



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573961 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 14

(21) 申请号 201080045328. 5

(22) 申请日 2010. 10. 08

(30) 优先权数据

09172507. 7 2009. 10. 08 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/065096 2010. 10. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/042539 EN 2011. 04. 14

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 M. 赫尔默 C. 马赛厄斯 P. 诺伯

R. 沙巴兹法 B. 谢弗 L. 蔡梅兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

A61M 5/315 (2006. 01)

A61M 5/24 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009/095332 A1, 2009. 08. 06, 说明书第 8 页第 7 行 - 第 11 页第 2 行, 说明书附图 1-10.

GB 806703 , 1958. 12. 31, 全文 .

GB 2220143 A, 1990. 01. 04, 全文 .

CN 1678362 A, 2005. 10. 05, 全文 .

审查员 赵泽

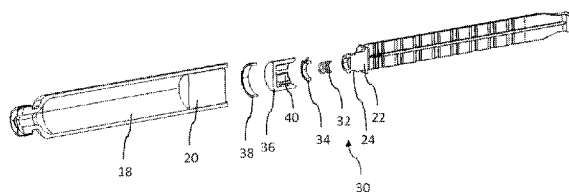
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54) 发明名称

用于药物递送装置的驱动机构

(57) 摘要

本发明涉及一种用于配给一定剂量药剂制品的药物递送装置的驱动机构, 该驱动机构包括: 用于容纳制品的药筒 (18) 的保持器 (14), 所述药筒 (18) 具有沿轴向方向可滑动配置在其中的活塞 (20); 待与用于配给一定剂量药剂制品的所述药筒的活塞 (18) 可操作地接合的活塞杆 (22; 52); 适用于消除所述活塞 (20) 与所述活塞杆 (22; 52) 之间轴向间隙的调节组件 (30; 68), 其中, 所述调节组件 (30; 68) 包括至少一个径向延伸的尖头元件 (34; 56), 所述至少一个径向延伸的尖头元件用于将所述活塞 (20) 和所述活塞杆 (22; 52) 相互锁止在位而无论所述活塞 (20) 和所述活塞杆 (22; 52) 之间的相对距离如何。



1. 一种用于配给一定剂量药剂制品的药物递送装置的驱动机构,包括:

- 用于容纳制品的药筒(18)的保持器(12),所述药筒(18)具有沿轴向方向可滑动配置在其中的活塞(20),

- 待与用于配给一定剂量药剂制品的所述药筒的活塞(18)可操作地接合的活塞杆(22 ;52),

- 适用于消除所述活塞(20)与所述活塞杆(22 ;52)之间轴向间隙的调节组件(30 ;68),其特征在于,所述调节组件(30 ;68)包括适于可滑动地接收所述活塞杆(22 ;52)的远端部的接收部(36 ;54),并且还包括适于刺穿所述活塞杆(52)和 / 或刺穿所述接收部(36 ;54)的侧壁(40)的至少一个径向延伸的尖头元件(34 ;56),所述至少一个径向延伸的尖头元件(34 ;56)用于将所述活塞(20)和所述活塞杆(22 ;52)相互锁止在位而无论所述活塞(20)和所述活塞杆(22 ;52)之间的相对距离如何,

其中沿周向方向围绕所述接收部(36 ;54)的固定环(38 ;58)沿所述接收部的外部筒形表面可滑动地配设。

2. 如权利要求1所述的驱动机构,其中,所述接收部(36 ;54)在最终组装构造中抵靠所述活塞(20)的推力接收近侧表面。

3. 如权利要求1或2所述的驱动机构,其中,所述接收部(36 ;54)和活塞杆(22,52)沿远侧方向被相互弹簧偏置。

4. 如权利要求3所述的驱动机构,其中,所述弹簧元件(32 ;62)配设在接收部(36 ;54)的底面与活塞杆(22 ;52)的远端面之间。

5. 如权利要求1或2所述的驱动机构,其中,所述接收部(36 ;54)的侧壁包括将该侧壁分成至少两个可弯曲的侧壁部(40 ;60)的轴向延伸的狭缝。

6. 如权利要求1所述的驱动机构,其中,为将所述接收部(20)和活塞杆(22 ;52)相互锁止在位,所述固定环(38 ;58)在锁止位置是可滑动地可动的,其中,所述至少一个尖头元件(34 ;56)和所述固定环(38 ;58)沿径向方向大致重叠。

7. 如权利要求1或2所述的驱动机构,其中,至少一个径向向内朝向的尖头元件(56)配设在所述接收部(36 ;54)的近端面处。

8. 如权利要求1或2所述的驱动机构,其中,至少一个径向向外朝向的尖头元件(34)配设在所述活塞杆(22)的远侧部的外周处。

9. 如权利要求1或2所述的驱动机构,其中,包括多个径向向外朝向的尖头元件的带尖头环(34)配置在所述活塞杆(22)的环形槽中。

10. 一种配给预定剂量的药剂制品的药物递送装置,包括如前述权利要求的任一项所述的驱动机构,还包括填充有待配给的药剂制品的药筒。

11. 一种将药物递送装置(10 ;50)的驱动机构(16 ;66)中的活塞杆(22 ;52)与活塞(20)之间的间隙消除的方法,所述驱动机构(16 ;66)包括用于容纳制品的药筒(18)的保持器(12),所述药筒(18)具有沿轴向方向可滑动配置在其中的活塞(20),其中,所述活塞杆(22 ;52)待与用于配给一定剂量药剂制品的所述药筒的活塞(20)可操作地接合,在所述驱动机构(16 ;66)的组装期间或组装之后消除所述间隙的该方法特征在于以下步骤:

- 在所述活塞杆(22 ;52)的远端部上预组装杯状接收部(36 ;54),

- 使所述活塞杆(22 ;52)沿远侧方向轴向运动,直到所述接收部(36 ;54)抵靠所述活塞

(20) 的近端面,

- 借助于至少一个径向延伸的尖头元件(34 ;56)通过刺穿所述活塞杆(52)和 / 或刺穿接收部(36 ;54) 的侧壁(40) 以及借助于沿所述接收部的外部筒形表面可滑动地配设沿周向方向围绕所述接收部(36 ;54) 的固定环(38 ;58), 从而将所述接收部(36 ;54) 和所述活塞杆(22 ;52) 相互锁止在位。

