

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012129542/02, 15.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
15.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.12.2009 US 61/286,760;  
15.12.2009 US 61/286,771

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 27.04.2016 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 5300030 A, 05.04.1994. US  
2009299328 A1, 03.12.2009. US 2008019969 A1,  
07.07.2006. RU 2270698 C2, 27.02.2006.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.07.2012(86) Заявка РСТ:  
US 2010/060496 (15.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/075524 (23.06.2011)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
партнеры", пат.пов. С.А.Дорофееву, рег.№ 146

(72) Автор(ы):

ШАНГ, Шервин, С. (US),  
ОЗДАРЬЯЛ, Эсра (US),  
ПОСТ, Дэвид, А. (US),  
ЦВИРКО, Эдуард, Н. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭББВИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ЛТД (ВМ)

C 2  
2 5 8 2 4 0 1  
C 1  
2 5 8 2 4 0 1  
R U

RU

2 5 8 2 4 0 1

C 2

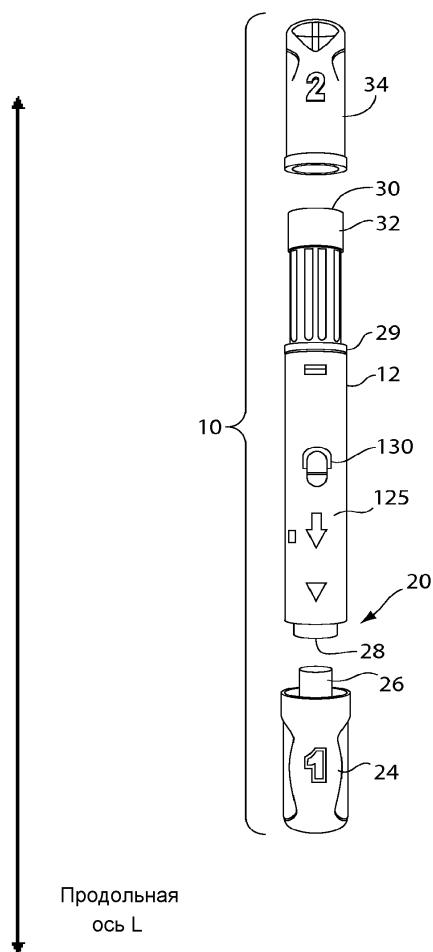
(54) УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ПУСКОВАЯ КНОПКА ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО  
ИНЬЕКЦИОННОГО УСТРОЙСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинских приборов, в частности к пусковой кнопке для автоматического инъекционного устройства. Пусковая кнопка содержит внешнюю часть, которая выполнена для воздействия на нее пользователем автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении первого конца автоматического инъекционного устройства. Внутреннее кольцо соединено с внешней частью и расположено вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном

устройстве, причем внутреннее кольцо выполнено с возможностью зацепления раздвоенного конца поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть, при этом внутреннее кольцо имеет внутренний диаметр в диапазоне 6,0 мм - 6,7 мм. Технический результат заключается в минимизации или исключении пропуска срабатывания, который вызывает задержку доставки инъецируемого вещества, автоматического инъекционного устройства. 6 н. и 80 з.п. ф-лы, 77 ил., 14 табл.

R U 2 5 8 2 4 0 1 C 2



ФИГ. 1

R U 2 5 8 2 4 0 1 C 2

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012129542/02, 15.12.2010

(24) Effective date for property rights:  
15.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:  
15.12.2009 US 61/286,760;  
15.12.2009 US 61/286,771

(43) Application published: 27.01.2014 Bull. № 3

(45) Date of publication: 27.04.2016 Bull. № 12

(85) Commencement of national phase: 16.07.2012

(86) PCT application:  
US 2010/060496 (15.12.2010)(87) PCT publication:  
WO 2011/075524 (23.06.2011)Mail address:  
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, stroenie 3, OOO  
"JUridicheskaja firma Gorodisskij i partnery",  
pat.pov. S.A.Dorofeevu, reg.N 146

(72) Inventor(s):

SHANG, SHervin, S. (US),  
OZDARJAL, Esra (US),  
POST, Devid, A. (US),  
TSVIRKO, Eduard, N. (US)

(73) Proprietor(s):

EBBVI BAJOTEKNOLODZHI LTD (BM)

