



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105377341 B

(45)授权公告日 2020.08.04

(21)申请号 201480040077.X

(22)申请日 2014.07.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105377341 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据
13176883.0 2013.07.17 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.01.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/065340 2014.07.17

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/007821 EN 2015.01.22

(73)专利权人 赛诺菲
地址 法国巴黎

(72)发明人 T·奥克利 K·休森 S·米尔恩
M·帕伍尔斯基

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 史悦

(51)Int.Cl.
A61M 5/315(2006.01)
A61M 5/31(2006.01)

(56)对比文件
EP 0554995 A1,1993.08.11
EP 0554995 A1,1993.08.11
WO 2011060786 A1,2011.05.26
CN 101227942 A,2008.07.23
US 5112317 A,1992.05.12
CN 102905613 A,2013.01.30

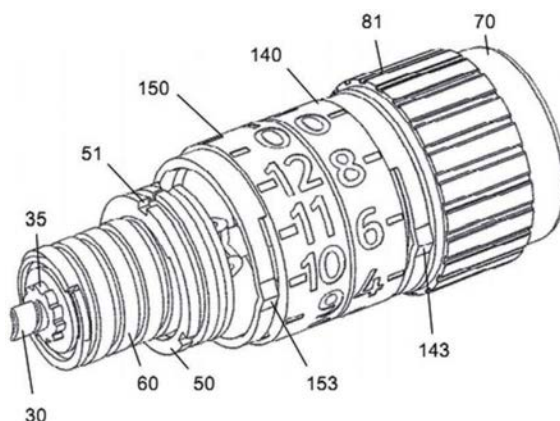
审查员 王玮

权利要求书2页 说明书14页 附图7页

(54)发明名称
药物输送装置

(57)摘要

本发明涉及用于选择和分配若干用户可变剂量的药剂的药物输送装置。该器件包括用于在剂量选择期间生成触觉和/或听觉反馈的至少一个卡嗒发声器机构(52,64;143,153),其中卡嗒发声器机构(143,153)在选择单个单位或者单个单位的倍数时产生不同反馈。



1. 用于选择和分配若干用户可变剂量的药剂的药物输送装置, 所述药物输送装置包括:

用于在剂量选择期间生成触觉和/或听觉反馈的至少一个卡嗒发声机构 (52, 64; 143, 153), 其中所述卡嗒发声机构 (143, 153) 在选择单个单位或单个单位的倍数时生成不同反馈,

用于指示所选剂量的显示器 (140, 150), 其中所述显示器包括用于指示单个单位的第一剂量指示元件 (140) 和用于指示单个单位的倍数的第二剂量指示元件 (150),

其特征在于, 所述第一和第二剂量指示元件 (140, 150) 具有用于在剂量选择期间生成触觉和/或听觉反馈的卡嗒发声机构 (143, 153),

其中所述药物输送装置还包括壳体 (10)、用于接收药筒 (170) 的药筒保持器 (20)、导螺杆 (30) 和用于在剂量分配期间驱动导螺杆 (30) 的装置 (40, 90), 其中导螺杆 (30) 联接到药筒保持器 (20), 使得在剂量分配期间, 药筒保持器 (20) 相对于壳体 (10) 和导螺杆 (30) 轴向移位。

2. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 其中第一剂量指示元件 (140) 联接到第二剂量指示元件 (150), 使得第一剂量指示元件 (140) 的连续旋转被转换为第二剂量指示元件 (150) 的断续旋转。

3. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 其中第一和第二剂量指示元件 (140, 150) 均包括在剂量选择期间接触相应的固定卡嗒发声元件的棘爪特征部 (143, 153), 其中第一剂量指示元件 (140) 的棘爪特征部 (143) 和相应的固定卡嗒发声元件产生的触觉和/或听觉反馈不同于第二剂量指示元件 (150) 的棘爪特征部 (153) 和相应的固定卡嗒发声元件产生的触觉和/或听觉反馈。

4. 根据权利要求3所述的药物输送装置, 所述药物输送装置包括壳体 (10), 其中所述固定卡嗒发声元件设置在壳体 (10) 的内侧。

5. 根据权利要求3所述的药物输送装置, 所述药物输送装置包括壳体 (10), 其中固定卡嗒发声元件由与壳体 (10) 联通的构件提供。

6. 根据权利要求3所述的药物输送装置, 所述药物输送装置包括壳体 (10), 其中所述固定卡嗒发声元件由在发咔哒声时不固定的构件提供。

7. 根据权利要求3所述的药物输送装置, 所述药物输送装置包括壳体 (10), 其中所述固定卡嗒发声元件由另一剂量指示元件或与所述剂量指示元件联通的元件提供。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置, 其中剂量指示元件 (140, 150) 能够旋转, 但在轴向上受约束。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置, 其中导螺杆 (30) 通过退缩螺母 (100) 联接到药筒保持器 (20), 退缩螺母 (100) 轴向约束到药筒保持器 (20)、与导螺杆 (30) 螺纹接合、在壳体 (10) 中被滑动地引导并且在旋转方向上被约束于壳体 (10), 并且其中药筒保持器 (20) 在轴向上且在旋转方向上被约束于退缩螺母 (100)。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置, 其中导螺杆 (30) 在轴向上被约束在壳体 (10) 中。

11. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置, 包括在剂量分配期间驱动导螺杆 (30) 的弹簧 (90)。

12. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置,包括限定最大可设定剂量和最小可设定剂量的限制器机构(50,60)。

13. 根据权利要求12所述的药物输送装置,其中限制器机构包括第一构件(60)和第二构件(50),第一构件(60)在剂量设定和剂量分配期间能够旋转,并且联接到剂量设定构件和/或驱动构件(40),第二构件(50)联接到第一构件(60)和壳体(10),使得第二构件(50)相对于第一构件(60)和/或如果第一构件(60)旋转则相对于壳体(10)沿着末端限定最大剂量位置和最小剂量位置的轨道移动。

14. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置,包括用于防止设定剂量超过余留在药筒(170)中的液体量的最终剂量保护机构。

15. 根据权利要求13所述的药物输送装置,其中最终剂量保护机构包括限制器机构的第二构件(50)和在剂量分配期间在近侧方向上移动的构件(100)。

16. 根据权利要求14所述的药物输送装置,其中最终剂量保护机构包括限制器机构的第二构件(50)和在剂量分配期间在近侧方向上移动的构件(100)。

17. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置,其中剂量指示元件或者与所述剂量指示元件联通的元件具有能够产生触觉或者听觉反馈的多于一个特征部,并且各特征部对于药剂的单个单位或者药剂的单个单位的规定倍数产生不同反馈。

18. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置,进一步包括包含药剂的药筒(170)。

药物输送装置

技术领域

[0001] 本发明总的涉及用于选择和分配若干用户可变剂量的药剂的药物输送装置。

背景技术

[0002] 笔型药物输送装置应用于由未受过正式医疗培训人员进行的日常注射。这在患有糖尿病的患者中越来越普遍,其中自我治疗允许这些患者对于他们的疾病进行有效管理。在实践中,这种药物输送装置允许用户分别选择和分配若干用户可变剂量的药剂。本发明不涉及所称的仅允许分配预定剂量而不可能增大或减小设定剂量的固定剂量装置。

[0003] 基本上存在两种类型的药物输送装置:可重设(即,可重用)装置,以及非可重设(即,一次性)装置。例如,一次性的笔型输送装置被供给作为自含式装置。这种整装式装置不具有可拆装的预填充药筒。相反,在不破坏装置本身的情况下,预填充药筒不可能从这些装置移去和替换。因此,这种一次性装置不必具有可重设剂量设定机构。本发明适用于两个类型的装置,即用于一次性装置以及用于可重用装置。

[0004] 药物输送装置类型的另外区别涉及驱动机构:存在被手动地驱动的装置,例如由用户对注射按钮施力来驱动;由弹簧等等驱动的装置;以及组合了这两种构思的装置,即仍需要用户施加注射力的弹簧辅助装置。弹簧型装置包括在制造期间被预加载的弹簧和在剂量选择期间由用户加载的弹簧。一些储能装置使用预加载弹簧和用户例如在剂量设定期间提供的附加能量的组合。另外,存在适于药物输送装置的其它已知形式的储存能量,诸如压缩气体、液-气相变、化学反应(烟火)、带有电力源诸如电池的马达和螺线管。本发明适用于全部这些类型的装置,即适用于带有或不带有驱动弹簧等蓄能器的装置。

[0005] 这些类型的笔型输送装置(这样命名是因为它们通常类似于放大的钢笔)一般地由三个主要元件组成:药筒部段,其包括经常容纳在壳体或者保持架内的药筒;针头组件,其连接到药筒部段的一端;和配量部段,其连接到药筒部段的另一端。药筒(通常称为安瓿瓶)典型地包括填充有药剂(例如,胰岛素)的储存器、位于药筒存储器一端的可移动橡胶塞子或者挡块,以及位于通常缩颈的另一端处的具有可刺穿橡胶密封的顶部。压接的环状金属带典型地用以将橡胶密封件保持在原位。虽然药筒壳体可以典型地由塑料制成,但药筒储存器向来以玻璃制成。

[0006] 针头组件典型地是可替换双头针组件。在注射之前,可替换的双头针组件被附接到药筒组件一端,设定剂量,然后给送设定剂量。这种可拆装针头组件可以旋接到药筒组件的可刺穿密封端上,或者被推动(即,卡接到)该可刺穿密封端上。

