



(10) 授权公告号 CN 113164683 B

(45) 授权公告日 2023.04.21

(21) 申请号 201980076235.X

爱德华·安德鲁·卡姆斯

(22) 申请日 2019.09.19

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

(65) 同一申请的已公布的文献号

公司 11021

申请公布号 CN 113164683 A

专利代理师 毕杨

(43) 申请公布日 2021.07.23

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61M 5/20 (2006.01)

62/734,209 2018.09.20 US

A61M 5/315 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 5/48 (2006.01)

2021.05.19

A61K 39/395 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/IB2019/001050 2019.09.19

WO 2017/139003 A1, 2017.08.17

(87) PCT国际申请的公布数据

EP 2170435 A2, 2010.04.07

W02020/058764 EN 2020.03.26

WO 2017/089260 A1, 2017.06.01

(73) 专利权人 梯瓦制药国际有限责任公司

US 2013/0303985 A1, 2013.11.14

地址 瑞士尤纳

US 2015/0165129 A1, 2015.06.18

(72) 发明人 保罗·安德鲁·克里斯多夫·吉布

US 2018/0024508 A1, 2018.01.25

森

US 2015/0322142 A1, 2015.11.12

审查员 谭淇豪

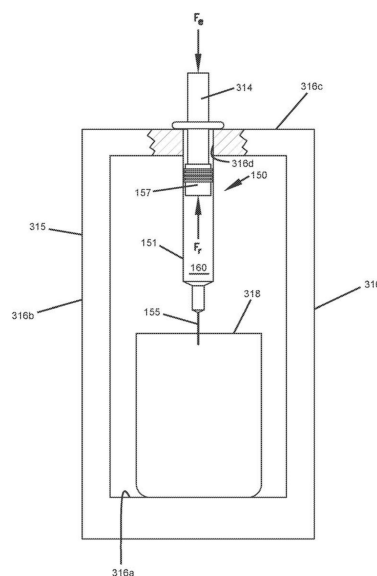
权利要求书5页 说明书38页 附图22页

(54) 发明名称

自动注射器和用于老化的预填充针筒的注射弹簧

(57) 摘要

一种调适被构造成致动预填充针筒的自动注射器的方法,该自动注射器具有偏压构件,该偏压构件具有弹簧常数,该预填充针筒填充有一定体积的治疗用流体,该预填充针筒包括筒体、止挡件、和针头,该止挡件具有行进路径,该偏压构件被布置为使止挡件沿着行进路径移动。一种具有适用于老化的预填充针筒的注射弹簧的自动注射器。



1. 一种制造被构造成用于配给容纳于可操作预填充针筒中的治疗用流体的自动注射器的方法,所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗,所述可操作预填充针筒包括可操作筒体和可移动地定位在所述可操作筒体内的可操作止挡件,所述可操作止挡件被构造成在所述可操作筒体中沿着可操作行进路径从第一可操作位置轴向地移动到第二可操作位置,所述自动注射器包括被构造成抵靠所述可操作止挡件的活塞杆和具有弹簧力的注射弹簧,所述注射弹簧被构造为在所述自动注射器被致动时经由活塞杆来将配给力施加到所述可操作止挡件,所述配给力是所述弹簧力的至少一部分,所述方法包括:

以被加速的速率使预填充有所述治疗用流体的针筒老化以形成老化参考预填充针筒,所述老化参考预填充针筒包括参考筒体和可移动地位于所述参考筒体内的参考止挡件;

将所述老化参考预填充针筒的参考止挡件在所述参考筒体内沿着参考行进路径从至少第一参考位置轴向地移动到至少第二参考位置;

测量当所述参考止挡件沿着所述参考行进路径在所述参考筒体内移动时,施加到所述参考止挡件上的多个作用力和多个参考止挡件位置;

产生作用力曲线,所述作用力曲线包括当所述参考止挡件在所述第一参考位置和所述第二参考位置之间移动时测得的所述多个作用力和所述多个参考止挡件位置中的至少一些,所述多个作用力中的至少一个与所述多个参考止挡件位置中的至少一个相关;以及

选择所述注射弹簧,以便当所述可操作止挡件沿着所述可操作行进路径在所述第一可操作位置和所述第二可操作位置之间移动时,施加到可操作止挡件上的配给力大于所述多个作用力中的在所述多个参考止挡件位置中的对应的参考止挡件位置处的作用力,所述配给力包括当所述可操作止挡件位于第一位置时在20N和40N之间的初始配给力和当所述可操作止挡件位于第二位置时在12N和20N之间的最终配给力,所述初始配给力大于所述最终配给力。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,选择所述注射弹簧包括:从所述作用力曲线中选择所选择的作用力;以及选择至少一个弹簧参数,所述至少一个弹簧参数对应于所选择的作用力。

3. 如权利要求2所述的方法,其中,所述选择所述至少一个弹簧参数包括:选择所述注射弹簧的弹簧常数和所述注射弹簧的未压缩长度。

4. 如权利要求2所述的方法,其中,所述选择所述至少一个弹簧参数包括:选择与沿着所述参考行进路径位于所述第一参考位置处的所述参考止挡件相对应的弹簧常数和压缩弹簧长度。

5. 如权利要求2所述的方法,其中,所述选择至少一个弹簧参数包括:选择与沿着所述参考行进路径位于与所述作用力曲线中的测得的最大作用力相对应的位置处的所述参考止挡件相对应的弹簧常数和压缩弹簧长度。

6. 如权利要求5所述的方法,其中,在所述可操作止挡件位于所述第二可操作位置处时的配给力比在所述可操作止挡件位于所述第一可操作位置处时的配给力50%。

7. 如权利要求1所述的方法,其中,所述注射弹簧被构造成在5秒至19秒的时间段内将所述可操作止挡件沿着所述可操作行进路径从所述第一可操作位置移动到所述第二可操作位置。

8. 如权利要求1所述的方法,其中,所述老化参考预填充针筒在所述第一参考位置和所

述第二参考位置之间保持一定体积的所述治疗用流体;以及使所述参考止挡件沿着所述参考行进路径从所述第一参考位置移动到所述第二参考位置将所述体积的所述治疗用流体从所述老化参考预填充针筒排出。

9.如权利要求8所述的方法,其中,所述老化参考预填充针筒中的所述治疗用流体的所述体积大致等于保持在所述可操作预填充针筒中的所述治疗用流体的体积。

10.如权利要求8所述的方法,其中,所述体积位于1.51mL和1.66mL之间。

11.如权利要求1所述的方法,其中,所述老化参考预填充针筒的所述参考筒体包括内表面,并且所述老化参考预填充针筒包括在所述内表面上的润滑剂。

12.如权利要求11所述的方法,其中,在所述老化之前,所述老化参考预填充针筒中的润滑剂包括在0.35mg和1.1mg之间的硅油。

13.如权利要求12所述的方法,其中,在所述老化之前,所述硅油在25℃下具有500cSt至1500cSt之间的黏度。

14.如权利要求1所述的方法,其中,使所述老化参考预填充针筒老化包括:加热所述老化参考预填充针筒达一时间段。

15.如权利要求14所述的方法,其中:

所述时间段是根据阿伦尼乌斯方程确定的;以及

加热所述老化参考预填充针筒达所述时间段包括:在20℃和60℃之间的温度下加热所述老化参考预填充针筒。

16.如权利要求1所述的方法,其中,所述老化参考预填充针筒的所述参考筒体具有1mL或2.25mL的体积。

17.如权利要求1所述的方法,其中,所述参考止挡件的第一参考位置与所述参考止挡件的第二参考位置之间的距离在25.7mm和30mm之间。

18.如权利要求1所述的方法,其中,所述老化参考预填充针筒包括参考针头,所述参考针头限定通道,所述通道具有在0.15mm和0.3mm之间的直径。

19.如权利要求18所述的方法,其中,由所述参考针头限定的所述通道具有在15mm和25mm之间的长度。

20.如权利要求1所述的方法,其中,所述参考筒体包括玻璃。

21.如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述参考止挡件包含乙烯-四氟乙烯共聚物。

22.如权利要求1所述的方法,其中,所述可操作预填充针筒大致类似于所述老化参考预填充针筒。

23.如权利要求1所述的方法,其中,所述注射弹簧包括可变力弹簧、恒定力弹簧、螺旋弹簧、锥形弹簧、扭力弹簧、气体弹簧、或液压弹簧中的至少一个。

24.一种利用根据权利要求1所述的方法制造的自动注射器。

25.一种自动注射器设备,包括:

预填充针筒,所述预填充针筒包括:

限定远端部和近端部并沿着纵向轴线在所述远端部和所述近端部之间延伸的筒体,所述筒体具有为8.65mm的内直径;

设置在所述筒体的远端部处的针头,所述针头具有为0.27mm的内直径和为19.5mm或更

小的长度；

被保持在所述筒体内的治疗用流体，所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗，所述治疗用流体具有在1.51mL和1.66mL之间的体积以及在22℃下为8.8cSt的黏度；

止挡件，所述止挡件设置在所述筒体内，所述止挡件被构造成在筒体中沿行进路径在第一位置和第二位置之间轴向地移动，以从所述预填充针筒中排出所述体积的所述治疗用流体，第一位置是在输送所述治疗用流体之前所述止挡件的初始位置，并且第二位置是在输送所述治疗用流体之后所述止挡件的最终位置；以及

保持所述预填充针筒的自动注射器，所述自动注射器包括：

被构造成抵靠所述止挡件的活塞杆；和

注射弹簧，所述注射弹簧被构造为驱动活塞杆抵靠所述止挡件以将配给力施加到所述止挡件上，

其中，在致动所述自动注射器时，所述注射弹簧被构造为当所述止挡件位于所述第一位置时经由所述活塞杆向所述止挡件提供在20N和40N之间的初始配给力，并且被构造为当所述止挡件位于所述第二位置时经由所述活塞杆向所述止挡件提供在12N和20N之间的最终配给力，

其中，所述初始配给力大于所述最终配给力，以及

其中，所述配给力是所述注射弹簧的弹簧力的至少一部分。

26. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，所述最终配给力是至少12.5N。

27. 如权利要求26所述的自动注射器设备，其中，所述最终配给力是至少14N。

28. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，所述预填充针筒具有24个月的加速老化寿命。

29. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，所述初始配给力在20N和30N之间。

30. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，所述最终配给力在15N和18N之间。

31. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，

所述预填充针筒未被老化，以及

其中，当所述止挡件处于所述第一位置时，所述注射弹簧的实际储存弹簧能量比在不会使所述预填充针筒停顿的情况下将所述止挡件从所述第一位置移动到所述第二位置所需的最小储存弹簧能量大至少25%。

32. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中，当所述止挡件位于所述第一位置时，所述注射弹簧具有在0.9J和2J之间的储存能量。

33. 如权利要求32所述的自动注射器设备，其中，当所述止挡件位于所述第一位置处时，所述注射弹簧具有在0.2N/mm和0.4N/mm之间的弹簧常数以及在50mm和100mm之间的压缩长度。

34. 如权利要求33所述的自动注射器设备，其中，所述弹簧常数在0.28N/mm和0.32N/mm之间，并且所述压缩长度在75mm和95mm之间。

35. 如权利要求34所述的自动注射器设备，其中，所述注射弹簧被构造为在5秒和19秒之间的时间段内，经由所述活塞杆将所述止挡件沿着所述行进路径从所述第一位置移动到所述第二位置。

36. 如权利要求25所述的自动注射器设备，其中：

所述预填充针筒未被老化,

所述预填充针筒的筒体包括玻璃并限定内表面;以及

所述预填充针筒还包括位于所述内表面上的0.4mg和1.1mg之间的硅油。

37. 如权利要求36所述的自动注射器设备,其中,所述硅油在25℃下具有1000cSt的黏度。

38. 如权利要求25所述的自动注射器设备,其中,所述止挡件具有在7.3mm和8.1mm之间的长度。

39. 如权利要求38所述的自动注射器设备,其中,所述止挡件被构造成压缩成压缩状态以及松弛成未压缩状态,并且所述止挡件包括:

主体,所述主体是大致圆柱形的,并且在未压缩状态下具有在8.85mm和9.05mm之间的直径;以及

至少一个环形肋,所述环形肋从所述主体径向地延伸,所述环形肋在未压缩状态下具有在9.25mm和9.45mm之间的外直径。

40. 如权利要求38所述的自动注射器设备,其中,所述止挡件的一部分涂覆有乙烯-四氟乙烯共聚物,并且所述止挡件的另一部分涂覆有硅树脂。

41. 如权利要求25所述的自动注射器设备,其中,所述第一位置与所述第二位置之间的距离在25.7mm和30mm之间。

42. 如权利要求25所述的自动注射器设备,其中,根据权利要求1所述的方法来选择所述注射弹簧。

43. 一种自动注射器设备,包括:

预填充针筒,所述预填充针筒包括包含玻璃的筒体,所述筒体具有8.65mm的内直径,所述筒体限定内表面和行进路径;

与所述筒体流体连通的针头,所述针头具有0.27mm的内直径和19.5mm或更小的长度;

位于所述筒体中的止挡件,所述止挡件被构造成在所述筒体中沿所述行进路径在第一位置和第二位置之间轴向地移动;

被保持在所述筒体内的治疗用流体,所述治疗用流体具有在22℃下为10cP或更小的黏度;和

位于所述筒体的内表面上的0.35mg至1.1mg的硅油,在所述预填充针筒老化之前,所述硅油在25℃下具有在500cSt至1500cSt的范围内的黏度;以及

保持所述预填充针筒的自动注射器,所述自动注射器包括:

被构造成与所述止挡件接合的柱塞;和

将所述柱塞朝所述止挡件偏压的注射弹簧;

其中,位于所述第一位置处的所述注射弹簧,

具有配给力,所述配给力包括当所述止挡件位于第一位置时在20N和40N之间的初始配给力和当所述止挡件位于第二位置时在12N和20N之间的最终配给力,所述初始配给力大于所述最终配给力,所述配给力足以在5秒至25秒内沿着所述行进路径将所述止挡件从所述第一位置移动到所述第二位置;

具有在20N和30N之间的弹簧力;

具有在0.9J和2J之间的储存弹簧能量;

具有在0.2N/mm和0.4N/mm之间的弹簧常数；

具有在50mm和100mm之间的压缩长度；并且

具有比在所述预填充针筒老化之前在不停顿的情况下将所述止挡件从所述第一位置移动到所述第二位置所需的最小弹簧能量25%的储存能量。

44. 一种自动注射器设备,包括:

预填充针筒,所述预填充针筒包括止挡件和治疗用流体,所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗;以及

自动注射器,所述自动注射器包括注射弹簧和活塞杆,所述活塞杆被构造为以30N或更小的力在19秒或更短的时间内将所述止挡件从第一位置移动到第二位置,

其中,在所述第一位置和所述第二位置之间的距离对应于一剂量的所述治疗用流体,

其中,在致动所述自动注射器时,所述注射弹簧被构造成当所述止挡件位于第一位置时经由活塞杆向止挡件提供在20N和40N之间的初始配给力以及被构造成当所述止挡件位于第二位置时经由活塞杆向止挡件提供在12N和20N之间的最终配给力,以及

其中,所述初始配给力大于所述最终配给力。

自动注射器和用于老化的预填充针筒的注射弹簧

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是于2019年9月19日提交的PCT国际专利申请,并且要求于2018年9月20日提交的美国临时申请序列号62/734,209的优先权,该美国申请的全部内容通过引用的方式明确地并入本文中。

背景技术

[0003] 自动注射器是用于将治疗用流体自动地注入患者体内的装置。由于各种因素,近年来自动注射器的普及迅速增加。例如,自动注射器对于护理人员和自我管理治疗用流体的患者都非常方便。自动注射器减少了管理治疗用流体所需的步骤的数量。而且,由于自动注射器被标记并且注射器由药物的供应商预先填充,所以不需要使用治疗用流体的药瓶来手动填充注射器。预填充针筒的使用减少了剂量错误、药物误认、和污染的风险。

[0004] 在使用时,自动注射器通常装载有预填充针筒,并且具有压缩弹簧或其他用于推动止挡件以排出治疗用流体的偏压构件。按钮或其他致动器连接到用于释放压缩弹簧以使压缩弹簧伸展的机构。随着弹簧的伸展,弹簧驱动活塞杆或柱塞,活塞杆或柱塞进而推动注射器内的止挡件。然后,止挡件将治疗用流体从注射器筒体中排出,通过针头,并且在给药部位处进入患者的组织中。

[0005] 在将诸如预填充针筒和自动注射器之类的药用产品投放市场之前,公司通常必须获得政府监管机构(例如,美国食品和药物管理局)或国外类似机构的批准。对于预填充针筒中包含的并通过自动注射器系统输送的药物,制药公司通常需要向该机构提供稳定性测试报告,稳定性测试报告中可能包括各种信息,这些信息用于证明在整个产品保质期内的正常性能。必须提供的一些性能特征可能包括在整个产品保质期内在期望的注射时间内的剂量准确性。

[0006] 通常,在开发过程的早期就限定了包含治疗用流体的预填充针筒。随后选择自动注射器,并且自动注射器中的预填充针筒的注射时间必须满足期望的注射时间。为了满足期望的注射时间,通常使用注射时间模拟。通常,注射时间模拟本质上是数学的,并且基于预填充针筒的几何构造。预填充针筒的几何构造特别包括以下参数:针头长度、针头直径、和针筒直径。这种模拟通常也基于药物的参数,例如,黏度。这些参数能够模拟流体对止挡件施加的流体动力。哈根-泊肃叶(Hagen-Poiseuille)方程是对流体动力进行建模的公式的示例。通常使用逐步函数来估计输送过程中的摩擦力,以模拟在注射时期开始时的恒定松脱力和在其余注射时期中的恒定滑动力。

[0007] 实际上,在注射时间模拟中,通常将预填充针筒的止挡件和筒体之间的摩擦力视为恒定的。当止挡件以与对应于期望的注射时间的速度相当的速度运动时,恒定力通常由空的预填充针筒上的测得的挤压力推断出来。一些更复杂的模拟可能使用以下公式估算摩擦力:

[0008] (1) $F_{\text{friction}} = ((2\pi\mu_{\text{oil}}r_b l_{\text{stopper}})/d_{\text{oil}}) \bar{v}$ 其中, μ_{oil} 是润滑剂的黏度, r_b 是注射器筒体的内半径, l_{stopper} 是与注射器筒体接触的止挡件的长度, d_{oil} 是润滑剂的厚度, $\bar{v}$

是注射速度(线性活塞速度,其长度尺寸随时间变化)。

[0009] 通常,对于牛顿流体,忽略在注射器筒体上的压降,可以使用Hagen-Poiseuille方程在给定温度下估计流体动力:

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

[0011] 其中, μ 是流体的黏度, L_n 是针头通道的长度, r_b 是注射器筒体的内半径, r_n 是针头通道的内直径。

[0012] 注射时间模拟通常也基于自动注射器的特征,例如,由自动注射器施加在预填充针筒筒体的止挡件上的配给力。配给力基于自动注射器的注射弹簧的构造和参数或为自动注射器的注射机构的运动提供动力的其他结构的构造和参数。也可以考虑自动注射器内部的潜在阻力。

[0013] 通过使用这些各种数学模型计算施加到止挡件上的力,可以模拟实现注射的注射时间。然后,可以使用模拟的注射时间来确认注射弹簧的参数和构造是否将对止挡件提供足够的配给力,从而满足期望的注射时间。

发明内容

[0014] 总体而言,本专利文件旨在确定一种用于自动注射器的弹簧。另一个方面涉及确定一种具有确定的弹簧的自动注射器。

[0015] 本专利文件的一个方面是一种制造自动注射器的方法。所述方法包括:使预填充针筒老化,所述预填充针筒具有止挡件;测量在确定的时间内将所述止挡件在老化的预填充针筒内移动一段确定的距离所需的力;以及选择具有确定的弹簧力的弹簧,所述确定的弹簧力在确定的时间内将所述止挡件移动确定的距离。

[0016] 本专利文件的一个方面是一种制造用于配给容纳于可操作预填充针筒中的治疗用流体的自动注射器的方法,所述可操作预填充针筒包括可操作筒体和可移动地定位在所述可操作筒体内的可操作止挡件,所述可操作止挡件能够沿着可操作行进路径从第一可操作位置移动到第二可操作位置,所述自动注射器包括具有弹簧力的注射弹簧,所述注射弹簧被构造为在致动所述自动注射器时通过朝所述可操作止挡件驱动活塞杆而向所述可操作止挡件施加配给力,所述配给力是所述弹簧力的至少一部分。所述方法包括:以被加速的速率使预填充针筒老化以形成参考预填充针筒,所述参考预填充针筒包括参考筒体和位于所述参考筒体内的参考止挡件;将所述参考预填充针筒的参考止挡件沿着参考行进路径从至少第一参考位置移动到至少第二参考位置;当所述参考止挡件沿着所述参考行进路径在所述参考筒体内移动时,测量施加到所述参考止挡件上的多个作用力并测量多个参考止挡件位置;产生作用力曲线,所述作用力曲线包括当所述参考止挡件在所述第一参考位置和所述第二参考位置之间移动时测得的至少一些作用力和参考止挡件位置,测得的作用力中的至少一个与测得的参考止挡件位置中的至少一个相关;以及选择注射弹簧,以便当所述可操作止挡件沿着所述可操作行进路径在所述第一可操作位置和所述第二可操作位置之间移动时,在所述可操作止挡件的每个位置处施加给可操作止挡件的配给力大于在测得的参考止挡件位置中的对应的参考止挡件位置处测得的作用力。

[0017] 本专利文件的另一个方面还涉及一种自动注射器,所述自动注射器具有:老化的

预填充针筒、位于所述预填充针筒内的止挡件、以及注射弹簧。所述注射弹簧具有数值大到足以将止挡件移动一段确定距离的弹簧力。

[0018] 本专利文件的另一个方面是一种自动注射器装置,所述自动注射器装置包括预填充针筒,所述预填充针筒包括:沿着纵向轴线在近端部和远端部之间延伸的筒体,所述筒体的内直径约为8.65mm;设置在所述筒体的远端部处的针头,所述针头具有约为0.27mm的内直径和约为19.5mm或更小的长度,在约1.51mL至约1.66mL的范围内的体积的治疗用流体被保持在所述筒体内,所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗,所述治疗用流体的黏度在22℃下约为8.8cSt;以及止挡件,该止挡件设置在所述筒体内以将所述治疗用流体保持在所述筒体内,所述筒体限定所述止挡件的行进路径,所述行进路径具有用于所述止挡件的初始的第一位置和用于所述止挡件的最终的第二位置,第一位置是输送所述治疗用流体之前所述止挡件的初始位置,第二位置是输送所述治疗用流体的全部剂量之后所述止挡件的最终位置。自动注射器保持预填充针筒。所述自动注射器包括注射弹簧,所述注射弹簧被布置为通过将活塞杆朝所述止挡件驱动而将配给力施加到所述止挡件上。当所述自动注射器被致动时,所述注射弹簧被构造为当所述止挡件位于所述初始的第一位置时向所述止挡件提供至少约20N的初始配给力,并且当所述止挡件位于所述最终的第二位置时向所述止挡件提供至少12N的最终配给力,所述配给力是用于所述注射弹簧的弹簧力的至少一部分。

[0019] 本专利文件的另一个方面还涉及一种自动注射器,所述自动注射器具有:老化的预填充针筒、在所述预填充针筒内的止挡件、以及注射弹簧。所述注射弹簧具有数值大到足以在确定的时间内将所述止挡件移动确定的距离的弹簧力。

[0020] 本专利文件的另一个方面是一种包括预填充针筒的自动注射器装置。所述预填充针筒包括:至少部分由玻璃形成的筒体;与所述筒体流体连通的针头;以及位于所述筒体中的止挡件,所述筒体限定内表面,所述筒体具有内直径,筒体直径约为8.65mm,所述筒体限定所述止挡件的行进路径,所述行进路径具有用于所述止挡件的第一位置和用于所述止挡件的第二位置,所述针头具有约为0.27mm的内直径和约为19.5mm或更小的长度,治疗用流体被保持在所述筒体内,所述治疗用流体的黏度在22℃下约为10cP或更小。在所述预填充针筒老化之前,约0.35mg至约1.1mg的硅油润滑所述筒体的内表面,所述硅油具有在25℃下约为500cSt至在25℃下约为1500cSt的范围内的黏度。自动注射器保持所述预填充针筒。所述自动注射器包括柱塞和注射弹簧。所述柱塞与所述止挡件接合,并且所述注射弹簧朝所述止挡件偏压所述柱塞。所述注射弹簧在处于第一位置时,具有在约20N至约30N的范围内的弹簧力;具有在约0.9J至约2J的范围内的储存弹簧能量;具有在约0.2N/mm至约0.4N/mm的范围内的弹簧常数;在约50mm至约100mm的范围内的压缩长度;具有比在所述预填充针筒老化之前将所述止挡件从所述第一位置不停顿地移动到所述第二位置所需的最小弹簧能量大约25%的储存能量;并且具有足以在约5秒至约25秒内使所述止挡件沿着所述行进路径从所述第一位置移动到所述第二位置的力。

[0021] 本专利文件的另一个方面还涉及一种自动注射器,所述自动注射器具有:预填充有夫瑞奈组单抗的老化的注射器、位于预填充针筒内的止挡件、以及注射弹簧。所述注射弹簧具有数值大到足以将所述止挡件移动一段确定距离的弹簧力。

[0022] 本专利文件的另一个方面是一种预填充针筒,所述预填充针筒包括止挡件和治疗用流体,所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗;以及一种自动注射器,所述自动注射器具有注

射弹簧和活塞杆,所述注射弹簧和活塞杆被布置为以约30N或更小的力在约19秒或更短的时间内将所述止挡件从第一位置移动到第二位置,所述第一位置和所述第二位置之间的距离对应于一剂量的所述治疗用流体。

附图说明

[0023] 图1是根据本公开内容的原理的预填充有流体的示例性注射器的示意图;

[0024] 图2示出夫瑞奈组单抗的序列表,该夫瑞奈组单抗可以被装载在图1所示的预填充针筒中;