用于药物递送装置的驱动机构

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于药物递送装置的驱动机构,该驱动机构容许使用者选择单剂量或多剂量的可注射的药剂制品、配给设定剂量的制品、和将所述制品优选通过注射而给药至患者。具体地,本发明涉及由患者自己操纵的这种装置。

背景技术

[0002] 允许多次给送所需剂量液体药剂制品例如液体药物并且还提供将所述液体给药到患者的药物递送装置本身是本领域熟知的。大体上,这类装置具有与普通注射筒(syringe)大致相同的用途。

[0003] 这类药物递送装置必须满足许多使用者的具体需要。例如在患有糖尿病的患者情况下,许多使用者可能体弱并且也可能视觉有受损。因此,这些装置必须结构坚固,而在部件的操控和使用者的对它的操作的理解两方面又易于使用。此外,剂量设定必须容易且明确,并且在所述装置将为可抛弃的(disposable)而不是可还原的(reducible)时,所述装置应制造廉价且易于配设。为了满足这些要求,组装所述装置所需的步骤和部件的数量以及制造所述装置的材料类型的总数需要保持为最少。

[0004] 通常,待给药的药剂制品设置在药筒中,所述药筒具有与药物递送装置的驱动机构的活塞杆机械相互作用的可动的活塞或筒塞(bung)。通过沿远侧方向对所述活塞施加推力,从所述药筒排出一定量的医用流体。

[0005] 因为不可避免的制造公差,所以可能在药筒的活塞与所述活塞杆之间存在例如持续的轴向间隙。通常,在所述装置首次使用之前,最终使用者需要执行装置的所谓填装(priming),以确保在已经进行了初始的剂量设定和随后的剂量配给步骤的情况下,精准量的药剂制品以预定方式得到配设。

[0006] 因为自给药的使用者可能体弱,所以期望对于这种使用者可执行的起用程序(priming procedure)的需要进行简化或甚至消除。

[0007] 例如,US 6,196,999 B1 公开一种结合机构,其中具有向后延伸的筒形延伸部形式的注射筒柱塞结合元件居中地位于注射筒柱塞的后向面上。此结合元件包含内部的T形空腔,其中所述空腔的壁是有压纹的(knurled)以帮助对所述结合机构的握持。该结合机构位于接近于注射筒柱塞的柱塞驱动杆(ram)的前向端上,并且呈两个棘爪(pawl)的形式。这些棘爪借助于弹簧而偏置离开所述柱塞驱动杆的对称轴线。电机的运作使所述驱动杆沿它的纵向轴线向前行进,以使该结合机构的棘爪向所述注射筒柱塞运动并且与所述注射筒柱塞的筒形延伸部互接合。

[0008] 当行进的棘爪最初进入所述柱塞延伸部的空腔时,所以它们的前向端受到朝向彼此的由所述空腔的壁所施予的力,从而克服所述弹簧的向外偏置力。为了消除柱塞和驱动杆之间的初始间隙,所述棘爪需要完全进入所述空腔以握持所述空腔的有压纹的壁。自此以后,所述注射筒柱塞和驱动杆将以协作运动方式运动。

[0009] 文献 W02009/095332 A1 还描述一种使活塞杆机构和柱塞之间的距离最小化的方

式,其中该活塞杆机构包括活塞杆和活塞杆脚。该活塞杆设置有与活塞杆脚上的多个倒钩相接合的多个突起。以此方式,它可防止活塞杆脚与活塞杆自动脱离。然而,活塞杆脚和活塞杆的相对位置由相互对应的倒钩和突起的位置决定。

[0010] 这些已知的解决方案特点在于下述共同的缺点:为了消除活塞杆和活塞之间的轴向间隙,活塞杆需要轴向移动。轴向间隙和游隙 (backslash) 消除意味着将活塞杆带入与药筒的活塞的直接抵靠位置。活塞杆的这种为了消除间隙的轴向移位被认为是不利的,因为它通常涉及由使用者执行的对剂量设定或剂量配给机构的相应致动。

发明内容

[0011] 因此,本发明的目的是提供一种用于药物递送装置的驱动机构,该驱动机构特点是改善和简化了的间隙和制造公差的消除。本发明的另一目的是将待由使用者执行的起用程序冗余化。本发明另外关注于与患者安全相关的改善并且意图简化总体的装置操纵。本发明的另一目的是提供一种具有生产花费低且易于组装的间隙消除机构的用于药物递送装置的驱动机构。最后,本发明的目的是提供一种将药物递送装置的驱动机构中的间隙消除的方法。

[0012] 在第一方面,本发明提供一种用于配给一定剂量药剂制品的药物递送装置的驱动机构,所述药剂制品通常为医用流体例如流体药物,比如胰岛素或肝素 (heparin)。

[0013] 所述驱动机构包括用于容纳制品的药筒的保持器,其中,所述药筒具有沿轴向方向可滑动配置在其中的活塞。所述驱动机构还包括待与用于配给已清楚确定的剂量的药剂制品的药筒的活塞可操作地接合的活塞杆。利用远侧的出口,所述药筒可与针、套管、灌注管 (infusion tube) 或类似的呈流体传递方式的递送装置相接合。所述药筒自身可设计为可替换的或可抛弃的安瓿、卡普耳 (carpule) 或注射筒 (syringe)。它的活塞是沿远侧方向可移动的,以用于以精准的方式从所述药筒排除或排出预定剂量的药剂制品。

[0014] 所述驱动机构还包括调节组件,所述调节组件适用于消除所述药筒的活塞与所述驱动机构的活塞杆之间的轴向间隙。这种轴向间隙可能由于所述驱动机构、药物递送装置和它的各种部件的制造或组装公差而发生。所述调节组件还适用于将所述活塞和所述活塞杆相互锁止在位,而无论它们的相对距离或位置如何。因此,所述调节组件不仅提供间隙消除或游隙消除,而且也将活塞和活塞杆相互互锁。

[0015] 所述调节组件还包括至少一个径向延伸的尖头 (spike) 元件或刺状叉齿 (prong)。所述尖头元件或叉齿适用于至少在所述调节组件与所述活塞杆之间建立夹持式 (clamped) 或压接式 (crimped) 连接。通常,所述调节组件轴向配置在活塞与活塞杆之间。

