



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104955506 B

(45)授权公告日 2018.09.14

(21)申请号 201480006303.2

(73)专利权人 赛诺菲-安万特德国有限公司

(22)申请日 2014.02.03

地址 德国法兰克福

(65)同一申请的已公布的文献号

(72)发明人 M·尤格尔 A·托伊舍

申请公布号 CN 104955506 A

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(43)申请公布日 2015.09.30

代理人 史悦

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

13153796.1 2013.02.04 EP

A61M 5/315(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 5/50(2006.01)

2015.07.28

审查员 张君

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/051978 2014.02.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/118357 EN 2014.08.07

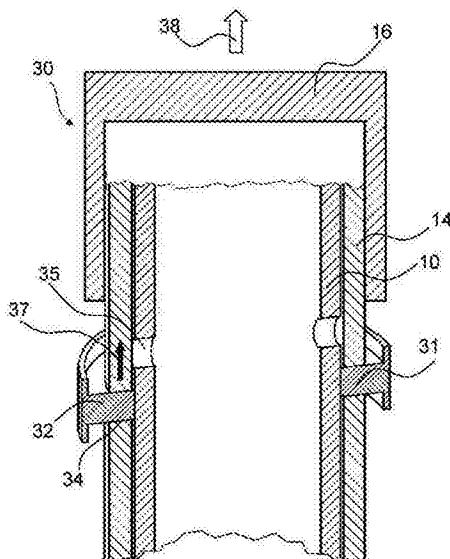
权利要求书1页 说明书12页 附图3页

(54)发明名称

用于药物输送装置的组件

(57)摘要

本发明提供了一种用于药物输送装置(1)的组件(30)，其中，该组件包括：致动器(16)，其被构造成执行设定运动以便设定剂量以及被构造成执行分配运动以便分配剂量；活塞杆(10)，其被构造成沿远侧方向移动以便分配剂量；和卡合结构(31)，其被构造成与活塞杆(31)卡合接合。卡合结构(31)可以被构造成当最大量的药物已经被输送时禁止致动器(16)的分配运动和/或致动器(16)的设定运动。



1. 一种用于药物输送装置的组件,该组件(30)包括:被构造为按钮的致动器(16),其构造成执行设定运动以便设置剂量,以及被构造成执行分配运动以便分配剂量;活塞杆(10),其被构造成沿远侧方向移动以便分配剂量;和卡合结构(31),其被构造成与活塞杆(10)卡合接合,其中,卡合结构(31)被构造成当最大量的药物已经被输送时禁止致动器(16)的分配运动和/或致动器(16)的设定运动。

2. 根据权利要求1所述的组件,其中,卡合结构(31)被构造成当最大量的药物已经被输送时的末次设定运动之后禁止致动器(16)的分配运动。

3. 根据权利要求2所述的组件,其中,卡合结构(31)被构造成在致动器(16)的末次设定运动之后与活塞杆(10)卡合接合。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,卡合结构(31)被构造为弹性构件。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,卡合结构(31)在与活塞杆(10)卡合接合之前被预加载,并且其中,卡合结构(31)当与活塞杆(10)卡合接合时能够松弛。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,卡合结构(31)由于与活塞杆(10)相互作用而被预加载。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,卡合结构(31)包括环的形状。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,活塞杆(10)包括至少一个凹部(35),并且其中,卡合结构(31)被构造成接合凹部(35)。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,其中,卡合结构(31)相对于活塞杆(10)同中心布置。

10. 根据权利要求1至3中任一项所述的组件,包括驱动构件(14),驱动构件(14)被构造成朝装置的远端驱动活塞杆(10)以便输送一定剂量的药剂,其中,驱动构件包括至少一个凹部(34),并且其中,卡合结构(31)包括至少一个突起(32),该至少一个突起(32)与驱动构件(14)的凹部(34)永久地相接合。

11. 根据权利要求10所述的组件,其中,活塞杆(10)包括至少一个凹部(35),其中,卡合结构(31)被构造成当活塞杆(10)的该至少一个凹部(35)和驱动构件(14)的该至少一个凹部(34)相对于彼此对准时与活塞杆(10)的该至少一个凹部(35)相接合。

12. 根据权利要求10所述的组件,其中,卡合结构(31)相对于驱动构件(14)在转向上和轴向上固定。

13. 根据权利要求10所述的组件,其中,当卡合结构(31)与活塞杆(10)相接合时,驱动构件(14)和活塞杆(10)相对于彼此锁定。

14. 根据权利要求10所述的组件,其中,卡合结构(31)环绕驱动构件(14)同中心地布置。

15. 一种包括根据权利要求1至14中的任一项所述的组件(30)的药物输送装置。

用于药物输送装置的组件

技术领域

[0001] 本公开涉及一种用于药物输送装置的组件。

背景技术

[0002] 例如在文献WO2008/058665A1中描述了一种药物输送装置和一种用于药物输送装置的组件。

发明内容

[0003] 本发明的一个目的是提供一种用于药物输送装置的具有改进性能的组件。

[0004] 提供了一种用于药物输送装置的组件，其中，该组件包括致动器，该致动器被构造执行设定运动以便设定剂量，以及被构造执行分配运动以便分配剂量。该组件进一步包括：活塞杆，其被构造沿远侧方向移动以便分配剂量；和卡合结构，其被构造与活塞杆卡合接合。卡合结构可以被构造禁止致动器的分配运动和/或致动器的设定运动。特别是，当最大量的药物已经被输送时，设定运动和/或分配运动可以被禁止。最大量的药剂可以是例如在药筒中可用的药剂的量。