[0025] 图3A是示出一组测得的作用力与作用在未老化的预填充针筒的止挡件上的驱动构件的位移之间的关系的曲线图;

[0026] 图3B是示出针对多个人工老化的预填充针筒测得的最大作用力的图;

[0027] 图3C是示出一组测得的作用力与作用在人工老化至24个月的预填充针筒的止挡件上的驱动构件的位移之间的关系的曲线图;

[0028] 图3D是示出针对多个自然老化和人工老化的预填充针筒观察到的注射时间的图表;

[0029] 图4A是示出用于测试预填充针筒的固定装置的局部截面的侧视图;

[0030] 图4B是示出用于测试预填充针筒和自动注射器机构的替代的固定装置的局部截面的侧视图;

[0031] 图4C是用于测试自动注射器中的弹簧力的固定装置的侧视剖视图;

[0032] 图5是用于测量与图4A至图4C所示的固定装置一起使用的预填充针筒和自动注射器的性能的仪器的侧视图;

[0033] 图6是示出确定过程的流程图,通过该确定过程可以为自动注射器的注射弹簧选择弹簧常数;

[0034] 图7是用于人工老化一个或多个预填充针筒的示例性烤箱的示意图;

[0035] 图8至图10示出多个测试过程,这些测试过程分别适合于执行图6中的确定过程的测试操作;

[0036] 图11是示出使用图5中的测试设备至少执行图8至图10中的测试过程的移动操作和测量操作的方法的流程图;

[0037] 图12是示出用于组装自动注射器的组装过程的流程图;

[0038] 图13示出自动注射器的多个部件,这些部件彼此分解开以便于观看;

[0039] 图14是图13中的自动注射器的截面,该自动注射器被设置为预注射构造;

[0040] 图15示出处于中间注射构造的图14中的自动注射器;

[0041] 图16示出处于结束注射构造的图14中的自动注射器;

[0042] 图17示出旋转90°的图16中的自动注射器;

[0043] 图18是示出将自动注射器与预填充针筒和所选择的注射弹簧一起使用的使用过程的流程图;以及

[0044] 图19示出由使用者致动的自动注射器。

具体实施方式

[0045] 将参考附图详细描述各种实施例,其中,在多个视图中,相同的附图标记表示相同的零件和组件。另外,在本说明书中阐述的任何示例都不意图是限制性的。

[0046] 除非另有说明或在其使用的上下文中另有明确说明,为了本专利文件的目的,术语“或”和“和”应该表示“和/或”。只要在适当的情况下,以单数形式使用的术语也将包括复数形式,反之亦然。除非另有说明,或者在使用“一个或多个”显然不合适的情况下,本文中“一个”以表示“一个或多个”。除非另有说明,否则使用“或”表示“和/或”。“包括”、“包含”、“含有”、“包括了”、“包含了”、“含有了”、“具有了”和“具有”的使用是可互换的,而不是限制性的。术语“例如,”也不是限制性的。例如,术语“包括”应该表示“包括但不限于”。

[0047] 除非明确指出,否则本文提供的所有范围包括该范围的上限值和下限值。

[0048] 术语“大致”或“约”当与数值或结构元件一起使用时,由于诸如材料和设备等因素的变化和不精确的公差,提供了通常在测试和生产过程中发现的公差。这些术语还提供了对自然和环境条件中由于诸如温度、湿度变化等因素引起的变化的容忍度。

[0049] 如本文所使用的,术语“夫瑞奈组单抗”可互换使用,以指代由保藏号为ATCC PTA-6867和ATCC PTA-6866的表达载体产生的抗CGRP拮抗剂抗体。重链和轻链可变区的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:1和2中。G1重链可变区的CDR氨基酸序列示于SEQ ID NO:7-9中(指示了Kabat和Chothia CDR)。G1轻链可变区的CDR氨基酸序列示于SEQ ID NO:10-12中。编码G1重链和轻链可变区的示例性多核苷酸分别示于在SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中。G1重链全长氨基酸序列示于SEQ ID NO:3中。G1轻链全长氨基酸序列示于SEQ ID NO:4中。分别在SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中示出编码G1全长重链和轻链的示例性多核苷酸。在PCT公开号WO 2007/054809和WHO药物信息30(2):2801(2016)中描述了G1的表征,上述文献通过引用的方式整体并入本文中。

[0050] 图1示出预填充针筒150的示例性实施例,该预填充针筒适合于保持用于注射的治疗用流体160。预填充针筒150包括筒体151、针头155、和止挡件157。筒体151限定内部154,该内部的尺寸被设置为容纳预定量的流体160(例如,至少一剂量的治疗用流体)。流体160被保持在筒体151的位于止挡件157和针头155之间的内部154内。可以用于预填充针筒150的注射器的示例是由Ompi公司(位于意大利的Piombino Dese)提供的2.25mL EZ-Fill注射器。可以使用其他类型的注射器,也可以使用其他制造商的注射器。

[0051] 筒体151在远端部152和敞开的近端部153之间延伸。预填充针筒150在远端部152处还具有尖端部161。筒体151在内部154的远端部152处限定面向近端的肩部151a,该肩部在筒体151和尖端部161之间延伸。

[0052] 注射器筒体151被构造为容纳约2.25mL的流体。然而,可以使用其他筒体尺寸。例如,筒体151的尺寸可以被设置为容纳约1mL的流体。在其他实施例中,将筒体151的尺寸设置为在约1mL至约3mL、约1mL至约2.5mL、或约2mL至约2.5mL的范围内的治疗用流体160的体积。预填充针筒150的其他实施例可以容纳其他体积的治疗用流体160。

[0053] 另外,注射器筒体151具有约8.65mm的内直径或其他内部横向尺寸。然而,在可替代实施例中,筒体151可以具有在约6mm至约10mm、或约8.5mm至约8.8mm的范围内的内直径。其他可能的实施例可以具有除了在这些范围中的内直径之外的内直径。

[0054] 在某些示例中,注射器筒体151由硼硅酸盐玻璃形成。在某些示例中,注射器筒体

151由透明的I型硼硅酸盐玻璃形成。例如,注射器筒体151可以由 SiO_2 、 B_2O_3 、 Al_2O_3 、 Na_2O 和 CaO 的混合物组成。在更具体的示例中,注射器筒体151由75%的 SiO_2 、10.5%的 B_2O_3 、5%的 Al_2O_3 、7%的 Na_2O 和1.5%的 CaO 形成。可替代实施例与这些材料的其他混合物可以用于形成注射器筒体151的玻璃。其他实施例可以使用其他类型的玻璃或者甚至除了玻璃以外的其他材料来形成注射器筒体151。例如,注射器筒体151可以由塑料形成。在至少一些实施例中,注射器筒体151是由纽约州埃尔姆斯福德的Schott公司提供的硼硅酸盐玻璃筒体。可以使用其他制造商的注射器筒体151。

[0055] 止挡件157能够在筒体151的内部154内沿着着行进路径P在远端方向上轴向地移动。止挡件157具有大致为圆柱形的主体,或者具有与用于筒体151的内表面156的截面类似的截面形状。止挡件157具有从主体径向地延伸的一个或多个凸缘或肋158。另外,止挡件157具有压缩状态和未压缩状态,当止挡件157插入到注射器筒体151中时,止挡件157处于压缩状态。

[0056] 止挡件157的主体具有在近端方向上面向预填充针筒150外部的第一接合表面157a和面向容纳在筒体151内的流体160的第二接合表面157b。第一接合表面157a是平坦的,并且在使用过程中活塞杆的端部(例如,图14至图17中的107)邻接接合表面157a。在可替代实施例中,第一接合表面157a可以包括螺纹孔(未示出)或其他连接结构(未示出),从而可以将止挡件157拧入或以其他方式连接到自动注射器中的活塞杆的端部。为了使止挡件157在注射器筒体151内向远端移动,可以将配给力施加到止挡件157的第一接合表面157a上,以沿着行进路径P推动止挡件157。止挡件157的主体具有约7.7mm的长度。在可替代实施例中,止挡件157可以具有在约7.3mm至约8.1mm或约7mm至约9mm的范围内的长度。止挡件157的可替代实施例可以具有长于或短于这些范围的长度。另外,当止挡件157处于压缩状态时,止挡件157的主体的外直径约为8.95mm。在一些可替代实施例中,主体的外直径在约8.85mm至约9.05mm或约5.5mm至约9.5mm的范围内。可替代实施例可以包括具有不在这些范围内的外直径的主体。另外,该外直径是从凸缘158的基部越过主体到凸缘158的位于主体的相反侧上的基部测量的。

[0057] 多个环形凸缘158接合注射器筒体151的内表面156。凸缘158形成抵靠在注射器筒体151的内表面156上的大致气密的密封件,并将治疗用流体160保持在内部154中。止挡件157包括四个凸缘158。在可替代实施例中,止挡件157可以具有更多或更少数量的凸缘158。例如,止挡件157可以具有一个凸缘、两个凸缘、三个凸缘、或多于四个的凸缘。可替代实施例也可以不包括凸缘,以使第一接合表面157a和第二接合表面157b之间的整个外表面162与注射器筒体151的内表面156接合。在压缩状态下,止挡件157具有约8.95mm的直径或横向尺寸。在可替代实施例中,止挡件157在压缩状态下的外直径可以在约6mm至约10mm的范围内,或者在约6.5mm至约9.5mm的范围内。在一些示例中,止挡件157的外直径是越过止挡件157的最大部分的外直径(例如,越过至少一个凸缘158),并且止挡件157的外直径至少略大于注射器筒体151的内直径或内部横向尺寸以确保止挡件157和注射器筒体151两者之间的密封。当处于未压缩状态时,止挡件157的至少一些可能的实施例具有在约9.25mm至约9.45mm的范围内的外直径。

[0058] 止挡件157由诸如溴化丁基橡胶之类的橡胶形成,但是可以使用除了橡胶或溴化丁基橡胶之外的材料来形成止挡件157。可以用于形成溴化丁基橡胶的示例性配方是诸如

来自美国宾夕法尼亚州的西方药物服务 (West Pharmaceutical Services) 公司的配方 4023/50/GREY。其他配方也是可能的。在其他实施例中,使用其他类型的橡胶材料或除了橡胶之外的材料来形成止挡件157。另外,止挡件157可以在其外表面162上具有含氟聚合物涂层或具有层压外表面162。在示例中,涂层可以覆盖止挡件157的整个外表面162。在可替代示例中,涂层可以覆盖第二接合表面157b的一些或全部、凸缘158的一些或全部、与注射器筒体151的内表面156相对的外表面162的一些部分或全部、第一接合表面157a的一些或全部,或这些表面的组合。可以用来涂覆止挡件157的含氟聚合物材料的示例是乙烯-四氟乙烯共聚物 (ETFE)。利用含氟聚合物涂覆止挡件157的优点是含氟聚合物防止了治疗用流体160的吸收或吸附。

[0059] 除了含氟聚合物之外的材料可以用于涂覆或层压止挡件157。可替代材料的示例是硅树脂。可替代地,止挡件157可以被两种或多种材料涂覆或层压。例如,止挡件157可以在其表面的与治疗用流体160接触的部分上涂覆含氟聚合物,并在其表面的不与治疗用流体160接触的部分上涂覆硅油。止挡件157上的涂层可以用作润滑剂,提供与治疗用流体160的增大的生物相容性,防止治疗用流体160或其成分的吸收或吸附,以及前述作用的组合。在其他实施例中,止挡件157不具有任何类型的涂层或层压构造。

[0060] 在使用时,止挡件157的第二接合表面157b将流体160朝针头155推动,以将流体160从预填充针筒150排出。止挡件157沿着行进路径P从第一位置D1移动到第二位置D2。在示例性实施例中,第一位置D1是在任何剂量的治疗用流体160被输送之前与流体160相邻的位置,并且第二位置D2是完成输送完整剂量的治疗用流体160时第二接合表面157b的位置。当止挡件157在第二位置D2处时,止挡件157直接邻近或者甚至接触注射器筒体151的肩部151a。在可替代实施例中,当止挡件157在第一位置D1处时,在治疗用流体160和止挡件157之间可能存在间隙或气泡;或者,当止挡件157在第二位置D2处时,止挡件157可以与注射器筒体151的肩部151a间隔开。

[0061] 行进路径P可以约为29.6mm,约为29.6mm的行进路径P有时也称为“30mm”的行进路径。在可替代实施例中,行进路径P可以在约25.7mm至约28.2mm的范围内,约25mm至约29mm的范围内,或约25mm至约40mm的范围内。在一些实施例中,行进路径P可以为29.6mm。在其他实施例中,行进路径P的长度可以是在这些范围之外的距离。位于预填充针筒150中的治疗用流体160的在预填充针筒150中被保持在止挡件157的第一位置D1和第二位置D2之间的体积约为1.585mL,该体积直接对应于注射器筒体151的位于第一位置D1和第二位置D2之间的内部容积。在可替代实施例中,流体160的位于止挡件157的第一位置D1和第二位置D2之间的体积在约1.51mL至约1.66mL的范围内。可替代实施例在止挡件157的第一位置D1和第二位置D2之间可以具有不同体积的流体160。流体160的体积可以对应于治疗用流体160的一个全部剂量、治疗用流体160的多个剂量、或治疗用流体160的部分剂量。

[0062] 由自动注射器140施加到止挡件157上的力是配给力。推动预填充针筒150中的止挡件157所需的配给力的大小可能由于多种因素而不同。这些因素的示例包括润滑剂159、注射器的几何构造和材料、止挡件的几何构造和材料、预填充针筒150中的治疗用流体160、所需的注射时间、以及与止挡件157的运动相反的其他阻力。另外,由于止挡件157是可压缩的,所以止挡件157可以吸收自动注射器140的活塞杆施加在止挡件157上的一些配给力。如果吸收变得足够重大以至影响自动注射器140的性能,则所选择的注射弹簧将必须具有足

够大的力来克服这种吸收。

[0063] 润滑剂159可以沿着筒体151的内表面156布置,以促进止挡件157在筒体151内的运动。当止挡件157沿着行进路径P移动时,润滑剂159被布置在筒体151的内表面156和止挡件157的外接触表面162之间。润滑剂159减少了止挡件157的外接触表面162与筒体151的内表面156之间的摩擦力。

[0064] 用于形成润滑剂层159的润滑剂是硅油。可以使用的硅油的示例是聚二甲基硅氧烷。在可替代实施例中,使用除了硅油以外的润滑剂、除了聚二甲基硅氧烷以外的硅油、或任何其他合适的润滑剂来润滑筒体151的内表面156。润滑剂159可以覆盖注射器筒体151的包括筒体151的壁和肩部151a的整个内表面156。在其他示例中,润滑剂159不足以覆盖预填充针筒150的整个内表面156,例如,仅沿着筒体151的壁覆盖,或仅沿着筒体151的壁的沿着行进路径P延伸的这些部分覆盖。

[0065] 在至少一些实施例中,润滑剂层159沿着行进路径P具有大致均匀的厚度。可替代地,润滑剂层159沿着注射器筒体151的整个长度具有大致均匀的厚度。另外,在至少一些实施例中,润滑剂层159在注射器筒体151的内周向周围具有大致均匀的厚度。在其他实施例中,润滑剂层159的厚度在注射器筒体151的长度上变化,或者沿着行进路径P变化。例如,与预填充针筒150的近端部153相比,润滑剂159的厚度可以朝预填充针筒150的远端部152逐渐变薄。如在本文中更详细地论述的,润滑剂159的厚度可以具有其他变化,并且也可以围绕注射器筒体151的周围承载。

[0066] 在可能的实施例中,润滑剂层159的厚度约为 $0.5\mu\text{m}$ 。其他厚度是可能的。例如,润滑剂层159可以具有沿着行进路径P的在约 $0.1\mu\text{m}$ 和约 $1\mu\text{m}$ 之间的厚度。在其他示例中,润滑剂层159可以具有沿着行进路径P的在约 $0.1\mu\text{m}$ 和约 $0.3\mu\text{m}$ 之间的厚度。

[0067] 在至少一些实施例中,预填充针筒150包括约 0.7mg 的硅油以形成润滑剂159。在其他实施例中,硅油的量在约 0.4mg 至约 1.1mg 的范围内。在其他实施例中,硅油的量在约 0.35mg 至约 1.0mg 的范围内。

[0068] 在示例性实施例中,形成润滑剂层159的润滑剂在 25°C 下具有约 1000cSt 的黏度。在可替代实施例中,润滑剂具有在 25°C 下约 500cSt 至约 1000cSt 、在 25°C 下约 100cSt 至约 1000cSt 、或在 25°C 下小于约 1250cSt 的范围内的黏度。在其他实施例中,润滑剂具有在这些范围之外的黏度。

[0069] 针头155被设置在筒体151的近端部152处,并连接到尖端部161。利用黏合剂将针头155固定到尖端部161。在可替代实施例中,使用榫或其他结构将针头155连接到尖端部161。

[0070] 针头155在第一端部和第二端部之间延伸。针头155在针头155的第一端部处或邻近第一端部处连接到注射器筒体151的远端部152。针头155的第二端部可以足够锋利或尖锐,以有助于在使用者190的注射部位198(参见图19)处破坏皮肤192。针头155限定与预填充针筒150的内部154流体连通的通道155a。在操作时,流体160流过通道155a以离开注射器筒体151。针头155的通道155a具有内直径或横向尺寸,内直径或横向尺寸即从外周上的一个点到外周上的相反侧的另一点的距离。当通道155a的截面为圆形时,内直径是横向尺寸的示例。在示例中,通道155a具有沿着针头155的长度恒定的内直径或横向尺寸。然而,在其他实施例中,内直径或横向尺寸可以沿着通道155a的长度变化。

[0071] 针头155是不锈钢针头,例如,由斯洛伐克的Chirana T.In Jecta公司提供的AISI 304级不锈钢针头。另外,针头155具有ISO名称4301-304-00-1和ISO代号X5CrNi18-9。可以使用其他材料来形成针头155。其他实施例可以使用来自其他制造商的针头155,以及具有可替代ISO认证或完全没有认证的针头155。

[0072] 针头155具有19.5mm的长度。在可替代实施例中,针头155可以具有在约15mm至约25mm、约18.3mm至约20.7mm、或小于19.5mm的范围内的长度。其他实施例可以具有比这些范围更长或更短的针头长度。另外,针头通道155a具有0.27mm、从约0.15mm至约0.3mm、从约0.25mm至约0.29mm、从约0.21mm至约0.3mm、或小于0.27mm的内直径或内部横向尺寸。在其他实施例中,针头155具有约为0.29mm或更小的内直径。其他实施例具有比这些范围窄或宽的内直径。

[0073] 治疗用流体160可以包含具有药理学或其他活性成分、生物制剂、生物仿制药、或任何其他用于治疗身体的成分的药物。根据治疗用流体160的组成和规定的治疗方案,治疗用流体160可以具有多种不同体积和黏度中的一种。在至少一些可能的实施例中,例如,治疗用流体160具有约为1.585mL的体积。在其他实施例中,治疗用流体160的体积在约1.51mL至约1.66mL的范围内。在其他实施例中,治疗用流体160的体积在约1mL至约2.25mL的范围内。在其他实施例中,在预填充针筒150中装载有其他体积的治疗用流体160。

[0074] 治疗用流体160可以是液体药物组合物,该液体药物组合物包括夫瑞奈组单抗、乙二胺四乙酸二钠二水合物(EDTA)、L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯80、蔗糖、和注射用水。治疗用流体160的特定配方的示例约为225mg夫瑞奈组单抗、约0.204mg乙二胺四乙酸二钠二水合物(EDTA)、约0.815mg L-组氨酸、约3.93mg L-组氨酸盐酸盐一水合物、约0.3mg聚山梨酯80、约99mg蔗糖、以及注射用水,pH值约为5.5。在可替代实施例中,治疗用流体160可以以150mg/mL标称浓度的16mM组氨酸、6.6%蔗糖、0.136mg/mL EDTA、1.2mg/mL P580来配置,pH值为5.5。在一些实施例中,液体药物组合物中至少约70%的夫瑞奈组单抗是IgG2-B二硫同种型。在本文提供的任何组合物的一些实施例中,组合物中约72%的抗体分子是二硫同种型B,其中,组合物中约22%的抗体分子是IgG2-A/B,其中,组合物中约6%的抗体分子是IgG2-A二硫同种型。治疗用流体160的其他实施例(包括用于夫瑞奈组单抗的治疗用流体的实施例)可以具有包括其他成分在内的其他配方。另外,治疗用流体160可以具有除了夫瑞奈组单抗之外的药物、生物制剂或生物类似药。

[0075] 液体药物组合物的黏度在22℃下可以约为8.8cSt。其他黏度是可能的。例如,治疗用流体160可以具有在22℃下约4cSt至在22℃下约14cSt的黏度。在某些示例中,治疗用流体160具有在22℃下约8cP至在22℃下约为10cP的黏度。在某些示例中,治疗用流体160具有在22℃下小于10cSt的黏度。

[0076] 治疗用流体160可以用于治疗或预防多种不同的暂时或慢性疾病、病症或其他疾病。治疗用流体160可以用于治疗或预防与CGRP(降钙素基因相关肽)活性或CGRP上调有关的任何疾病或病症。在一种可能的实施例中,治疗用流体160包括诸如用于治疗发作性或慢性偏头痛的生物制剂。例如,治疗用流体160可以包括免疫球蛋白G₂(IgG2)单克隆抗体。在另一个示例中,治疗用流体160包括人源化IgG2单克隆抗体。该抗体也可以在CHO细胞中表达。在另一个示例中,治疗用流体160包括抗CGRP蛋白。

[0077] 在更具体的示例中,参考图2,治疗用流体160包括抗体,该抗体包含:重链可变区

V_H结构域,该重链可变区V_H结构域的氨基酸序列与SEQ ID NO:1存在至少90%,可选地95%、97%、99%或100%的同一性;以及轻链可变区V_L结构域,该轻链可变区V_L结构域的氨基酸序列与SEQ ID NO:2存在至少90%,可选地95%、97%、99%或100%的同一性。在某些示例中,治疗用流体160包括由具有ATCC登录号PTA-6867和PTA-6866的表达载体产生的抗体。在另一个示例中,治疗用流体160包括夫瑞奈组单抗。

[0078] 在其他示例中,治疗用流体160包括抗体,该抗体包含以下CDR:SEQ ID NO:3中所阐述的CDR H1;SEQ ID NO:4中所阐述的CDR H2;SEQ ID NO:5中所阐述的CDR H3;SEQ ID NO:6中所阐述的CDR L1;SEQ ID NO:7中所阐述的CDR L2;以及SEQ ID NO:8中所阐述的CDR L3。

[0079] 夫瑞奈组单抗的治疗作用是持久性的,并且可以通过相对不太频繁地注射来获得。在一个实施方案中,例如,夫瑞奈组单抗可以每个月约一次或更不频繁地施用一次。在另一个示例中,夫瑞奈组单抗可以每两个月或更不频繁地施用一次。在另一个示例中,夫瑞奈组单抗可以每三个月或更不频繁地施用一次。在另一个示例中,夫瑞奈组单抗可以每四个月或更不频繁地施用一次。在2011年8月30日公布的标题为“Antagonist Antibodies Directed Against Calcitonin Gene-Related Peptide and Methods Using the Same”(针对降钙素基因相关肽的拮抗剂抗体及其使用方法)的美国专利8,007,794中更详细地披露了夫瑞奈组单抗,该美国专利的全部内容通过引用的方式并入本文中。

[0080] 治疗用流体160也可以用于治疗或预防其他病症,诸如丛集性头痛、创伤后头痛、纤维肌痛、和间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(ICBPS)。

[0081] 在某些实施方式中,当在2°C和8°C之间储存时,预期治疗用流体160的保质期约为24个月。在示例中,当在5°C下储存时,预期预期治疗用流体160的保质期约为2年。在其他实施例中,当在2°C和8°C之间储存时,预期治疗用流体160的保质期为至少12个月。在某些实施例中,当在2°C和8°C之间储存时,预期治疗用流体160的保质期为至少18个月。在某些示例中,当在2°C和8°C之间储存时,预期治疗用流体160的保质期为至少30个月。在某些示例中,当在2°C和8°C之间储存时,预计治疗用流体160的保质期为至少36个月。在某些示例中,当在2°C和8°C之间储存时,预期治疗用流体160的保质期为至少6个月。在某些示例中,在2°C和8°C之间储存时,预计治疗用流体160的保质期为至少9个月。

[0082] 已经发现用于预填充针筒150的传统注射时间模拟具有多个缺点。例如,预填充针筒150的多个方面会随时间而变化,并且如果有足够的时间,则某些变化可能导致预填充针筒150和其中安装有预填充针筒150的自动注射器140的性能出现重大问题。当前的注入时间模拟通常不会考虑这些变化中的许多变化,该许多变化可以包括预填充针筒150的变化,预填充针筒150的这些变化会使妨碍止挡件157在注射器筒体151内运动的阻力增大。

[0083] 与发生改变之前的预填充针筒150相比,阻力的增大可能大到足以减慢注射器筒体151内的注射器止挡件157的速度。有时,由于这些增大的阻力导致的注射速度可能使患者感到不适。缓慢的注射还可能导致自我管理治疗用流体160的不耐心的使用者190过早地将针头155从其身体中拉出,从而导致流体160的不完全输送。在另一个实施例中,止挡件157的运动甚至可能停顿,导致仅一部分剂量的输送。

[0084] 摩擦力和流体动力是阻力的示例,该阻力阻碍止挡件157运动并且可以影响松脱力和滑动力,从而影响注射时间和剂量精度。松脱力是使止挡件157运动所需的力的大小,

而滑动力是维持止挡件157运动所需的力的大小。摩擦力可以存在于止挡件157和注射器筒体151之间。其他类型的摩擦力也可能阻碍止挡件157运动。流体动力是将流体160经由筒体151推入针头155中,然后再穿过针头155所需的力。