R U  
2 5 8 2 4 0 1  
C 2

## (54) ADVANCED PUSH BUTTON FOR AUTO INJECTOR

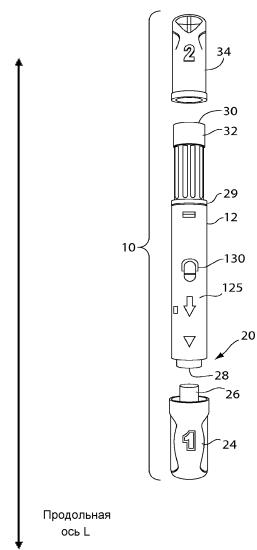
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medical devices, in particular to a push button for an auto injector. The push button comprises an outer part configured actuated by the auto injector user to enable the latter to press on the outer part towards a first end of the auto injector. An inner ring is connected to the outer part and located close to a forked end of a piston of the auto injector; the inner ring is configured to engage the forked end of the piston when the user presses on the outer part; the inner ring has an inner diameter falling in the range of 6.0-6.7 mm.

EFFECT: minimising or eliminating an auto injector actuation failure that causes a delayed delivery of an injected substance.

86 cl, 77 dwg, 14 tbl



### **Родственные заявки**

Данная заявка является родственной и по ней испрашивается приоритет условной заявки США с серийным №. 61/286760, поданной 15 декабря 2009 года, и условной заявки США с серийным №. 61/286771, поданной 15 декабря 2009 года, и она является родственной патентной заявке США №. 12/770557, поданной 29 апреля 2010 года. Полное содержание вышеупомянутых заявок включено в настоящий документ в качестве ссылок в полном объеме.

### **Уровень техники**

Автоматические инъекционные устройства обеспечивают альтернативу управляемым

10 вручную шприцам для доставки лекарственных средств в организм пациентов и обеспечения возможности самостоятельно введения инъекций пациентами.

Автоматические инъекционные устройства используют для доставки лекарственных средств в неотложных условиях, например, для введения адреналина для противодействия эффектам тяжелой аллергической реакции. Автоматические

15 инъекционные устройства также описаны для применения при введении противоаритмических лекарственных средств и отдельных тромболитических средств во время сердечного приступа (см., например, патенты США №. 3910260; 4004577; 4689042; 4755169 и 4795433). Различные типы автоматических инъекционных устройств также описаны, например, в патентах США №. 3941130; 4261358; 5085642; 5092843; 20 5102393; 5267963; 6149626; 6270479 и 6371939; и международной публикации патента №. WO/2008/005315.

Обычно автоматическое инъекционное устройство содержит шприц и, когда его приводят в действие, это приводит к тому, что шприц перемещается вперед, и игла выталкивается из корпуса, так что лекарственное средство, содержащееся в шприце, 25 выталкивается в организм пациента. Автоматическое инъекционное устройство, как правило, включает поршень с дистальным концом, который расположен на пусковой части перед приведением в действие. Для приведения устройства в действие, пациент нажимает пусковую кнопку, которая высвобождает дистальный конец поршня со пусковой части и которая позволяет поршню продвигать шприц вперед.

30 Определенные общепринятые устройства могут не срабатывать или могут срабатывать после задержки, если пусковую кнопку не нажать с достаточной силой, например, в случае пациента с ревматизмом, который не способен приложить высокую силу на пусковую кнопку. Даже когда к пусковой кнопке прилагают достаточную силу, некоторые стандартные устройства могут не сработать или сработать после задержки 35 вследствие обычных конфигураций одного или нескольких структурных компонентов устройств. Эти проблематические профили срабатывания или пропуски срабатывания, т.е. не срабатывание или срабатывание с задержкой, могут упоминаться как задержанная доставка инъецируемого вещества.

### **Сущность**

40 В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления предусматривается пусковая кнопка для применения в автоматическом инъекционном устройстве, которая предотвращает или устраняет пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, который вызывает задержку доставки инъецируемого вещества пользователю. Пусковая кнопка предотвращает пропуск 45 срабатывания автоматического инъекционного устройства, где пропуск срабатывания вызывает задержку доставки инъецируемого вещества. Неприемлемая задержка доставки инъецируемого вещества может находиться в диапазоне от одной секунды до нескольких часов. Пусковая кнопка включает внешнюю часть для контакта с пользователем

автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении дистального конца автоматического инъекционного устройства. Пусковая кнопка также включает внутреннее кольцо, соединенное с внешней частью и находящееся вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом

5 инъекционном устройстве. Внутреннее кольцо имеет такую форму, чтобы зацеплять раздвоенный конец поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть. Внутреннее кольцо имеет внутренний диаметр от 6,0 мм до 6,7 мм.