[0005] 被构造与活塞杆卡合接合的卡合结构的优点在于，卡合结构可以永久地锁定组件。当组件被锁定时，组件的任意部件的移动可以被禁止。

[0006] 根据一个实施例，卡合结构被构造为弹性构件。特别是，卡合结构可以包括环的形状。卡合结构可以环绕活塞杆同中心地布置。特别是，遍及，卡合结构可以在药物输送装置的整个使用过程中与活塞杆相接触，即，当卡合结构不与活塞杆相接合时，卡合结构也与活塞杆相接触。特别是，卡合结构可以包括至少一个突起，该至少一个突起可以与活塞杆相接触。该至少一个突起可以被布置在卡合结构的内表面处。例如，卡合结构可以包括两个突起，这两个突起可以相对地布置。

[0007] 根据一个实施例，卡合结构由于与活塞杆的相互作用而被预加载。特别是，当卡合结构不与活塞杆相接合时，由于活塞杆的存在，卡合结构可以沿径向向外方向偏转。

[0008] 根据一个实施例，卡合结构在与活塞杆卡合接合之前被预加载。特别是，卡合结构可以在药物输送装置的整个使用过程中被预加载。当与活塞杆卡合接合时，卡合结构可以松弛。特别是，卡合结构可以沿径向向内方向偏转，从而与活塞杆相接合。特别是，卡合结构的该至少一个突起可以与活塞杆相接合。当卡合结构处于与活塞杆相接合时，卡合结构仍然可以被略预加载或它可以处于未偏转状态。

[0009] 根据一个实施例，卡合结构被构造当最大量的药物已经被输送时的末次设定运动之后禁止致动器的分配运动。根据进一步的实施例，卡合结构被构造当最大量的药物已经被输送时的末次分配运动之后禁止致动器的设定运动。

[0010] 致动器的设定运动可以是沿近侧方向的平移运动。例如，设定运动可以是轴向的，非旋转运动。作为替换方式，设定运动可以是组合的轴向和旋转运动。作为替换方式，设定运动可以是纯粹的旋转运动。致动器的分配运动可以是沿远侧方向的移动，例如纯粹地轴

向移动。特别是，致动器可以由用户沿远侧方向推动以便分配剂量。致动器可以被构造为按钮。

[0011] 术语“近侧方向”可以描述远离装置分配端的方向。类似地，近端可以是离分配端最远的一端。术语“远侧方向”可以描述朝装置分配端的方向。

[0012] 根据一个实施例，卡合结构被构造在致动器的末次设定运动之后与活塞杆卡合接合。作为替换方式，卡合结构可以被构造在末次分配运动之后与活塞杆卡合接合。

[0013] 根据一个实施例，活塞杆包括至少一个凹部，其中，卡合结构被构造接合凹部。活塞杆的该至少一个凹部可以被构造为孔。凹部可以沿垂直于装置的纵向轴线的方向延伸。根据一个实施例，凹部可以延伸过活塞杆。作为一个示例，活塞杆可以包括两个凹部，这两个凹部可以相对地布置。卡合结构可以被构造使得卡合结构的该至少一个突起可以接合到活塞杆的该至少一个凹部中，特别是在致动器的末次设定或末次分配运动之后。

[0014] 根据一个实施例，卡合结构被构造当与活塞杆卡合接合时产生可听咔哒声。可听咔哒声可以向用户指示最大量的药物已经被输送。作为替换方式，可听咔哒声可以向用户指示末次剂量已经准备好被输送。

[0015] 根据一个实施例，组件包括驱动构件，该驱动构件被构造朝装置的远端驱动活塞杆以便输送一定剂量的药剂。驱动构件可以被构造为驱动套筒。驱动构件可以环绕活塞杆同中心地布置。特别是，驱动构件可以例如借助于螺纹与活塞杆相联接。驱动构件可以包括至少一个凹部，其中，卡合结构与驱动构件的该至少一个凹部永久地相接合。特别是，卡合结构的该至少一个突起可以与驱动构件的该至少一个凹部永久地相接合。该至少一个凹部可以被构造为孔。该至少一个凹部可以在径向方向上朝装置纵向轴线延伸过驱动构件。例如，驱动构件可以包括两个凹部，这两个凹部可以相对地布置。根据一个实施例，卡合结构环绕驱动构件同中心地布置。

[0016] 根据一个实施例，卡合结构相对于驱动构件在转向上和轴向上固定。特别是，借助于卡合结构的该至少一个突起与驱动构件的该至少一个凹部相接合，卡合结构可以相对于驱动构件固定。

[0017] 驱动构件可以固定联接到致动器。例如，驱动构件和致动器被制造为一个零件。特别是，致动器的移动可以促使驱动构件的移动。因为驱动构件和致动器可以固定地联接到彼此，所以驱动构件的移动可以对应于致动器的移动。

[0018] 在剂量的设定期间，驱动构件可以相对于活塞杆移动。特别是，驱动构件可以在近侧方向上沿着活塞杆移动。例如，在剂量的设定期间，驱动构件可以执行轴向非旋转运动。作为替换方式，驱动构件可以执行组合的轴向和旋转运动。特别是，驱动构件可以沿着活塞杆旋转。作为替换方式，驱动构件可以相对于活塞杆执行纯粹旋转运动。当卡合结构已经接合活塞杆时，可以禁止驱动构件与活塞杆之间的相对移动。因此，可以禁止进一步的设定运动。

[0019] 根据一实施例，当卡合结构已经与活塞杆相接合时，可以禁止进一步的分配运动。特别是，如果驱动构件和活塞杆被构造在分配运动期间相对于彼此移动，则可以通过卡合结构禁止进一步的分配运动。作为替换方式，当卡合结构已经与活塞杆相接合时，可以进行进一步的分配运动。特别是，在驱动构件与活塞杆被构造在分配运动期间相对于彼此固定的情况下，当卡合结构已经与活塞杆相接合时，可以进行进一步的分配运动。在末