[0085] 经过一段时间,可能发生多个变化并且止挡件157和注射器筒体151之间的摩擦力增大。例如,无论是由于经过一段时间还是由于与治疗用流体160的成分的相互作用,注射器筒体151中或止挡件157上的润滑剂159都可能劣化或损坏。润滑剂159的劣化可能导致润滑剂159的黏度增加。该劣化还可能导致筒体壁156上的润滑剂层159经过一段时间而变薄。此外,润滑剂159是流体并且随着时间流逝而沿着筒体壁156流动,这可能导致润滑剂159的厚度变化,从而导致沿着止挡件的行进路径P的摩擦力增大的面积,这是因为润滑剂159稀薄或完全消失。

[0086] 还有一些能够增大流体动力的变化的示例。例如,一些治疗用流体160可能随时间变化。治疗用流体160经过一段时间可能聚集或结晶而形成更大的团块,这些团块可能卡在皮下注射针头155的通道155a中。这些团块产生的堵塞可能使流体160通过针头155所需的流体动力增大。结果产生阻碍止挡件157运动的更大的阻力。

[0087] 如果治疗用流体或预填充针筒的开发者想要使用实际的、真实的数据来设计自动注射器或者用于监管审批,则他们可以选择测试已经老化得至少与所需的保质期一样长的预填充针筒。使用实际真实的数据的问题在于,预期许多治疗用流体和预填充针筒的保质期很长,有的甚至长达24个月,甚至更长。

[0088] 等待很长的时间直到治疗用流体的自然保质期到期之后才提交对自动注射器所输送的药物的监管审批的申请,这可能大大延迟药物的批准过程以及制药公司能够将治疗用流体投放市场的时间。结果,可能改变生命或者甚至可以挽救生命的药物被延迟到达患者。此外,这种延迟使制药公司更难收回研究和找到成功药物所需的巨额投资。为了加快监管审批流程,制药公司可以使用模拟或加速老化来复制时间的影响。例如,制药公司可以使用数学模型在一段时间后近似估计预填充针筒的性能。在另一个示例中,制药公司以预定的温度加热预填充针筒,并在预定的时间段内加热以模拟老化。可以根据阿伦尼乌斯(Arrhenius)算式来定义加热预填充针筒的时间长度与实际的非加速时间长度之间的关系:

[0089] (3)
$$K = Ae^{-EA/(RT)}$$

[0090] 其中,“K”是速率常数,“T”是绝对温度(以开尔文为单位),“ Ae^{-EA} ”是给定反应的常数,并且“R”是通用气体常数。

[0091] 已经发现预填充针筒150或治疗用流体160的人工老化可能导致稳定性测试期间的并发状况。例如,在使用人工老化的稳定性测试期间,发现老化的预填充针筒150和自动注射器(例如,图13至图17中所示的自动注射器140)的组合可能导致各种操作失败,包括未能在预期的注射时间内注射。还发现预填充针筒150的人工老化导致高于施加在止挡件157上的预期的阻力。例如,在沿着行进路径P的注射冲程结束时,施加在止挡件157上的阻力高于预期。因此,随着模拟老化时间的增加,标准自动注射器装置中使用的注射弹簧109不能始终如一地成功地使用人工老化的预填充针筒150来操作自动注射器。

[0092] 特别地,发现加热预填充针筒150会放大随时间的经过发生的某些变化。例如,加热导致预填充针筒150的变化发生的速度比预填充针筒150的变化在自然老化的等效量值

的时间期间发生的速度更快。例如,与以未被加速的速率自然老化24个月的预填充针筒150相比,承受通过模拟24个月的时期的加热而加速老化的预填充针筒150将表现出更大幅度的变化甚至更多类型的变化,诸如润滑剂层159的厚度的变化、润滑剂的黏度的更大程度的减小、润滑剂层159的厚度的更大变化、治疗用流体160和润滑剂之间的更多相互作用等等。

[0093] 与自然老化的预填充针筒150相比,在人工老化或加速老化期间发生的所有这些放大的变化不自然地增大了摩擦力和流体动力。当对止挡件157的运动具有增大的阻力的人工老化的预填充针筒150与自动注射器(例如,本文中更详细描述自动注射器140)组合时,可能发生操作失败,包括无法在预期的注射时间内注射治疗用流体160或甚至注射停顿。然而,制药公司必须示出如下数据:自动注射器140能够移动止挡件157以便在合理的时间段内不停顿地输送治疗用流体160的全部剂量。为了通过允许人工老化并满足稳定性要求来实现有效的调节路径,在本文中建议对自动注射器140进行适配。使用用于自动注射器140的注射弹簧109,该注射弹簧具有足够的弹簧力来满足对于人工老化的预填充针筒150的可接受的输送规格。然而,要注意的是,市场上的自动注射器中使用的预填充针筒会自然老化。此外,要注意的是,不必要地增大弹簧力通常是无益的,这是因为不必要地增大弹簧力可能导致患者的某些不适感、瘀伤、或预填充针筒的破裂。

[0094] 在图3A至3D所示的图表中说明了人工老化的预填充针筒150的这种问题的示例。为了产生图3A至3D中所示的数据,所使用的预填充针筒150是2.25mL的EZ-Fill注射器,EZ-Fill注射器的内部筒体直径约为8.65mm,EZ-Fill注射器由意大利Piombino Dese的Ompi公司提供,止挡件157是来自美国宾夕法尼亚州埃克斯顿市的West Pharmaceutical Services公司的FluroTec柱塞,并且针头155是由斯洛伐克的Chirana T.Injecta提供的AISI 304等级的不锈钢针头,该针头的内直径约为0.27mm并且长度约为19.5mm。注射器筒体151由0.7mg的硅油润滑,该硅油在25℃下的黏度为1000cSt。装载在预填充针筒150中的治疗用流体160由约1.585mL的弗雷曼制剂组成,该弗雷曼制剂以150mg/mL的标称浓度在16mM组氨酸、6.6%蔗糖、0.136mg/mL EDTA和1.2mg/mL P580中配制,pH值为5.5。治疗用流体160在22℃下的黏度为8.8cSt。测试了多个未老化的预填充针筒150。筒体151中的止挡件157的行进路径P(行进路径P对应于治疗用流体160的挤出量)约为30mm。

[0095] 图3A是绘制了当止挡件157以恒定速度移动时作用于未老化的预填充针筒150的注射器止挡件157上的力与止挡件157的位移之间的关系的曲线图。该曲线图可以使用参考图4A和图5所示的测试设备获得。y轴显示以牛顿(N)为单位施加在止挡件157上的力。因为止挡件157以大致恒定的速度移动,所以该作用力大致等于阻碍止挡件157运动的阻力。该位移是从注射开始时止挡件157的第一(初始)位置到第二(最终)位置的位移。图3A中的图表示出在止挡件157运动期间的最大阻力约为8N,直到恰好在位移到达至约30mm之前,位移到达至约30mm对应于止挡件157到达并撞击注射器筒体151中的肩部151a。

[0096] 图3B是条形图,该条形图示出施加在经受加速老化的预填充针筒150的止挡件157上的最大力。将暴露于加速老化的预填充针筒150在40℃下加热等于模拟期望的自然老化时间的一段时间。对于每个预填充针筒150,按压止挡件157以恒定的速度挤出治疗用流体160,并测量施加在止挡件157上的力。施加在止挡件157上的力等于或对应于阻碍止挡件157运动的力。该曲线是使用参考图4A和图5所示的测试设备获得的。y轴显示了最大力,当注射器止挡件157移动以恒定速度输送治疗用流体160的剂量时,以牛顿为单位的该最大力

作用在注射器止挡件157上。x轴显示了预填充针筒150经过加速老化后的模拟老化时间。第一个条显示加速老化之前的最大作用力。第二个条显示模拟老化时间为3个月(T3)的预填充针筒150的最大作用力。第三个条显示模拟老化时间为6个月(T6)的预填充针筒150的最大作用力。第四个条显示模拟老化时间为9个月(T9)的预填充针筒150的最大作用力。第五个条显示模拟老化时间为14个月(T14)的预填充针筒150的最大作用力。第六个条显示模拟老化时间为24个月(T24)的预填充针筒150的最大作用力。

[0097] 可以看出,在测试期间移动止挡件157时测得的最大力逐渐增加至约14N,这比未老化的预填充针筒150测得的8N大得多。该图表上的每个条表示在每个模拟老化时间测试的一组预填充针筒150,并且示出了针对该组的从测得的最高的最大作用力到测得的最低的最大作用力的针对该组测得的作用力的范围。每个条还显示一个框,该框代表测得的作用力的中间两个四分位数或中间50%。

[0098] 图3C是绘制了在模拟老化时间为24个月的预填充针筒150的注射器止挡件157上施加的力相对于止挡件157的位移的关系的曲线图。暴露于加速老化条件下的预填充针筒150在40℃下被加热等效于模拟期望的自然老化的一段时间。对于每个预填充针筒150,按压止挡件157从而以恒定的速度挤出治疗用流体160,并测量施加在止挡件157上的力。施加在止挡件157上的力等于或对应于阻碍止挡件157运动的力。y轴示出施加在在止挡件157上的以牛顿(N)为单位而测得的力。该曲线图是使用参照图4A和图5所描述的测试设备获得的。因为止挡件157以大致恒定速度的速度移动,所以该作用力大致等于阻碍止挡件157运动而作用的阻力。所述位移是从在注射开始时止挡件157的第一位置到止挡件157的结束位置的位移。图3C中的图表显示:在止挡件157移动期间直到位移刚好达到30mm之前,最大阻力约为14N,位移刚好达到30mm对应于止挡件157到达并撞击注射器筒体151的肩部151a。

[0099] 如在图3B和3C中可以看到,对于具有24个月的模拟或加速老化寿命的预填充针筒150,使止挡件157移动30mm的距离所需的峰值力或最大力在约13N至约14N的范围内。加速老化的预填充针筒150的峰值力与移动自然老化的预填充针筒150的止挡件157所需的仅8N至9N的峰值力形成鲜明对比,如图3A所示。这些图表显示:与自然老化的预填充针筒150相比,移动用于测试的人工老化的预填充针筒150的止挡件157所需的力显著增大。

[0100] 图3D是条形图,图中显示:对于经过自然老化的预填充针筒150和经过加速老化的预填充针筒150,预填充针筒150的注射时间或将止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2所需的时间。y轴显示注射时间(以秒为单位),并且x轴显示预填充针筒150的寿命。自然老化的预填充针筒150的数据显示为不带阴影线的条,而用于加速老化的预填充针筒150的数据显示为带阴影线的条。为了生成图3D中的数据,将带有预填充针筒150的自动注射器140安装在固定装置中,该固定装置保持自动注射器140直立,针头155指向下方。将容器放置在自动注射器140下方,以在流体160被配给时收集该流体160。自动注射器140被启动。在启动自动注射器140的同时手动地启动秒表,并且当治疗用流体160停止从针头155流出时立即停止秒表。使用具有百分之一秒的精度数字秒表。在零个月、1个月、6个月、9个月、13个月、19个月和24个月时对自然老化的预填充针筒150的八个样品进行了测试。在12个月、24个月和48个月时测试了加速老化的预填充针筒150的四个样品。图表上的每个条代表在图表上标明的自然老化或模拟老化条件下测试的一组预填充针筒150,并显示了从最长注射时间到最短注射时间的每组注射时间的范围。每个条还显示一个方框,方框代表注射时

间的中间两个四分位数或中间50%。

[0101] 在12个月时,自然老化的预填充针筒150具有在约18.6s至约20.8s的范围内的注射时间,而加速老化的预填充针筒150具有在约16.4s至约39.3s的范围内的注射时间。在24个月时,自然老化的预填充针筒150具有在约18s至约21s的范围内的注射时间,而加速老化的预填充针筒150具有在约19.4s至约46.3s的范围内的注射时间。可以看出,在预填充针筒150的整个寿命中,自然老化的预填充针筒150的输送时间保持相对稳定。直到预填充针筒150的老化时间约为9个月,人工老化的预填充针筒150的输送时间与自然老化的预填充针筒150的输送时间是相当的。在该老化时间之后,对于人工老化的预填充针筒150,全部剂量的输送时间开始迅速增加。在24个月的模拟老化时,输送时间可能超过45秒,这超过了目标输送时间。

[0102] 上述测试和结果表明,预填充针筒150的人工老化可能导致完成注射所需的力增大。在某些情况下,预填充针筒150的人工老化可能导致在期望的或预定的时间段内(例如,从约5秒至约19秒)完成注射所需的力增大。

[0103] 作为对这些操作失败的解决方案,可以用注射弹簧109来制造自动注射器140,该注射弹簧109足够强以适应人工老化的预填充针筒150的止挡件157上的较高挤压力。也就是说,注射弹簧109可能需要足够高的弹簧常数K和压缩力以克服特别是在注射结束时由人工老化的预填充针筒150产生的增大的阻力,在注射结束时止挡件157接近第二位置D2并且阻力明显大于注射开始时的阻力,如图3B所示。然而,增加注射弹簧109的强度可能导致患者的不适甚至瘀伤。这也可能导致注射器150的损坏。因此,不希望使用具有比所需的力更大的力的注射弹簧109。

[0104] 下述测试可以用于确定用于从人工老化的预填充针筒150注射治疗用流体160的自动注射器140的注射弹簧109的合适的弹簧参数。例如,测试可以确定使注射器止挡件157完全沿着整个行进路径P在预定时间内移位的足够强的配给力。在这些测试中使用的人工老化的预填充针筒150形成具有参考筒体151、参考止挡件157和参考针头155的参考预填充针筒150。实际在自动注射器140中使用的将治疗用流体160输送给患者的预填充针筒150是可操作预填充针筒150,该可操作预填充针筒具有可操作筒体151、可操作止挡件157和可操作针头155。参考预填充针筒150与操作中的预填充针筒150是大致相似的。为了确保可操作预填充针筒150的适当性能,参考预填充针筒150和可操作预填充针筒150具有大致相同的尺寸,并且由相同的材料或提供相同性能特征的材料制成。在可替代实施例中,参考预填充针筒150和可操作预填充针筒150可以具有不同的参数。例如,参考预填充针筒150可以提供阻碍止挡件157运动的更大的阻力的参数,这确保所设计的注射弹簧109在弹簧压缩的整个范围内将仍然提供适量的配给力,从而自动注射器140将在确定的时间内注射治疗用流体160的全部剂量。

[0105] 图4A和图4B示出固定装置,该固定装置用于测试预填充针筒150的注射以确定注射弹簧109具有满足用于预填充针筒150和自动注射器140的监管审批的性能标准的足够的力。图4A示出用于保持预填充针筒150的固定装置315并且还说明了测试原理。固定装置315包括注射器支撑框架316,该注射器支撑框架具有底部支撑件316a、侧部支撑件316b和顶板316c。注射器支撑框架316具有足够的厚度和刚度,从而注射器支撑框架316在施加测试所使用的力的作用下不弯曲或压缩。顶板316c限定孔316d,该孔足够大以使得注射器筒体151

将穿过该孔316d,但是不会太大以至于预填充针筒150的近端部153处的注射器凸缘158将配合穿过孔316d。以这种方式,预填充针筒150由顶板316c支撑,并且针头155指向下方。驱动杆314与注射器止挡件157的第一接合表面157a对准,并且具有与注射器止挡件157的第一接合表面157a接合的端部。驱动杆314的相反的第二端部联接到测试设备,该测试设备被构造为使驱动杆314以大致恒定的速度移动。驱动杆314还附接到诸如载荷传感器315(参见例如,图5)之类的测量设备,该测量设备被定位为测量在驱动杆314移动时施加到驱动杆314上的力。

[0106] 针头155被定位在收集容器318中或上方,以在治疗用流体160从预填充针筒150中排出时收集该治疗用流体160。收集治疗用流体160允许将在测试之前装载到预填充针筒150中的流体160的量与在测试之后从预填充针筒150排出的流体160的量进行比较,以确保在测试期间排出全部剂量。可替代地,可以将针头155的尖端部161插入团块中,以模拟向患者注射。将针头155的尖端部161插入团块中能够使测试设备在其阻碍注射器止挡件157运动的总阻力的测量值中包括对流动的阻力。可以模拟注射的团块的示例包括尸体组织、动物组织(例如,猪)和合成组织。

[0107] 在测试期间,驱动杆314前进或推压止挡件157,以推动止挡件157达到一致的速度和确定的距离。在至少一些可能的实施例中,所述确定的距离对应于止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2,以输送治疗用流体160的全部剂量。选择向下推压驱动杆314的速度以模拟在自动注射器140内的预填充针筒150的注射的期望时机。在一些实施例中,驱动杆314在约5s至约12s的范围内的时间时从第一位置D1前进到第二位置D2。

[0108] 当驱动杆314抵靠在注射器止挡件157上前进时,载荷传感器315测量施加到驱动杆314上的力,并且驱动杆314的相对位置被测量。驱动杆314的位移将大致等于注射器止挡件157的位移。在每次进行力测量时,记录力测量结果和驱动杆314的位移。

[0109] 在测试期间,施加到驱动杆314上以使注射器止挡件157前进或推动注射器止挡件157的力是作用力 F_e 。由于摩擦而阻碍止挡件157运动的力、流体动力以及阻碍止挡件157运动的任何力是阻力 F_r 。因为在测试期间止挡件157以大致恒定的速度移动,所以作用力将大致等于阻力。由于阻碍止挡件157运动的阻力变化,所以在止挡件157前进过程中作用力可能发生变化。

[0110] 图4B示出用于测试与自动注射器140结合使用的预填充针筒150的可替代固定装置319。该实施例大致类似于图4A中的固定装置并且包括注射器支撑框架316,该注射器支撑框架支撑预填充针筒150。另外,夹具317安装在注射器框架316的顶板316c上,并且包括相对的第一钳口317a和第二钳口317b。第一钳口317a和第二钳口317b中的每一个均限定相对的轮廓,例如,半圆形切口,该轮廓被成形为在钳口317a、317b闭合时容纳并牢固地保持自动注射器140的一部分。在操作时,将自动注射器140的注射弹簧109卸下并将自动注射器140安装在夹具317中,并且被定位为使得来自自动注射器140的活塞杆107与注射器筒体151轴向对准。将活塞杆107插入注射器筒体151中,使得用于自动注射器140的活塞杆107的端部与止挡件157的第一接合表面157a接合。

[0111] 如本文中更详细描述,自动注射器140包括响应于注射弹簧109的解压缩而移动的子组件。该子组件将包括用于使活塞杆107前进的结构。该子组件还可以包括附加的移动结构以及次级弹簧机构,在注射弹簧109解压缩时,次级弹簧机构也由注射弹簧109移动或

驱动。在示例性实施例中,如果能够将驱动杆314插入自动注射器140中,以使驱动杆314可以接合和移动活塞杆107以及其他响应于活塞杆107的运动而操作的自动注射器组件,则可以将不包括注射弹簧109的整个自动注射器140安装在夹具317中。可替代地,在无需自动注射器140的不由注射弹簧109操作的部件的情况下,该子组件可以从自动注射器140上卸下或者以其他方式暴露并安装在夹具317中。

[0112] 连接到测试设备的驱动杆314以恒定的速度接合并移动活塞杆107一段确定的距离。在至少一些实施例中,所述确定的距离对应于止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2以输送治疗用流体160的全部剂量的距离。记录施加到驱动杆314上的作用力和驱动杆314的位移。在该测试设置中,测得的作用力可能对应于总阻力,总阻力包括预填充针筒150中的摩擦力、流体动力、子组件中的摩擦力、压缩子组件中的次级弹簧所需的任何力、以及阻碍止挡件157的运动和子组件的运动的其他阻力。

[0113] 图4C示出用于测试自动注射器140以确定注射弹簧109的弹簧强度的固定装置320。固定装置320用于模拟自动注射器140的操作并测量在注射弹簧109解压缩时活塞杆107的配给力。如本文中更详细地描述的,在选择注射弹簧109之后验证自动注射器140的正确操作是有用的。

[0114] 固定装置320包括基座321,该基座可以固定到工作台324上以在测试期间保持稳定性。使用螺栓326a、326b将基座321固定到工作台324上。管327从基部321向上延伸并限定腔323,该腔的尺寸被设置为容纳自动注射器140。腔323的长度与用于自动注射器140的壳体104的长度大约相同,但是在各种实施例中腔323可以更长或更短。腔323的截面形状和区域的尺寸被设置为允许自动注射器140滑入腔323中,但是在不扭动或摆动的情況下仍然牢固地保持自动注射器140。盖322固定在管327的顶端部上,以将自动注射器140封闭并固定在腔323内。盖322限定孔325,该孔与腔323轴向对准并且尺寸被设置为容纳驱动杆314。

[0115] 如本文中更详细地解释的,自动注射器140具有壳体102和缩入壳体102中的盖套筒103(参见例如,图13至图17)。将盖套筒103滑入壳体102中使自动注射器140待击发,使得内部活塞杆107自由移动。为了测试固定装置320中的自动注射器140,从自动注射器140移除预填充针筒150,使得活塞杆107被暴露。然后,将自动注射器140插入腔323中并定向成使得盖套筒103指向上方并从管327的顶部延伸。将盖322放置在管327的端部上方。然后,将驱动杆314插入通过孔325并插入自动注射器140中,以便驱动杆314的端部与活塞杆107的端部接合。驱动杆314的相反的第二端部联接到测试设备,该测试设备被构造为以大致恒定的速度移动驱动杆314。驱动杆314还附接到诸如载荷传感器315(参见例如,图5)之类的测量设备,该测量设备被定位为测量在驱动杆314移动时施加到驱动杆314上的力。

[0116] 然后,将盖322向下推,直到盖套筒103缩到壳体102中,该壳体使自动注射器140待击发并且释放注射弹簧109进行解压缩,并使活塞杆107移动。盖322被锁定在管327的端部上,因此盖322保持在适当位置处。可以使用任何合适的机构将盖322固定在适当的位置处。例如,盖322可以拧到管327的端部上。可替代地,管327可以包括从固定装置320的侧面突出的键,并且盖322可以包括L形槽,该L形槽容纳所述键并将盖322保持在适当位置。本文公开的方法和测试设备还可以用于测试弹簧驱动式自动注射器的可替代实施例。

[0117] 在测试开始时,注射弹簧109被压缩并且活塞杆107处于如下位置:该位置对应于处于其第一位置的止挡件157。然后,将驱动杆314以恒定的速度升高一确定的距离。在至少

一些可能的实施例中,所确定的距离对应于止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2,以输送治疗用流体160的全部剂量。例如,驱动杆314可以升高约30mm。此外,选择驱动杆314升高的速度以模拟自动注射器140内的预填充针筒150的注射的期望计时。随着驱动杆314升高并且活塞杆107前进,载荷传感器315测量施加到驱动杆314上的力以及驱动杆314的相对位置。驱动杆314的位移将大致等于注射器止挡件157的位移。在每次力测量时记录力的测量结果和驱动杆314的位移,以形成配给力曲线。这样的力测量结果可以用于验证当活塞杆107在与止挡件157的第一位置D1相对应的位置和与止挡件157的第二位置D2相对应的位置之间前进时,注射弹簧109使活塞杆107施加期望的配给力。

[0118] 尽管固定装置320被示出为保持具有伸缩套筒103的自动注射器140,以使自动注射器140待击发并使活塞杆107自由移动,但是固定装置320可以适用于保持和待击发具有可替代机构的自动注射器140,可替代机构例如,为按钮、旋钮、操纵杆、和滑动按钮。

[0119] 图5示出图4A所示的固定装置315,该固定装置处于测试设备中,以用于操作驱动杆314和测量预填充针筒150的性能。在这种设备中,通用测试机械310具有十字头312,该十字头可以上下移动并且可以以恒定且确定的速度移动。固定装置316安装在通用测试机械310中,并定位为使得驱动杆314与十字头312轴向对准。载荷传感器315位于驱动杆314和十字头312之间,并当十字头312向下朝止挡件157移动或以其它方式朝止挡件157前进时,测量作用在驱动杆314上的力。另外,用于测量十字头312或驱动杆314的位移的量规被定位并被构造为测量十字头312的运动。如在本文中所述,十字头312和驱动杆314的线性运动将大致等于注射器止挡件157的线性运动。尽管图示的固定装置316与通用测试机械310一起使用,但是应当明白的是,图4B所示的固定装置319和图4C所示的固定装置320可以以大致相似的方式与通用测试机械310和驱动杆314一起使用。

[0120] 载荷传感器315、量规、和通用测试机械310由诸如计算机的可编程控制器311操作,该可编程控制器控制十字头312的移动并记录来自载荷传感器315的输出,量规是用于测量距离的仪器。来自载荷传感器315和量规的测量是同步的,使得在进行力测量时记录的作用力与驱动杆314/止挡件157的位移相关。力和位移的测量结果形成作用力曲线,作用力曲线使所测得的力与驱动杆314和止挡件157的位移相关。该数据可以用于生成与图3A至图3C所示的曲线图和表格类似的曲线图和表格。计算机控制器311还可以记录进行每次测量的时间间隔以及完全移动止挡件157以输送治疗用流体160的全部剂量所需的总时间。

[0121] 载荷传感器315可以是测量力的任何类型的仪器或传感器,例如,应变仪或压电电池。量规可以是用于测量距离的任何类型的仪器,包括基于光、激光和磁的测量仪器。因为驱动十字头312的电动机是步进式电动机,并且距离由在电动机上的电枢的旋转期间的步骤的数量确定,所以量规也可以是虚拟的。可以使用的通用测试机械310的示例是能够从英国的Mecmesin公司获得的MultiTest 2.5-I张力计。载荷传感器315的示例可以是25N或200N。控制软件的示例可以是Emperor v1.18。可以使用其他可以适用于测量力和位移的通用机械。在操作时并且如本文所描述的,可编程控制器311控制通用测试机械310以大致恒定的速度移动十字头312。可替代实施例可以对十字头312的移动施加加速度或减速度。在可替代测试设备中,保持预填充针筒150和自动注射器140的固定装置320可以与通用测试机械310一起使用。