[0007] 配量部段或者剂量设定机构典型地是笔式装置的用以设定(选择)剂量的部分。在注射期间,容纳在剂量设定机构中的心轴或者活塞杆压靠药筒的塞子或者挡块。该力使得容纳在药筒中的药剂被注射通过连接的针头组件。在注射之后,如大多数药物输送装置和/或针头组件制造商和供应商通常推荐的,移去和丢弃针头组件。

[0008] 用于选择和分配若干用户可变剂量的药剂的药物输送装置配量部段通常包括用于向用户指示所选剂量的显示器。在用户可以取决于健康状态而每次选择一不同剂量的情

况下,这是特别重要的。存在机械显示器,例如外表面上带有印刷数字的滚筒,其中对应于实际所选剂量的数字通过装置中的窗口或者开口可见。虽然这种机械显示器是简单且可靠的,它们通常需要较大的构造空间,这使得装置庞大。另外,数字的大小在一些情况中对于视力受损用户是过小的。另外已知电子显示器,例如LCD显示器,这些显示器的优点在于较大的数字尺寸,且不需要过多构造空间。但是,电子显示器的缺陷在于它们需要能量源,且这些电子部件会是过于昂贵的,特别是在一次性药物输送装置中。

[0009] 除显示器之外,许多已知装置包括用于在剂量选择和/或剂量分配期间生成触觉和/或听觉反馈的卡嗒发声器(clicker)机构。这对于即使读取较大的LCD显示器也会有困难的视力受损用户是特别有帮助的。典型地,卡嗒发声器对于选择和/或分配的每个分立剂量单位产生触觉和/或听觉反馈。

[0010] 用于选择和分配若干用户可变剂量的药剂的一次性药物输送装置从WO 2004/078241A1中已知,其中数字套筒设有印刷在其外表面上用于向用户指示所选剂量的数字。另外,卡嗒发声器机构在剂量选择和剂量分配期间产生触觉和听觉反馈。这一卡嗒发声器机构对于每个拨选单位产生均一的反馈水平,即不管拨选9单位或者10单位,用户在感觉上觉察不到变化。这使得在更大程度上依赖于患者的视力敏锐度和处理剂量指示器显示的数字信息能力。

发明内容

[0011] 本发明目的在于提供一种对用户形成改进的拨选剂量反馈的药物输送装置。另外的目的在于方便视力受损用户使用药物输送装置。

[0012] 根据本发明第一实施方式,这一目的通过如下的药物输送装置解决,该药物输送装置包括用于在剂量选择期间生成触觉和/或听觉反馈的至少一个卡嗒发声器机构,其中与选择单个单位倍数、例如十个单位时产生的反馈相比,在选择单个单位时卡嗒发声器机构产生不同反馈。换句话说,利用本发明,患者在拨选单个单位或单个单位的倍数时会觉察到不同反馈。例如,当设定剂量经过10单位的倍数时,用户听到或感觉到的“卡嗒声”比设定剂量经过其它单位时要更大和/或更重。另外或者作为替代例,触觉和/或听觉反馈对于各个拨选单位可以相同,但对于10单位的倍数具有附加(不同)反馈。本发明作用在于,用户在选择或者分配剂量直至接近期望剂量时必须起始地关注10单位卡嗒声,然后关注单个单位卡嗒声,直至准确的期望剂量被选择或者分配。

[0013] 虽然看起来对用户最方便的是对10单位的倍数提供不同反馈,但能够例如对每隔一个单位和/或对5和/或20个单位的倍数提供不同反馈。由此,对于10单位的倍数的不同反馈在下文中作为非限制性示例描述。

[0014] 在优选实施方式中,药物输送装置包括用于指示所选剂量的显示器。这一显示器可用以产生卡嗒发声器机构的触觉和/或听觉反馈。例如,显示器可以包括:用于指示单个单位的第一剂量指示元件,例如单个单位轮;和用于指示10单位的倍数的第二剂量指示元件,例如十位轮,其中第一和第二剂量指示元件均具有用于在剂量选择期间生成触觉和/或听觉反馈的卡嗒发声器机构。由此,第一剂量指示元件的移动产生单个单位反馈,而第二剂量指示元件的移动产生不同反馈以指示10单位的倍数。

[0015] 为产生用于指示10单位的倍数的分离反馈信号,第一剂量指示元件可以联接到第

二剂量指示元件,使得第一剂量指示元件在剂量选择或者剂量分配期间的连续旋转被转换为第二剂量指示元件的断续旋转。第一剂量指示元件的柔性“臂”元件可以沿着凸轮轮廓行进,使得每当剂量选择器被旋转例如180°时,柔性“臂”元件接合第二剂量指示元件,即接合十位轮,并且该该轮转位一个位数。

[0016] 与上述的特征无关地,本发明实施方式涉及包括显示器和带有两个卡嗒发声器元件的卡嗒发声器机构的药物输送装置,其中显示器具有两个显示构件,一个显示构件在剂量选择期间连续移动,而另一显示构件在剂量选择期间断续地移动,并且其中一个卡嗒发声器元件联接到一个显示构件,另一个卡嗒发声器元件联接到另一个显示构件。由此,一个卡嗒发声器元件在连续移动显示构件致动时产生反馈,而另一个卡嗒发声器元件在断续移动显示构件致动时产生(优选为不同的)反馈。

[0017] 优选地,第一和第二剂量指示元件均包括在剂量选择期间接触相应的固定卡嗒发声器元件的棘爪特征部。其它实施方式是可能的,包括但不限于,在第一剂量指示元件上的棘爪,该棘爪在剂量选择期间接触第二剂量指示构件上的相应卡嗒发声器元件,或反之。移动的剂量指示元件能够与诸如壳体的固定部件或者运动部件上的特征部相互作用。

[0018] 由第一剂量指示元件的棘爪特征部和它的相应的固定卡嗒发声器元件产生的触觉和/或听觉反馈设计为使得它不同于由第二剂量指示元件的棘爪特征部和它的相应的固定卡嗒发声器元件产生的触觉和/或听觉反馈。例如,第一刻度构件(单位轮)可具有轻棘爪,而第二刻度构件(十位轮)可具有重棘爪。

[0019] 如果药物输送装置包括包住卡嗒发声器机构的壳体,则固定卡嗒发声器元件可以设置在壳体内部,或设置在约束于壳体的部件上。例如,剂量指示元件的棘爪可与壳体的花键等突起部或者凹槽等凹口相互作用。

[0020] 作为替代例,固定卡嗒发声器元件可以由与壳体联通的构件提供。由此,不是由壳体形成固定元件,而是由另一部件、诸如与壳体相连的窗口或者套筒形成该固定元件。另外,固定卡嗒发声器元件可以由在发咔哒声时不固定的构件提供。在另一实施方式中,固定卡嗒发声器元件可以由另一剂量指示元件或者与所述剂量指示元件联通的元件提供。例如,这允许剂量指示器彼此触发。

[0021] 显示器的附加功能是指示所选剂量。显示器通常通过壳体的孔隙或者窗口可见,由此可具有用于指示所选剂量的符号、颜色或者纹理(texture)。已知的装置通常包括如下数字套筒,该数字套筒相对于壳体沿螺旋线行进而使数字套筒轴向移动,这会使得装置变长。另外,由于对最小文字尺寸和必须支持的最大剂量数的要求,最小轴向移动是受限的。具有大剂量数的装置会要求大的数字套筒轴向位移,并且难以防止数字被显示在剂量指示器窗口外侧、例如显示在数字套筒的套管上。为克服这些缺陷,显示器包括在壳体中可旋转但在轴向上被约束的至少一个剂量指示元件。实施方式包括仅仅旋转的、即相对于壳体具有明显减少的或者为零的轴向移动的“里程计”式剂量指示器。

[0022] 如果药物输送装置包括壳体和另外的用于接收药筒的药筒保持器、联接到药筒保持器的导螺杆和用于在剂量分配期间驱动导螺杆的装置,则药筒保持器可以在剂量分配期间相对于壳体和导螺杆轴向移位。换句话说,药筒随着药筒保持器缩回,而不是推进导螺杆或者活塞杆。由此,在药剂用完时,装置长度变短,使得装置几乎没有药剂余留或药剂已被完全使用对于用户更明显。但是,塞子和/或导螺杆不必相对于壳体保持轴向固定:在一些

实施方式中,塞子和/或导螺杆在药筒保持器的轴向移动之外可以轴向移动。

[0023] 药筒缩回是额外有益的,因为在药筒为空时更难以将药筒保持器从壳体除去。这使得篡改和伪造更为困难,并且能够使得如果通过去除药筒保持器破坏装置变得不可能。另外,装置长度在使用结束时变短,因此装置在其使用寿命结束时的输送和处置中将占用较少空间。这还能够降低认识到的处置环境影响。

[0024] 导螺杆可以通过被轴向约束到药筒保持器并且与导螺杆螺纹接合的退缩螺母联接到药筒保持器。退缩螺母可具有与导螺杆外螺纹接合的内螺纹。由此,导螺杆的旋转被转换为药筒保持器的轴向移动(退缩)。

[0025] 包括壳体、药筒保持器和在轴向上被约束在壳体中的导螺杆的药物输送装置允许简化导螺杆的设计及其在壳体中的附连。由于导螺杆且由此药筒塞子在分配期间被轴向固定在壳体中,药筒的玻璃安瓿瓶必需相对于塞子和壳体移位。