次分配运动之后，卡合结构可以禁止进一步的设定运动。例如，当驱动构件相对于活塞杆处于最近端位置时，卡合结构可以与活塞杆卡合接合。例如，在设定运动的末尾，卡合结构可以与活塞杆卡合接合。

[0020] 在剂量的分配期间，活塞杆和驱动构件可以相对于彼此固定。特别是，在活塞杆与驱动构件之间可能不存在相对移动。特别是，活塞杆和驱动构件可以沿远侧方向一起移动。在一个替代实施例中，活塞杆和驱动构件在分配操作期间可以相对于彼此移动。特别是，在剂量的分配期间，活塞杆可以相对于驱动构件旋转并且轴向移动。特别是，当卡合结构已经与活塞杆相接合时，可以禁止进一步的分配运动。作为替换方式，当卡合结构已经与活塞杆相接合时，可得以进行进一步的分配运动。

[0021] 根据一个实施例，当卡合结构与活塞杆相接合时，驱动构件和活塞杆相对于彼此锁定。当驱动构件和活塞杆相对于彼此锁定时，驱动构件与活塞杆之间的任意相对移动被禁止。

[0022] 当活塞杆和驱动构件相对于彼此处于预定位置中时，卡合结构可以与活塞杆卡合接合。特别是，当驱动构件的该至少一个凹部与活塞杆的该至少一个凹部对准时，卡合结构可以与活塞杆相接合。在这种状态下，可以使卡合结构得以松弛。特别是，可以使卡合结构得以沿径向向内方向偏转。特别是，卡合结构的该至少一个突起可以进一步移动通过驱动构件的该至少一个凹部并且接合活塞杆的该至少一个凹部。

[0023] 根据一个实施例，在卡合结构已经与活塞杆相接合之后，末次设定运动被允许但分配运动被禁止。作为替换方式，在卡合结构已经与活塞杆相接合时，末次分配运动被允许但进一步的设定运动被禁止。作为替换方式，在卡合结构与活塞杆相接合之后，设定运动和分配运动被禁止。

[0024] 例如，当在末次设定运动之后卡合结构已经与活塞杆相接合时，驱动构件与活塞杆之间的相对移动可以被禁止。因此，在分配操作要求驱动构件与活塞杆相对移动的情况下，驱动构件和活塞杆的沿远侧方向的运动可以被禁止。因此，可以锁定装置。特别是，进一步的设定或分配运动是不可能的。在这种状态下，致动器可以从组件的壳体突出。因此，装置为空的指示可以被提供给用户。

[0025] 根据进一步的示例，当在末次设定运动之后卡合结构已经与活塞杆相接合时，可以实现驱动构件和活塞杆的远侧运动。特别是，在分配操作不涉及驱动构件与活塞杆之间的相对移动的情况下，可得以进行驱动构件和活塞杆的远侧运动。特别是，可得以进行驱动构件和活塞杆的轴向非旋转运动。因此，末次剂量可以被输送。在分配末次剂量之后，可以禁止进一步设定运动，因为驱动构件不可以在近侧方向上沿着活塞杆旋转。

[0026] 根据进一步的实施例，在末次分配运动之后，卡合结构可以与活塞杆相接合。特别是，在驱动构件和活塞杆在剂量的分配期间相对于彼此移动的情况下，卡合结构可以接合活塞杆。例如，活塞杆可以相对于驱动构件沿近侧方向移动。特别是，活塞杆可以旋转并相对于驱动构件沿近侧方向轴向移动。由于卡合结构与活塞杆相接合，所以在分配运动之后组件可以被锁定。特别是，可以禁止进一步的设定运动和进一步的分配运动。

[0027] 此外，提供了一种药物输送装置，该药物输送装置包括如先前所描述的那样构造的组件。特别是，药物输送装置可以包括卡合结构，该卡合结构被构造成与活塞杆卡合接合，其中，该卡合结构被构造成，当最大量的药剂已经被输送时，在末次分配运动之后禁止

致动器的分配运动和/或设定运动。

[0028] 药物输送装置可以是注射装置。药物输送装置可以是笔型装置。药物输送装置可以是固定剂量装置，使得在一个分配操作期间被输送的药剂量是预定的。特别是，用户不能改变剂量的规格。作为替换方式，药物输送装置可以是可变剂量装置，使得在一个分配操作期间被输送的药剂量可以由用户选择。药物输送装置可以被构造成用于多剂量应用场合。药剂可以借助于针被输送至用户。装置可以在完全装配好随时准备使用状态下被输送至用户。药物输送装置可以是一次性装置。术语“一次性”意味着在可用量的药剂已经从药物输送装置输送之后药物输送装置不能被重复利用。药物输送装置可以被构造成输送液体药剂。药剂可以是例如胰岛素。

[0029] 本文中使用的术语“药剂”(medicament)意指含有至少一种药学活性化合物的药物制剂，

[0030] 其中在一个实施方案中，所述药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，或是上述药学活性化合物的混合物，

[0031] 其中在又一个实施方案中，所述药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、动脉粥样硬化和/或类风湿关节炎是有用的，

[0032] 其中在又一个实施方案中，所述药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，

[0033] 其中在又一个实施方案中，所述药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽(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。

[0034] 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位的赖氨酸可以替换为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。