[0122] 期望选择用于自动注射器140的注射弹簧109,该注射弹簧具有足够的力以对止挡

件157施加配给力,并且当预填充针筒150经受加速老化时还可以在确定的时间内(例如,约19秒)操作自动注射器140中的相关子组件,从而使弹簧109的规格能够用于监管审批程序中。特别是因为自然老化的影响不如人工老化的影响显著,还期望选择弹簧109,该弹簧不过于强并且对于商业化的自动注射器140和预填充针筒150的组合而言不会过快地输送治疗用流体160。配给力是在自动注射器140的操作过程中弹簧力的施加到止挡件157上的一部分,弹簧力的其余部分操作也由注射弹簧109驱动的任何子组件。

[0123] 图6至图11示出确定具有足够的储存能量以进行如下动作的注射弹簧109的各种方法:(i)在确定的时间内沿着行进路径P将注射器止挡件157移动期望的距离;(ii)当止挡件157接近第二位置D2时,具有足够的储存能量来维持相对稳定的速度的运动,以防止止挡件157停顿;以及(iii)操作自动注射器140中除了活塞杆107之外的、也由注射弹簧109驱动的部件。自动注射器140中由注射弹簧109驱动的部件的示例包括活塞杆107、保持销106、和保持套筒108,其中,弹簧109克服盖套筒弹簧110的偏压力而向远端保持这些部件。在又一可替代实施例中,通过注射弹簧109的解压缩而移动的唯一结构是注射器止挡件157本身。注射器力的通过活塞杆107施加到止挡件157上的一部分是配给力。弹簧力的用于操作自动注射器140中除了活塞杆107以外的机构的其余部分是操作力。

[0124] 图6是示出确定过程200的流程图,通过确定过程200可以为自动注射器140的注射弹簧109选择参数。注射弹簧109的参数的示例包括弹簧常数、未压缩弹簧长度和压缩弹簧长度。确定过程200包括老化操作202、测试操作204和选择操作206。确定过程200可以可选地包括第二选择操作208。

[0125] 在老化操作202中,可以将一个或多个预填充针筒150(例如,图1中所示的预填充针筒150)老化到至少等于用于治疗用流体160和预填充针筒150的期望的保质期的至少模拟老化时间。如图7所示,在某些实施方式中,使用热源对预填充针筒150或治疗用流体160进行人工老化。例如,可以将预填充有治疗用流体160的一个或多个注射器150设置在烤箱180的内部182中。在一些实施方式中,在人工老化过程中不控制湿度。在其他实施例中,在人工老化过程中控制湿度。

[0126] 为了加速预填充针筒150的老化,将一个或多个预填充针筒150放入处于预定温度的烤箱180中。温度越高,预填充针筒150老化到模拟老化时间的速度就越快。在一些实施例中,预填充针筒150在约20℃至约60℃的范围内的温度下被加热。例如,预填充针筒150可以在约5℃、约25℃、或约40℃的温度下被加热。每个样品组170在预定温度下保持不同的时间段(例如,数分钟、数天、数周、数月、数年)。可以根据等式(1)的阿伦尼乌斯算式来确定用于加热预填充针筒150的温度的温度和时间长度。被加热以加速老化的预填充针筒150的数量取决于针对选择的注射弹簧109进行测试的样品的数量。被测试的样品越多,可以用于选择弹簧109的数据将会越多。另外,多组预填充针筒150可以在不同的温度下被加热或者被测试不同的时间长度。以这种方式加热不同组的预填充针筒150允许在弹簧109选择过程中使用模拟不同保质期和不同环境的数据。

[0127] 在测试操作204中,可以使用任何合适的测试技术对老化的预填充针筒150进行一个或多个力测试,任何合适的测试技术包括在本文中更详细地说明的测试技术(参见例如,图4A、图4B和图5)。通常,所述一个或多个测试包括当每个预填充针筒150从第一位置D1移动到第二位置D2并且配给治疗用流体160时测量施加到每个预填充针筒150的止挡件157上

的一个或多个作用力 F_e 。作用力测量结果与止挡件157沿着行进路径P的对应位置(即位移)相关联。

[0128] 在一些实施例中,测量作用力以仅移动预填充针筒150的止挡件157(参见例如,图4A和图5)。在其他示例中,测量用于通过活塞杆移动止挡件157,并同时操作自动注射器的由注射弹簧驱动的其他部件(参见例如,图4B和图5)的作用力。

[0129] 在选择操作206中,分析测得的作用力以确定注射弹簧109,该注射弹簧具有用于传递适当数量的力的足够的能量,并且还具有在自动注射器内进行操作的合适参数。弹簧力是根据胡克定律确定的:

$$[0130] \quad (4) \quad F_{\text{spring}} = K(l_0 - x)$$

[0131] 其中, F_{spring} 是弹簧的力,“K”是特定注射弹簧的弹簧常数, l_0 是未压缩的弹簧长度,并且 x 是当前的弹簧长度。

[0132] 在下文中,术语“弹簧的压缩”或“在确定状态下的弹簧压缩”用于指代弹簧的未压缩长度与在所述确定状态下的弹簧的长度之间的差。在诸如自动注射器140的至少一些实施例中,在操作开始时,在活塞杆107和止挡件157之间存在间隙。在操作开始时,注射弹簧109必须略微解压缩,以使活塞杆107靠在止挡件157上。在这些实施例中,在操作开始时(在自动注射器140致动之前)的弹簧长度比当活塞杆107抵靠止挡件157并开始从其第一位置D1推动止挡件157时的初始弹簧长度 l_i 短。在这些实施例中,配给力也可以被建模为:

$$[0133] \quad (5) \quad F_d = K(C_i - x_{\text{stopper}}), \text{ 其中, } C_i = l_0 - l_i$$

[0134] 其中, C_i 是弹簧的初始压缩力, l_i 是当活塞杆接合止挡件且止挡件位于初始位置时弹簧的长度,并且 x_{stopper} 是止挡件相对于止挡件的初始的第一位置的位移。此外,可以用于配给位于自动注射器中的药物的储存能量可以被建模为:

$$[0135] \quad (6) \quad E = \frac{1}{2} K C_i^2$$

通过使用这些等式,可以选择用于注射弹簧109的弹簧常数和未压缩的弹簧长度,以向止挡件157提供足够的配给力,从而使止挡件157沿着行进路径P成功移动一段位移,该位移至少足够长以便在期望的时间内输送治疗用流体160的全部剂量。要注意的是,初始弹簧长度取决于自动注射器140的几何构造,例如,在操作开始时的弹簧长度(即,组装的弹簧的长度或待击发的长度)以及活塞杆107和处于初始位置的止挡件157之间的间隙。

[0136] 因为等式(4)和(5)是线性的,所以在图3C所示的曲线图中,可以通过画出随着增加的位移而减小的力的线来表示注射弹簧109的弹簧力。在可能的实施例中,可以使用测得的作用力来确定合适的弹簧109。在该实施例中,用于计算弹簧力的参考力 F_{ref} 可以是在测试设备310的驱动杆314将止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2时测得的最大作用力。对于本文中公开的加速老化的预填充针筒150,最大作用力可以是当止挡件157接近第二位置D2时测得的滑动力,如图3C所示。在其他实施例或情况下,当止挡件157沿着行进路径P的中间部分移动时,最大作用力可以是滑动力。在其他实施例或情况下,最大作用力可以是当止挡件157从第一位置D1开始移动时的松脱力。

[0137] 可以用于确定弹簧参数的附加条件(例如,弹簧常数、压缩长度、未压缩长度)可以是:最终弹簧力应该不小于初始弹簧力的50%,其中,当活塞杆107首先在第一位位置D1处接合止挡件157时,该力是注射弹簧109的弹簧力。在其他实施例中,最终弹簧力应该不小于初

始弹簧力的60%、70%、80%或90%。注射弹簧109的这些设计规格和参数可能导致合适的弹簧109的数种选择。然后,在选择注射弹簧109时,可以考虑其他条件,例如,市场可购得性和价格。在一些实施例中,选择合适的弹簧109可以涉及使效用函数最大化,该效用函数包括本文中提到的一个或多个条件。在一些实施例中,当止挡件157位于第一位置D1并且由活塞杆107接合时,注射弹簧109具有在约20N至约40N的范围内的弹簧力。在实施例中,当止挡件157位于第一位置D1并被活塞杆107接合时,注射弹簧109具有在约20N至约30N的范围内的弹簧力。另外,在一些实施例中,当止挡件157位于第二位置D2时,注射弹簧109可以具有在约14N至约20N的范围内的弹簧力。另外,在一些实施例中,当止挡件157在第二位置D2时,注射弹簧109可以具有在约15N至约18N的范围内的弹簧力。

[0138] 在一些实施例中,可以使用多个测得的作用力来确定合适的弹簧109。例如,初始作用力(松脱力)可以用来与行进路径P结束时的作用力一起确定合适的弹簧109。在另一个示例中,可以基于通过使用如图4至图5所示的设备移动止挡件157所获得的测得的力曲线来计算用于在预填充针筒150中移动止挡件157的参考能量。可以为在一个或多个老化的参考预填充针筒150中或者一个或多个未老化的预填充针筒150中移动的止挡件157计算参考能量。在至少一些实施例中,当止挡件157位于第一位置D1并被活塞杆107接合时,所选择的弹簧109将具有储存能量,该储存能量是参考储存能量的约25%或比参考储存能量多约25%。在其他可能的实施例中,该储存能量是参考储存能量的约20%、30%、40%、50%或60%或比参考储存能量多约20%、30%、40%、50%或60%。因此,对于一些实施例,可能的设计参数是:当止挡件157位于第一位置D1并被活塞杆107接合时,注射弹簧109具有比将未老化的预填充针筒150中的止挡件157从第一位置D1不停顿地移动到第二位置D2实际所需的能量多约25%的储存能量。在一些实施例中,当止挡件157处于第一位置D1并被活塞杆107接合时,注射弹簧109中的储存能量在约0.9J至约2J的范围内。

[0139] 此外,已经发现,为了确保适当的止挡件157运动,当止挡件157到达第二位置D2时配给力尽可能地高是有益的。在第二位置D2具有该较高的配给力会降低剂量输送结束时停顿的风险。此外,已经发现,初始配给力尽可能地低以避免较高的初始冲击是有益的。结果,一些可能的实施例具有注射弹簧109,该注射弹簧109具有比具有较高的弹簧常数的注射弹簧109更长的初始弹簧压缩长度。在一些实施例中,可以选择弹簧参数以最大化注射弹簧109的初始弹簧压缩长度并且最小化弹簧常数。换句话说,当多个弹簧参数将提供合适的弹簧109时,具有最低的弹簧常数和最高的初始压缩度的弹簧109是优选的。

[0140] 在一些实施例中,初始弹簧压缩长度在约50mm至约100mm的范围内,而弹簧常数在约0.2N/mm至约0.4N/mm的范围内。在可替代实施例中,初始弹簧压缩长度在约75mm至约95mm的范围内,而弹簧常数在约0.28N/mm至约0.32N/mm的范围内。在另一个示例中,弹簧常数约为0.3N/mm。

[0141] 一旦确定了弹簧参数,就选择注射弹簧109,该注射弹簧将使自动注射器140的活塞杆107对注射器的止挡件157施加大于测得的最大作用力的配给力,使得注射弹簧109将克服阻碍止挡件157运动的所有阻力,并且具有在确定的时间内将止挡件157移动到第二位置D2的足够的力。

[0142] 另外,在一些实施例中,基于在暴露于加速老化的预填充针筒150的测试期间测得的最大作用力来选择用于注射弹簧109的参数。在其他示例中,将根据测试期间测得的多个

作用力来选择用于注射弹簧109的参数。例如,可以基于或针对多个作用力来计算弹簧常数、未压缩的弹簧长度和压缩的弹簧长度;当弹簧109解压缩时,所述多个作用力可以提供更有利的弹簧力斜率。

[0143] 另外,本文所示的实施例将螺旋弹簧用作注射弹簧109。螺旋弹簧是线性刚度系数弹簧。其他实施例可以使用其他类型的弹簧109,例如,锥形弹簧、恒定力弹簧,可变力弹簧、扭力弹簧、气体弹簧或液压弹簧。胡克定律对于诸如气体弹簧和液压弹簧之类的弹簧不是线性的。不过,胡克定律在气体弹簧或液压弹簧的位移的第一部分上大致是线性的,并且仍然可以使用等式(4)或类似的线性关系来近似得出弹簧力。在可替代实施例中,可以使用除了胡克定律以外的适当的数学关系和模型来确定弹簧(包括线性弹簧和非线性弹簧)的力。

[0144] 图8至图10示出多个测试过程220、230、240,多个测试过程220、230、240中的每个测试过程均适合于执行确定过程200的测试操作204。在某些实施方式中,使用诸如本文中结合图4A、图4B和图5所描述的测试设备310之类的自动化或半自动化测试设备来实施测试过程220、230、240。将在本文中参考图11来更详细地描述使用测试设备310的合适过程。

[0145] 每个测试过程220、230、240可以在预填充针筒150上单独执行,或者与自动注射器140或自动注射器140的部件组合执行。在一些示例中,测试设备310直接作用在预填充针筒150的止挡件157上。在其他示例中,测试设备310作用在自动注射器140的驱动构件314(例如,活塞杆107)上,该驱动构件可操作地联接到注射器止挡件157。

[0146] 预填充针筒150可以自然老化或人工老化。也可以在未老化的预填充针筒150上执行每个测试过程220、230、240。在一些示例中,在预填充有治疗用流体160的预填充针筒150上执行测试过程220、230、240。在其他示例中,在预填充有其他类型流体(例如,盐水或水)的注射器150上执行测试过程220、230、240。

[0147] 图8是示出适合于执行确定过程200的测试操作204的第一测试过程220的流程图。第一测试过程220包括移动操作222、测量操作224和确定操作226。

[0148] 在移动操作222中,预填充针筒150的止挡件157在注射器筒体151内沿着行进路径P以恒定速度向远端移动。例如,止挡件157可以沿着行进路径P从第一位置(例如,近端位置、初始位置)D1移动到第二位置(例如,远端位置、触底的位置)D2。

[0149] 在某些实施方式中,在使用自动注射器140的实际注射期间,选择恒定速度以匹配止挡件157的位移速度,在自动注射器140中,止挡件157从第一位置D1移动到第二位置D2,并且流体160的全部剂量被保持在第一位置D1和第二位置D2之间的注射器筒体151中。例如,可以选择恒定速度以模拟在约5秒至约19秒的范围内的期望的注射时间。另一个实施例可以选择恒定速度以模拟在约5秒至约12秒的范围内的注射时间。另一个实施例可以选择恒定速度以模拟在约6秒至约20秒的范围内的注射时间。另一个实施例可以选择恒定速度以模拟在约8秒至约15秒的范围内的注射时间。另一个实施例可以选择恒定速度以模拟在约15秒至约25秒的范围内的注射时间。在某些示例中,可以选择恒定速度以模拟在约17秒至约22秒的范围内的注射时间。在示例中,可以选择恒定速度以模拟约12秒的注射时间。在示例中,可以选择恒定速度以模拟约8秒的注射时间。在示例中,可以选择恒定速度以模拟约18秒的注射时间。在示例中,可以选择恒定速度以模拟约19秒的注射时间。在示例中,可以选择恒定速度以模拟约20秒的注射时间。在某些示例中,恒定速度被选择为在约60mm/min至约360mm/min的范围内。在其他实施例中,恒定速度被选择为在约150mm/min和约

200mm/min之间。在某些示例中,恒定速度可以被选择为在约80mm/min和约90mm/min之间。在示例中,恒定速度被选择约为150mm/min。在示例中,恒定速度被选择约为86mm/min。在示例中,恒定速度被选择约为175mm/min。

[0150] 测量操作224测量施加到止挡件157上的一个或多个作用力,该作用力使止挡件157沿着行进路径P以恒定速度向远端移动。在某些实施例,测量用于启动止挡件157相对于注射器筒体151的运动的的作用力(即,松脱力)。在其他实施例,测量用于维持止挡件157沿着注射器筒体151内的行进路径P移动的作用力(即,滑动力)。例如,可以测量在止挡件157沿着行进路径P移动期间施加的最大作用力(即,最大滑动力)。在某些示例中,在测量作用力的同时测量止挡件157的位移。

[0151] 在确定操作226中,确定用于计算合适的弹簧109的参考力。在选择操作206的某些实施例中,参考力用于选择弹簧常数、未压缩的弹簧长度或压缩的弹簧长度。

[0152] 在一些实施方式中,参考力是注射弹簧109需要克服以使止挡件157沿着行进路径P在第一位置D1和第二位置D2之间移动的最大力或峰值力。因此,参考力不小于施加到止挡件157上以克服与止挡件157沿着行进路径P的向远端运动相反的任何阻力的测得的作用力。在某些实施方式中,参考力等于测得的最大作用力。在其他实施例,参考力可以大于测得的最大作用力。在其他实施例,参考力可以小于测得的最大作用力。例如,可以在止挡件157的第一位置D1和第二位置D2的范围之外的位移处测量测得的最大作用力。

[0153] 在其他实施例,参考力还基于由自动注射器140的部件产生的阻力确定。例如,参考力还可以考虑由自动注射器140的两个或多个部件之间的运动产生的一个或多个摩擦力(例如,图13至图17所示的活塞杆107、支撑构件105、指示器套筒111和保持套筒108)。在示例中,参考力还可以包括移动或操作自动注射器140的一个或多个部件(例如,保持销106、保持套筒108)以克服另一个弹簧109(例如,图13至图17中的盖套筒弹簧110)的偏压所需的力。由自动注射器140产生的阻力可以被单独地测量、计算或以其他方式估计。

[0154] 图9是示出适合于执行确定过程200的测试操作204的第二可能的测试过程230的流程图。第二测试过程230包括移动操作232、测量操作234和确定操作236。第二测试过程230的移动操作232与第一测试过程220的移动操作222相同或大致相同。

[0155] 除了沿着行进路径P获取多个作用力的测量结果之外,测量操作234与第一测试过程220的测量操作224大致相同。每个作用力的测量结果与止挡件157沿着行进路径P的对应位移相关。在某些实施方式中,沿着行进路径P进行两次(例如,在第一位置D1和第二位置D2)作用力测量。在其他实施例,沿着行进路径P进行三次或更多次作用力测量。在某些示例中,沿着行进路径P以恒定间隔测量作用力。在某些示例中,沿着行进路径P连续测量作用力。

[0156] 在某些实施例,还测量驱动杆314的位移,该位移对应于柱塞157的位移。可以在每次测量作用力的同时测量位移。在某些实施例,位移和作用力的测量结果可以相互关联以形成力曲线。

[0157] 除了确定两个或更多个参考力之外,确定操作236与第一测试过程220的确定操作226相同或大致相同。例如,一个确定的参考力可以对应于松脱力,而另一个确定的参考力可以对应于测得的最大滑动力。在其他实施例,两个或更多个确定的参考力可以对应于不同的所测得的滑动力。在其他实施例,一个确定的参考力可以对应于滑动力或松脱力,

而另一个确定的参考力可以对应于自动注射器140的活塞杆107的在止挡件157的位移范围之外的位移。例如,确定的参考力可以对应于在活塞杆与止挡件157接合之前开始移动活塞杆107所需的力。

[0158] 在一些实施例中,至少一个参考力是基于测得的作用力而确定的,该作用力用于在注射器筒体151中将止挡件157从第一位置D1推到第二位置D2,并且基于与自动注射器140的移动或操作内部件有关的所测得的力或摩擦力来确定至少另一个参考力。在又一个可能的实施例中,确定至少一个参考力,该至少一个参考力对应于用于操作自动注射器140的内部件并推动止挡件157的测得的作用力。

[0159] 图10是示出适合于执行确定过程200的测试操作204的第三测试过程240的流程图。第三测试过程240确定弹簧参数,使得具有确定的弹簧参数的注射弹簧109能够成功地沿着行进路径P驱动止挡件157。第三测试过程240包括移动操作242、测量操作244、确定操作246、计算操作248和选择操作250。

[0160] 第三测试过程240的移动操作242与第一测试过程220的移动操作222相同或大致相同。

[0161] 在一些实施方式中,测量操作244与第一测试过程220的测量操作224相同或大致相同。在其他实施例中,测量操作244与第二测试过程230的测量操作234相同或大致相同。

[0162] 在一些实施方式中,确定操作246与第一测试过程220的确定操作226相同或大致相同。在其他实施例中,确定操作246与第二测试过程230的确定操作236相同或大致相同。

[0163] 计算操作248为在确定操作246中确定的一个或多个参考力中的每一个参考力确定相应的弹簧常数、未压缩的弹簧长度或压缩的弹簧长度。这些弹簧参数是基于确定的参考力(确定的参考力等于或以其他方式对应于测得的作用力)和止挡件157的对应位移来计算的。计算出的弹簧参数是“参考弹簧参数”。

[0164] 在一些实施例中,假定未压缩的弹簧长度和自动注射器的几何构造,计算操作248确定在止挡件157的对应位移位置处产生足以沿着行进路径P驱动止挡件157的作用力所需的最小弹簧常数。在其他实施例中,计算操作248确定产生所需作用力并克服由自动注射器140产生的阻力所需的最小弹簧常数。在一些实施例中,未压缩弹簧长度也通过计算操作248来确定。在一些实施例中,计算操作248确定最小弹簧常数和最大未压缩弹簧长度。在其他实施例中,计算操作248可以确定最大弹簧常数。

[0165] 第二确定操作250将在计算操作248中确定的参考弹簧参数进行比较,以确定最佳弹簧参数。可以根据各种不同的标准(例如,期望的注射时间、期望的弹簧力、弹簧成本和自动注射器140的几何构造)来选择最佳弹簧参数。

[0166] 图11是流程图260,示出用于使用图4A、图4B和图5中的测试设备310至少执行测试过程220、230、240的移动操作222、232、242和测量操作224、234、244的方法。在某些实施方式中,测试设备310包括用于测量注射器止挡件157上的作用力的张力计或其他机构。如上文所描述的,测试设备310可以包括保持预填充针筒150的框架316。

[0167] 在一些示例中,在单个预填充针筒150上执行流程图260和其他流程图中的操作以及在本文中论述的操作。然而,在其他示例中,在多个预填充针筒150上执行流程图260中的操作。在某些示例中,可以在各种老化时间(例如,自然老化或人工老化时间)的预填充针筒150上执行操作。在某些示例中,可以在未老化的预填充针筒150上执行操作。在一些示例

中,流程图260中的操作使用预填充针筒150自身来实现。在其他示例中,可以使用预填充针筒150结合自动注射器140的一个或多个部件来实施操作。

[0168] 在某些示例中,也可以如图4B所示地将自动注射器140的多个部分(例如,驱动组件的多个部分)安装到测试设备310上。在这样的示例中,框架316可以适于保持自动注射器140的部件。例如,可以将额外的夹具317安装到框架316上,以保持自动注射器140的驱动构件314(例如,活塞杆107)、整个自动注射器140或其一部分。在这样的示例中,测试设备310的驱动杆314经由自动注射器140的驱动构件314可操作地联接到止挡件157。

[0169] 在致动操作266处,测试设备310在注射器止挡件157上产生作用力。在某些示例中,致动操作266包括使测试设备310的驱动杆314朝止挡件157前进(例如,降低)。在一些示例中,驱动杆314自动地移动。在其他示例中,驱动杆314被手动地移动。在某些示例中,驱动杆314以恒定速度移动。

[0170] 在示例中,驱动杆314附接到25N的载荷传感器。在其他实施例中,驱动杆314附接到200N的载荷传感器。具有足够的灵敏度范围以测量可以施加到驱动杆314上的力的其他载荷传感器是可能的。

[0171] 在止挡件157沿着行进路径P移动时,测量操作268对驱动杆314施加到止挡件157的作用力进行一次或多次测量。例如,测试设备310可以自动地对由驱动杆314施加的作用力进行测量。测试设备310还跟踪驱动杆314的位移,该位移直接与注射器止挡件157的位移有关。因此,测量操作268导致分别与所确定的止挡件157的位移相关联的一个或多个力读数。

[0172] 在示例中,当止挡件157相对于注射器筒体151最初移动时,可以进行作用力测量。在另一个示例中,当止挡件157接近或到达行进路径P的端部时,可以进行作用力测量。在另一个示例中,可以沿着行进路径P以周期性间隔或距离进行多次作用力测量。在另一个示例中,沿着行进路径P连续进行作用力测量。

[0173] 图12是流程图,示出用于组装自动注射器(诸如图13至图17中的自动注射器140)的组装过程280,该自动注射器具有诸如图1中的预填充针筒150和所选择的注射弹簧109。组装过程280至少包括获取操作284、第一安装操作286和第二安装操作288。组装过程280可以可选地包括选择操作282。

[0174] 在选择操作282中,使用者190选择待安装在自动注射器140中以驱动预填充针筒150的注射的注射弹簧109的弹簧常数。即使预填充针筒150已经人工老化,也要选择足以驱动预填充针筒150的注射的弹簧常数。使用者190可以使用本文中描述的确立过程200或测试过程220、230、240中的任何一个来选择弹簧常数。

[0175] 在获取操作284处,使用者190选择具有选定的弹簧参数的注射弹簧109。所选择的注射弹簧109产生至少足以完全沿着行进路径P驱动注射器筒体151内的注射器止挡件157的偏压力。在某些示例中,所选择的注射弹簧109产生足以完全沿着行进路径P驱动止挡件157并且在自动注射器140内执行其他操作的偏压力。例如,所选择的注射弹簧109足够强以向近端位置偏压保持销106和保持筒体108,从而将盖套筒弹簧110加载,并且沿着行进路径P驱动止挡件157。

[0176] 在一些实施方式中,所选择的注射弹簧109是压缩弹簧。在一些示例中,所选择的注射弹簧109是线性弹簧。在其他示例中,所选择的注射弹簧109是可变刚度系数弹簧。在其

他示例中,所选择的注射弹簧109是恒定力弹簧。在其他实施例中,所选择的注射弹簧109是机械气体弹簧、气动弹簧、或液压弹簧。

[0177] 在第一安装操作286中,将所选择的注射弹簧109安装在自动注射器140中。例如,所选择的注射弹簧109可以作为自动注射器140的一部分而设置在自动注射器140的外部主体102内。在某些示例中,所选择的注射弹簧109与活塞杆107对准(例如,参见图14)。在示例中,所选择的注射弹簧109在活塞杆107和保持销106之间被压缩(例如,参见图14)。