[0016] 所述调节组件整体上或它的部件通常例如借助于相对于所述活塞和 / 或相对于所述活塞杆的轴向运动而提供间隙补偿功能。所述调节组件或它的部件的这种轴向运动通常在所述驱动机构的组装过程中或在所述药物递送装置的组装期间主要由待消除的间隙的量决定。一旦已到达最终的无间隙 (clearance-free) 的组装位置,所述调节组件通常借助于所述至少一个径向延伸的尖头元件而相对于所述活塞杆和 / 或相对于所述活塞固定化 (immobilize)。

[0017] 如果所述活塞和对应的活塞杆被所述调节组件相互锁止在位,则所述活塞杆的任何轴向运动,优选任何远侧方向的轴向运动,被直接地且未改变地传递到所述药筒的活塞。

所述调节组件相对于所述活塞和 / 或相对于所述活塞杆的该轴向运动,可分别在所述驱动机构或对应的药物递送装置的组装期间或在组装之后执行。

[0018] 所述调节组件和 / 或它的至少一个尖头元件提供活塞杆和活塞的至少单向结合。以此方式,可至少在远侧方向上提供所述活塞和活塞杆的协作运动。通常无需具有活塞和活塞杆的双方向结合的互锁。具体地,在采用可再用式驱动机构的构造中,调节组件和互锁机构可容许所述活塞杆沿近侧方向运动而同时药筒的活塞保持静止。

[0019] 在本发明第二方面中,所述调节组件包括接收部 (receptacle),该接收部适用于可滑动地接收所述活塞杆的远端部。所述活塞杆的远端部通常在直径上减小并且包括在它的远端处的台阶式降低的颈部。所述接收部包括轴向延伸部,该轴向延伸部容许活塞和活塞杆的相对的间隙补偿运动,特别是分别在所述驱动机构的组装期间或在所述药物递送装置组装期间。优选是,所述接收部的径向尺寸容许例如在随后的剂量配给程序过程中该接收部插入所述药筒的筒形壳体中。

[0020] 在通常的实施例中,所述调节组件的接收部预组装到所述活塞杆的远侧颈部。在所述驱动机构和 / 或所述药物递送装置的组装期间,所述接收部可抵靠所述活塞的近侧的推力接收面。由于这种抵靠,所述接收部可经受相对于所述活塞杆的轴向移位,直到所述壳体与所述药筒保持器可操作地结合。当此最终的组装构造已达成时,所述接收部通过利用所述至少一个尖头元件而相对于所述驱动机构的活塞杆被有效地固定化。以此方式,所述药筒的活塞变成与所述活塞杆可操作地接合。

[0021] 根据本发明另一优选实施例,所述至少一个尖头元件或至少一个刺状叉齿适用于刺穿所述活塞杆。替代地或附加地,所述尖头元件或叉齿可进一步适用于沿径向方向刺穿接收部的侧壁。借助于所述尖头元件或叉齿,所述活塞杆和接收部可相互锁止在由所述接收部的尺寸支配的一定轴向界限内的几乎任何的任意位置。

[0022] 借助于所述至少一个尖头元件,优选借助于若干尖头元件,可实现对于压缩而言刚性的活塞和活塞杆的机械结合,其中,活塞和活塞杆的相对的轴向位置和距离可变化。任何制造公差和 / 或组装公差可因此根据本发明通过调节组件而得以补偿。

[0023] 根据另一优选实施例,所述接收部和活塞杆是沿轴向方向被相互弹簧偏置 (spring-biased) 的。优选是,弹簧元件配设在所述接收部的底面与所述活塞杆的远端面之间。所述弹簧元件优选是压缩弹簧类型并且容许所述接收部相对于所述活塞杆的弹簧偏置下的轴向移位。利用这种压缩弹簧在所述驱动机构或所述药物递送装置的最终组装期间分别是有益的。

[0024] 在预组装构造中,其中所述接收部在所述活塞杆的远侧颈部上滑动移位,所述药筒的活塞和活塞杆可在最终组装程序期间在位置上相对于彼此改变。借助于配设在所述接收部的底面与活塞杆之间的弹簧元件,可实现接收部和活塞杆的补偿式轴向运动。所述弹簧元件,甚至在接收部和活塞杆的相互互锁之前,就提供活塞和活塞杆之间的轴向偏置。此外,借助于所述弹簧元件,可有效地补偿接收部和活塞杆的任何非故意的滑动移位。

[0025] 在另一优选实施例中,所述接收部的侧壁包括轴向延伸的狭缝,所述狭缝将所述侧壁分成至少两个可弯曲的侧壁部。通常,所述接收部的侧壁是管状的或筒状的。所述轴向延伸的狭缝延伸到所述接收部的近端部。以此方式,所得侧壁部在所述接收部的近端部朝向所述活塞杆和所述驱动机构是相互分离的。

[0026] 在另一优选实施例中,所述调节组件包括沿周向方向环绕或围绕所述接收部的固定环。所述固定环还沿所述接收部的外部筒形表面可滑动地配设。以此方式,并且特别是通过使所述固定环沿近侧方向移动,所述接收部的侧壁的任一可弯曲的侧壁部可以被径向向内地枢转或弯曲,以分别启动接收部和活塞杆的互连和固定化。优选是,所述接收部的侧壁的可弯曲侧壁部被沿径向向外朝向的方向偏置,其中活塞杆和接收部的相对的轴向移位是可能的。

[0027] 通过使固定环运动到锁止位置,所述侧壁部的自由端的径向距离向下变窄和减小,并且所述径向延伸的尖头元件与它们的相应的对立件(counterpart)接合以提供活塞杆和接收部的互锁。

[0028] 在另一优选实施例中,所述固定环在锁止位置是能够滑动的,其中,所述至少一个尖头元件和所述固定环沿径向方向大致重叠。以此方式,所述接收部和所述活塞杆可被持续地相互互锁。所述固定环用作对于所述接收部的各侧壁部的径向约束,并且防止所述侧壁部的径向向外方向的弯曲,否则这种弯曲可能导致接收部和活塞杆的分离。