[0035] 胰岛素衍生物例如B29-N-肉豆蔻酰-des(B30)人胰岛素；B29-N-棕榈酰-des(B30)人胰岛素；B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素；B29-N-棕榈酰人胰岛素；B28-N-肉豆蔻酰-LysB28ProB29人胰岛素；B28-N-棕榈酰-LysB28ProB29人胰岛素；B30-N-肉豆蔻酰-ThrB29LysB30人胰岛素；B30-N-棕榈酰-ThrB29LysB30人胰岛素；B29-N-(N-棕榈酰-T-谷氨酰)-des(B30)人胰岛素；B29-N-(N-石胆酰-T-谷氨酰)-des(B30)人胰岛素；B29-N-(ω-羧基十七酰)-des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω-羧基十七酰)人胰岛素。

[0036] 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-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pr o-Pro-Ser-NH₂。

- [0037] 毒蜥外泌肽-4衍生物例如选自下述化合物列表：
- [0038] H-(Lys) 4-des Pro36,des Pro37 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0039] H-(Lys) 5-des Pro36,des Pro37 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0040] des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0041] des Pro36 [IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0042] des Pro36 [Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0043] des Pro36 [Met (0) 14,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0044] des Pro36 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0045] des Pro36 [Trp (02) 25,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0046] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0047] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39);或
- [0048] des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0049] des Pro36 [IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0050] des Pro36 [Met (0) 14,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0051] des Pro36 [Met (0) 14,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0052] des Pro36 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0053] des Pro36 [Trp (02) 25,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0054] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0055] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25,IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),
- [0056] 其中-Lys6-NH2基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端；
- [0057] 或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物
- [0058] H-(Lys) 6-des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-Lys6-NH2,
- [0059] des Asp28 Pro36,Pro37,Pro38 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0060] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0061] H-Asn-(Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0062] des Pro36,Pro37,Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH2,
- [0063] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH2,
- [0064] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH2,
- [0065] H-(Lys) 6-des Pro36 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-Lys6-NH2,
- [0066] H-des Asp28 Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0067] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0068] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH2,
- [0069] des Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH2,
- [0070] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH2,
- [0071] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38 [Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-

39)-(Lys) 6-NH₂,

[0072] H-(Lys) 6-des Pro36 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-Lys6-NH₂,

[0073] des Met(0) 14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0074] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0075] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0076] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH₂,

[0077] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH₂,

[0078] H-Asn-(Glu) 5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH₂,

[0079] H-Lys6-des Pro36 [Met(0) 14, Trp(02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-Lys6-NH₂,

[0080] H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Trp(02) 25] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0081] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0082] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Trp(02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0083] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0) 14, Trp(02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-(Lys) 6-NH₂,

[0084] 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,

[0085] 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;

[0086] 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。

[0087] 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)。

[0088] 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)。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 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 。

[0094] 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。

[0095] “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)。

[0096] 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。

[0097] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

附图说明

[0098] 进一步的特征、改进和适宜性从与附图相关的示例性实施例的下列描述变得明显。

[0099] 图1以截面图示出药物输送装置，

[0100] 图2示出用于药物输送装置的组件，

[0101] 图3示出图2的处于不同状态下的组件。

具体实施方式

[0102] 图1示出药物输送装置1的截面图。药物输送装置1包括药筒保持部分2和主壳体部分3。药筒保持部分2的近端和主壳体部分3的远端通过本领域技术人员已知的任意合适的手段固定在一起。在该示出的实施例中，药筒保持部分2被固定在主壳体部分3的远端内。

[0103] 多种剂量的医学产品可以从其被分配的药筒4设置在药筒保持部分2中。活塞5保持在药筒4的近端中。

[0104] 可移除盖22可释放地保持在药筒保持部分2的远端上。可移除盖22可选地设置有一个以上窗口开孔，通过所述一个以上窗口开孔可以观察到药筒4内活塞5的位置。

[0105] 在示出的实施例中，药筒保持部分2的远端设置有远侧螺纹区6，远侧螺纹区6被设计用于附接适当的针组件(未示出)以使得药剂能够从药筒4被分配。

[0106] 在该示出的实施例中，主壳体部分3设置有内部壳体7。内部壳体7被固定，不能相对于主壳体部分3的旋转和/或轴向移动。内部壳体7设置有延伸过内部壳体7的远端的螺纹圆形开口8。在示出的实施例中，螺纹圆形开口8包括一系列部分螺纹而非完整螺纹。作为替换方式，内部壳体7可以与主壳体部分3一体形成。另外，内部壳体7设置有多个导槽和爪装置。

[0107] 第一螺纹9形成在活塞杆10的远端处。活塞杆10具有大致圆形截面。活塞杆10的第一螺纹9延伸过内部壳体7的螺纹圆形开口8并且与之螺纹接合。压力脚11位于活塞杆10的远端处。压力脚11被布置成抵靠活塞5的近侧面。第二螺纹12形成在活塞杆10的近端处。在示出的实施例中，第二螺纹12包括形成在活塞杆10的柔性臂13上的一系列部分螺纹而非完全螺纹。

[0108] 第一螺纹9和第二螺纹12相对地布置。

[0109] 在示出的实施例中，第一螺纹9设置有多个结构(未示出)，所述多个结构与螺纹圆形开口8的部分螺纹相配合以防止在剂量的设定期间活塞杆10沿近侧方向的移动。

[0110] 驱动构件14环绕活塞杆10延伸。驱动构件14被构造为驱动套筒。驱动构件14包括大致圆筒形截面的螺纹部分15。致动器16定位在驱动构件14的近端处。螺纹部分15和致动器16固定至彼此以防止它们之间的旋转和/或轴向移动。作为替换方式，驱动构件14可以是由一体化螺纹部分15和致动器16构成的整体部件。