[0178] 在第二安装操作288中,将预填充针筒150安装在自动注射器140中。例如,可以将预填充针筒150安装在外部主体102中的注射器保持器101上。

[0179] 图13至图17示出适于注射图1中的预填充针筒150的示例性自动注射器140。图13示出自动注射器140的部件,这些部件彼此分解开以便于观看。图14是图13中的自动注射器140的截面,自动注射器140被设置为预注射构造。图15示出处于中间注射构造的图14中的自动注射器140。图16示出处于注射结束构造的图14中的自动注射器140。图17示出旋转了90°的图16中的自动注射器140。尽管本文公开并示出了自动注射器140的示例性实施例,但是任何合适的弹簧驱动式自动注射器都可以与本文公开的设备和方法一起使用。

[0180] 自动注射器140具有远端部141和近端部142(参见图14)。通过在注射部位198上将远端部141推抵患者180的身体来致动自动注射器140。自动注射器140被保持在注射部位198上,直到已经将治疗用流体160的剂量从预填充针筒150中排出。

[0181] 自动注射器140包括外壳体102和安装在外壳体102的近端部142处的端部盖112。自动注射器140还包括设置在外壳体102内的注射器保持器101。注射器保持器101和端部盖112相对于壳体102是固定的。注射器保持器101被构造为保持预填充针筒,例如,图1中的预填充针筒150。

[0182] 盖套筒103被安装在外壳体102的远端部141上。盖套筒103相对于外壳体102在延伸位置(图14)和缩回位置(图15)之间可伸缩地滑动。当处于延伸位置时,盖套筒103包围预填充针筒150的注射器针头155。将盖套筒103移动到缩回位置会使注射器针头155露出。

[0183] 盖套筒弹簧110在第一端部110a和第二端部110b之间延伸。当盖套筒103延伸时,盖套筒弹簧110在第一端部110a和第二端部110b之间延伸至第一长度。当盖套筒103缩回时,盖套筒弹簧110在第一端部110a和第二端部110b之间被压缩至第二长度。第二长度比第一长度短。盖套筒弹簧110将盖套筒103偏压到延伸位置。盖套筒103能够克服弹簧110的偏压力而移动到缩回位置,从而压缩弹簧110。在所示的示例中,弹簧110是螺旋弹簧。然而,在其他示例中,弹簧110可以是气体驱动弹簧、气动弹簧、液压弹簧或任何其他类型的弹簧。

[0184] 针头盖移除器104最初设置在盖套筒103上并与外壳体102接合。当针头盖移除器104接合盖套筒103和外壳体102时,针头盖移除器104阻止盖套筒103移动到缩回位置。针头盖移除器104夹住最初设置在预填充针筒150的针头155周围的刚性针头护罩。当从自动注射器140卸下时,针头盖移除器104带动刚性针头护罩,从而从注射器针头155上卸下该刚性针头护罩。

[0185] 支撑构件105靠近注射器保持器101设置在外壳体102内。支撑构件105轴向且旋转地固定在端部盖112上。支撑构件105的远端部抵靠在注射器保持器101的近端部上。

[0186] 驱动组件靠近注射器保持器101设置在外壳体102内。该驱动组件包括注射弹簧109和由注射弹簧109偏压的子组件。在所示的示例中,注射弹簧109是具有可变力的螺旋弹

簧。然而,在其他示例中,注射弹簧109可以是锥形弹簧、扭力弹簧、气体驱动弹簧、气动弹簧、液压弹簧、或任何其他类型的可变量或恒定力弹簧。注射弹簧109也可以是将活塞杆107向自动注射器140的远端部141偏压的任何其他注射弹簧109或结构。

[0187] 驱动器或子组件至少包括与预填充针筒150的止挡件157对准的活塞杆107。活塞杆107可以在外部主体102内沿待击发位置与触底位置之间的移动距离轴向地移动。当处于待击发位置时,活塞杆107与预填充针筒止挡件157在近端部隔开。当处于触底位置时,活塞杆107将止挡件157压向预填充针筒150的内部154内的面向近端的肩部151a。

[0188] 因为当处于待击发位置时活塞杆107与止挡件157隔开,所以注射弹簧109将不会在弹簧109释放和膨胀时就立即对止挡件157施加配给力。注射弹簧109将略微解压缩,并使活塞杆107前进一小段距离,直到活塞杆107接合止挡件157。一旦活塞杆107接合止挡件157,注射弹簧109将继续解压缩,但是来自预填充针筒150的阻力(例如,阻力和流体动力)将作用以阻碍止挡件157的运动,并因此阻碍注射弹簧109的解压缩。

[0189] 注射弹簧109在第一端部109a和第二端部109b之间延伸。当活塞杆107被设置在待击发位置时(参见图14),注射弹簧109被压缩到第一端部109a和第二端部109b之间的第一待击发长度。当活塞杆107被设置在触底位置时(参见图16),注射弹簧109在第一端部109a与第二端部109b之间延伸至第二长度。第二长度比第一长度长。

[0190] 注射弹簧109施加作用力以远端部地朝触底位置偏压活塞杆107。在示例中,注射弹簧109设置在活塞杆107的中空的内部中。例如,注射弹簧109的第一端部109a可以推靠在活塞杆107的内肩部上以向远端偏压活塞杆107。第一长度可以是约72mm,第二长度可以是约106mm。注射弹簧109可以具有约157mm的未压缩长度。注射弹簧109的常数可以约为0.30N/mm。

[0191] 在某些示例中,子组件还包括保持销106。注射弹簧109朝端部盖112向近端偏压保持销106。例如,注射弹簧109的第二端部109b可以推靠在保持销106的内肩部上。在某些示例中,注射弹簧109被夹在活塞杆107和保持销106之间。在示例中,注射弹簧109向近端偏压保持销106,同时向远端偏压活塞杆107。

[0192] 保持销106具有锁定构造和释放构造。当处于锁定构造时,保持销106接合活塞杆107,以克服注射弹簧109的偏压而将活塞杆107保持在相对于保持销106的轴向固定位置处。在某些示例中,保持销106克服注射弹簧109的偏压保持活塞杆107处于待击发位置。当处于释放构造时,保持销106释放活塞杆107,以产生活塞杆107和保持销106之间的相对运动。

[0193] 特别地,驱动组件的保持销106包括从固定端部106d延伸至自由端部106c的臂106a。固定端部106d附接到基部106e。自由端部106c限定止动构件106b,当臂106a弯曲时止动构件106b径向地移动。在某些示例中,基部106e的尺寸被设置为延伸到活塞杆107中。在某些示例中,基部106e的尺寸被设置为延伸穿过注射弹簧109的至少一部分,从而注射弹簧109绕基部106e盘绕。

[0194] 活塞杆107限定凹口107a,保持销106的止动构件106b可以被安置在凹口107a中。因此,当臂106a径向地向内弯曲时,保持销106被设置处于锁定状态,使得止动构件106b与凹口107a接合以将活塞杆107保持在待击发位置。当臂106a径向地向外弯曲以使止动构件106b远离凹口107a移动时,保持销106转变为释放构造。

[0195] 保持套筒108围绕保持销106的一部分。保持套筒108在远端位置和近端位置之间轴向地移动。当处于远端位置时,保持套筒108将保持销106保持在锁定构造中(参见图14)。特别地,保持套筒108与臂106a径向地对准并且具有足够小的内部横向尺寸,以抑制臂106a的向外径向弯曲。因此,保持套筒108阻止保持销106的止动构件106b从活塞杆107的凹口107a向外径向移动。当处于近端位置时,保持套筒108从止动构件106b轴向地偏移,从而允许保持销106转变为释放构造。

[0196] 在注射之前,通过延伸至第二长度的盖套筒弹簧110将保持套筒108偏压至远端位置。在某些示例中,盖套筒弹簧110通过保持套筒108偏压盖套筒103。例如,盖套筒弹簧110的第一端部110a邻接保持套筒108,该保持套筒邻接盖套筒103的近端部。盖套筒103到缩回位置的运动将保持套筒108推到近端位置,并且将盖套筒弹簧110压缩到第二长度。

[0197] 在某些实施方式中,保持套筒108具有伸缩构造。例如,保持套筒108可以包括外部主体108a和内部主体108b(参见图16)。内部主体108b围绕支撑构件105设置。内部主体108b可旋转地固定到支撑构件105,但是能够相对于支撑构件105轴向地移动。外部主体108a围绕内部主体108b设置。盖套筒弹簧103的第一端部110a抵靠外部主体108a,以向远端偏压保持套筒108。

[0198] 外部主体108a和内部主体108b旋转地固定在一起。外部主体108a和内部主体108b彼此卡扣配合,以作为一个整体从远端位置一起轴向地移动到近端位置。例如,内部主体108b具有斜齿,并且外部主体108a限定尺寸被设置成容纳该斜齿的狭槽。斜齿延伸穿过狭槽,以在近端方向上被外部主体108a带动。当外部主体108a移动到内部主体108b的远端部时,斜齿从狭槽中以凸轮的方式离开。

[0199] 指示器套筒111设置在外壳体102内,靠近注射器保持器101。如将在本文中更详细地描述的,指示器套筒111与外壳体102内的其他部件之间的相互作用会产生噪声(例如,咔嗒声),噪声可听见地指示注射的阶段(例如,注射开始和注射结束)。

[0200] 指示器套筒111能够相对于外壳体102在近端位置和远端位置之间轴向地移动。例如,指示器套筒111具有翼部111b,该翼部在限定于支撑构件105中的狭槽105a中滑动以限制指示器套筒111和支撑构件105之间的轴向运动。指示器套筒111被盖套筒弹簧110偏压至近端位置。在示例中,盖套筒弹簧110的第二端部110b邻接指示器套筒111的一部分。因此,盖套筒弹簧110被夹在保持套筒108和指示器套筒111之间。在一个示例中,盖套筒弹簧110被夹在保持套筒108的外部主体108a和指示器套筒111的翼部111b之间。

[0201] 指示器套筒111限制保持销106相对于外部主体102的轴向运动。例如,指示器套筒111限定凹槽,在保持销106在相应的远端位置和近端位置之间的轴向运动期间,保持销106的止动构件106b骑跨在凹槽中。止动构件106b和凹槽之间的接合限制了保持销106相对于指示器套筒111的向远端运动,这限制了保持销106相对于支撑构件105的向远端运动,支撑构件105相对于外部主体102轴向地固定。

[0202] 指示器套筒111选择性地接合活塞杆107。例如,指示器套筒111可以具有一个或多个臂111c,该一个或多个臂在自由端部处具有棘爪111d。臂111c弯曲以使棘爪111d相对于活塞杆107径向地移动。棘爪111d的尺寸被设置为卡入限定于活塞杆107中的对应狭槽107c中。

[0203] 图14示出处于预注射构造的自动注射器140。针头盖移除器104和刚性针头护罩已

被去除。注射器止挡件157沿着预填充针筒150内的行进路径P设置在第一位置D1处。由保持销106将活塞杆107保持在与注射器止挡件157朝近端地隔开的位置。

[0204] 保持销106和活塞杆107相对于彼此定位成使得保持销106的止动构件106b与活塞杆107的凹口107a径向对准。保持套筒108设置在远端位置处,其中,保持套筒108(例如,保持套筒108的内部主体108b)在该远端位置与保持销106的止动构件106b径向对准。因此,保持套筒108将止动构件106b压入凹口107a中并抑制止动构件106b从凹口107a径向地移动出来。

[0205] 指示器套筒111也布置在远端位置处。指示器套筒111的棘爪111d设置在活塞杆107的狭槽107c内。保持套筒108(例如,保持套筒108的内部主体108b)与棘爪111d径向对准。保持套筒108的内部主体108b的内部横向尺寸足够小,以在与棘爪111d径向对准时将棘爪111d保持在狭槽107c内。

[0206] 如图15所示,通过盖套筒103相对于壳体102到缩回位置的向近端运动而开始注射。盖套筒103的近端部邻接保持套筒108(例如,保持套筒108的外部主体108a),并且将保持套筒108推至其近端位置。当处于近端位置时,保持套筒108未与保持销106的止动构件106b径向对准。因此,作用在活塞杆107上的注射弹簧109的偏压力足以使止动构件106b从活塞杆107中的凹口107a以凸轮的方式离开。

[0207] 因此,在注射弹簧109的偏压下,活塞杆107可以朝预填充针筒150的止挡件157自由地向远端移动。当向远端移动时,活塞杆107接合预填充针筒150的止挡件157并在注射器筒体151内沿着行进路径P向远端推动止挡件157。止挡件157的向远端运动将流体160推动通过预填充针筒150的远端部152处的针头155。

[0208] 从活塞杆107的凹口107a释放止动构件106b也释放了保持销106以便相对于活塞杆107移动。在某些实施方式中,注射弹簧109朝端部盖112向近端偏压保持销106。

[0209] 保持销106的止动构件106b接合保持套筒108的内部主体108b的近端部。在该向近端运动期间,保持销106带动保持套筒108的内部主体108b,直到内部主体108b抵靠在支撑构件105上。保持套筒108的内部主体108b与支撑构件105之间的碰撞产生了噪声(例如,第一咔哒声),该噪声提供了注射已经开始的可听见的指示。

[0210] 止动构件106b阻止保持套筒108的内部主体108b返回到远端位置的移动(参见图16)。止动构件106b不与保持套筒108的外部主体108a接合。因此,外部主体108a可以在止动构件106b上向远端运动(参见图16)。

[0211] 当活塞杆107开始向远端运动时,活塞杆107通过棘爪111d与狭槽107c之间的接合而带动指示器套筒111。因此,活塞杆107克服盖套筒弹簧110的偏压将指示器套筒111移动到远端位置。指示器套筒111的翼部111b与支撑构件105之间的接合阻止了指示器套筒111进一步向远端运动。

[0212] 当指示器套筒111设置在远端位置时,棘爪111d从保持套筒108(参见图17)轴向地偏移,该保持套筒108设置在近端位置。因此,棘爪111d自由地从活塞杆107的狭槽107c中以凸轮的方式离开,从而允许活塞杆107继续通过注射弹簧109向远端移动。当径向地向外移动时,棘爪111d与活塞杆107的远端部(例如,内部主体108a)接合,从而防止指示器套筒111向近端运动。活塞杆107的主体防止在注射期间臂111c和棘爪111d的径向向内偏转。

[0213] 如图16所示,活塞杆107在注射器筒体151中移动止挡件157,直到止挡件157(例

如,在朝近端的肩部151a处)在注射器筒体151内触底。当止挡件157设置在触底位置时,注射弹簧109继续将活塞杆107压在止挡件157上。

[0214] 在注射完成之后,将自动注射器140从注射部位198移开。盖套筒103在针头155上向远端偏压。特别地,盖套筒弹簧110向远端偏压保持套筒108的外部主体108a。保持销106的止动构件106b防止保持套筒108的内部主体108b向远端运动。因此,外部主体108a相对于内部主体108b向远端运动,直到内部主体108b和外部主体108a相对于彼此轴向锁定。例如,内部主体108b上的棘爪可以卡入由外部主体108a限定的凹口中。

[0215] 保持套筒108的外部主体108a的向远端运动将盖套筒103推到延伸位置。外部主体108a被内部主体108b锁定以防止其向近端运动。外部主体108a邻接盖套筒103以防止盖套筒103向近端运动回到缩回位置。因此,盖套筒103被锁定在覆盖注射器针头155的延伸位置处。

[0216] 如图17所示,当活塞杆107到达触底位置时,在活塞杆107的近端部处限定的凹槽107d与指示器套筒111的棘爪111d对准。凹槽107d允许棘爪111d径向向内以凸轮方式离开,从而与保持套筒108脱离。从保持套筒108释放棘爪111d使指示器套筒111释放,以在盖套筒弹簧110的偏压下移动回到近端位置。盖套筒弹簧110将指示器套筒111向近端推压在端部盖112上,这产生了另一噪声(例如,第二咔哒声),该另一噪声提供了注射已经结束的可听见的指示。

[0217] 适用于本文公开的设备、方法和用途的自动注射器的示例包括可以从瑞士Burgdorf的Ypsomed AG公司获得的YpsoMate®牌自动注射器。可以在美国公开号2016/0008541中找到关于适用于致动预填充针筒的示例性自动注射器的更多细节,该美国文献的全部公开内容通过引用的方式并入本文中。本文公开的方法、设备和用途可以与从预填充针筒注射治疗用流体的任何类型的自动注射器一起使用。

[0218] 本文中公开的自动注射器和预填充针筒(包括预填充有本文中公开的治疗用流体的那些自动注射器和预填充针筒)用于被用作治疗或预防偏头痛以及其他疾病、病症、慢性病和残疾以及其他治疗目的药物。预填充针筒和自动注射器可以作为单个单元出售,该单个单元具有已经插入自动注射器中的预填充针筒。可替代地,预填充针筒和自动注射器可以作为套件出售,其中,预填充针筒和自动注射器可以彼此分开但合并在同一包装中,也可以一起出售但分开包装,以将预填充针筒装在一个包装或盒中并且将自动注射器装在不同的包装或盒中。

[0219] 图18是示出用于将自动注射器140与预填充针筒150和所选择的注射弹簧109一起使用的使用过程290的流程图。所公开的方法和设备可以根据需要、周期性地或基于连续的时间表来使用。例如,所公开的方法和设备可以基于时间表每天一次,每周一次,每个月一次地使用,时间表是每个月不超过一次,每两个月不超过一次,每三个月不超过一次或每四个月不超过一次。图19示出由使用者190致动的自动注射器140。使用过程290至少包括对准操作294、按压操作296和保持操作298。使用过程290可以可选地包括获取操作292。

[0220] 在获取操作292处,使用者190获取包含预填充针筒150的自动注射器140。自动注射器140包括注射弹簧109,该注射弹簧具有即使预填充针筒150已经老化也足以驱动预填充针筒150进行注射的弹簧常数。除了偏压止挡件157以外,注射弹簧109还足够强,以在自动注射器140内执行其他操作(例如,给盖套筒弹簧110加载)。

[0221] 在对准操作294处,自动注射器140的近端部141与使用者190的身体192上的注射部位198对准。

[0222] 在按压操作296处,自动注射器140的近端部141按压在注射部位198上(参见图19)。例如,当盖套筒103缩回到外部主体102中以暴露出针头155时,使用者190可以将自动注射器140的外部主体102向远端朝注射部位198推动。如本文中描述的,盖套筒103缩回主体102自动地致动驱动组件以触发预填充针筒150的注射。

[0223] 在保持操作298处,在盖套筒103缩回到外部主体102中的情况下,使用者190将自动注射器140保持在注射部位198处,直到注射结束。在某些示例中,由自动注射器140产生的听觉噪声(例如,咔哒声)指示注射的结束。

[0224] 本文公开的方法、设备和用途具有许多方面,包括以下方面。

[0225] 一个方面是一种适应自动注射器的方法,该自动注射器被构造为致动预填充针筒,该自动注射器具有注射弹簧,该注射弹簧具有弹簧常数,该预填充针筒填充有一定体积的治疗用流体,该预填充针筒包括筒体、止挡件和针头,止挡件具有行进路径,注射弹簧被布置为使止挡件沿着行进路径移动,所述方法包括:以被加速的速率使预填充针筒率老化以形成老化的预填充针筒;在老化的预填充针筒的筒体内使止挡件以预定速度从沿着行进路径的至少第一位置移动到沿着行进路径的至少第二位置;当止挡件沿着行进路径在筒体内移动时,测量施加在止挡件上的多个作用力;确定阻碍止挡件沿着行进路径的运动的阻力,该阻力对应于多个作用力;以及为注射弹簧选择弹簧常数,选择弹簧常数的动作包括选择对应于所述阻力的弹簧常数。

[0226] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,可操作预填充针筒包括可操作筒体和定位在可操作筒体内的可操作止挡件,可操作止挡件能够沿着可操作行程从第一可操作位置移动到第二可操作位置,所述自动注射器包括具有弹簧力的注射弹簧,所述注射弹簧被构造为通过在致动所述自动注射器时朝可操作止挡件驱动活塞杆而向可操作止挡件施加配给力,该配给力是弹簧力的至少一部分,所述方法包括:以被加速的速率使预填充针筒老化以形成参考预填充针筒,该参考预填充针筒包括参考筒体和定位在所述参考筒体内的参考止挡件;将所述参考预填充针筒的参考止挡件沿着参考行进路径从至少第一参考位置移动到至少第二参考位置;当所述参考止挡件沿着所述参考行进路径在所述参考筒体内移动时,测量施加到所述参考止挡件上的多个作用力并测量多个参考止挡件位置;产生作用力曲线,所述作用力曲线包括当所述参考止挡件在所述第一参考位置和所述第二参考位置之间移动时测得的至少一些作用力和参考止挡件位置,其中,测得的作用力中的至少一个与测得的参考止挡件位置中的至少一个相关;以及选择注射弹簧,使得在可操作止挡件沿着可操作行进路径在第一可操作位置和第二可操作位置之间移动时,在所述可操作止挡件的每个位置处施加给可操作止挡件的配给力大于在测得的参考止挡件位置的对应的参考止挡件位置处测得的作用力。

[0227] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,选择注射弹簧包括:从作用力曲线中选择测得的作用力;以及选择至少一个弹簧参数,所选择的至少一个弹簧参数对应于所选择的作用力。

[0228] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,选择至少一个弹簧参数包括选择用于注射弹簧的弹簧常数和用于注射

弹簧的未压缩长度。

[0229] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,选择至少一个弹簧参数包括选择弹簧常数和第一压缩弹簧长度,该第一压缩弹簧长度与沿着参考行进路径在第一参考位置处的参考止挡件相对应。

[0230] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,选择至少一个弹簧参数包括选择弹簧常数和第二压缩弹簧长度,该第二压缩弹簧长度与沿着参考行进路径的与作用力曲线中的测得的最大作用力对应的位置处的参考止挡件相对应。

[0231] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或使用与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,所选择的弹簧具有配给力,当止挡件处于最终的第二位置时的配给力比当止挡件处于初始的第一位置时的配给力大约50%。

[0232] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的实施例和方面相结合,其中,预定速度对应于在约5秒至约19秒的范围内沿着可操作行进路径将可操作止挡件从第一可操作位置移动到第二可操作位置所需的速度。

[0233] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,柱塞可操作地连接到止挡件,并且移动止挡件的动作包括移动柱塞,并且测量施加在止挡件上的多个作用力的动作包括测量施加在柱塞上的多个作用力。

[0234] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定滑动力的动作包括确定使止挡件沿着行进路径在确定量的时间内从第一位置移动到第二位置所需的滑动力。

[0235] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定第一阻力包括确定当将止挡件从第一位置移开时的第一阻力。

[0236] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定阻力包括确定选自以下组的阻力:松脱力、最大滑动力或其组合。

[0237] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定阻力包括确定选自以下组的阻力,该组由松脱力、最大滑动力或其组合组成。

[0238] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定阻力包括确定至少第一阻力和第二阻力,第一阻力是松脱力,第二阻力是最小滑动力,最小滑动力用于使止挡件沿着行进路径从行进路径开始处的第一位置没有停顿地移动到行进路径结束处的第二位置。

[0239] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,所述确定量的时间在约5s至约25s的范围内。

[0240] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定最小滑动力的动作包括确定使止挡件沿着行进路径在约5s至约25s的范围内从第一位置移动到第二位置所需的最小滑动力。

[0241] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,老化的预填充针筒保持在第一位置和第二位置之间的确定体积的治疗用流体,并且确定将止挡件沿着行进路径从第一位置不停顿地移动到第二位置所需的最小

滑动力的动作包括从老化的预填充针筒中排出治疗用流体的确定体积。

[0242] 另一个方面是一种方法,该方法单独地或与本文中公开的实施例和方面相结合,其中,所述确定体积在约1.51mL至约1.66mL的范围内。

[0243] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,自动注射器包括子组件,该子组件能够响应于注射弹簧的解压缩而移动,该子组件被布置为选择性地移动止挡件,选择弹簧常数的动作包括:选择对应于至少第一阻力、第二阻力和第三阻力的弹簧常数,该第三阻力阻碍子组件的移动。

[0244] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,移动老化的预填充针筒的筒体内的止挡件包括移动自动注射器的子组件。

[0245] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,自动注射器包括子组件,该子组件能够响应于注射弹簧的解压缩而操作,子组件的至少一部分被布置为选择性地移动止挡件,选择弹簧常数的动作包括:选择对应于足够强以操作该子组件并将止挡件从第一位置不停顿地移动到第二位置的力的弹簧常数。

[0246] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,治疗用流体包含抗体。

[0247] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,所述抗体包含人源化单克隆抗体。

[0248] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,人源化单克隆抗体包括免疫球蛋白G₂ (IgG2) 抗体。

[0249] 另一个方面是一种方法,该方法单独地或与本文中公开的制备方法和方面相结合,其中,人源化单克隆抗体包括与降钙素基因相关的肽抗体。

[0250] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,治疗用流体具有在22℃下在约4cSt至约14cSt的范围内的黏度。

[0251] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,治疗用流体包括夫瑞奈组单抗并且具有在22℃下在约4cSt至约14cSt的范围内的黏度。

[0252] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒的筒体包括内表面,并且预填充针筒还包括位于内表面上的润滑剂。

[0253] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,所述润滑剂包括硅油。

[0254] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,所述润滑剂包括聚二甲基硅氧烷。

[0255] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,硅油涂覆在筒体的内表面上,并且在预填充针筒老化之前,涂层的厚度在约0.1μm和约0.3μm之间。

[0256] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面

任意地组合,其中,在预填充针筒老化之前,润滑剂包括约0.35mg至约1.1mg之间的硅油。

[0257] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,在预填充针筒老化之前,硅油具有在25℃下在约500cSt和约1500cSt之间的黏度。

[0258] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,使预填充针筒老化包括对预填充针筒加热确定的时间段。

[0259] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定的时间段是根据阿伦尼乌斯方程计算的。

[0260] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,确定的时间段是根据阿伦尼乌斯方程计算的;并且对预填充针筒加热确定的时间段包括在约20℃至约60℃的范围内的温度下加热预填充针筒。

