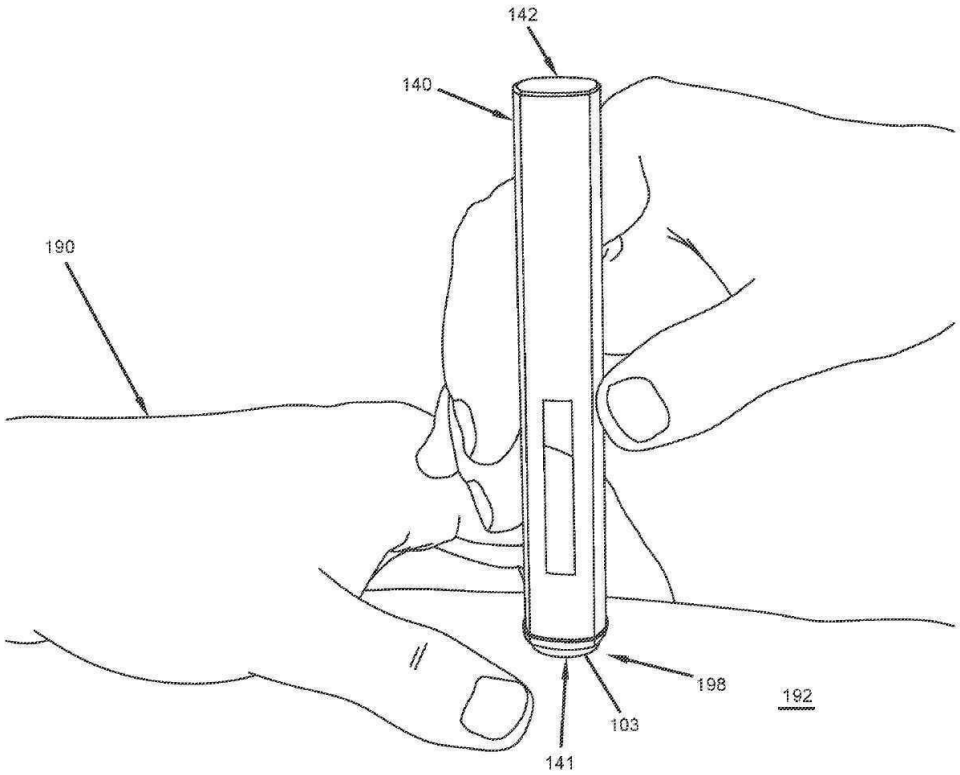
도면17



도면18


290
292
PFS를 갖는 AI를 획득함
294
주입 부위와 접합 단부를 정렬시킴
296
주입 부위에 대해
접합 단부를 가압함
298
제2 클릭까지 주입 부위에
홀딩함

도면19


142
140
190
198
192
103
141