[0029] 根据本发明另一优选实施例,所述至少一个径向向内朝向的尖头元件或相当的刺状叉齿配设在所述接收部的近端面处。通常,所述尖头元件配设在所述接收部的侧壁的各侧壁部的自由端部。在所述固定环沿所述接收部的侧壁部向近侧方向滑动时,所述侧壁部的自由端受到径向向内的力,使得实际上所述尖头元件穿透所述活塞杆。

[0030] 根据本发明另一优选实施例,替代地或附加地,所述至少一个尖头元件径向向外朝向,并且配设在所述活塞杆的远侧部的外周。在此构造中,所述接收部的侧壁的侧壁部可包括很直的、轮廓均匀的(contoured)表面。用于互连的刺穿可事实上通过所述固定环的可相比的近侧方向的滑动运动而实现。

[0031] 所述尖头元件如果配置在所述接收部的侧壁部则通常径向向内朝向。所述尖头元件如果配置在所述活塞杆处,则径向向外朝向,以刺穿和/或穿透所述接收部的可弯曲的侧壁部。

[0032] 在另一实施例中,所述尖头元件径向向外朝向。它们进一步配置在带尖头环上,所述带尖头环待配设在所述活塞杆的环形槽中。所述带尖头环可例如适合用作夹持颈圈(collar),特别是为了将所述带尖头环固定到所述活塞杆。具有径向向外朝向的尖头或叉齿的所述带尖头环可由金属制成,而待由所述尖头元件刺穿的所述接收部通常设计和制造成注射模制而成的塑料部件。

[0033] 大体上,所述调节组件提供所述活塞杆和所述接收部的相互互锁。借由所述尖头元件而可实现的所述夹持可以是不可逆型或者可逆型。例如,通过移除所述固定环或通过使所述固定环移位和返回于它的初始远侧位置,从而径向夹持可减轻或甚至完全中止。

[0034] 在另一个独立的方面,用于配给预定剂量药剂制品的药物递送装置设置为包括如上述的驱动机构。该药物递送装置还配备有填充了待配给药剂制品的药筒。所述药筒通常包括填充有药剂制品的筒形管筒并且沿近侧方向利用可移动的活塞而密封,所述可移动的活塞将要沿远侧方向移位用于排出预定量的药剂制品。所述装置可以是可再用型和/或可抛弃型。优选是,所述装置将商业发售为带有已经配设在内部的已填充药筒。

[0035] 根据另一个独立的方面,本发明提供一种药物递送装置的驱动机构的活塞杆和活塞之间的间隙消除方法。该药物递送装置或该驱动机构包括用于容纳制品的药筒的保持

器。所述药筒包括沿轴向方向可滑动配置在其中的活塞。所述驱动机构的活塞杆将要与用于配给预定剂量的药剂制品的所述药筒的活塞可操作地接合。

[0036] 所述在所述驱动机构或所述药物递送装置的组装期间或组装之后消除间隙或游隙的方法,包括在所述活塞杆的远端部上预组装杯状接收部的步骤。所述杯状接收部优选为相对于所述活塞杆弹簧偏置的,并且由此滑动支承在所述活塞杆的远端部。在此预组装构造中,所述驱动机构的壳体和所述药筒保持器在最终组装程序中相互组装。通常,所述壳体与所述驱动机构可操作地接合,并且所述药筒定位且配置在所述药筒保持器中。

[0037] 在最终组装过程中,所述活塞杆沿远侧方向轴向移位,至少直到所述接收部抵靠所述活塞的近端面。通常,夹置在接收部和活塞杆之间的弹簧元件容许活塞和活塞杆的用于公差补偿的相互移位。它也可容许所述药物递送装置的药筒保持器和壳体的相应的相互移位。接收部和活塞杆借助于至少一个径向延伸的尖头元件被相互锁止在位,而无论它们的相对位置和距离如何。为了相互互锁,所述尖头元件或它的对立件例如所述接收部的可弯曲的侧壁部沿径向方向移位和/或枢转,其中这种径向方向的移位通常由滑动环的轴向的、近侧方向的移位支持。

[0038] 如这里所使用的,术语“药物”或“药剂制品”是指含有至少一种药学活性化合物的药物制剂。

[0039] 其中在一个实施方式中,药学活性化合物具有高至 1500Da 的分子量和/或是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、抗体、酶、抗体、激素或者寡核苷酸、或者是上述药学活性化合物的混合物。

[0040] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物可用于糖尿病或与糖尿病有关的并发症的治疗和/或预防,并发症比如糖尿病视网膜病变、血栓栓塞病症如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(ACS)、心绞痛(angina)、心肌梗死、癌症、黄斑变性、炎症、枯草热(hay fever)、动脉粥样硬化和/或类风湿性关节炎。

[0041] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物包括用于糖尿病或者与糖尿病相关的并发症比如糖尿病视网膜病变的治疗和/或预防的至少一种肽。

[0042] 其中在另一个实施方式中,药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或者人胰岛素类似物或者衍生物、胰高血糖素样肽(GLP-1)或者其类似物或衍生物、或者 exedin-3 或 exedin-4 或者是 exedin-3 或 exedin-4 的类似物或衍生物。

[0043] 胰岛素类似物例如是 Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32) 人胰岛素;Lys(B3)、Glu(B29) 人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29) 人胰岛素;Asp(B28) 人胰岛素;人胰岛素,其中位置 B28 中的脯氨酸被 Asp、Lys、Leu、Val 或者 Ala 代替并且其中在位置 B29 中, Lys 被 Pro 代替;Ala(B26) 人胰岛素;Des(B28-B30) 人胰岛素;Des(B27) 人胰岛素和 Des(B30) 人胰岛素。

[0044] 胰岛素衍生物例如是 B29-N-肉豆蔻酰-des(B30) 人胰岛素;B29-N-棕榈酰-des(B30) 人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素;B29-N-棕榈酰人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰 LysB28ProB29 人胰岛素;B28-N-棕榈酰 LysB28ProB29 人胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰 ThrB29LysB30 人胰岛素;B30-N-棕榈酰 ThrB29LysB30 人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰-Y-谷氨酰)-Des(B30) 人胰岛素;B29-N-(N-lithocholyl-Y-谷氨酰)-Des(B30) 人胰岛素;B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)-Des(B30) 人胰岛素和 B29-N-(ω -carboxyheptadecanoyl)