[0026] 优选地,药筒保持器以可滑动方式在壳体中被引导,并且在旋转方向上被约束于壳体。例如,衬套轴承或者浮动轴承可设置用于以可移位方式接收药筒保持器。另外或者作为替代例,退缩螺母可以以可滑动方式在壳体中被引导且在旋转方向上被约束于壳体,其中药筒保持器在轴向上且在旋转方向上被约束于退缩螺母。

[0027] 为降低用户必须施加的分配力,药物输送装置可以另外包括用于在剂量分配期间驱动导螺杆的弹性元件,诸如弹簧。在一次性装置中,弹簧可以是预紧弹簧,即在装置的整个使用寿命上被加载的预紧弹簧。作为替代例,例如用于可重用装置,弹簧可以在剂量设定期间被加载,而在剂量分配期间释放储存能量。一次性装置或可重用装置可以使用弹簧的工厂设定预加载和用户产生载荷的组合。适于药物输送装置的典型弹簧类型包括扭力弹簧、拉簧等等。

[0028] 根据优选实施方式,药物输送装置包括限定最大可设定剂量和最小可设定剂量的限制器机构。典型地,最小可设定剂量是零(胰岛素制剂的0IU),使得限制器在剂量分配结束时止挡装置。最大可设定剂量,例如U 300(其中U 300指300IU/mL)的胰岛素制剂的60、80或者120IU,可以受限以避免过量用药。优选地,用于最小剂量和最大剂量的限制由硬止挡特征部提供。

[0029] 限制器机构可以包括例如套筒的第一构件和例如螺母的第二构件,第一构件在剂量设定和剂量分配期间能够旋转,并且联接到剂量设定构件和/或驱动构件,第二构件联接到第一构件和壳体,使得第二构件相对于第一构件和/或如果第一构件旋转则相对于壳体沿着末端限定最大剂量位置和最小剂量位置的轨道移动。优选地,轨道是套筒和螺母之间的接口中的螺纹或者花键。

[0030] 为防止剂量不足或者失效,药物输送装置可以包括最终剂量保护机构以防止设定的剂量大于余留在药筒中的液体量。在优选实施方式中,在药筒包含小于最大剂量(例如,U300胰岛素制剂的120IU)时,该最终剂量保护机构仅仅检测余留在药筒中的药剂。例如,最终剂量保护机构包括限制器机构的第二构件(螺母)和在剂量分配期间在近侧方向上移动的构件,优选地药筒退缩螺母或者药筒保持器。该近侧移动构件在设定剂量等于余留在药筒中的可分配液体量时邻接限制器机构的螺母,以防止进一步剂量设定。

[0031] 药物输送装置可以包括用于生成触觉和/或听觉反馈的至少一个另外卡嗒发声机构。优选地,该附加卡嗒发声机构表示剂量分配结束。由此,与剂量分配期间产生的卡

嗒声数无关地,在装置在剂量分配结束时返回它的原位位置(0单位位置)时产生不同信号。

[0032] 总体上,两个或更多个卡嗒发声器可用在任何的移动元件上。例如,剂量指示元件或者与所述剂量指示元件联通的元件可具有能够产生触觉或者听觉反馈的多于一个特征部,并且各特征部对于药剂的单个单位或者药剂的单个单位的规定倍数产生不同反馈。

[0033] 药物输送装置可包括包含药剂的药筒。如本文中使用的,术语“药剂”(medicament)意指含有至少一种药理学活性化合物的药物配制剂,

[0034] 其中在一个实施方案中,所述药理学活性化合物具有多至1500Da的分子量并且/或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸,或是上述药理学活性化合物的混合物,

[0035] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物对于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症,诸如糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)、血栓栓塞病症(thromboembolism disorders)诸如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性(macular degeneration)、炎症、枯草热(hay fever)、动脉粥样硬化和/或类风湿关节炎是有用的,

[0036] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物包括至少一种用于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症(诸如糖尿病性视网膜病)的肽,

[0037] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1)或其类似物或衍生物、或毒蜥外泌肽-3(exedin-3)或毒蜥外泌肽-4(exedin-4)或毒蜥外泌肽-3或毒蜥外泌肽-4的类似物或衍生物。

[0038] 胰岛素类似物例如Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32)人胰岛素;Lys(B3)、Glu(B29)人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29)人胰岛素;Asp(B28)人胰岛素;人胰岛素,其中B28位的脯氨酸被替换为Asp、Lys、Leu、Val或Ala且其中B29位的Lys可以替换为Pro;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素;和Des(B30)人胰岛素。

[0039] 胰岛素衍生物例如B29-N-肉豆蔻酰基-des(B30)人胰岛素;B29-N-棕榈酰基-des(B30)人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰基人胰岛素;B29-N-棕榈酰基人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰基LysB28ProB29人胰岛素;B28-N-棕榈酰基-LysB28ProB29人胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰基-ThrB29LysB30人胰岛素;B30-N-棕榈酰基-ThrB29LysB30人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰基- γ -谷氨酰基)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(N-石胆酰基- γ -谷氨酰基)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(ω -羧基十七酰基)-des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω -羧基十七酰基)人胰岛素。

[0040] 毒蜥外泌肽-4意指例如毒蜥外泌肽-4(1-39),其是具有下述序列的肽:H His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0041] 毒蜥外泌肽-4衍生物例如选自下述化合物列表:

[0042] H-(Lys)4-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0043] H-(Lys)5-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

[0044] des Pro36毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0045] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

- [0046] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0047] des Pro36[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0048] des Pro36[Met (0) 14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0049] des Pro36[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0050] des Pro36[Trp (02) 25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0051] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0052] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ;或
- [0053] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0054] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0055] des Pro36[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0056] des Pro36[Met (0) 14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0057] des Pro36[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0058] des Pro36[Trp (02) 25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0059] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0060] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) ,
- [0061] 其中-Lys6-NH₂基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端;
- [0062] 或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物:
- [0063] des Pro36Exendin-4 (1-39) -Lys6-NH₂ (AVE0010) ,
- [0064] H- (Lys) 6-des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0065] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0066] H- (Lys) 6-des Pro36,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0067] H-Asn- (Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0068] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0069] H- (Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0070] H-Asn- (Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0071] H- (Lys) 6-des Pro36[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0072] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0073] H- (Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0074] H-Asn- (Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0075] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0076] H- (Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0077] H-Asn- (Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0078] H- (Lys) 6-des Pro36[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0079] des Met (0) 14Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,

- [0080] H-(Lys) 6-desPro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0081] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0082] des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0083] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0084] H-Asn-(Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0085] H-Lys6-des Pro36[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0086] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0087] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0088] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0089] des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0090] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (S1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0091] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂;
- [0092] 或前述任一种毒蜥外泌肽-4衍生物的药学可接受盐或溶剂合物。
- [0093] 激素例如在Rote Liste,ed.2008,第50章中列出的垂体激素(hypophysis hormones)或下丘脑激素(hypothalamus hormones)或调节性活性肽(regulatory active peptides)和它们的拮抗剂,诸如促性腺激素(促滤泡素(Follitropin)、促黄体激素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、绝经促性素(Menotropin))、Somatropine(生长激素(Somatropin))、去氨加压素(Desmopressin)、特利加压素(Terlipressin)、戈那瑞林(Gonadorelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、布舍瑞林(Buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、戈舍瑞林(Goserelin)。
- [0094] 多糖例如葡糖胺聚糖(glucosaminoglycane)、透明质酸(hyaluronic acid)、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或其衍生物,或前述多糖的硫酸化,例如多硫酸化的形式,和/或其药学可接受的盐。多硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的一个实例是依诺肝素钠(enoxaparin sodium)。
- [0095] 抗体是球状血浆蛋白质(~150kDa),也称为免疫球蛋白,其共有一种基础结构。因为它们具有添加至氨基酸残基的糖链,所以它们是糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白(Ig)单体(仅含有一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元的二聚体如IgA、具有四个Ig单元的四聚体如硬骨鱼(teleost fish)的IgM、或具有五个Ig单元的五聚体如哺乳动物的IgM。
- [0096] Ig单体是“Y”形分子,其由四条多肽链组成;两条相同的重链和两条相同的轻链,

它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每条重链长约440个氨基酸；每条轻链长约220个氨基酸。每条重链和轻链均含有链内二硫键，链内二硫键稳定它们的折叠。每条链都由称为Ig域的结构域构成。这些域含有约70-110个氨基酸，并根据它们的大小和功能分类被归入不同的范畴（例如，可变或V、恒定或C）。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠，其中两个β片层创建一种“三明治”形状，该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0097] 哺乳动物Ig重链有五种类型，表示为α、δ、ε、γ、和μ。存在的重链的类型决定抗体的同种型；这些链分别可以在IgA、IgD、IgE、IgG、和IgM抗体中找到。

[0098] 不同的重链的大小和组成是不同的；α和γ含有大约450个氨基酸，δ含有大约500个氨基酸，而μ和ε具有大约550个氨基酸。每条重链具有两个区，即恒定区（CH）和可变区（VH）。在一个物种中，恒定区在同一同种型的所有抗体中是基本上相同的，但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链γ、α和δ具有包含三个串联Ig域的恒定区，和用于增加柔性的铰链区；重链μ和ε具有包含四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞生成的抗体中是不同的，但其对于由单个B细胞或单个B细胞克隆生成的所有抗体而言是相同的。每条重链的可变区为大约110氨基酸长并包含单个Ig域。