[0111] 在该示出的实施例中，螺纹部分15设置有形成在筒状表面内部上的纵向延伸的螺旋形螺纹17。螺旋形螺纹17的近侧的侧面被设计成当分配剂量时维持与活塞杆10的第二螺

纹12相接触,而螺旋形螺纹17的远侧的侧面被设计成当设定剂量时允许活塞杆10的第二螺纹12脱离。以这种方式,螺纹部分15的螺旋形螺纹17与活塞杆10的第二螺纹12可释放地相接合。

[0112] 驱动构件14具有形成在外表面上的多个结构,所述多个结构被设计成在内壳体7的导槽内轴向地移动。这些导槽限定驱动构件14相对于壳体部3的容许轴向移动的范围。在示出的实施例中,导槽也防止驱动构件14相对于主壳体部分3的旋转运动。

[0113] 致动器16具有多个握持表面18和分配面19。

[0114] 为了增加装置的操作的直观性,主壳体部分3可以设置有窗口开孔,通过窗口开孔,可以观察到设置在驱动构件14上的图形状态指示器。

[0115] 现在将描述根据本发明的药物输送装置的操作。

[0116] 为了设定剂量,用户握持驱动构件14的握持表面18。用户然后沿近侧方向拉动驱动构件14远离主壳体部分3。

[0117] 通过内部壳体7的螺纹圆形开口8的部分螺纹与活塞杆10的第一螺纹9上的螺纹结构相互作用或通过任意其它合适的手段,防止活塞杆10向近侧移动。随着驱动构件14相对于活塞杆10沿近侧方向行进,活塞杆10的第二螺纹12通过驱动构件14的螺旋形螺纹17的远侧的侧面径向向内移位。

[0118] 内部壳体7的引导槽(未示出)将驱动构件14的近侧行进限制为基本上对应于驱动构件14的螺旋形螺纹17的一个螺距的距离。在驱动构件14的行进的末尾,活塞杆10的第二螺纹12在活塞杆10的柔性臂13的作用下接合螺旋形螺纹17。通过该作用,驱动构件14相对于活塞杆10沿近侧方向移位基本上等于驱动构件14的螺旋形螺纹17的一个螺距的距离。第二螺纹12在由柔性臂13提供的力的下强制接合驱动构件14的螺旋形螺纹17的作用,向用户产生可听且可触知反馈以指示剂量已经被设定。另外,关于剂量设定的视觉反馈可以由设置在驱动构件14上的可选图形状态指示器指示,通过主壳体部分3中的可选窗口开孔可以观察到图形状态指示器。

[0119] 当剂量已经被设定时,用户然后可以通过按压致动器16的分配面19来分配该剂量。通过该作用,驱动构件14相对于主壳体部分3沿远侧方向轴向地移动。由于活塞杆10的第二螺纹12与驱动构件14的螺旋形螺纹17强制接合,所以促使活塞杆10通过驱动构件14沿远侧方向轴向移动而相对于内部壳体7旋转。随着活塞杆10旋转,活塞杆10的第一螺纹9在内部壳体7的螺纹圆形开口8内旋转,促使活塞杆10相对于内部壳体7沿远侧方向轴向地移动。

[0120] 活塞杆10的远侧轴向移动促使压力脚11推顶药筒4的活塞5,促使一定剂量的药剂通过所附接的针被分配。

[0121] 驱动构件14的远侧行进受到内部壳体7的导槽(未示出)的限制。驱动构件14设置有棘爪装置(未示出),棘爪装置被设计成与内部壳体7的爪装置(未示出)相互作用。

[0122] 指示剂量已经被分配的可听且可触知反馈由驱动构件14的棘爪与内部壳体7的爪装置的相互作用提供。另外,关于剂量分配的视觉反馈可以由设置在驱动构件14上的可选图形状态指示器指示,通过主壳体部分3中的可选窗口开孔可以观察到图形状态指示器。

[0123] 进一步的剂量可以根据需要被输送直至预定的最大剂量数量。

[0124] 图2示出用于药物输送装置(例如,用于如图1中所示的药物输送装置1)的组件30。

然而,还可以在替代药物输送装置中使用该组件。例如,还可以在可变剂量装置中使用该组件。组件30包括活塞杆10和卡合结构31。活塞杆10被构造为导螺杆。此外,组件30包括致动器16。致动器16被构造为按钮。组件30进一步包括驱动构件14。驱动构件14被构造为驱动套筒。致动器16可以固定地联接到驱动构件14,特别是联接到驱动构件14的近端。在图2和图3中,驱动构件14和活塞杆10被绘制为在两端处被裁剪,因为事实上,驱动构件和活塞杆在轴向方向上延伸更远。致动器16示意性地附接到驱动构件14的一个裁剪端,特别是附接到驱动构件14的近侧裁剪端。事实上,致动器附接到驱动构件14的近端,如图1中所示。然而,图2和图3的尺寸可能不是真实的原始尺寸,它们仅用于举例说明组件30的功能。

[0125] 在图2中,组件30被示出为处于组件30由卡合结构31锁定之前的状态下。在这种状态下,卡合结构31可能由于活塞杆10的存在而被预加载。特别是,卡合结构31可以沿径向向外方向偏转。

[0126] 致动器16被构造为被操作以便分配一定剂量的药剂。特别是,可以沿远侧方向推致动器16以便分配剂量。因此,在剂量的分配期间,还可以使驱动构件14沿远侧方向移动。为了设定剂量,可以使致动器16沿近侧方向(如由箭头38所指示)移动。例如,致动器16并且因此驱动构件14可以执行沿近侧方向的轴向且非旋转运动。作为替换方式,致动器16和驱动构件14可以沿近侧方向执行组合的轴向和旋转运动。可替代地,致动器16和驱动构件14可以执行纯粹旋转运动。驱动构件14被构造为沿远侧方向驱动活塞杆10以便分配剂量。