人胰岛素。

[0045] Exendin-4 例如是指 Exendin-4(1-39), 一种具有如下序列的肽 :H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0046] Exendin-4 衍生物例如选择自如下的化合物列表 :

[0047] H-(Lys)4-desPro36, desPro37Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0048] H-(Lys)5-desPro36, desPro37Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0049] desPro36[Asp28]Exendin-4(1-39),

[0050] desPro36[IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0051] desPro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0052] desPro36[Met(0)14, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0053] desPro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0054] desPro36[Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0055] desPro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0056] desPro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39) ;或者

[0057] desPro36[Asp28]Exendin-4(1-39),

[0058] desPro36[IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0059] desPro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0060] desPro36[Met(0)14, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0061] desPro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0062] desPro36[Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0063] desPro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39),

[0064] desPro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28]Exendin-4(1-39),

[0065] 其中基团 -Lys6-NH₂ 可以结合到 Exendin-4 衍生物的 C-端 ;

[0066] 或者具有如下序列的 Exendin-4 衍生物 :

[0067] H-(Lys)6-desPro36[Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0068] desAsp28Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0069] H-(Lys)6-desPro36, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0070] H-Asn-(Glu)5desPro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0071] desPro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0072] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0073] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0074] H-(Lys)6-desPro36[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0075] H-desAsp28Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0076] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0077] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0078] desPro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0079] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0080] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0081] H-(Lys)6-desPro36[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0082] desMet(0)14Asp28Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0083] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0084] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0085] desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0086] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]

Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0087] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28]

Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0088] 15H-LysG-desPro36[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0089] H-desAsp28Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0090] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)44, Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0091] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0092] 20-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0093] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0094] H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Trp(02)25, Asp28]

Exendin-4(4-39)-(Lys)6-NH₂;

[0095] 或者上述 Exendin-4 衍生物中任一种的药学可接受的盐或溶剂合物。

[0096] 激素例如是垂体激素或者丘脑激素或者调节活性肽和它们的拮抗剂,如 2008 版第 50 章 Rote 表中所列,比如是促性腺激素 (Gonadotropine)(促卵泡激素 (Follitropin)、促黄体素 (Lutropin)、绒毛膜促性腺激素 (Choriongonadotropin)、促配子成熟激素 (Menotropin))、生长激素 (somatropine)(促生长素 (Somatropin))、去氨加压素 (Desmopressin)、特利加压素 (Terlipressin)、戈那瑞林 (Gonadorelin)、曲普瑞林 (Triptorelin)、亮丙瑞林 (Leuporelin)、布舍瑞林 (Buserelin)、那法瑞林 (Nafarelin)、戈舍瑞林 (Goserelin)。

[0097] 多糖例如是葡糖胺聚糖、透明质酸、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或它们的衍生物、或者是上述多糖的硫酸化形式,例如是多聚硫酸化形式、和/或其药学上可接受的盐。多聚硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的实例是依诺肝素钠。

[0098] 药学可接受盐例如是酸加成盐和碱式盐。酸加成盐例如是 HCl 或者 HBr 盐。碱式盐例如是具有从碱或碱性物质选择的阳离子的盐,例如 Na⁺、或 K⁺、或 Ca²⁺、或者是铵离子,例如 N⁺(R1)(R2)(R3)(R4),其中 R1 至 R4 相互独立地指:氢,可选地替代的 C1-C6-烷基基团、可选地替代的 C2-C6-烯基基团、可选地替代的 C6-C10-芳基基团、或可选地替代的 C6-C10-杂芳基基团。药学可接受盐的另外的示例在 1985 年由 Easton, Pa., U. S. A 的

MarkPublishingCompany 出版的由 Alfonso R. Gennaro 主编的第 17 版《Remington's Pharmaceutical Sciences》及在《Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (制药工艺学百科全书)》有说明。

[0099] 药学可接受的溶剂合物例如是水合物。

[0100] 对本领域技术人员显然的是,在不背离本发明的精神和范围的情况下,可对本发明进行各种变型和变化。此外,应注意,随附权利要求中的任何附图标记不应解释为限制本发明的范围。

附图说明

[0101] 以下将以非限制性的方式结合优选实施例并且参考附图以更详细的描述说明本发明,在附图中:

[0102] 图 1 示出根据本发明的驱动机构的透视截面侧视图,

[0103] 图 2 以分解视图示出根据图 1 的驱动机构,

[0104] 图 3 以放大图示意性地描绘根据图 1 和图 2 的活塞杆和接收部的相互互锁,

[0105] 图 4 示出本发明第二实施例的透视截面图,

[0106] 图 5 以分解视图示出根据图 4 的驱动机构,和

[0107] 图 6 以放大图示意性地描绘根据图 4 和图 5 的接收部和活塞杆的相互互锁。

具体实施方式

[0108] 在图 1 至图 3 中,示出本发明第一实施例的药物递送装置 10 的驱动机构 16。该笔形注射器型的药物递送装置包括在它的远端部的药筒保持器 12 和在它的近端部的壳体 14。如图 1 所描绘,药筒保持器 12 接收置于药筒保持器 12 内部的可抛弃型或可替换型药筒 18。在图 1 和图 2 中,在它的近侧即右手侧,药筒 18 具有轴向可滑动配置的活塞 20,该活塞 20 在受驱动的活塞杆 22 的远侧方向运动的作用下,沿远侧方向逐步 (stepwise) 运动,用于排出或排除容纳在药筒 18 中的预定量的药剂制品。

[0109] 药筒保持器 12 和壳体部件 14 配置呈嵌插式 (interleaved) 方式,其中药筒保持器或壳体的台阶式降低的颈部分别接收在药筒保持器或壳体的对应接收部中。

[0110] 用于公差和间隙补偿的调节组件 30 提供活塞杆 22 和活塞 20 的至少单向接合。如图 3 详细示出,活塞杆 22 包括在它的远端的台阶式降低的颈部,所述台阶式降低的颈部由对应的接收部 36 接收。在预组装构造中,接收部 36 可滑动地附接到活塞杆 22 的远端部。如图 2 所示,接收部 36 还包括由轴向狭缝分隔的多个可弯曲的侧壁部 40。以此方式,接收部 36 的侧壁沿近侧方向径向可扩展,以便接收配置在活塞杆 22 的远端部的外周处的径向向外朝向的尖头元件 34。