[0099] 在哺乳动物中，有两种类型的免疫球蛋白轻链，表示为λ和κ。轻链具有两个连续的域：一个恒定域（CL）和一个可变域（VL）。轻链长大约211到217个氨基酸。每个抗体含有两条轻链，它们总是相同的；在哺乳动物中每个抗体仅存在一种类型的轻链，或是κ或是λ。

[0100] 如上文详述的，虽然所有抗体的大体结构非常相似，但是给定抗体的独特性质是由可变（V）区决定的。更具体地说，可变环——其在轻链（VL）上和重链（VH）上各有三个——负责结合抗原，即抗原特异性。这些环被称为互补决定区（Complementarity Determining Regions, CDRs）。因为来自VH和VL域的CDR都对抗原结合位点有贡献，所以是重链和轻链的组合，而不是其中单独一个，决定最终的抗原特异性。

[0101] “抗体片段”含有如上定义的至少一个抗原结合片段，并呈现与衍生抗体片段的完整抗体基本上相同的功能和特异性。以木瓜蛋白酶（papain）限制性的蛋白水解消化将Ig原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段（Fab），每个片段含有一个完整L链和大约一半H链。第三个片段是可结晶片段（Fc），其大小相似但包含的是两条重链的羧基末端的那一半，并具备链间二硫键。Fc含有糖、补体结合位点、和FcR结合位点。限制性的胃蛋白酶（pepsin）消化产生含有两条Fab和铰链区的单一F（ab'）₂片段，其包括H-H链间二硫键。F（ab'）₂对于抗原结合而言是二价的。F（ab'）₂的二硫键可以裂解以获得Fab'。此外，可将重链和轻链的可变区融合到一起以形成单链可变片段（scFv）。

[0102] 药学可接受盐例如酸加成盐和碱性盐。酸加成盐例如HCl或HBr盐。碱性盐例如具有选自碱或碱土的阳离子，例如Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺，或铵离子N⁺（R1）（R2）（R3）（R4）的盐，其中R1至R4彼此独立地为：氢、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C6-C10芳基、或任选取代的C6-C10杂芳基。药学可接受盐的更多实例在“Remington's Pharmaceutical Sciences”17.ed.Alfonso R.Gennaro（Ed.）,Mark Publishing Company, Easton,Pa.,U.S.A.,1985中及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology中描述。

[0103] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

附图说明

[0104] 现在将参考附图说明本发明的非限制性示例性实施方式,其中:

[0105] 图1示出了根据本发明的药物输送装置的截面图;

[0106] 图2示出了图1的药物输送装置的放大截面图;

[0107] 图3示出了图1的药物输送装置的另外截面图;

[0108] 图4示出了图1的药物输送装置的另外放大截面图;

[0109] 图5示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0110] 图6示出了图1的药物输送装置的另外细节的剖切图;

[0111] 图7示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0112] 图8示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0113] 图9示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0114] 图10示出了图1的药物输送装置的另外放大截面图;

[0115] 图11示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0116] 图12示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0117] 图13示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;

[0118] 图14示出了图1的药物输送装置的细节的截面图;

[0119] 图15示出了图1的药物输送装置的细节的透视图;

[0120] 图16示出了图1的药物输送装置的细节的剖切图;并且

[0121] 图17示出了图1的药物输送装置的透视图。

具体实施方式

[0122] 图1示出了注射笔形式的药物输送装置。装置具有远端(图1中上端)和近端(图1中下端)。药物输送装置的组件在图2至4中更详细地示出。药物输送装置包括壳体10、药筒保持器20、导螺杆(活塞杆)30、驱动器40、限制螺母50、套筒60、按钮70、剂量选择器80、扭力弹簧90、退缩螺母100、垫片(防游隙元件)110、座圈120、机壳130、第一刻度140、第二刻度150、复位弹簧160和药筒170。带有针座和针盖的针头组合件(未示出)可提供为如上所述可更换的附加部件。

[0123] (外部)壳体10是大体为管状的元件。在图中所示的实施方式中,壳体10是具有外部壳体壁11和内部壳体壁12的双壁壳体,外部壳体壁11和内部壳体壁12在壳体10的远端处连接。由此,在外壁11和内壁12之间提供了环形空间。如将稍后说明的,扭力弹簧90位于该环形空间中。内壁12设有带中心开口的向内突出凸缘13。另外,内壁12的内表面设有在壳体10的轴向(纵向)方向延伸的肋14。窗口15或者孔隙设置在壳体10的近侧区中。透明或者半透明的插入件(图中未示出)可以设置在窗口15中。作为图中描绘的实施方式的替代例,出于可能对制造有用的原因,壳体10的外壁11和内壁12可设置为单独部件。柔性指16布置在凸缘13内以与导螺杆30的棘齿或者卡嗒发声器特征部协作。

[0124] 药筒保持器20位于壳体10的远侧。药筒保持器可以为用以接收药筒170的透明、半透明或者不透明的管状部件。药筒保持器20的远端(图1中的上端)可设有用于连接针头组合件的装置。如将稍后更详细说明的,药筒保持器20不刚性固定到壳体10,而是可以缩回到壳体10中。图1和3示出了药筒保持器20的充分伸展位置,而图17示出了药筒保持器20的完

全缩回位置,其中仅药筒保持器20的缩颈远端从壳体10伸出。药筒保持器20设有用于将药筒保持器20连接到退缩螺母100的卡接钩21。

[0125] 导螺杆30是细长形构件,在本实施方式中,其被轴向固定在装置中。这由与壳体10的内部凸缘13接合的近侧凸缘31实现。导螺杆30可以是例如由ABS制成的注塑塑料部件或者是金属部件。外螺纹32设置在导螺杆30上。导螺杆30的远端可设有可以为相对于导螺杆30可旋转的盘的形式的轴承33。导螺杆30的近端设有位于凸缘31附近的一圈齿34(平面齿轮)。导螺杆30具有接近它的近端的一圈齿35。齿35与壳体10的指状部16相互作用,以形成在剂量分配期间提供触觉和听觉反馈的卡嗒发声棘齿。

[0126] 在替代实施方式(未示出)中,除药筒170的轴向移动之外,允许药筒170的塞子和/或导螺杆30轴向移动。这一轴向移动可以与药筒170的移动相反,即增大了分配行程,或者以与药筒移动相同的方向移动但速度不同,从而减小分配行程。

[0127] 驱动器40是位于装置近侧区的杆。驱动器40在其远端具有与导螺杆30的齿34接合的齿41(在本实施方式中的平面齿轮,但能够是直齿轮的内齿或者外齿)。驱动器40在壳体10中可旋转,并且在轴线方向上可移动。图2示出了驱动器40的远侧位置,其中导螺杆30的齿34接合驱动器的齿41,而图4示出了驱动器40的近侧位置,其中齿34和41脱离。孔隙42设置在驱动器40中,以接收扭力弹簧90的一个端部。如在图2和4中能够看到的,孔隙42设置为狭槽以在不偏转扭力弹簧90的自由端的情况下允许驱动器40的轴向移动。另外,三个小齿轮43、44、45布置在驱动器40上。小齿轮43、44、45可以是刚性附连到驱动器杆的单独部件,但优选地将杆和小齿轮模制为单一部件。如在图15中能够看到的,小齿轮43、44、45可具有不同直径和不同的齿数。驱动器40在其远端处承载与套筒60键接的凸缘46。

[0128] 限制螺母50是套筒状部件,带有接合套筒60的内螺纹。另外,限制螺母50键接到内壁12的内表面,以阻止限制螺母50和壳体10之间的相对旋转,而允许限制螺母50相对于壳体10的相对轴向运动。在图6所示的实施方式中,限制螺母50设有凹槽51,以接合内壁12的内表面上的相应肋。如图13和14所示,棘爪52或者突起部设置在限制螺母50的外表面上,用于接合套筒60的剂量结束特征部。

[0129] 套筒60是管状剂量限制元件。如在图4的放大细节中能够看到的,套筒60具有卡接到壳体10的内壁12中的近侧凸缘61,使得套筒60被轴向约束到壳体10,但是相对于壳体10可旋转。套筒60的外螺纹接合限制螺母50的内螺纹。在套筒60的内表面设有与驱动器40的凸缘46中的相应凹槽接合的肋62(见图14)。由此,套筒60在旋转方向上被约束于驱动器40,但允许驱动器40相对于套筒60的轴向位移。套筒60的远端面邻接壳体10的凸缘13并且套筒60远端处的凸缘部分接触导螺杆30的凸缘31,以将导螺杆30在轴向上约束在装置中。旋转硬止挡63设置在套筒60的外螺纹的任一端处,以限制限制螺母50相对于套筒60的移动。带有钩状端的指状部64设置在凸缘61中。指状部64布置为使得在达到近侧旋转硬止挡时或之前不久,限制螺母50的棘爪52接触指状部64并使之偏转。

[0130] 按钮70形成装置近端。按钮70具有被接收在剂量选择器80中的环状裙部71。另外,按钮70具有邻接驱动器40近端面的中央芯柱72。

[0131] 剂量选择器80是具有锯齿形外裙部81的套筒状部件。凸缘82设置为在剂量选择器80的远端处向内突出,以提供与机壳130的卡接连接。另外,剂量选择器80设有内套筒83,内套筒83具有与驱动器40的小齿轮45接合的棘齿特征部84(见图16)。棘齿特征部84可制成为