[0261] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒的筒体具有选自约1mL至约2.25mL的组的体积。

[0262] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒的筒体具有选自下述组的体积:该组由约1mL至约2.25mL组成。

[0263] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,参考止挡件的第一参考位置与参考止挡件的第二参考位置之间的距离在约25.7mm至约30mm的范围内。

[0264] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,止挡件的第一位置与止挡件的第二位置之间的距离为在约35mm至约55mm的范围内。

[0265] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,针头限定通道,并且该通道具有在约0.15mm至约0.3的范围内的直径。

[0266] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,由针头限定的通道具有在约15mm至约25mm的范围内的长度。

[0267] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,筒体包括玻璃。

[0268] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,筒体包括硼硅酸盐玻璃。

[0269] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒的筒体具有在约6mm至约10mm的范围内的内直径。

[0270] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,止挡件包含乙烯-四氟乙烯共聚物。

[0271] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧是选自以下组的弹簧,该组包括:可变力弹簧、恒定力弹簧、螺旋弹簧、锥形弹簧、扭力弹簧、气体弹簧、液压弹簧及其组合。

[0272] 另一个方面是一种方法,该方法单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧是选自由以下组的弹簧,该组包括:可变力弹簧、恒定力弹簧、

螺旋弹簧、锥形弹簧、扭力弹簧、气体弹簧、液压弹簧及其组合。

[0273] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器用于单独地或与本文中公开的前述实施例和方面组合地致动包含治疗用流体的剂量的预填充针筒,其中,治疗用流体包括夫瑞奈组单抗,以及通过以下过程制成的自动注射器,该过程包括:上述动作的任意组合;选择具有所选择的弹簧常数的弹簧;以及将自动注射器与所选择的弹簧组装在一起。

[0274] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,该自动注射器装置包括:预填充针筒,该预填充针筒包括沿着纵向轴线在近端部和远端部之间延伸的筒体,该筒体的内直径约为8.65mm;针头,该针头设置在筒体的远端部处,针头具有约为0.21mm的内直径和约为20mm或更小的长度,治疗用流体被保持在所述筒体内,该治疗用流体的黏度在22℃下约为14cSt或更低;止挡件,该止挡件设置在筒体内以将流体保持在筒体内,所述筒体限定止挡件的行进路径,所述行进路径具有用于所述止挡件的第一位置和用于所述止挡件的第二位置,所述治疗用流体包括夫瑞奈组单抗;以及自动注射器,该自动注射器保持所述预填充针筒,该自动注射器包括柱塞和注射弹簧,柱塞接合所述止挡件,并且注射弹簧朝止挡件偏压所述柱塞,当止挡件位于第一位置时,注射弹簧具有至少约为20N的弹簧力。

[0275] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,该自动注射器装置包括:预填充针筒,该预填充针筒包括沿着纵向轴线在近端部和远端部之间延伸的筒体,该筒体的内直径约为8.65mm;针头,该针头设置在筒体的远端部处,针头具有约为0.27mm的内直径和约为19.5mm或更小的长度,保持在筒体内的治疗用流体的体积在约1.51mL至约1.66mL的范围内,该治疗用流体包括夫瑞奈组单抗,所述治疗用流体的黏度在22℃下约为8.8cSt;止挡件,该止挡件设置在筒体内,以将治疗用流体保持在所述筒体内,筒体为止挡件限定行进路径,该行进路径具有用于止挡件的初始的第一位置和用于止挡件的最终的第三位置,第一位置是输送治疗用流体之前止挡件的初始位置,第二位置是输送治疗用流体的全部剂量时止挡件的最终位置;以及自动注射器,该自动注射器保持所述预填充针筒,所述自动注射器包括注射弹簧,所述注射弹簧被布置为通过将活塞杆朝所述止挡件驱动而将配给力施加到所述止挡件上,其中,当所述自动注射器被致动时,所述注射弹簧被构造为当止挡件位于初始的第一位置时向止挡件提供至少约20N的初始配给力,而当止挡件位于最终的第三位置时向止挡件提供约12N或更大的最终配给力,该配给力至少是用于注射弹簧的弹簧力的一部分。

[0276] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为当止挡件位于最终的第三位置时向止挡件提供至少12.5N的最终配给力。

[0277] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为当止挡件位于最终的第三位置时向止挡件提供至少14N的最终配给力。

[0278] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为当止挡件位于最终的第三位置时向止挡件提供至少12N的最终配给力,并且预填充针筒具有约为24个月的加速老化时间。

[0279] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述

实施例和方面任意地组合,其中,当止挡件位于初始的第一位置时,注射弹簧具有在约20N至约30N的范围内的弹簧力。

[0280] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为:当止挡件位于最终的第二位置时,提供在约12N至约20N的范围内的最终配给力。

[0281] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为:当止挡件位于最终的第二位置时,提供在约12.5N至约20N的范围内的最终配给力。

[0282] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,当止挡件处于初始的第一位置时,注射弹簧的实际储存弹簧能量比在不会使未老化的预填充针筒停顿的情况下将止挡件从第一位置移动到第二位置所需的最小储存弹簧能量大至少约25%。

[0283] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,当注射弹簧处于第一位置时,注射弹簧具有在约0.9J至约2J的范围内的储存能量。

[0284] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合使用,其中,注射弹簧具有在约0.2N/mm至约0.4N/mm的范围内的弹簧常数,和当处于初始的第一位置时在约50mm至约100mm的范围内的压缩长度。

[0285] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合使用,其中,所述注射弹簧具有在约0.28N/mm至约0.32N/mm的范围内的弹簧常数,和当处于初始的第一位置时在约75mm至约95mm的范围内的压缩长度。

[0286] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧具有弹簧力,该弹簧力足以在约5秒至约25秒内将止挡件沿着行进路径从第一位置移动到第二位置。

[0287] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中:预填充针筒的筒体包括玻璃并限定内表面;以及在所述预填充针筒老化之前,所述预填充针筒在所述内表面上还包括约0.4mg至约1.1mg之间的硅油。

[0288] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,注射弹簧被构造为在约5秒至约19秒的范围内将所述止挡件沿着所述行进路径从所述第一位置移动到所述第二位置。

[0289] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,硅油在所述预填充针筒老化之前在25℃下具有在约500cSt和约1500cSt之间的黏度。

[0290] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,硅油在所述预填充针筒老化之前在25℃下具有约1000cSt的黏度。

[0291] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,止挡件具有在约7.3mm至约8.1mm的范围内的长度。

[0292] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,止挡件具有压缩状态和未压缩状态,并且所述止挡件包括:主体,所述主体是大致圆柱形的,并且在未压缩状态下具有在约8.85mm至约9.05mm的范围内的直径;以及至少一个环形肋,所述至少一个环形肋从所述主体径向地延伸,所述环形肋在未压缩状态下具有在约9.25mm至约9.45mm的范围内的直径。

[0293] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,止挡件的一部分涂覆有乙烯-四氟乙烯共聚物,并且所述止挡件的一部分涂覆有硅树脂。

[0294] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,用于止挡件的第一位置与用于所述止挡件的最终的第二位置之间的距离在约25.7mm至约30mm的范围内。

[0295] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒具有选自以下组的体积:该组包括约1mL和约2.25mL。

[0296] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,预填充针筒具有选自以下组的体积:该组由约1mL和约2.25mL组成。

[0297] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,其中,治疗用流体在22℃下具有在约4cSt至约10cSt的范围内的黏度。

[0298] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合。

[0299] 另一个方面是一种自动注射器,该自动注射器单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合,该自动注射器装置包括:预填充针筒,该预填充针筒包括至少部分地由玻璃形成的筒体、与该筒体流体连通的针头、以及位于该筒体内的止挡件,该筒体限定内表面,所述筒体具有内直径,筒体约为8.65mm并且体积约为2.25mL,筒体限定用于止挡件的行进路径,该行进路径具有用于止挡件的第一位置和用于止挡件的第二位置,针头具有约为0.21mm的内直径和约为20mm或更小的长度,治疗用流体被保持在所述筒体内,治疗用流体的黏度在22℃下约为10cP或更小,治疗用流体包括夫瑞奈组单抗;润滑所述筒体的内表面的约0.35mg至约1.1mg的硅油,所述硅油在所述预填充针筒老化之前在25℃下具有约500cSt至约1500cSt之间的黏度;以及保持所述预填充针筒的自动注射器,该自动注射器包括柱塞和注射弹簧,所述柱塞与所述止挡件接合,并且所述注射弹簧将所述柱塞朝所述止挡件偏压;所述注射弹簧当处于所述第一位置时:具有的力在约20N至约30N的范围内;比在预填充针筒老化之前将止挡件从第一位置不停顿地移动到第二位置所需的弹簧力大约25%;并且具有足以使止挡件沿着行进路径在约5秒至约25秒内从第一位置移动到第二位置的力。

[0300] 另一个方面是一种自动注射器设备,该自动注射器设备用于单独地或与本文中公开的前述实施例和方面组合地致动包含治疗用流体的剂量的预填充针筒,该治疗用流体包括免疫球蛋白G₂ (IgG2) 人源化单克隆抗体,该自动注射器通过包括以下操作的过程制备:

将预填充针筒老化以形成老化的预填充针筒;将老化的预填充针筒的筒体内的止挡件以预定速度从沿着行进路径的至少第一位置移动到沿着行进路径的至少第二位置;当止挡件沿着行进路径在筒体内移动时,测量施加在止挡件上的多个作用力;确定阻碍止挡件沿着行进路径的运动的至少第一阻力和第二阻力,该第一阻力和第二阻力对应于多个作用力;选择所述注射弹簧的弹簧常数,选择所述弹簧常数的动作包括选择对应于所述第一阻力和第二阻力中的至少一个阻力的弹簧常数;选择具有所选择的弹簧常数的弹簧;并将自动注射器与所选择的弹簧组装起来。

[0301] 另一个方面是一种自动注射器设备,该自动注射器设备被构造为以单独地或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合的方式在注射器的筒体内移动止挡件以实现流体从注射器的输送,该自动注射器设备包括:注射器筒体,该注射器筒体具有空状态和已填充状态,该空状态发生在已填充状态之前,该注射器在处于已填充状态时保持治疗用流体的剂量,所述治疗用流体包含免疫球蛋白G₂ (IgG2) 人源化单克隆抗体;位于所述注射器筒体内的止挡件,所述止挡件具有在第一位置和第二位置之间的行进路径,所述治疗用流体的剂量大致位于所述第一位置和第二位置之间;以及具有弹簧常数的注射弹簧,该弹簧常数为注射弹簧提供第一弹簧力,该第一弹簧力比第二弹簧力大至少25%,第一弹簧力对应于当筒体处于已填充状态时将止挡件从第一位置移动到第二位置所需的最小弹簧力,并且第二弹簧力对应于当筒体处于空状态时将止挡件从第一位置移动到第二位置所需的最小弹簧力。

[0302] 另一个方面是一种自动注射器设备,该自动注射器设备被构造为单独地或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合的方式在注射器的筒体内移动止挡件以实现流体从注射器的输送。该自动注射器设备包括:预填充针筒,该预填充针筒具有未老化状态和老化状态,当处于已填充状态时,预填充针筒保持治疗用流体的剂量,该治疗用流体包含免疫球蛋白G₂ (IgG2) 人源化单克隆抗体;位于所述预填充针筒中的止挡件,所述止挡件具有在第一位置和第二位置之间的行进路径,所述治疗用流体的剂量大致位于所述第一位置和第二位置之间;以及具有弹簧常数的注射弹簧,该弹簧常数为注射弹簧提供第一弹簧力,该第一弹簧力比第二弹簧力大至少25%,第一弹簧力对应于当预填充针筒处于老化状态时将止挡件从第一位置移动到第二位置所需的最小弹簧力,并且第二弹簧力对应于当预填充针筒处于未老化状态时将止挡件从第一位置移动到第二位置所需的最小弹簧力。

[0303] 另一个方面是一种预填充针筒组合,该预填充针筒组合单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合以用于用作治疗或预防偏头痛的药物。

[0304] 另一个方面是一种包括夫瑞奈组单抗的预填充针筒,该预填充针筒单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合以用于用作治疗或预防偏头痛的药物。

[0305] 另一个方面是一种预填充针筒,该预填充针筒包含治疗用流体,该治疗用流体包括夫瑞奈组单抗,该预填充针筒单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意地组合以用于用作治疗或预防偏头痛的药物。

[0306] 另一个方面是一种预填充针筒,该预填充针筒包含治疗用流体,该治疗用流体包括夫瑞奈组单抗并以150mg/mL的标称浓度以16mM组氨酸、6.6%蔗糖、0.136mg/mL EDTA、1.2mg/mL P580配制并且pH值为5.5,该预填充针筒单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合,以用于用作治疗或预防偏头痛的药物。

[0307] 另一个方面是一种与自动注射器任意组合的、包括夫瑞奈组单抗的预填充针筒，该预填充针筒单独地使用或与本文中公开的前述实施例和方面任意组合，以用于用作治疗或预防偏头痛的药物，在该预填充针筒中填充有治疗用流体，该治疗用流体是以150mg/mL的标称浓度以16mM组氨酸、6.6%蔗糖、0.136mg/mL EDTA、1.2mg/mL P580配制并且pH值为5.5。

[0308] 另一个方面是一种包含夫瑞奈组单抗的预填充针筒，该预填充针筒根据每两个月不超过一次的连续时间表来使用，该预填充针筒用于作为治疗或预防偏头痛的药物，该预填充针筒单独地使用或与前述实施例和方面任意组合。

[0309] 另一个方面是一种包含夫瑞奈组单抗的预填充针筒，该预填充针筒根据每三个月不超过一次的连续时间表来使用，以用于作为治疗或预防偏头痛的药物，该预填充针筒单独地使用或与前述实施例和方面任意组合。

[0310] 另一个方面是一种包含夫瑞奈组单抗的预填充针筒，该预填充针筒根据每四个月不超过一次的连续时间表来使用，以用于作为治疗或预防偏头痛的药物，该预填充针筒单独地使用或与前述实施例和方面任意组合。

[0311] 另一个方面是一种自动注射器，该自动注射器单独地使用或与前述实施例和方面任意组合，该自动注射器包括：预填充针筒，该预填充针筒包括止挡件和治疗用流体，该治疗用流体包括夫瑞奈组单抗；以及具有注射弹簧和活塞杆的自动注射器，所述注射弹簧和活塞杆被布置为以约30N或更小的力在约19秒或更短的时间内将止挡件从第一位置移动到第二位置，该第一位置和第二位置之间的距离对应于一剂量的所述治疗用流体。

[0312] 上述各种实施例仅以说明的方式提供。本领域技术人员将容易认识到，在不遵循本文中图示和描述的示例性实施例和应用的情况下，可以进行各种修改和改变。

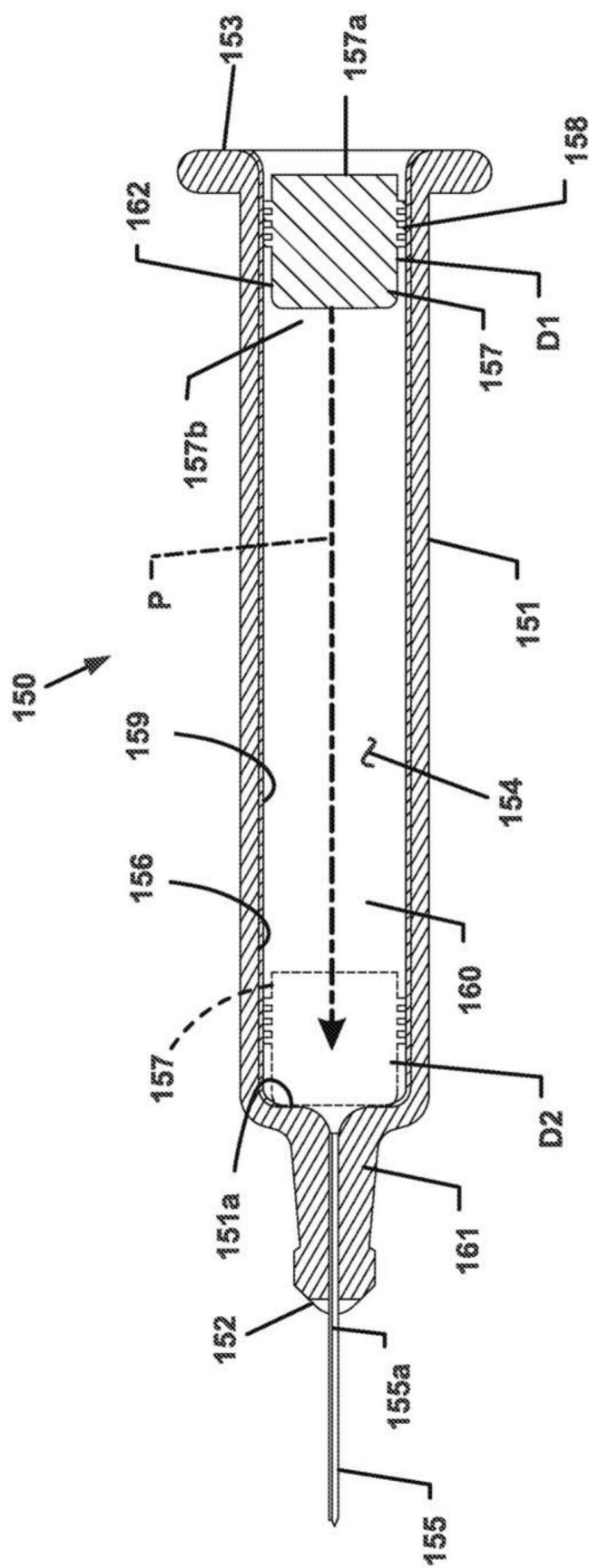


图1

序列 ID NO:1--人源化抗体的重链可变区

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

序列 ID NO:2--人源化抗体的轻链可变区

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

序列 ID NO:3--人源化抗体的 CDR H1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Ser

序列 ID NO:4--人源化抗体的 CDR H2

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

序列 ID NO:5--人源化抗体的 CDR H3

Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr

序列 ID NO:6--人源化抗体的 CDR L1

Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr Val Ser

序列 ID NO:7--人源化抗体的 CDR L2

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu

序列 ID NO:8--人源化抗体的 CDR L3

Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr

图2

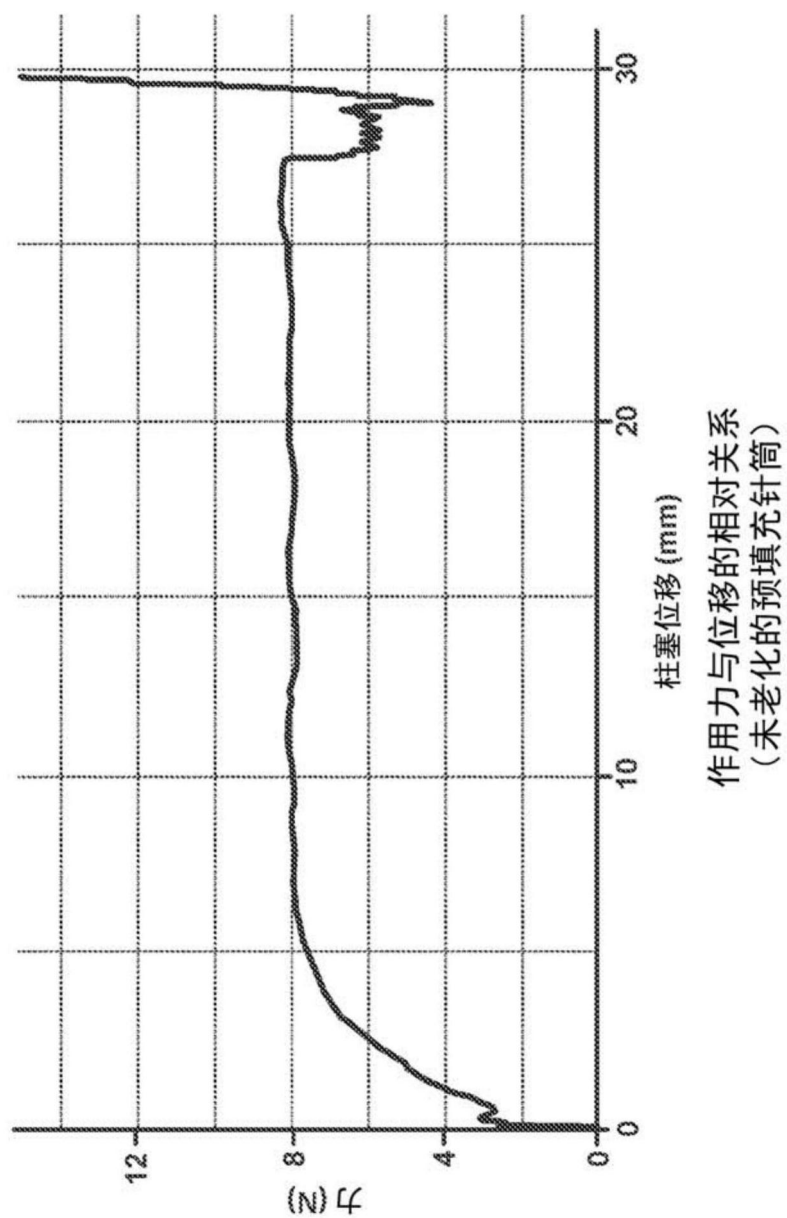
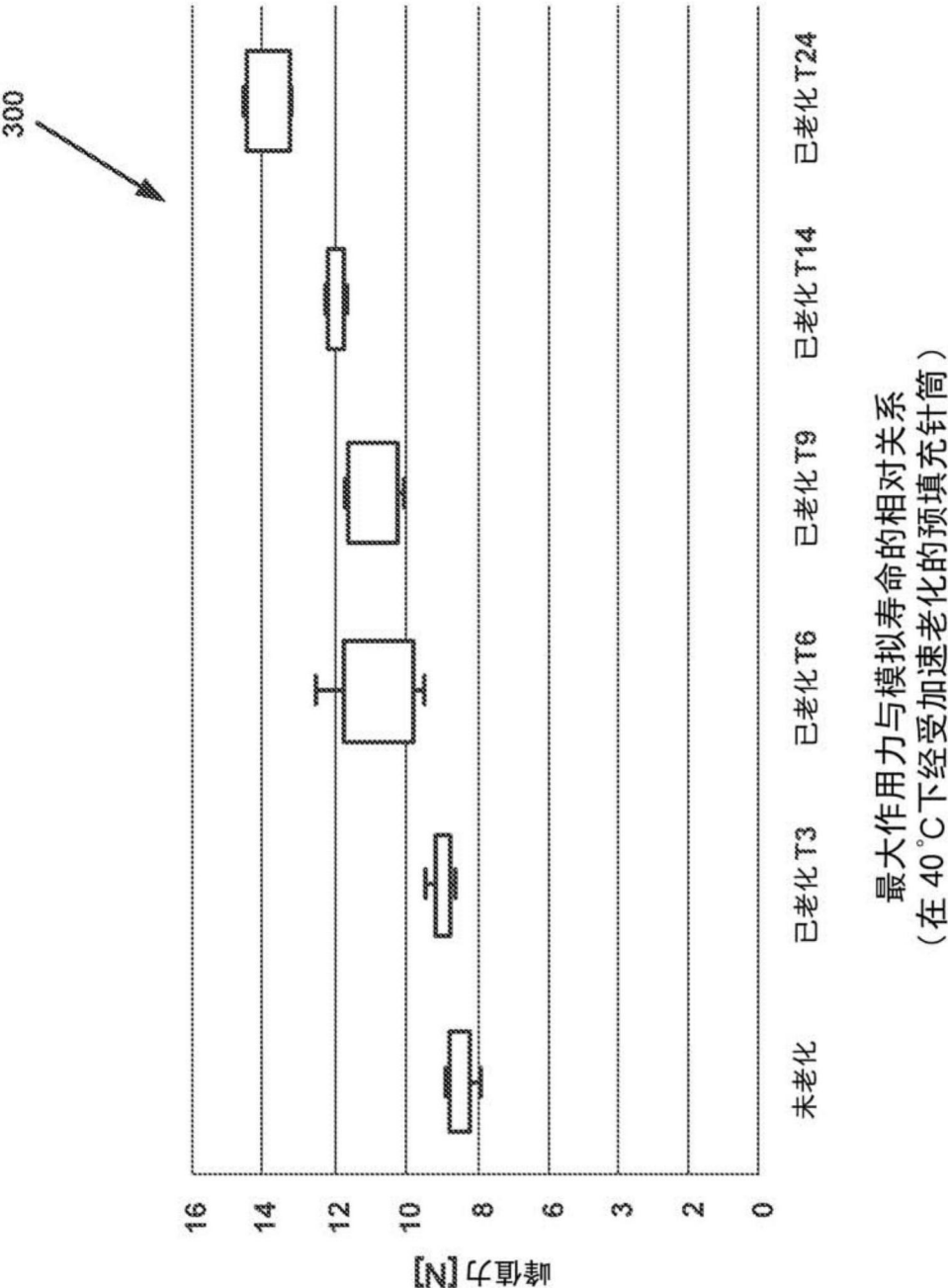


图3A



最大作用力与模拟寿命的相对关系
(在 40℃ 下经受加速老化的预填充针筒)