[0111] 活塞杆 22 的远端面 and 接收部 36 的内底面借由压缩弹簧元件 32 而相互偏置。以此方式,接收部 36 可在最终组装程序中被轴向调节和对齐。筒形接收部 36 和它的径向向外可弯曲的侧壁部 40 由固定环 38 环绕,该固定环 38 可滑动地配设在接收部 36 的外周。

[0112] 一旦在最终组装程序过程中已到达活塞 20 的推力接收端面 and 接收部 36 的抵靠位置时,这例如借由弹簧元件 32 的相应压缩而完成,固定环 38 就沿近侧方向运动,由此迫使接收部 36 的可弯曲的侧壁部 40 径向向内,使得侧壁部 40 变成被活塞杆 22 的径向向外突

起的尖头元件 34 刺穿。固定环 38 在图 3 所描绘的它的最终组装位置中沿径向方向与尖头元件 34 大致重叠,由此防止接收部 36 和活塞杆 22 的非故意的分解。

[0113] 另外如图 2 和图 3 所示,带尖头环 34 配设在活塞杆 22 的环形槽 24 中。以此方式,可实现带尖头环 34 和活塞杆 22 的可靠的且容易的组装紧固。

[0114] 在图 4 至图 6 中,示出本发明另一实施例。同样地,此药物递送装置 50 包括以用于补偿公差的调节组件 68 为特点的驱动机构 66。相比于根据图 1 至图 3 的实施例,径向延伸的尖头元件 56 配设在接收部 54 的可弯曲的侧壁部 60 的自由端部。这里同样地,活塞杆 52 的远侧的台阶式降低的颈部可滑动地接收在接收部 54 中。此外,接收部 54 的底部和活塞杆 52 的远端面被弹簧元件 62 偏置。

[0115] 在图 6 中,示出固定环 58 和可弯曲的侧壁部 60 的中间位置。通过使固定环 58 沿近侧方向向活塞杆 52 移动,该侧壁部 60 将进一步径向向内弯曲,由此引起径向向内突起的尖头元件 56 进一步穿透活塞杆 52。固定环 58 沿相反方向即远侧方向移动,则接收部 54 的各种侧壁部 60 可径向扩宽并且可由此释放活塞杆 52。

[0116] 附图标记

- [0117] 10 药物递送装置
- [0118] 12 药筒保持器
- [0119] 14 壳体
- [0120] 16 驱动机构
- [0121] 18 药筒
- [0122] 20 活塞
- [0123] 22 活塞杆
- [0124] 24 环形槽
- [0125] 30 调节组件
- [0126] 32 弹簧元件
- [0127] 34 带尖头环
- [0128] 36 接收部
- [0129] 38 固定环
- [0130] 40 壁部
- [0131] 50 药物递送装置
- [0132] 52 活塞杆
- [0133] 54 接收部
- [0134] 56 尖头
- [0135] 58 固定环
- [0136] 60 壁部
- [0137] 62 弹簧元件
- [0138] 66 驱动机构
- [0139] 68 调节组件