过压棘齿,以如果限制螺母50达到套筒60的旋转听觉止挡之一则提供触觉和听觉反馈。

[0132] 如上所述,扭力弹簧位于壳体10的外壁11和内壁12之间。扭力弹簧90的远侧自由端接合壳体10。扭力弹簧90的近侧自由端接合驱动器40的孔隙42,如上所述。由此,驱动器40和壳体10之间的相对旋转使扭力弹簧90卷紧或者解卷。

[0133] 退缩螺母100是环状元件,其远端用于接收药筒保持器的卡接钩21,使得药筒保持器20被永久地附连到退缩螺母100。替代实施方式可以包括将药筒保持器20与退缩螺母100可释放地附接。退缩螺母100的中心孔隙设有内螺纹以接合导螺杆30的外螺纹32。退缩螺母100的外表面在壳体10的内壁12中被引导。该外表面在图中所示的实施方式中包括在退缩螺母100的近侧方向上延伸的三个臂101。另外,凹槽102设置在退缩螺母100的外表面中,以接合内壁12的内表面的肋14。由此,退缩螺母100在旋转方向上被约束于壳体10,但在壳体10中自由地轴向滑动。

[0134] 盘110设置在导螺杆30的远端处,并且用作防游隙元件,以改进药筒保持器20相对于壳体10的对准。

[0135] 座圈120位于壳体10的远端处。座圈120被卡接到壳体10上并且包括用于接收和引导药筒保持器20的孔。因此,座圈120形成用于药筒保持器20的衬套轴承或者浮动轴承。

[0136] 机壳130刚性附连到壳体10,并且在轴向上且在旋转方向上被约束在壳体10。机壳130设有用于经由剂量选择器80的凸缘82连接剂量选择器80的卡接臂131。机壳130设有接收驱动器40的中心孔隙。棘齿指状物132设置在机壳130的内表面上,其接合驱动器40的小齿轮44。棘齿指状物132设计为使得在剂量设定和剂量修正期间允许驱动器40相对于机壳130的相对旋转。但是,棘齿指状物132将驱动器40经由小齿轮44联接到壳体10,使得扭力弹簧90不能克服该棘齿。换句话说,棘齿指状部132和小齿轮44阻止扭力弹簧90的解卷。这一棘齿可以充当在剂量设定和剂量修正期间提供触觉和听觉反馈的卡嗒发声棘齿。机壳130的远侧面设有与第一刻度构件140的特征部相互作用的凸轮轮廓133。

[0137] 第一刻度构件140是在壳体10内以可旋转方式被引导的管状元件。第一刻度140具有向内指向的凸缘,凸缘的齿141接合驱动器40的小齿轮43。由此,第一刻度构件140在旋转方向上被约束于驱动器40,但允许驱动器40的轴向位移。第一刻度140的外表面设有数字等元件,用于将设定剂量指示给用户。该外表面的至少一部分通过壳体10中的窗口15可见。柔性指142设置在第一刻度140的凸缘形壁中。在第一刻度140相对于机壳130旋转时,这一指状部142与机壳130的凸轮轮廓133相互作用。换句话说,指状部142由凸轮轮廓133在远侧方向上偏转。凸轮轮廓133设计为使得指状部142主要地被保持在它的大致无应力(近侧)的位置,而在它的远侧位置仅每转仅偏转两次。由此,在凸轮轮廓133上设置均匀分布的两个斜面。在其偏转的远侧位置,指状部142接合第二刻度150的相应特征部,以随着第一刻度140旋转产生第二刻度150。棘爪特征部143可以在剂量设定和剂量修正期间提供触觉和听觉反馈。第一刻度构件140形成装置的“1s”(单位)剂量轮。

[0138] 第二刻度150是大致为管状的元件,在其近端处具有向内突出凸缘151。第二刻度150在壳体10以可旋转方式被引导,并且布置为使得第二刻度150的外表面的至少一部分通过壳体10的窗口15可见。数字等可以印刷在第二刻度150的外表面上。凸缘151设有凹进或者平面齿轮152,所述凹进或者平面齿轮152布置为使得柔性指142的突起部在指状部142的偏转的远侧位置接合平面齿轮152。但是,在指状部142的无应力的近侧位置,平面齿轮152

脱离指状部142,使得第一刻度140可以相对于第二刻度150旋转。棘爪特征部153可以在剂量设定和剂量修正期间提供触觉和听觉反馈。第二刻度构件150形成装置的“10s”(单位)剂量轮。

[0139] 复位弹簧160位于导螺杆30的凸缘31和驱动器40的凸缘46之间。因为凸缘31支承在壳体10的凸缘13上,复位弹簧160在近侧方向上偏压驱动器40,如图4所示。通过按压按钮70,驱动器40在远侧方向上被移位,由此压缩复位弹簧160。

[0140] 药筒170被接收在药筒保持器20中。药筒170可以是玻璃安瓿,在其近端处具有可移动橡胶塞171。药筒170的远端设有由压接的环状金属带固定就位的可刺穿橡胶密封172。在图中描绘的实施方式中,药筒170是标准的1.5ml药筒。该装置设计成是一次性的,因为药筒170不能由用户或者护理专业人员更换。但是,装置的可重用变型能够通过使得药筒保持器120可拆装并且允许退缩螺母100复位来提供。

[0141] 在下文中,一次性药物输送装置和其部件的功能性将更详细地说明。

[0142] 当装置如图3所示静止时,扭力弹簧90具有足够预加载,使得如果用户选择最小剂量,则装置将能够输送该最小剂量。在静止时,剂量指示器(刻度140、150)显示0或者等效符号,以显示无剂量已被选择。

[0143] 起动是准备装置用于首次使用的动作。在现有笔型注射器中,这意味着将一个或者更多个小剂量设定且输送到空气中,使得移去装置中的“游隙”(任何余隙)和容差并且将部件置于合适的压缩或拉伸。安全注射是指在每个注射之前,用户设定一个或者更多个小剂量且将其输送到空气中,以确保针头不被封阻。在图中描绘的实施方式中,不存在特殊特征部而使得起动或者安全注射要求不同于现有笔型注射器中的那些。对于起动装置以及安全注射,用户将设定小剂量并且注射该剂量到空气中,并且重复直至在针头尖端观察到药剂滴。

[0144] 用户通过旋转剂量选择器80来设定剂量。旋转剂量选择器使得驱动器40旋转,并且对扭力弹簧90添加预加载。驱动器40键接到第一刻度140,并且在用户拨选剂量选择器80时指示(index)。

[0145] 如图5所示,驱动器40上的花键特征部(小齿轮44)接合机壳130上的棘齿指状部132,以阻止剂量选择器80由于扭力弹簧转矩而旋转回到它的起始位置。这些棘齿特征部在用户完全地压下注射按钮70时脱离。

[0146] 用于设定最小和最大剂量(在本实施方式中,0IU和120IU的U300胰岛素)的限制由剂量限制螺母50上的硬止挡特征部提供(图9和12),该硬止挡特征部干涉剂量限制套筒60上的特征部且因此阻止进一步相对旋转。在拨选和注射期间,剂量限制螺母50沿剂量限制套筒60上的螺纹上下移动。

[0147] 最终剂量保护阻止用户设定比药筒170中的可用体积大的剂量。许多笔型注射器使用螺纹螺母或者半体螺母机构以实现最终剂量保护。典型地,这些机构在药筒的整个体积上操作,例如300IU的U100胰岛素药筒的3ml。对一些装置,用户可能过压紧保护机构,而导致装置卡住。

[0148] 缩回药筒的实施方式的特征在于药筒退缩螺母100,在药剂用光时,药筒退缩螺母100收回到装置中。当少于最大剂量余留在药筒中时,药筒退缩螺母100变成接合剂量限制螺母50,从而形成与剂量限制套筒的旋转或者轴向硬止挡。换句话说,当药筒包含小于最大

剂量(在本示例中,120IU的U300胰岛素制剂)时,装置仅仅检测余留在药筒170中的药剂。

[0149] 在注射期间,驱动器40接合导螺杆30。药筒退缩螺母100旋接到导螺杆30并且键接到壳体10,使得随着注射被输送,药筒退缩螺母100收进到壳体10。当药筒体积下降低于最大可设定剂量(在本实施方式中,120IU的U300胰岛素制剂),药筒退缩螺母100已经移动到它能够干涉剂量限制螺母50的位置。当用户尝试拔选的剂量大于余留的剂量时,剂量限制螺母50干涉药筒退缩螺母100的臂101,以形成如图11所示的轴向硬止挡。作为替代例,也可能的是修改这些特征部以形成旋转硬止挡。

[0150] 大多数笔型注射器具有剂量指示器以向用户显示设定剂量,并且随着剂量被分配而计数降至零。大多数笔型注射器的特征还在于旋转至少一个部件来设定剂量。剂量通常通过将设定剂量的旋转运动转换为塞子171在药筒170中的平移移动来输送。因此,大多数的笔型注射器特征在于相对于壳体沿螺旋线移动的带有剂量指示的数字套筒。数字套筒相对于壳体沿螺旋线行进的问题在于:数字套筒轴向移动,这会使得装置较长。另外,由于对最小文字尺寸和必须支持的最大剂量数的要求,最小轴向移动是受限的。具有大剂量数的装置会要求大的数字套筒轴向位移,并且难以防止数字被显示在剂量指示器窗口外侧、例如显示在数字套筒的套管上。文字的几何结构受驱动机构几何结构的约束。这会限制文字尺寸或者要求大位移以用于剂量设定和注射。