[0127] 组件可以被构造为用于在可以是可变剂量装置的药物输送装置使用,使得用户可以选择剂量的规格。作为替换方式,组件可以被构造为用于在可以是固定剂量装置的药物输送装置中使用。药物输送装置可以被构造为用于多剂量应用。

[0128] 卡合结构31包括环的形状。卡合结构31可以是弹性构件。在一个实施例中,环的一段可以被切掉以便增加环的灵活性。作为替换方式,环可以是闭合的。卡合结构布置成同中心地环绕驱动构件14并且同中心地环绕活塞杆10。卡合结构31与驱动构件14永久地相接合。特别是,卡合结构31相对于驱动构件14在转向上和轴向上是固定的。

[0129] 驱动构件14包括至少一个特别是两个凹部34,其中,卡合结构31与这些凹部34相接合。特别是,卡合结构31包括突起32,这些突起32与凹部34永久地相接合。凹部34被构造为孔,这些孔延伸过驱动构件14。特别是,孔相对于装置的主轴线在径向方向上延伸。凹部34相对地布置。

[0130] 卡合结构31可以被构造为锁定药物输送装置的组件30,使得在已经从药物输送装置输送末次剂量的药剂之后,可以禁止对剂量的设定或分配。

[0131] 在驱动构件14的设定运动之后,卡合结构31可以与活塞杆10相接合。特别是,卡合结构31可以被构造为将驱动构件14和活塞杆10相对于彼此锁定,使得在驱动构件14与活塞杆10不可能有相对移动。特别是,卡合结构31可以被构造为,当活塞杆10和驱动构件14相对于彼此处于预定位置中时,卡合结构31与活塞杆10相接合。

[0132] 活塞杆10包括至少一个(特别是两个)凹部35,其中,当活塞杆10和驱动构件14相对于彼此处于预定位置中时,卡合结构31的突起32可以与活塞杆10的凹部35接合。特别是,当活塞杆10的凹部35对准驱动构件的凹部34时,卡合结构31可以与活塞杆10相接合。特别是,卡合结构31可以卡合到活塞杆10的凹部35中。

[0133] 图3示出在卡合结构31锁定组件30的状态下的组件30。特别是,当驱动构件14和活

塞杆10相对于彼此处于预定位置中时,活塞杆的凹部35和驱动构件14的凹部34相对于彼此对准。在该位置中,卡合结构31可能松弛。特别是,卡合结构可以沿径向向内方向偏转。特别是,卡合结构31的突起32与活塞杆10的凹部35相接合。因此,驱动构件14与活塞杆10之间的相对移动受到禁止。

[0134] 根据一个实施例,卡合结构31可以被构造在末次剂量已经被输送之后允许致动器16的末次设定运动,但是禁止随后的分配运动。根据进一步的实施例,卡合结构31被构造在末次剂量已经被输送之后禁止致动器16的设定运动。

[0135] 根据一个示例性实施例,可以在如下装置中使用组件30:其中,在剂量的设定期间,驱动构件14可以在近侧方向上沿着活塞杆10移动,如由图2中的箭头37所指示。在图1中示出这种装置。驱动构件14可以被构造执行轴向非旋转运动。特别是,驱动构件14可以相对于组件30的壳体(未示出)在转向上固定。在剂量的设定期间,活塞杆10可以在轴向上和转向上被固定。在剂量的分配期间,当用户操作致动器16时,活塞杆10可以通过驱动构件14沿远侧方向移动。特别是,在剂量的分配期间,活塞杆10可以执行组合的轴向上和转向上的运动。例如在文件WO 2008/058665A1中描述了固定剂量装置。

[0136] 当装置为空时,可以允许驱动构件14的末次设定运动。当驱动构件14相对于活塞杆10沿近侧方向移动时,驱动构件14的凹部34可以行进到位于活塞杆10的凹部35上方。在这种状态下,卡合结构31可以与活塞杆10相接合,如由图3中的箭头36所指示。因此,活塞杆10和驱动构件14相对于彼此锁定。

[0137] 在驱动构件14的末次设定运动之后,当用户试图操作致动器16时,活塞杆10试图相对于驱动构件14旋转。然而,活塞杆10的这种旋转运动受到禁止,因为活塞杆10和驱动构件14相对于彼此锁定。因此,用户不可以操作致动器16,并且驱动构件14和活塞杆10的分配运动受到禁止。因此,用户可以识别装置为空。此外,致动器16可以从装置永久地突出,这为用户提供装置为空的附加可见指示。

[0138] 根据进一步示例性实施例,在剂量的设定期间,驱动构件14可以在近侧方向上沿着活塞杆10旋转,而活塞杆10可以相对于药物输送装置的壳体(未示出)固定。特别是,活塞杆10和驱动构件14可以螺纹接合。当设定等于装置的药筒中剩余的药剂量的剂量时,卡合结构31可以与活塞杆10相接合并且因此将锁活塞杆10和驱动构件14相对于彼此锁定。图3示出卡合结构31与活塞杆10相接合的组件30。

[0139] 随后,用户可以沿远侧方向推致动器16。因此,可以使驱动构件14和活塞杆10两者沿远侧方向移动。特别是,在剂量的分配期间,驱动构件14和活塞杆10执行轴向非旋转运动。因此,可以从药物输送装置输送末次剂量。