图3B

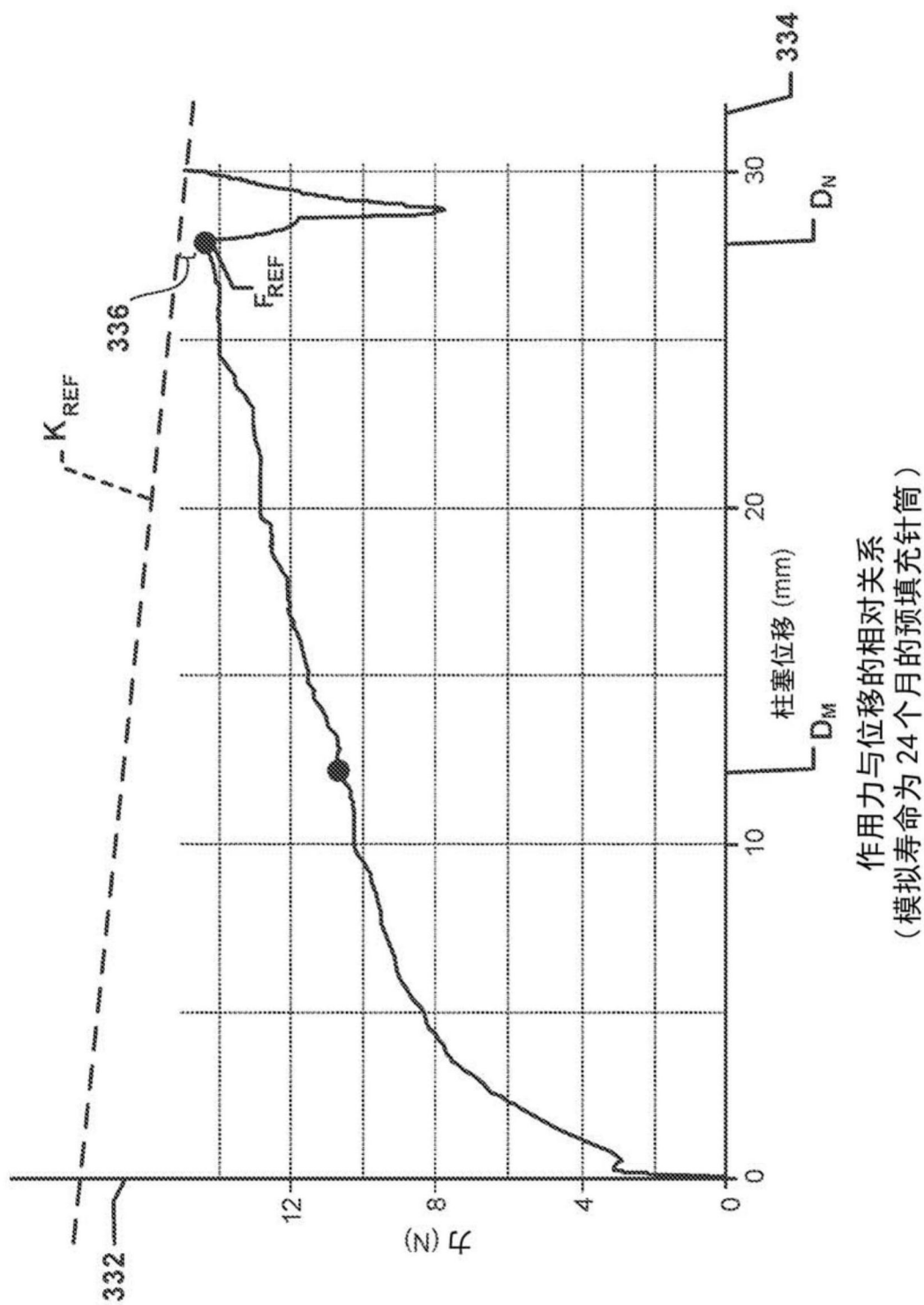


图3C

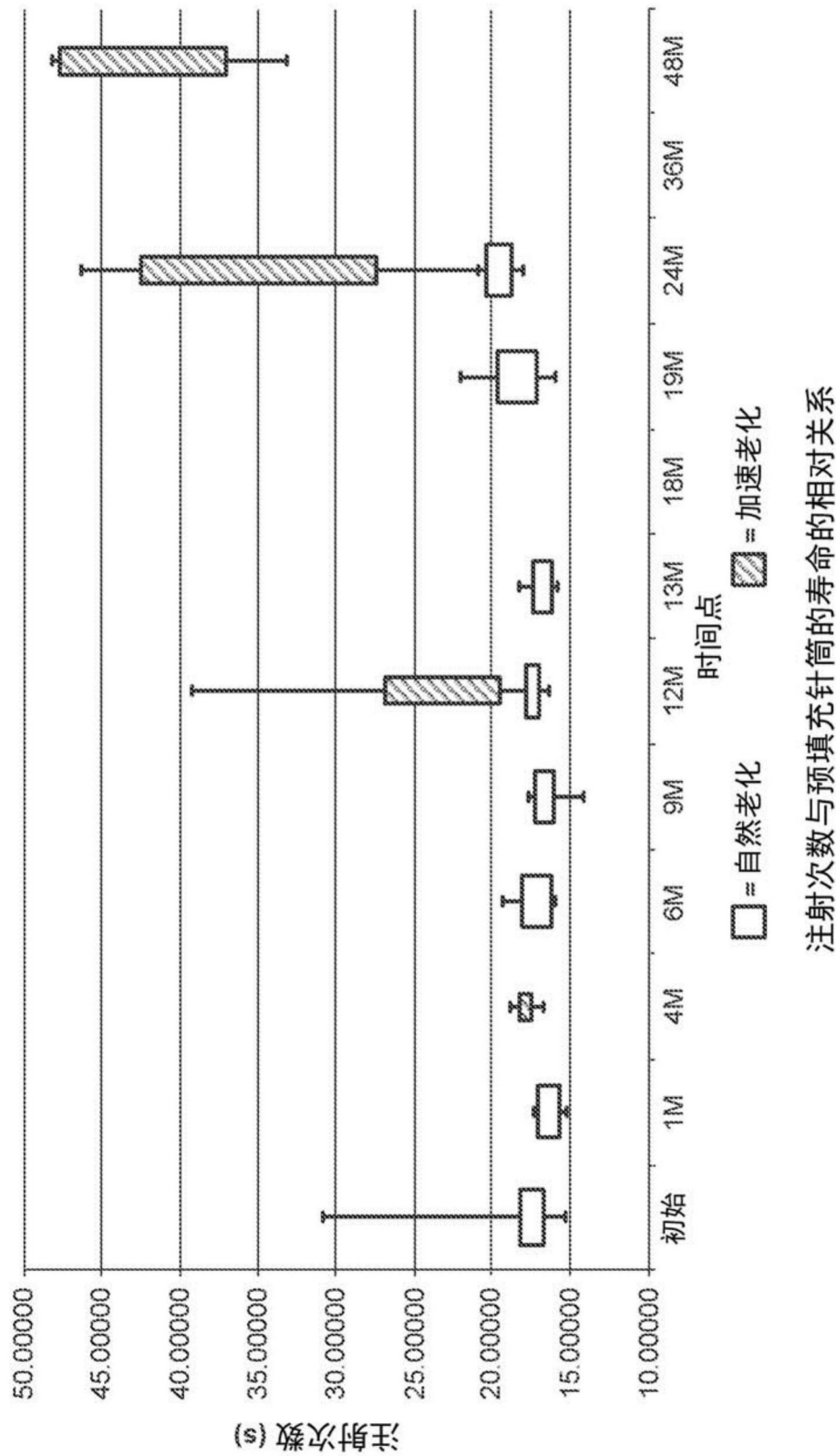


图3D

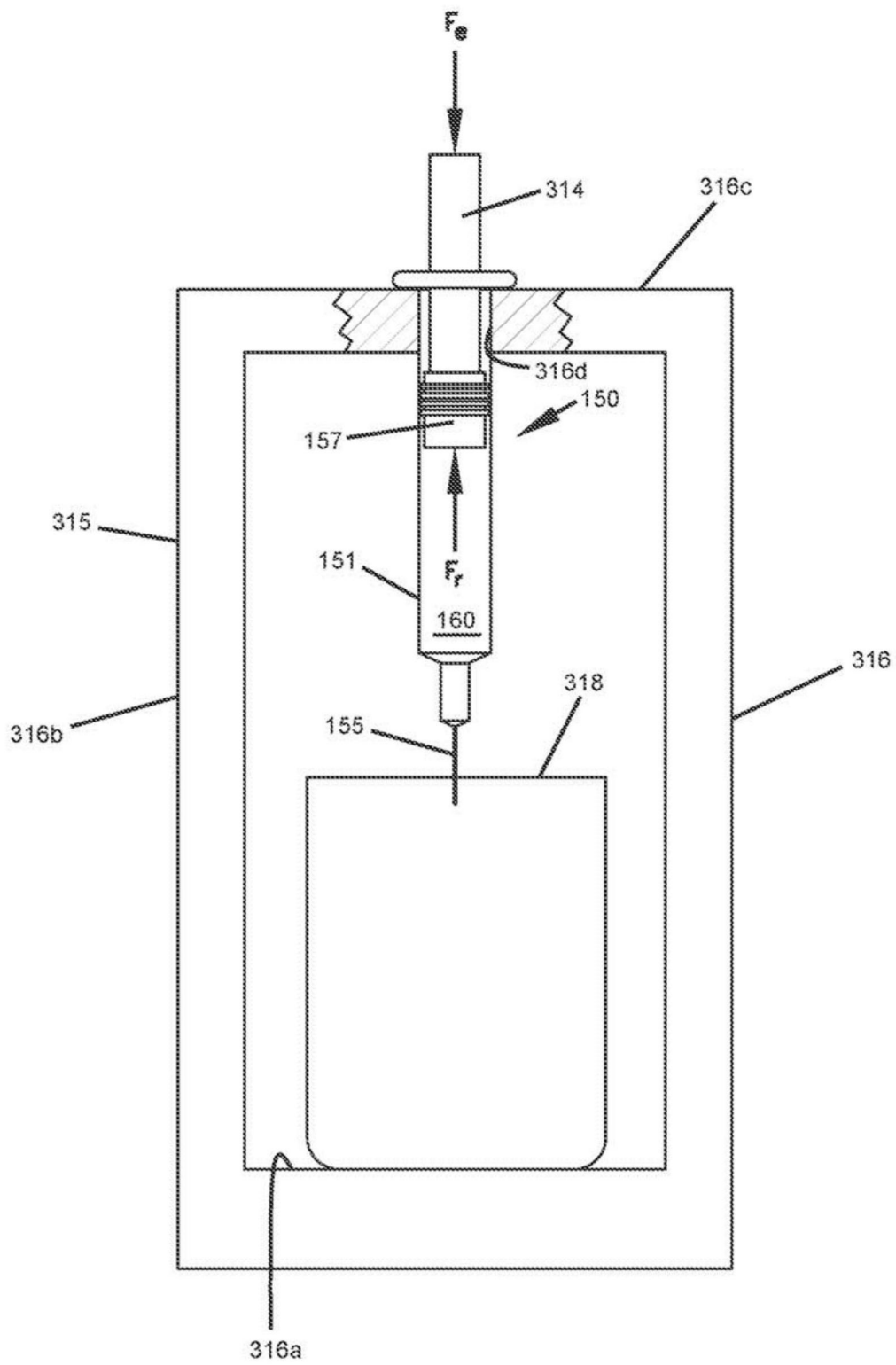


图4A

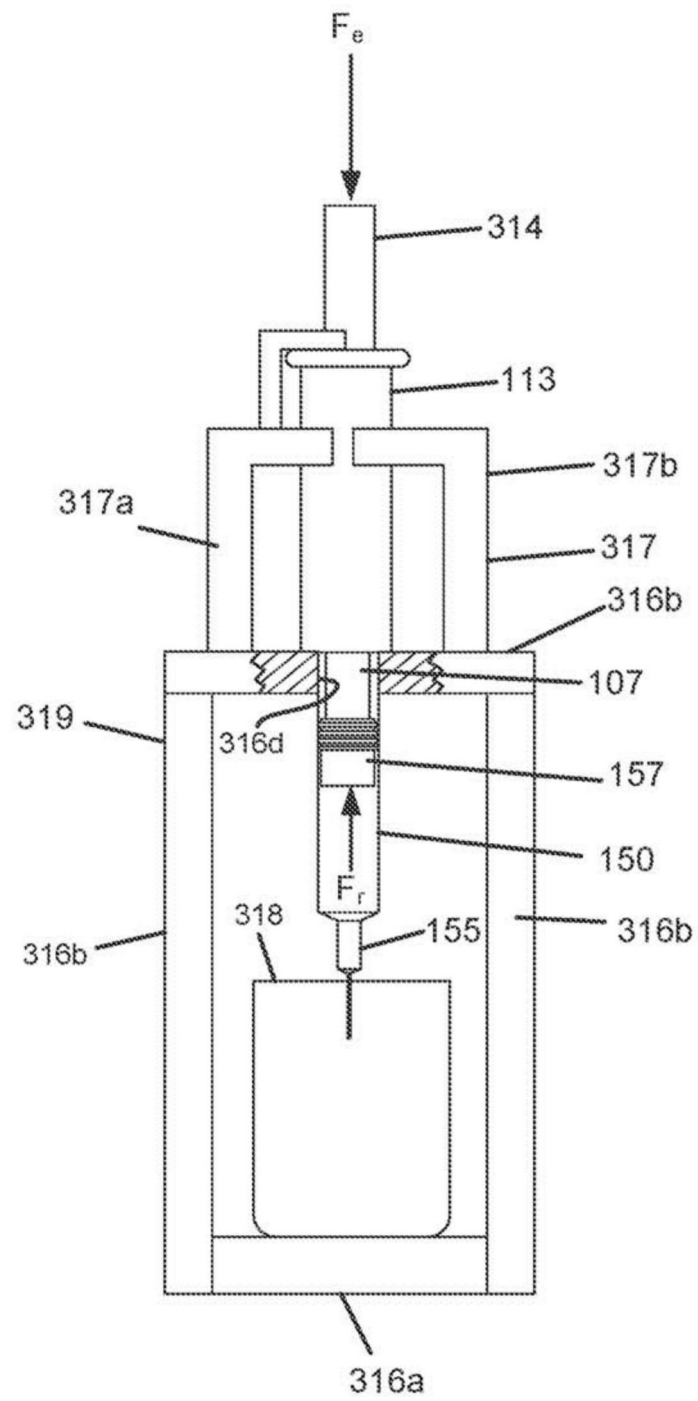


图4B

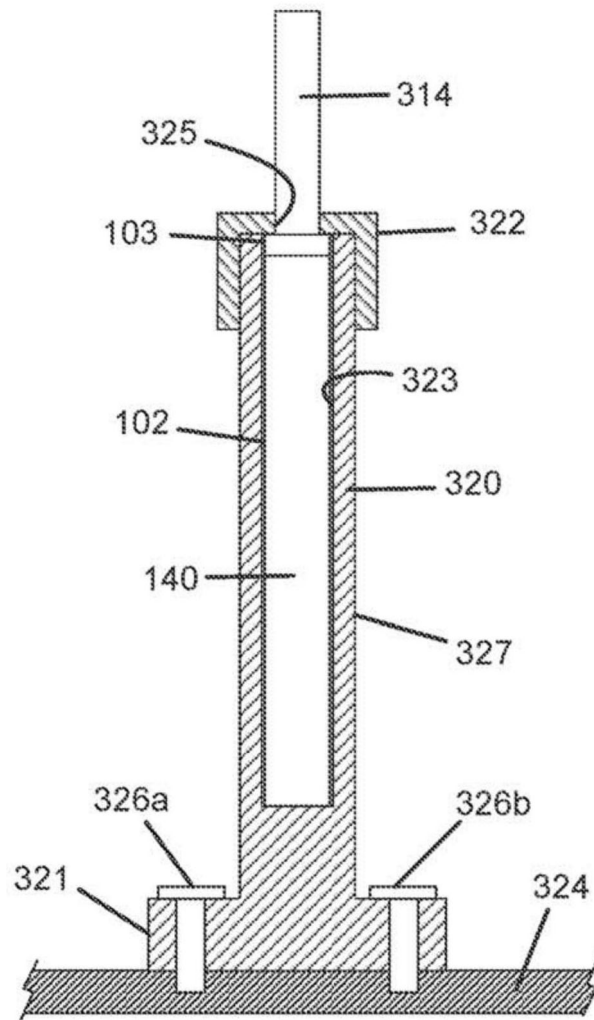


图4C

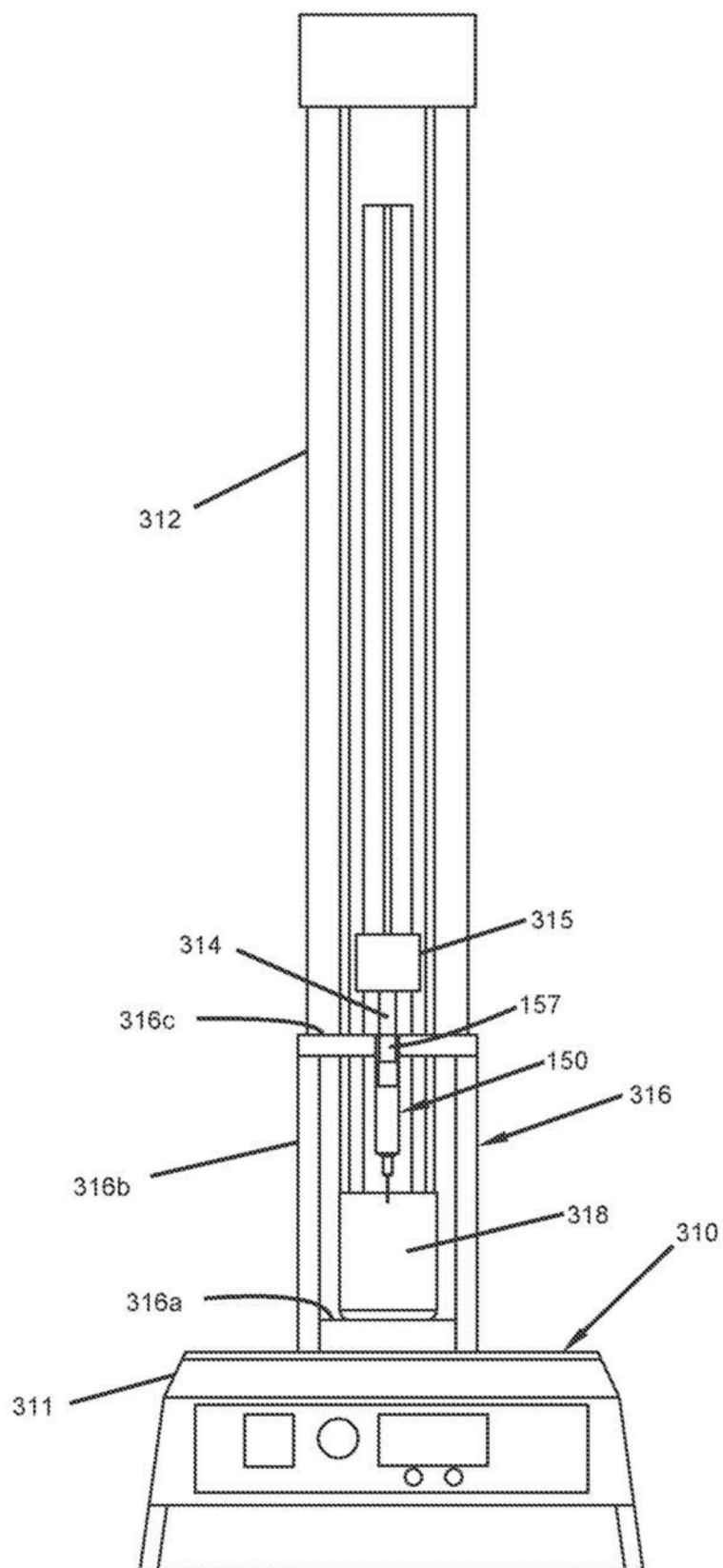


图5

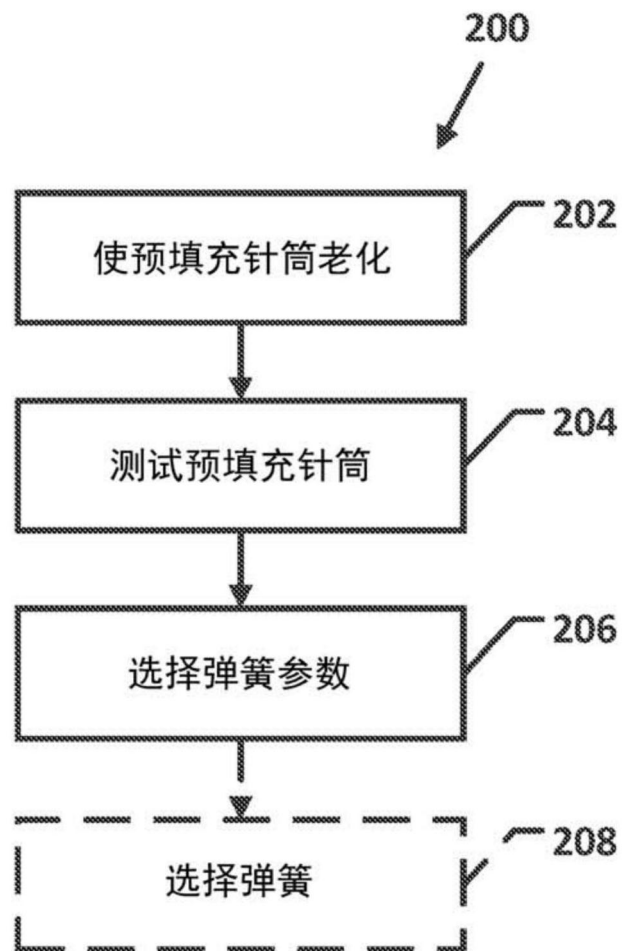


图6

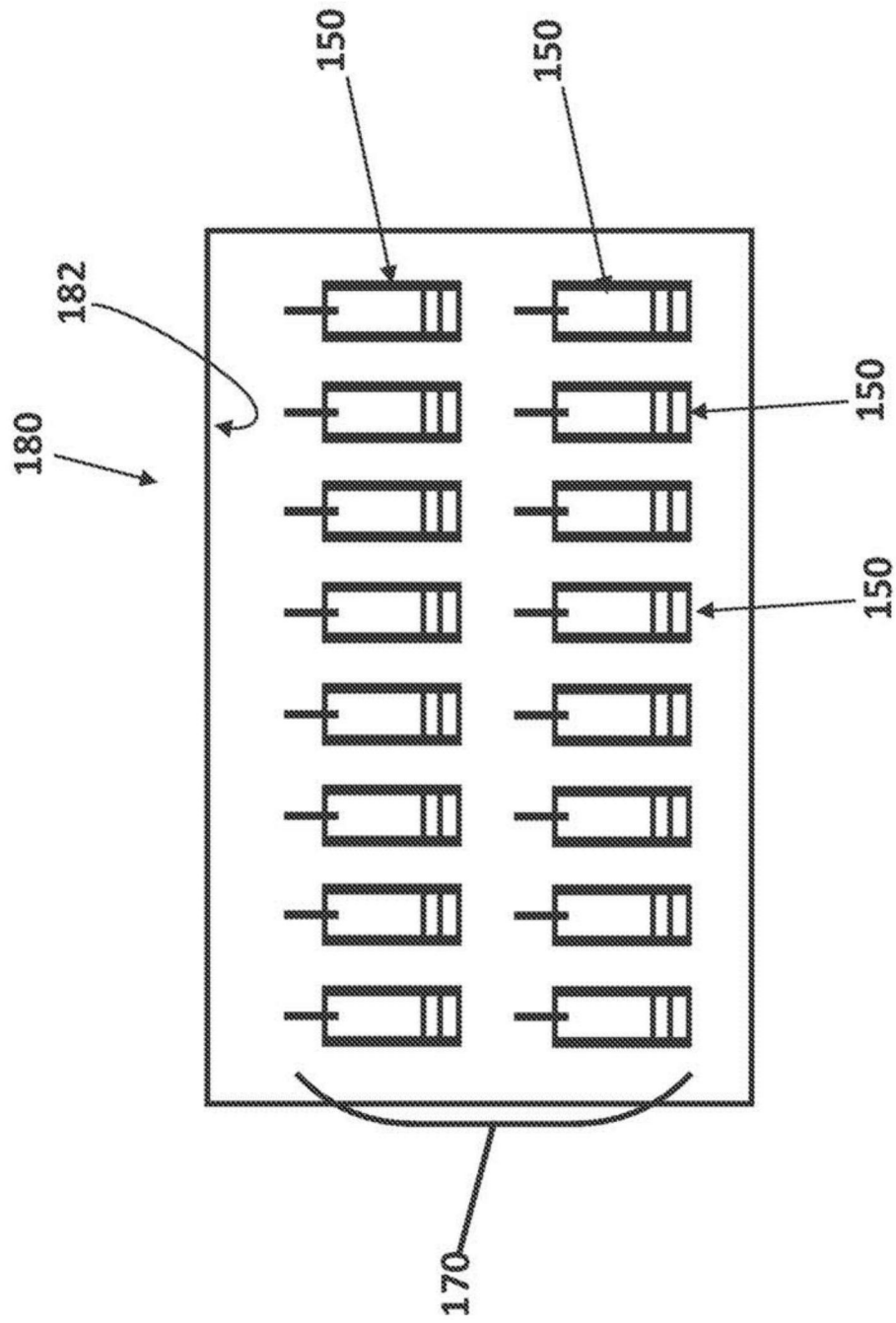


图7

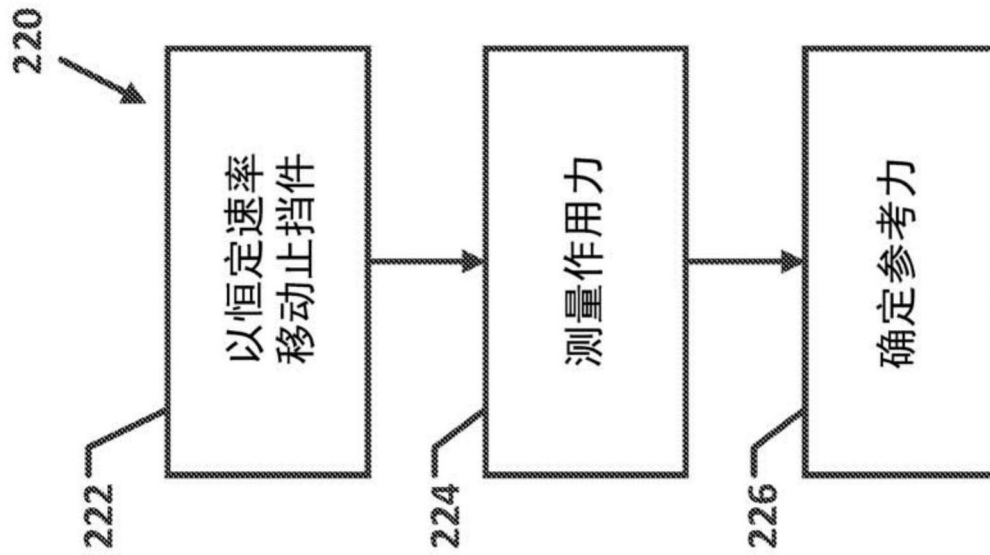


图8

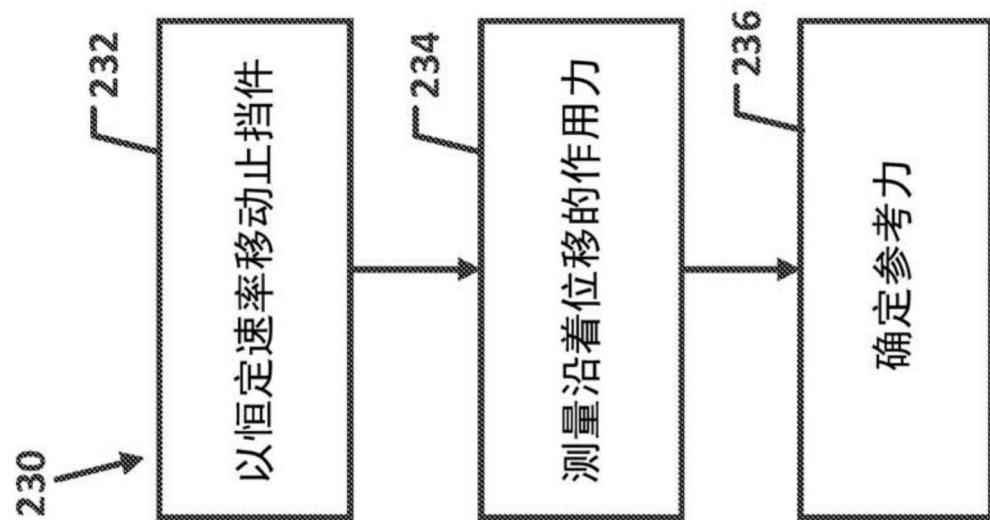


图9