[0151] 为克服这些缺点,缩回药筒的实施方式包括仅仅旋转、即不轴向移动的“里程计”式剂量指示器。更详细地,随着剂量选择器80旋转,剂量数字增大或减小。这经由第一刻度构件140和驱动器40之间的花键特征部(小齿轮43和齿141)实现。第一刻度构件140内的柔性“臂”元件(指状部142)沿着机壳130上的凸轮轮廓133行进。每当剂量选择器80旋转180°,指状部142变得接合第二刻度构件150、即十位轮,并且将该轮转位一个位数。这在图6至8中绘出。

[0152] 大多数已知的注射器笔特征在于设定剂量时具有均一反馈水平,即,拨选9单位或者10单位时用户在感觉上察觉不到变化。这使得在更大程度上依赖于患者的视力敏锐度和处理剂量指示器显示的数字信息的能力。与之相反,利用本发明,患者在拨选单个单位或10单位的倍数时会觉察到不同反馈。所示的实施方式允许用户在设定剂量经过10单位倍数时听到或感觉的“卡嗒声”比设定剂量经过其它单位时更硬。如上所述,第一和第二刻度构件140、150两者均包括与壳体10内侧上的相应元件接合的棘爪特征部143、153。这些元件设计为使得随着每个轮140、150转位,患者将察觉不同的触觉和听觉反馈水平。例如,第一刻度构件140(单位轮)可具有轻棘爪,而第二刻度构件150(十位轮)可具有重棘爪。

[0153] 当注射按钮70被按压时,发生如下动作:驱动器40通过注射按钮70向前移动,这压缩复位弹簧160,并且接合导螺杆30。驱动器40从剂量选择器80(棘齿84)脱离,其现在可以自由旋转,而不影响注射或者设定剂量。驱动器40移动松开其到机壳130的棘齿(指状部132),从而自由旋转。扭力弹簧90开始解卷,使驱动器40旋转,这又导致导螺杆30旋转。随着导螺杆30旋转,药筒退缩螺母100被收入到壳体10中,以分配药剂。

[0154] 如果作用在注射按钮70上的轴向力消除,则按钮70返回到其相对于剂量选择器80的初始轴向位置,这允许驱动器40上的棘齿接合机壳130,从而阻止由于扭力弹簧90的驱动转矩引起进一步注射。另外,这使得驱动器40与剂量选择器80再接合,由此允许剂量选择器再次设定剂量。剂量能够通过旋转剂量选择器80来改变,并且按压注射按钮70使得重启注

射动作。

[0155] 当前,大多数注射器笔具有被刚性固定到装置主体的药筒保持器。在这些装置中,药筒中的弹性体塞子被导螺杆前向推进,以分配内容物。本发明特征在于沿轴向固定在装置中的导螺杆30。当导螺杆30在注射期间旋转时,药筒保持器20被牵引到壳体10中。在本示例中,塞子171保持轴向固定,而药筒170移动(随药筒保持器20)以分配注射剂。

[0156] 使药筒170缩回到装置壳体10中的益处之一在于,余留剂量会对于用户更为明显。在药剂用完时,装置长度变短,使得装置几乎没有药剂余留或药剂已被完全使用对于用户更明显。另外,将药筒保持器20从壳体10除去应更困难。这使得篡改和伪造更为困难,并且能够使得如果通过去除药筒保持器20破坏装置不可能。另外,装置长度在使用结束时变短,因此装置在其使用寿命结束时的输送和处置中将占用较少空间。这还能够降低认识到的处置环境影响。

[0157] 在注射期间,扭力弹簧90解卷,以旋转驱动器40。这将使得剂量数字机构转位,使得数字朝向零减小。同时,剂量限制螺母50朝向它的起始位置向后移动,如图9所示。当剂量限制螺母50已经达到这一位置时,用户将听到且可能感受到“卡嗒声”以表示剂量结束。这通过剂量限制螺母50和剂量限制套筒60上的特征部52、64以略制动过盈经过彼此来实现(图13、14)。