[0140] 借助于卡合结构31禁止剂量的随后的设定,因为驱动构件14再也不能够相对于活塞杆10旋转。因此,用户可以识别装置为空。

[0141] 附图标记

| | | |
|--------|---------|---------|
| [0142] | 1药物输送装置 | 2药筒保持部分 |
| [0143] | 3主壳体部分 | 4药筒 |
| [0144] | 5活塞 | 6远侧螺纹区 |
| [0145] | 7内部壳体 | 8螺纹圆形开口 |
| [0146] | 9第一螺纹 | 10活塞杆 |

| | | |
|--------|---------|--------|
| [0147] | 11压力脚 | 12第二螺纹 |
| [0148] | 13柔性臂 | 14驱动构件 |
| [0149] | 15螺纹部分 | 16致动器 |
| [0150] | 17螺旋形螺纹 | 18握持表面 |
| [0151] | 19分配面 | 22可移除盖 |
| [0152] | 30组件 | 31卡合结构 |
| [0153] | 32突起 | 34凹部 |
| [0154] | 35凹部 | 36箭头 |
| [0155] | 37箭头 | 38箭头 |

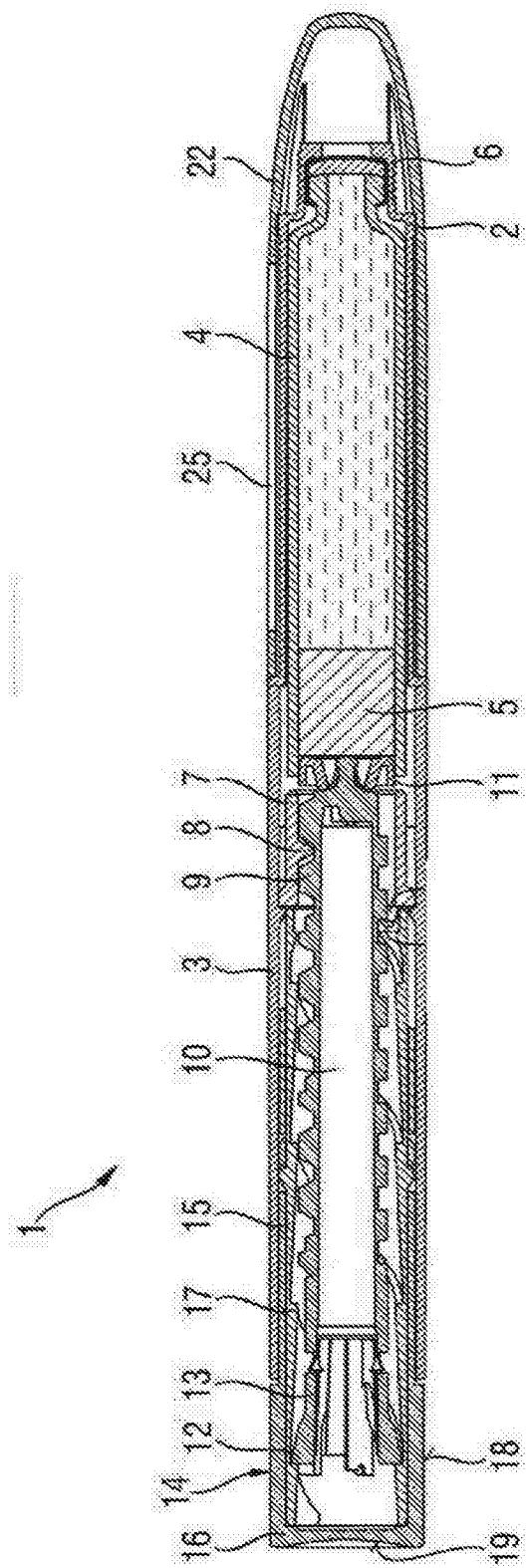


图1

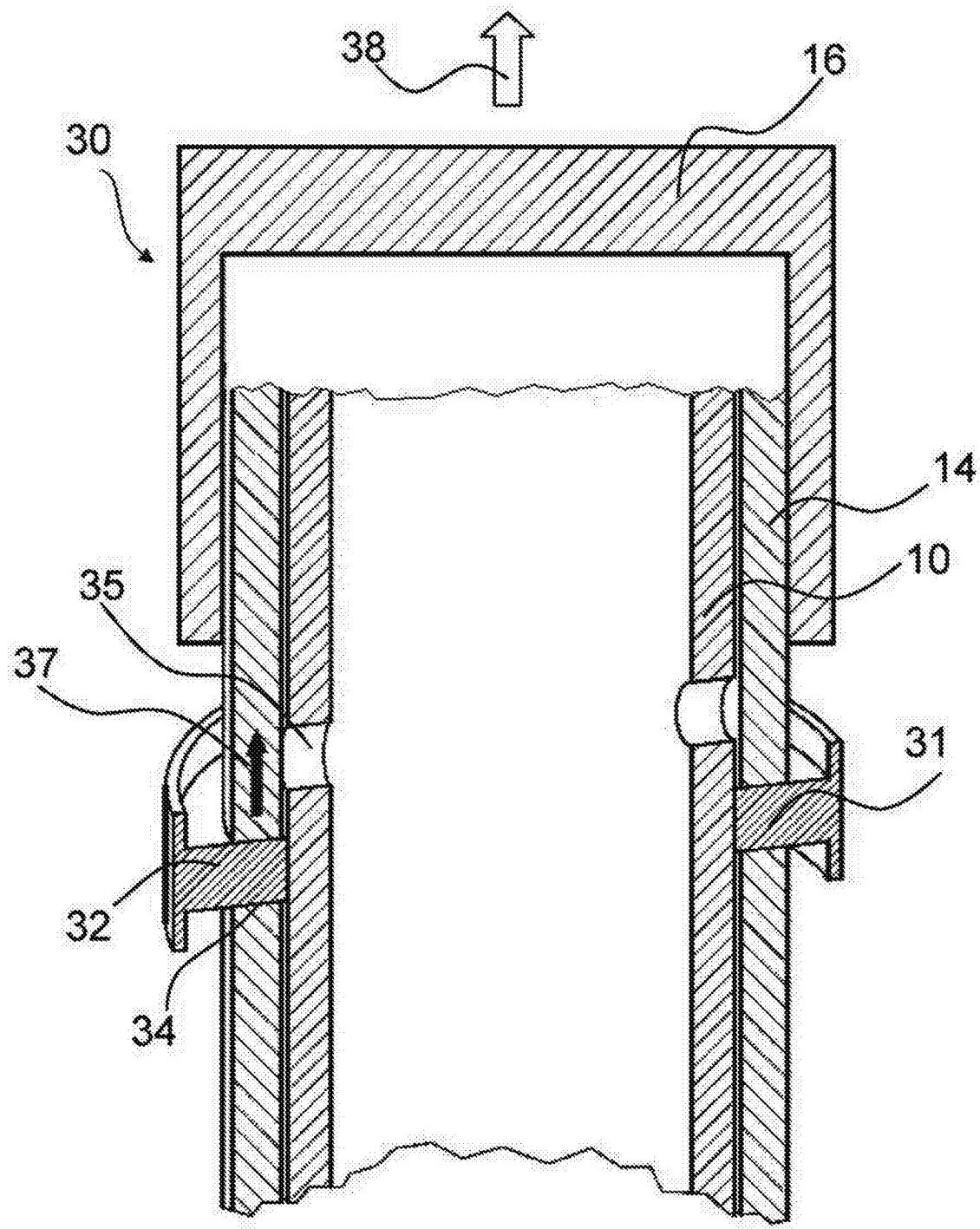


图2

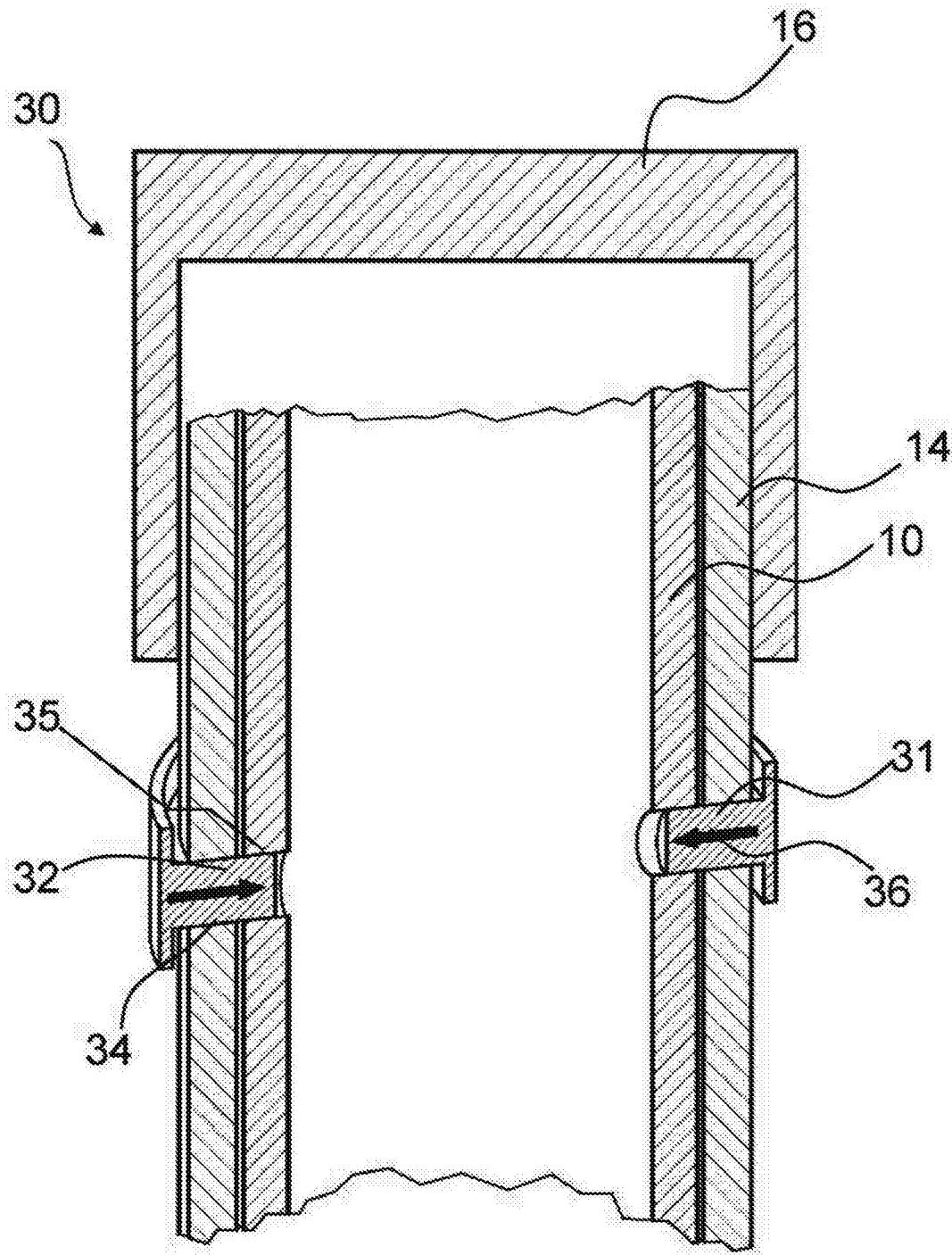


图3