В соответствии с другим иллюстративным вариантом осуществления предусмотрено автоматическое инъекционное устройство, не обладающее задержанной доставкой 10 инъецируемого вещества. Автоматическое инъекционное устройство предотвращает пропуск срабатывания, где пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества. Проксимальный конец устройства имеет такую форму, чтобы доставлять дозу, и дистальный конец устройства выполнен с возможностью управления 15 пользователем. Автоматическое инъекционное устройство включает пусковую часть, находящуюся на дистальном конце автоматического инъекционного устройства.

Пусковая часть включает полый тубкообразный элемент, имеющий канал, и радиальную поверхность, начинающуюся от дистальной части полого тубкообразного элемента. Автоматическое инъекционное устройство включает поршень, имеющий 20 продольно располагающееся плечо поршня и радиально располагающуюся ножку поршня, причем плечо поршня проходит через канал полого тубкообразного элемента пусковой части, и ножка поршня расположена на радиальной поверхности пусковой части. Автоматическое инъекционное устройство включает пусковую кнопку, предоставленную на дистальном конце автоматического инъекционного устройства. Пусковая кнопка имеет внутреннее кольцо, имеющее внутренний диаметр от 6,0 мм до 25 6,7 мм, находящееся вблизи ножки поршня. Внутреннее кольцо выполнено для контакта с ножкой поршня и высвобождения ножки поршня от радиальной поверхности пусковой части, чтобы позволить поршню продвигаться через канал полого тубкообразного элемента пусковой части.

Согласно другому иллюстративному варианту осуществления предусмотрена 30 пусковая кнопка для применения в автоматическом инъекционном устройстве, не обладающем задержанной доставкой инъецируемого вещества. Пусковая кнопка предотвращает пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, где пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества. Пусковая кнопка включает внешнюю часть для контакта с пользователем 35 автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении дистального конца автоматического инъекционного устройства. Пусковая кнопка включает внутреннее кольцо, соединенное с внешней частью и находящееся вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном устройстве. Внутреннее кольцо выполнено с возможностью зацеплять 40 раздвоенный конец поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть. Внутреннее кольцо имеет минимальную толщину стенки, выбранную так, чтобы снизить деформацию внутреннего кольца, когда внутреннее кольцо зацепляет раздвоенный конец поршня.

Согласно другому иллюстративному варианту осуществления способ формирования 45 пусковой кнопки для применения в автоматическом инъекционном устройстве свободен от задержанной доставки инъецируемого вещества. Пусковая кнопка предотвращает пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, где пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества. Способ

включает формирование внешней части для контактирования с ней пользователя автоматического инъекционного устройства, так чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении дистального конца автоматического инъекционного устройства. Способ включает формирование внутреннего кольца, имеющего внутренний

5 диаметр от 6,0 мм до 6,7 мм. Внутреннее кольцо имеет такую форму, чтобы зацеплять раздвоенный конец поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть. Способ включает соединение внутреннего кольца с внешней частью вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном устройстве.

Согласно другому иллюстративному варианту осуществления предусмотрен способ

10 формирования автоматического инъекционного устройства, не обладающего задержанной доставкой инъецируемого вещества. Автоматическое инъекционное устройство предотвращает пропуск срабатывания, где пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества. Способ включает предоставление пусковой части на дистальном конце автоматического инъекционного устройства.

15 Пусковая часть включает полый тубообразный элемент, имеющий канал и радиальную поверхность, начинающуюся от дистальной части полого тубообразного элемента. Способ включает продольное расположение плеча поршня через канал полого тубообразного элемента пусковой части, и помещение ножки поршня, находящейся на дистальном конце поршня на радиальную поверхность пусковой части.

20 Способ включает предоставление пусковой кнопки на дистальном конце автоматического инъекционного устройства вблизи ножки поршня, причем кнопка содержит внутреннее кольцо, имеющее внутренний диаметр от 6,0 мм до 6,7 мм, где внутреннее кольцо кнопки выполнено для контакта с ножкой поршня и высвобождения ножки поршня с радиальной поверхности пусковой части, чтобы позволить поршню

25 продвигаться через канал полого тубообразного элемента пусковой части, когда пользователь активирует пусковую кнопку.

Согласно другому иллюстративному варианту осуществления предусмотрен способ применения автоматического инъекционного устройства, не обладающего задержанной доставкой инъецируемого вещества, для доставки дозы. Автоматическое инъекционное 30 устройство предотвращает пропуск срабатывания, где пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества. Способ включает нажатие на пусковую кнопку, предоставленную на дистальном конце автоматического инъекционного устройства, и зацепление внутренним кольцом пусковой кнопки ножки поршня для высвобождения ножки поршня с поверхности пусковой части. Внутреннее кольцо имеет 35 внутренний диаметр в диапазоне от 6,0 мм до 6,7 мм. Способ включает продвижение поршня через канал полого тубообразного элемента пусковой части, когда ножка поршня высвобождается из пусковой части, передачу выталкивающей силы на пробку с использованием двигающегося поршня, и выталкивание дозы из шприца с использованием выталкивающей силы, примененной к пробке.