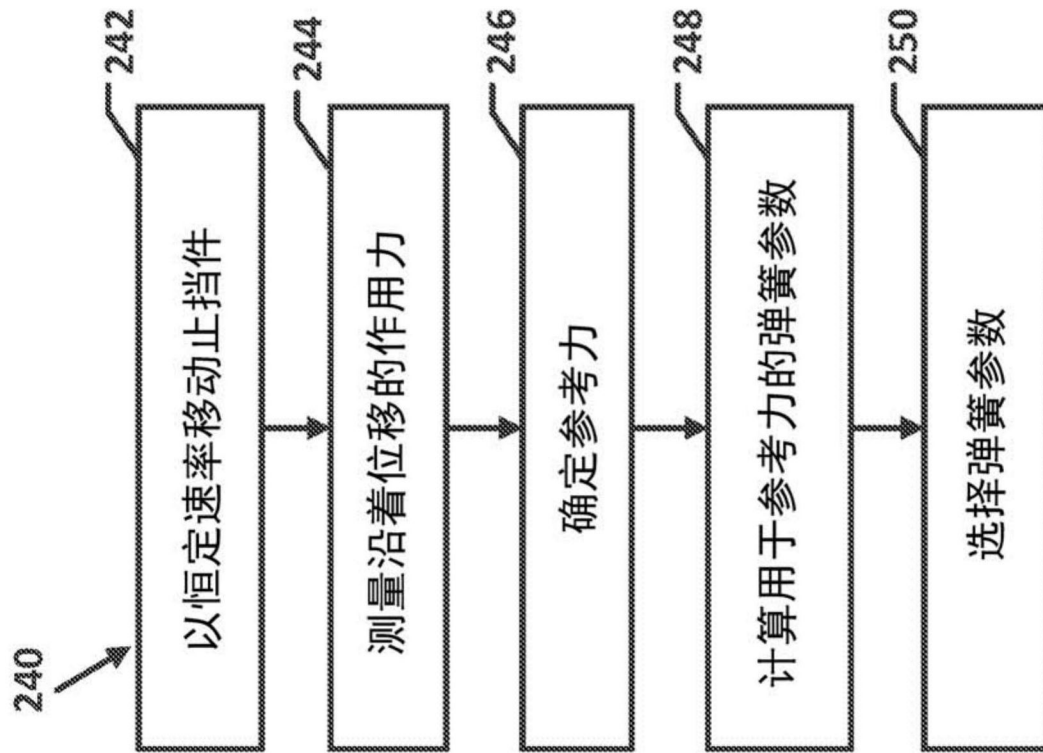


图10

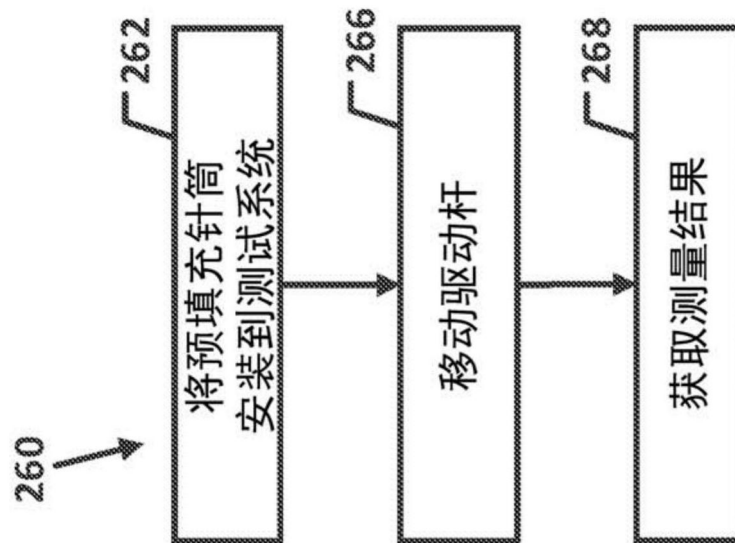


图11

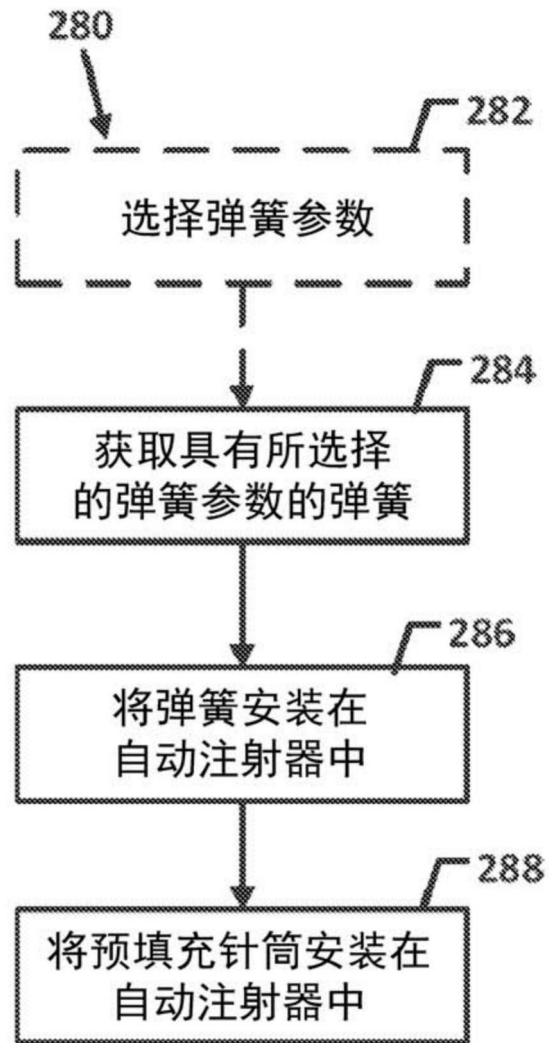


图12

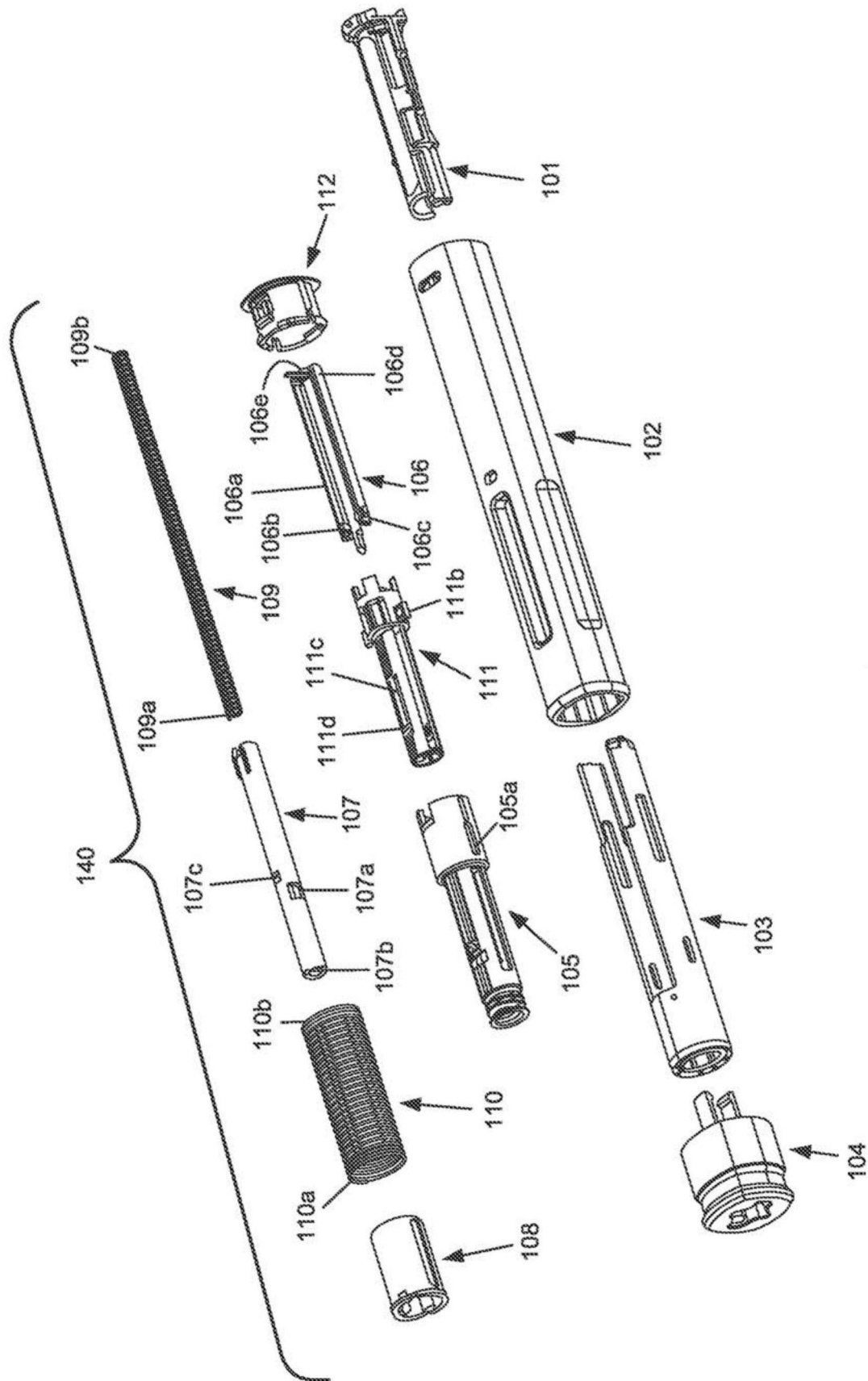


图13

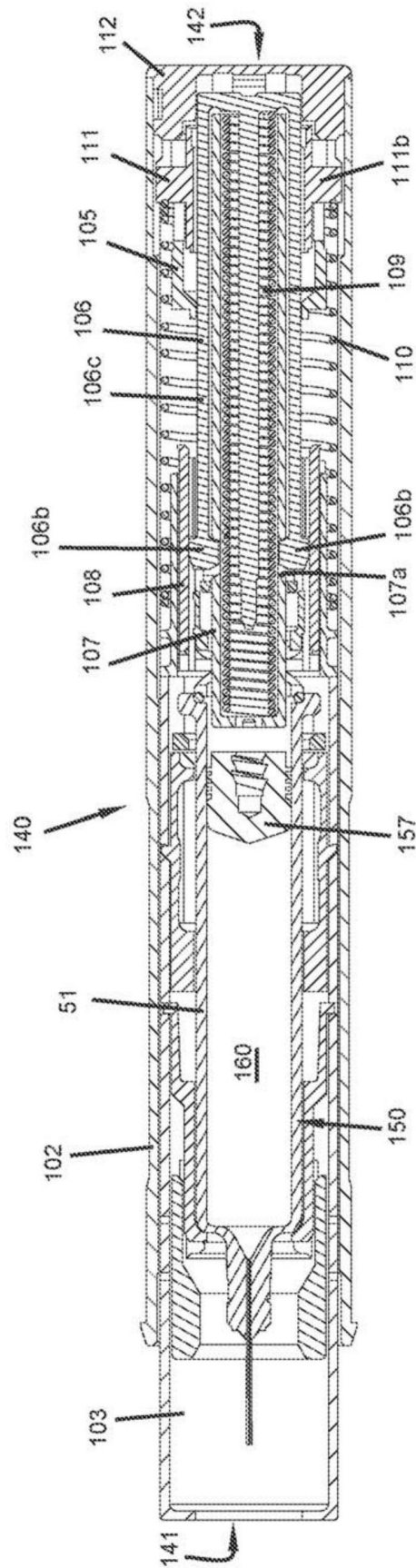


图14

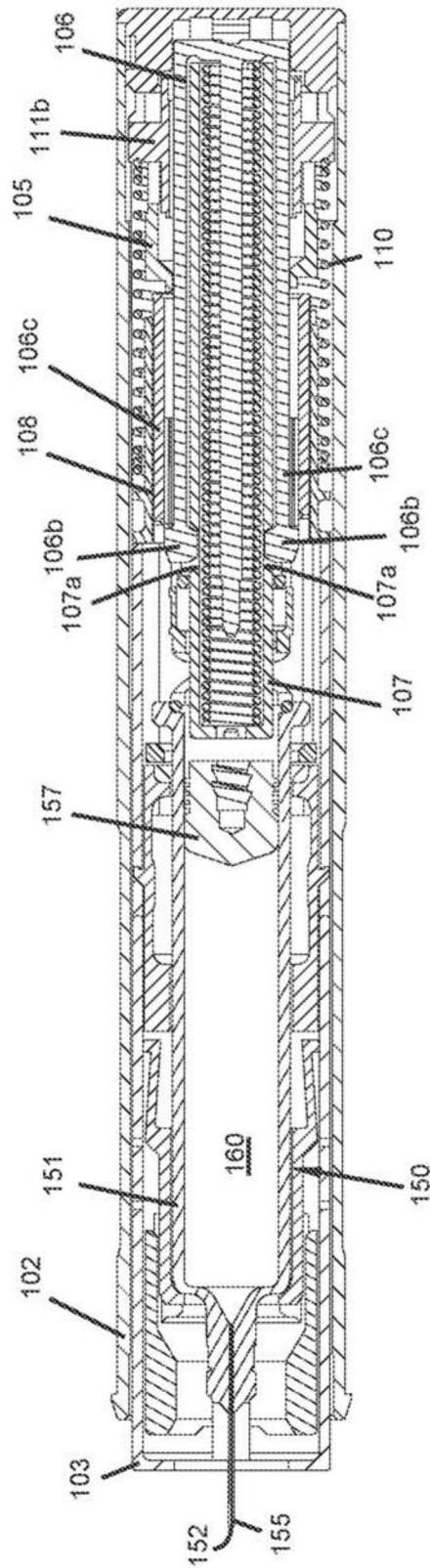


图15

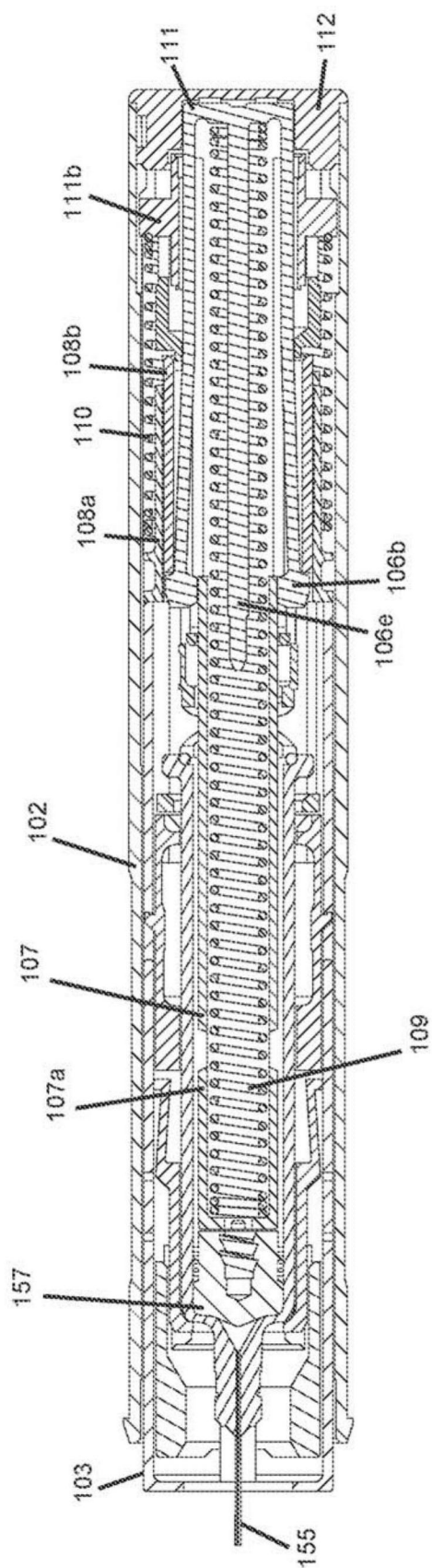


图16

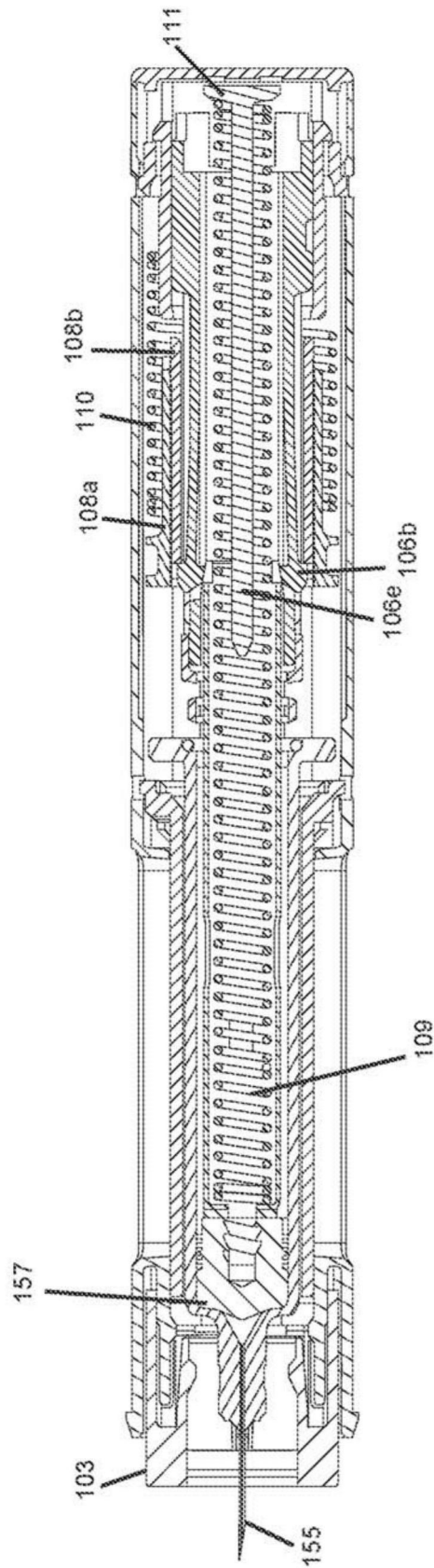


图17

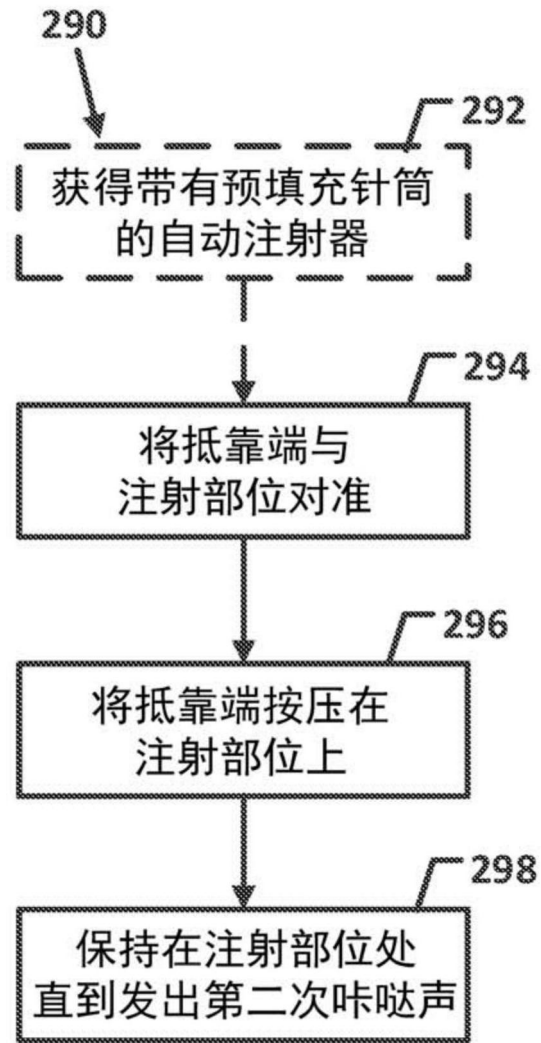


图18

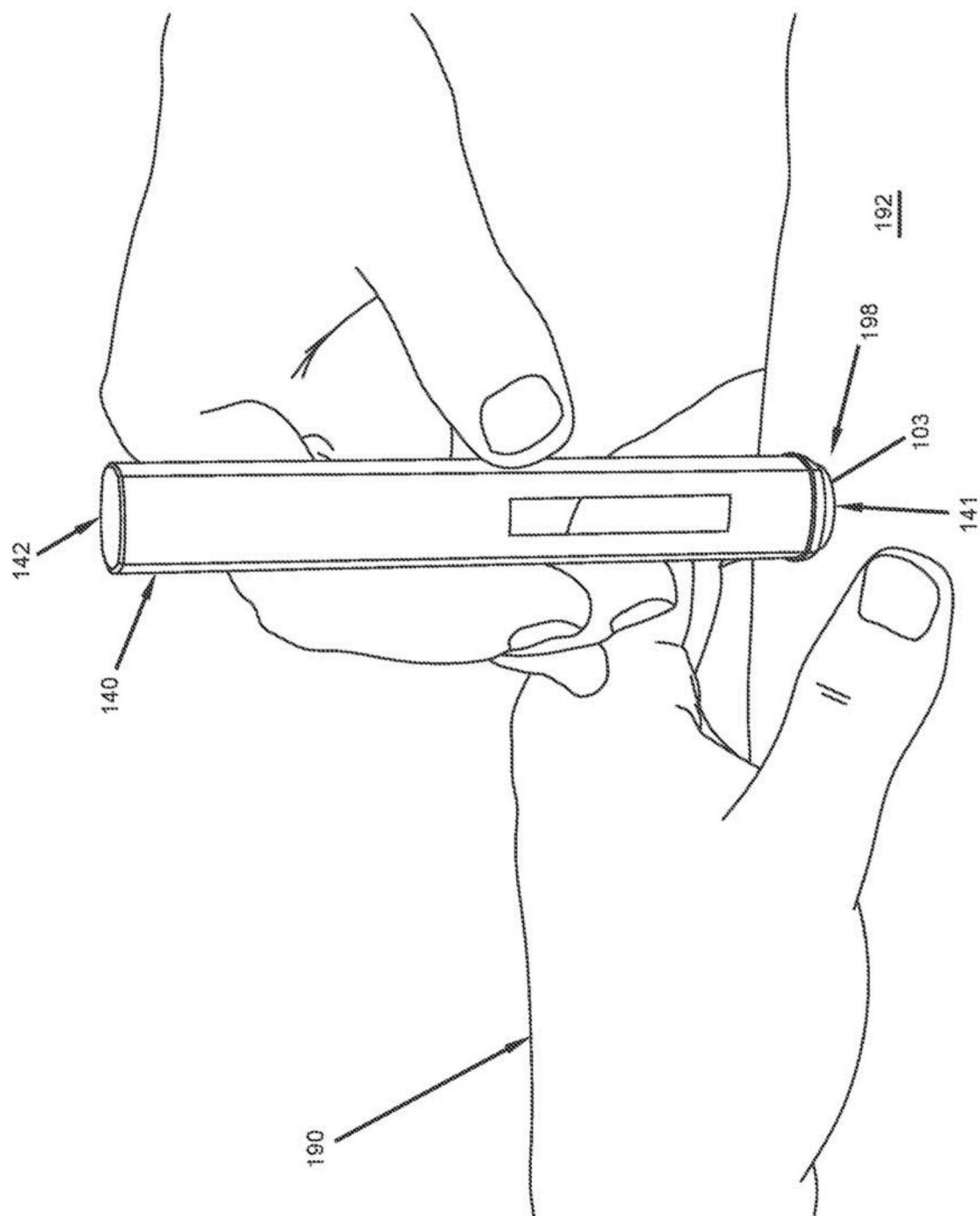


图19