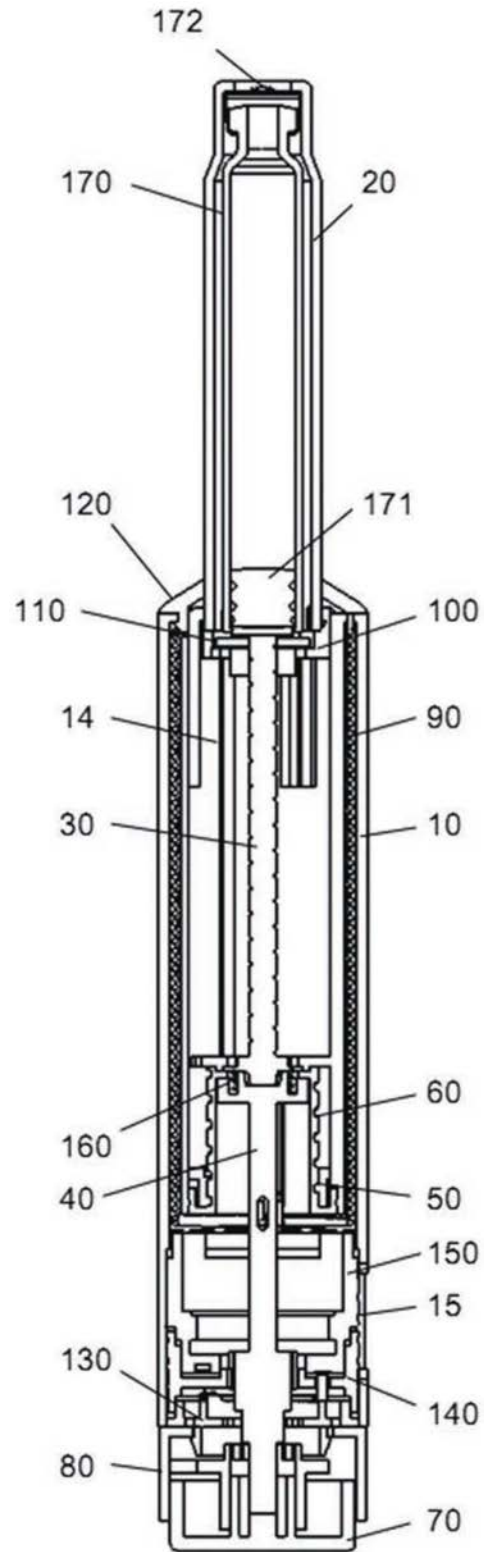


图1

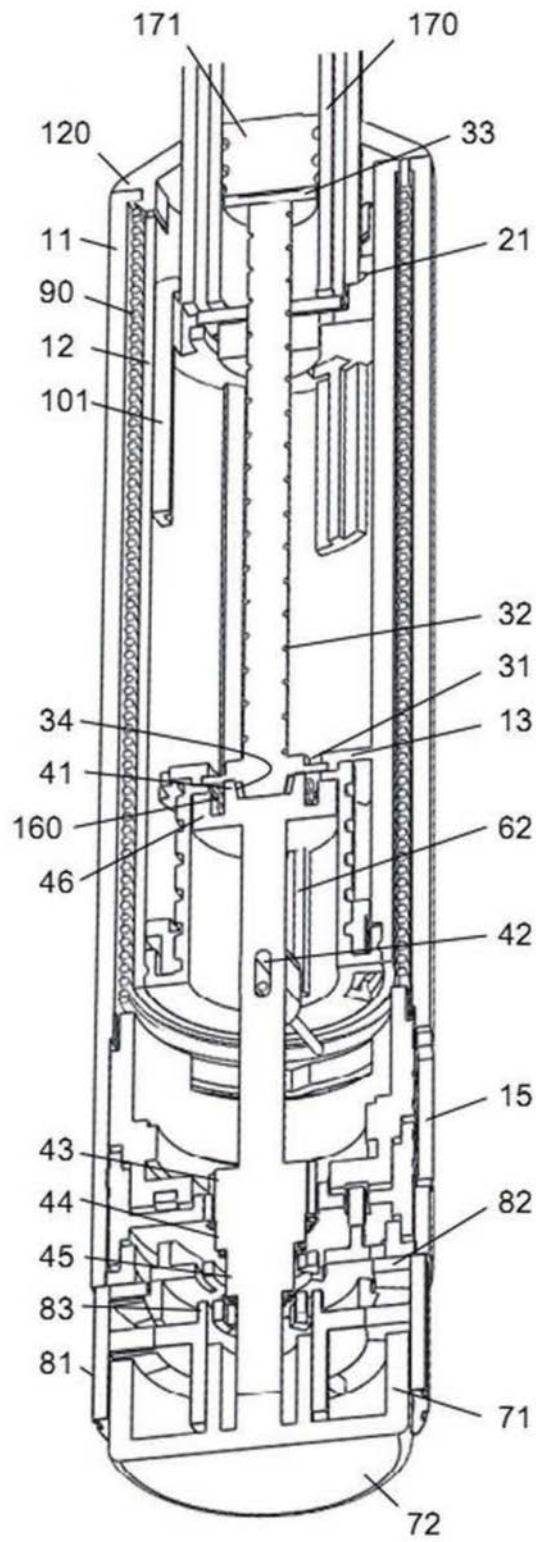


图2

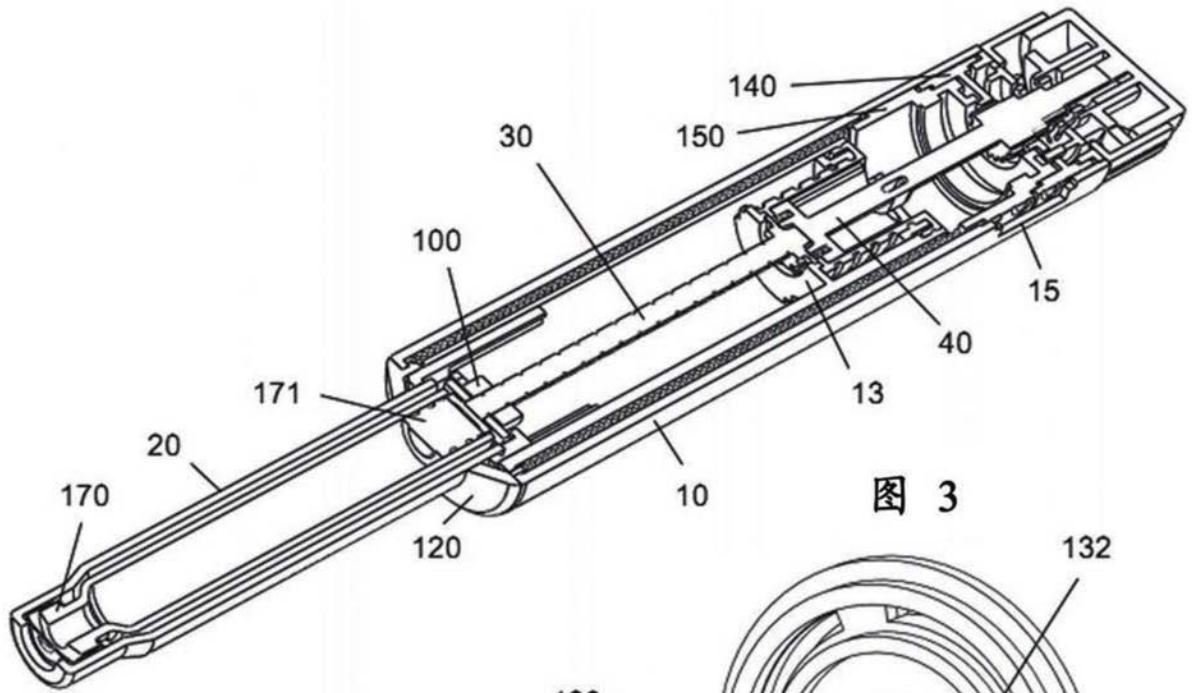


图 3

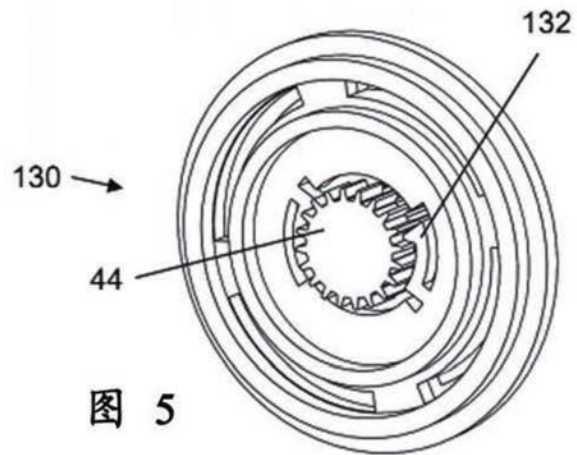


图 5

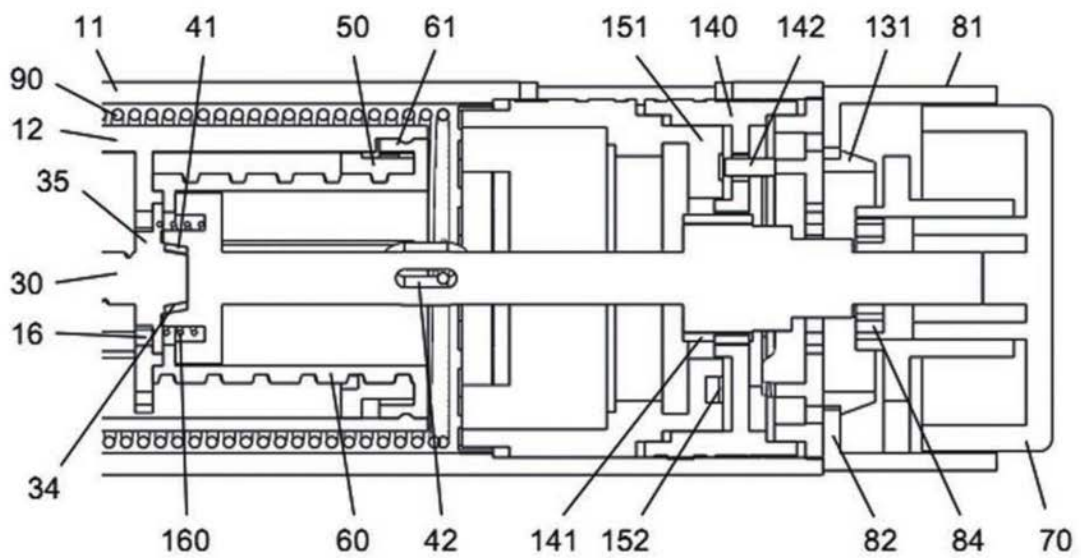


图 4

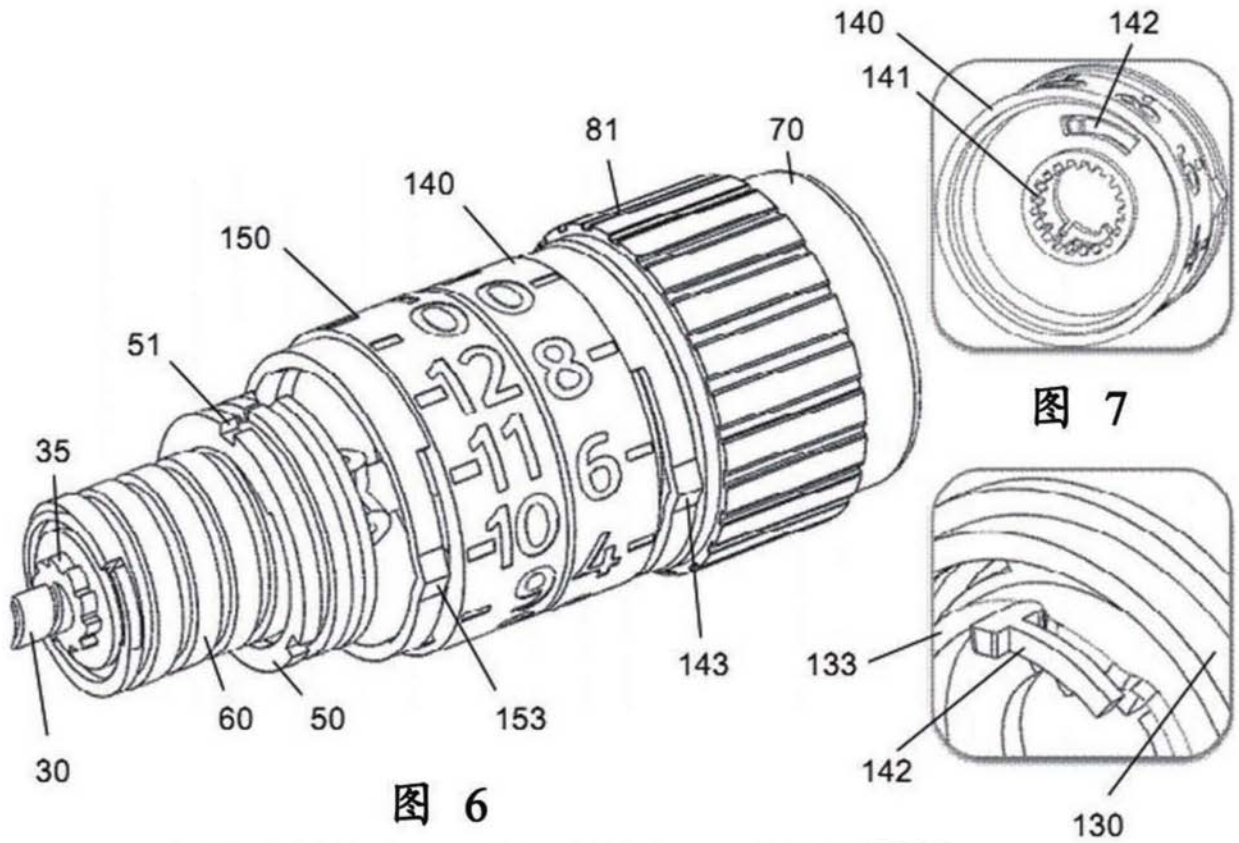


图 6

图 7