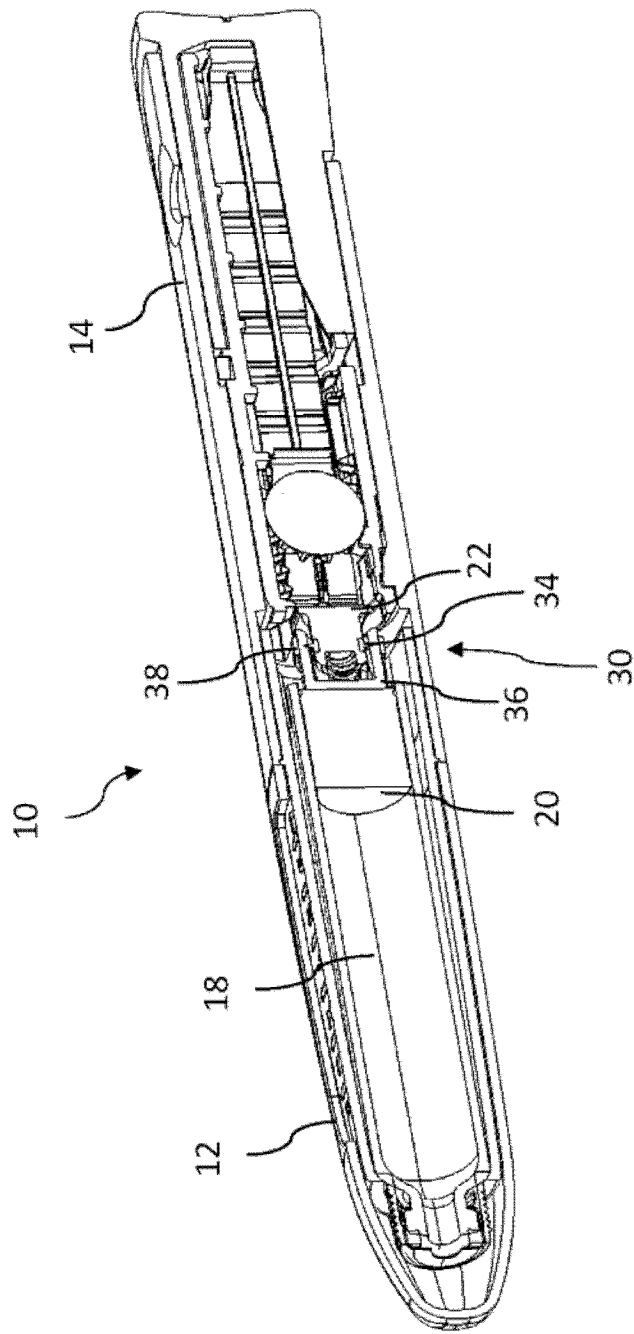


图 1

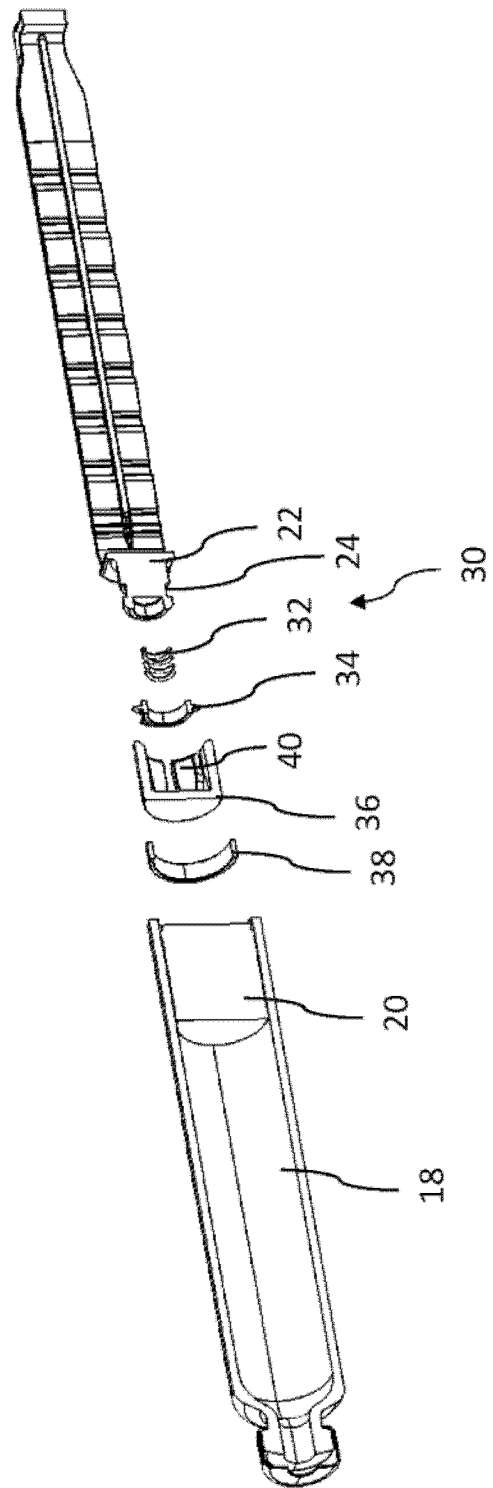


图 2

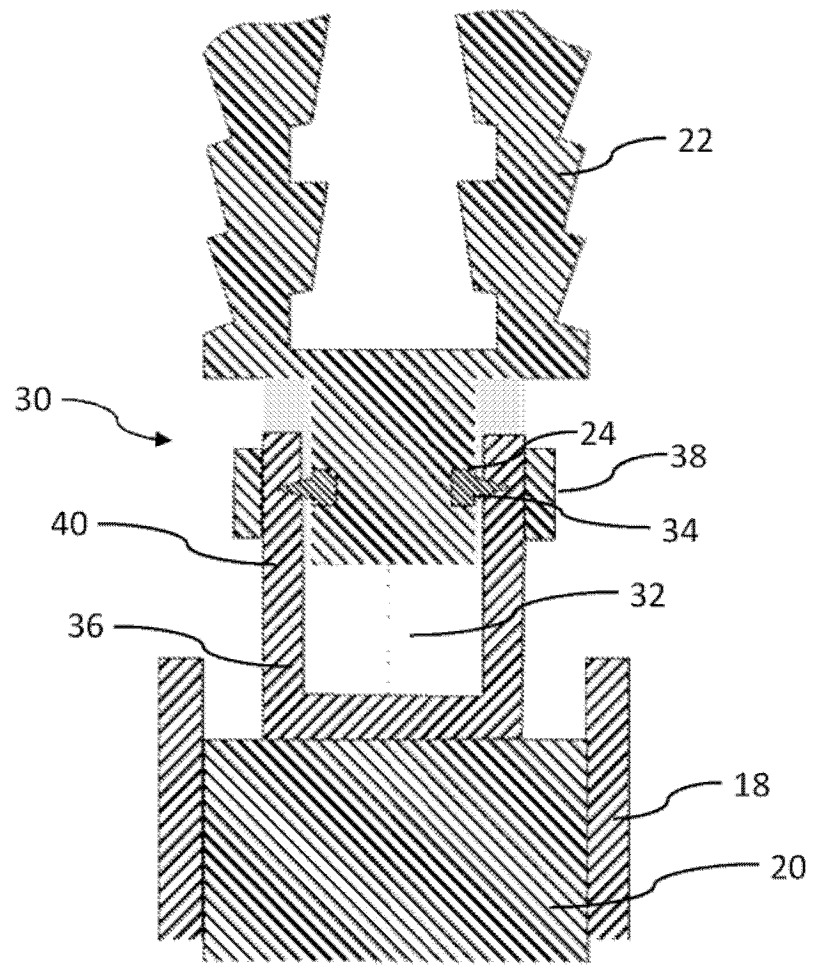


图 3