图 8

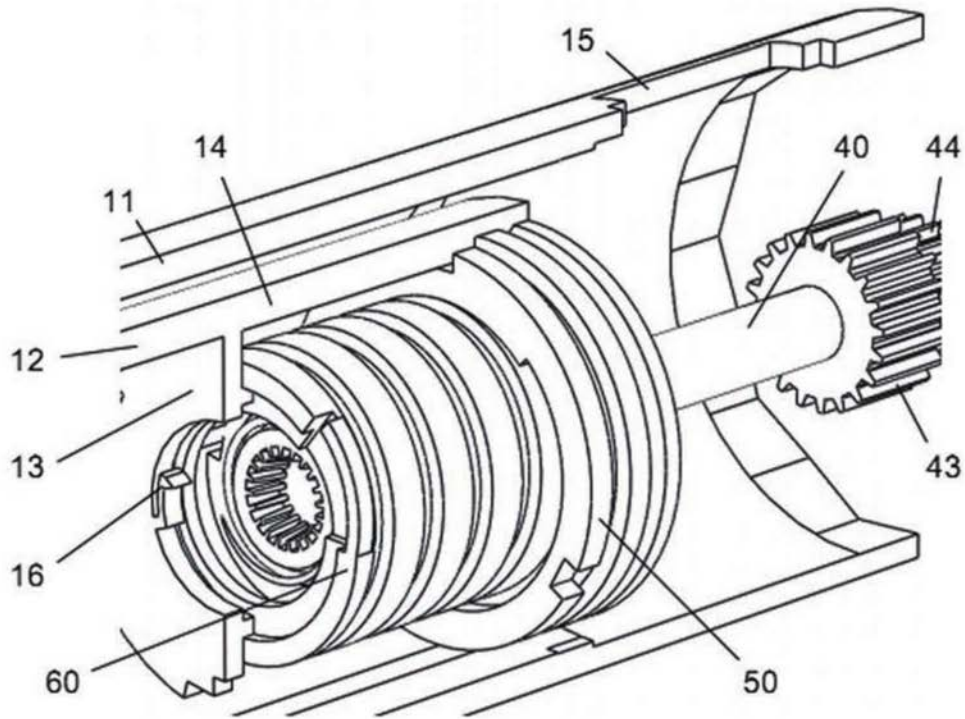


图 9

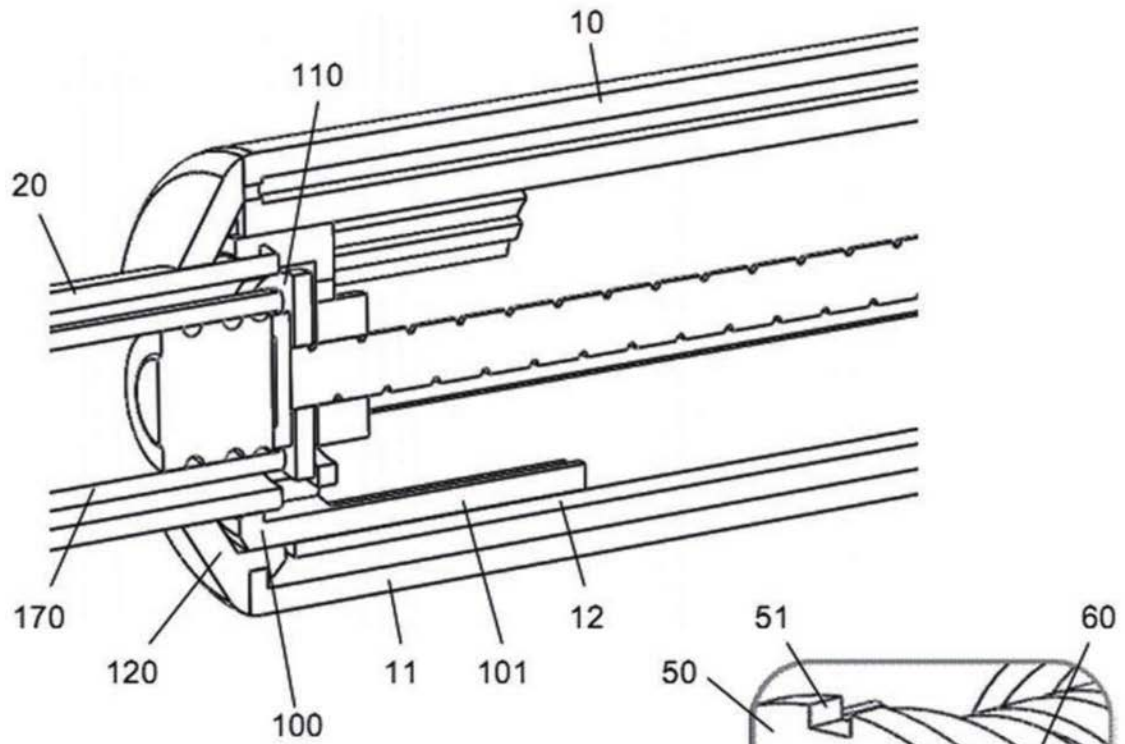


图 10

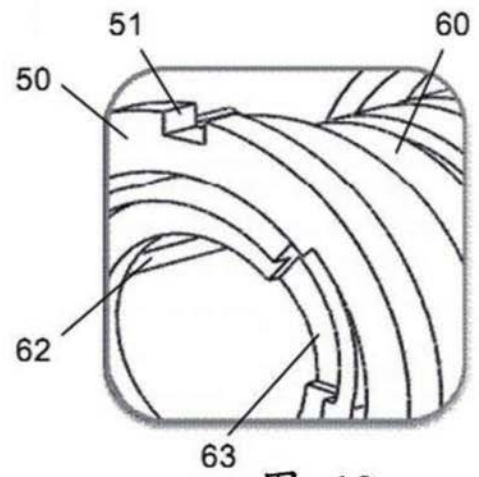


图 12

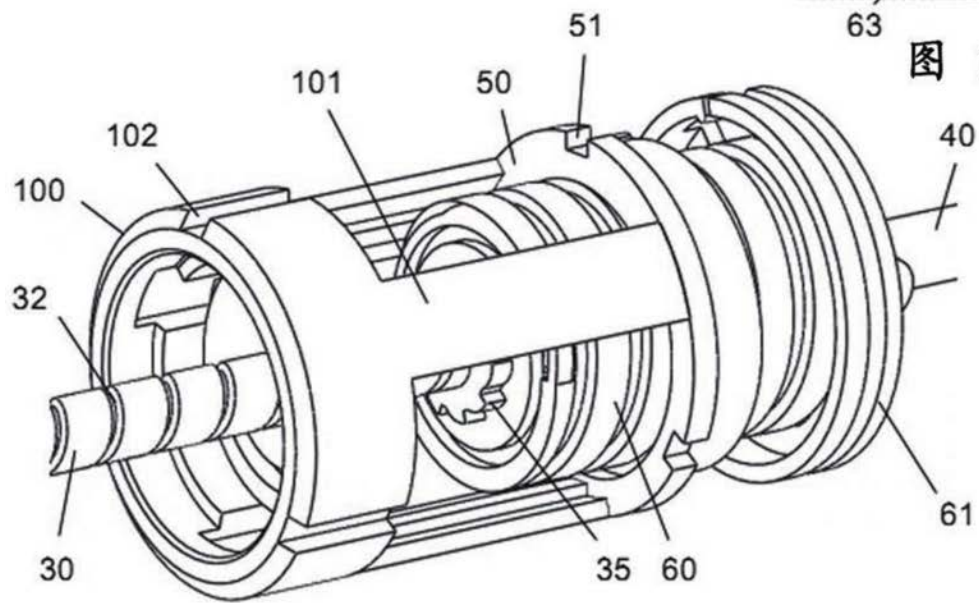


图 11

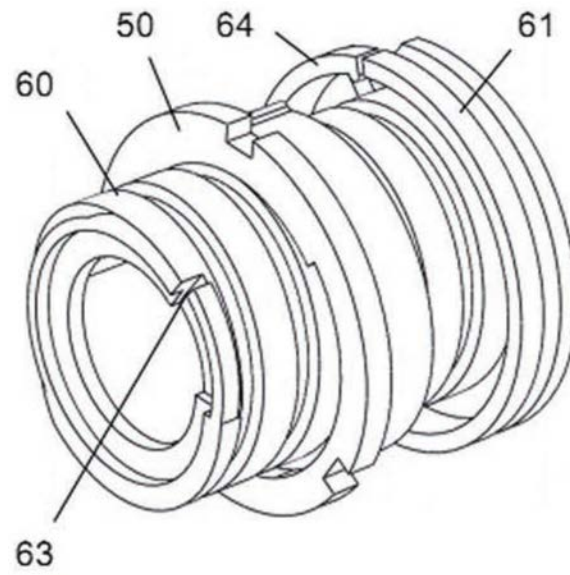


图13

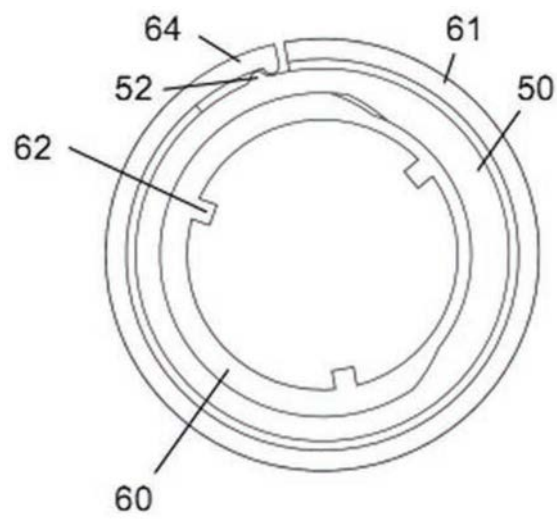


图14