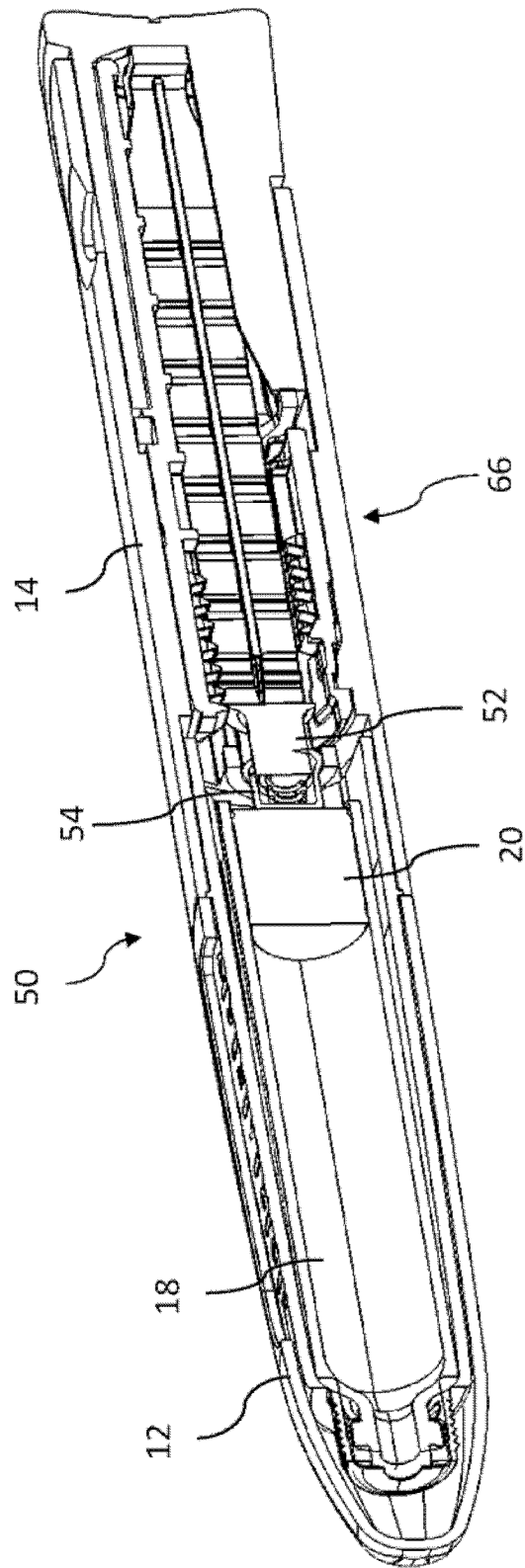


图 4

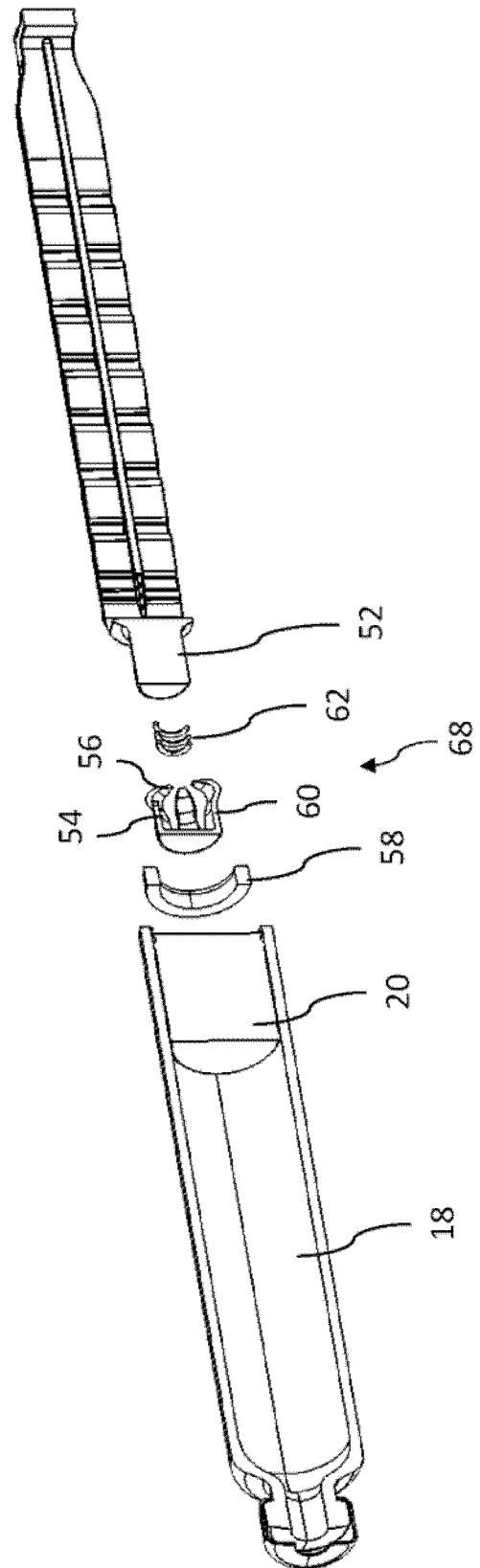


图 5

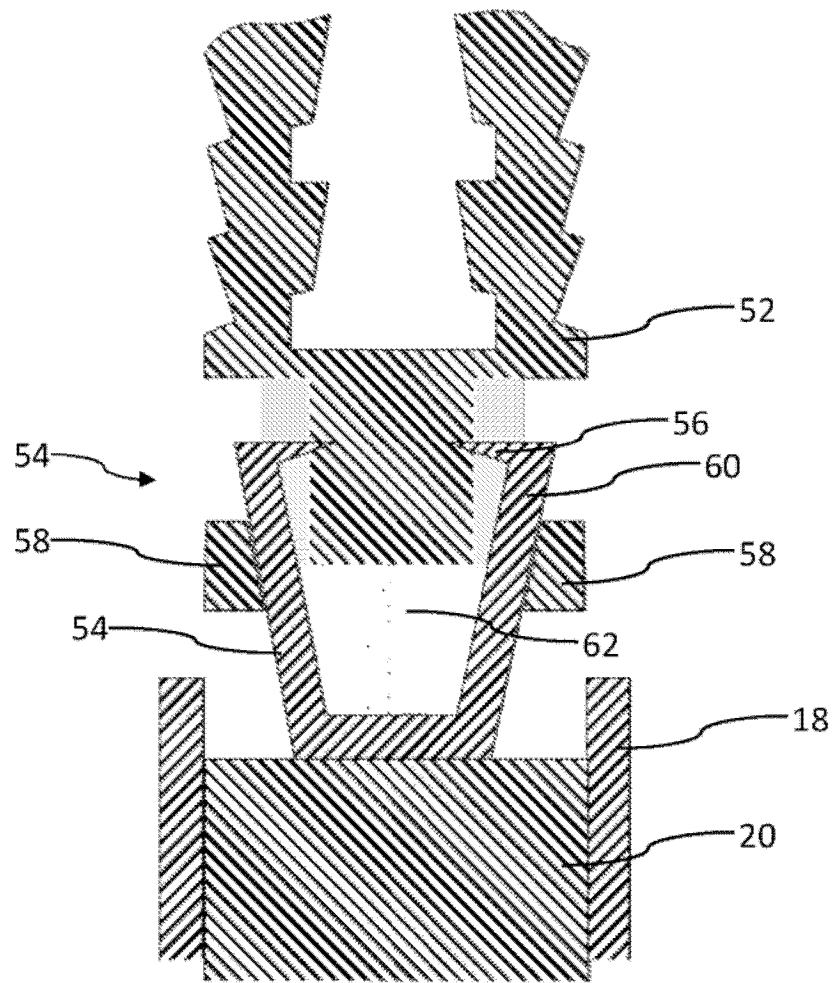


图 6