#### 40 Краткое описание фигур

Указанные выше и другие задачи, аспекты, признаки и преимущества иллюстративных вариантов осуществления станут более понятными из представленного ниже описания при прочтении совместно с прилагаемыми фигурами, на которых:

На фиг. 1 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического 45 инъекционного устройства, в котором крышка, которая накрывает проксимальный и дистальный концы корпуса, удалена.

На фиг. 2 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического инъекционного устройства, представленного на фиг. 1, в котором корпус закрыт.

На фиг. 3 (уровень техники) проиллюстрирован поперечный схематический вид иллюстративного автоматического инъекционного устройства перед применением.

На фиг. 4 (уровень техники) проиллюстрировано схематическое поперечное сечение иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 3 на 5 последующей стадии срабатывания.

На фиг. 5 (уровень техники) проиллюстрировано схематическое поперечное сечение иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 3 и 4 в ходе дополнительной стадии срабатывания.

На фиг. 6 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического 10 инъекционного устройства с корпусом шприца в сборе и пусковым механизмом в сборе.

На фиг. 7 проиллюстрирован вид в перспективе пускового механизма в сборе для иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 6.

На фиг. 8 проиллюстрирован вид в перспективе компонента привода шприца иллюстративного пускового механизма в сборе согласно фиг. 7.

15 На фиг. 9 проиллюстрирован вид в перспективе корпуса шприца в сборе для иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 6.

На фиг. 10А и 10В проиллюстрированы поперечные сечения иллюстративного 20 автоматического инъекционного устройства в сборе при углах смещения 90° друг относительно друга, в котором корпус шприца в сборе и пусковой механизм в сборе соединены вместе, представленные согласно иллюстративным вариантам осуществления.

На фиг. 11А-11С проиллюстрированы поперечные сечения компонента привода шприца в пусковом механизме в сборе согласно фиг. 7, представленные согласно иллюстративным вариантам осуществления, демонстрирующие положение плеч поршня на различных стадиях приведения в действия.

25 На фиг. 12 проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративного автоматического инъекционного устройства, представленное согласно иллюстративным вариантам осуществления.

На фиг. 13 проиллюстрировано схематическое поперечное сечение дистального 30 конца пускового механизма в сборе согласно фиг. 7, представленное согласно иллюстративным вариантам осуществления.

На фиг. 14 проиллюстрировано схематическое поперечное сечение плеча поршня на дистальном конце пускового механизма в сборе согласно фиг. 13, представленное согласно иллюстративным вариантам осуществления.

На фиг. 15А предоставлен вид в перспективе контрольного поршня с углом 35 первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38°.

На фиг. 15В представлен вид в перспективе иллюстративного поршня с фиксированной в средней точке (MPF) конфигурацией и углом ICS приблизительно 48°.

На фиг. 16А представлен вид в перспективе контрольного поршня с углом ICS приблизительно 38°.

40 На фиг. 16В представлен вид в перспективе иллюстративного поршня с фиксированной в верхней точке (TPF) конфигурацией и углом ICS приблизительно 48°.

На фиг. 17А проиллюстрирована схематическая диаграмма иллюстративного плеча поршня, имеющего конфигурацию MPF и угол ICS приблизительно 48°. В этом примере плечо поршня имеет угол вторичной контактной поверхности (SCS) приблизительно 45 23°.

На фиг. 17В проиллюстрирована схематическая диаграмма иллюстративного плеча поршня, имеющего конфигурацию TPF и угол ICS приблизительно 48°. В этом примере плечо поршня имеет угол SCS приблизительно 9,4°.

На фиг. 18А проиллюстрирован внешний вид в перспективе иллюстративной пусковой кнопки.

На фиг. 18В проиллюстрирован внутренний вид в перспективе иллюстративной пусковой кнопки.

5 На фиг. 18С проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративной пусковой кнопки, сделанное вдоль продольной оси.

На фиг. 18D проиллюстрирована фронтальная проекция иллюстративной пусковой кнопки.

10 На фиг. 19А проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративной пусковой части, сделанное вдоль продольной оси.

На фиг. 19В проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративного дистального конца пусковой части согласно фиг. 19А.

На фиг. 20 проиллюстрирован профиль сил, иллюстрирующий силы в Н (ось у), против расстояния в мм (ось х).

15 На фиг. 21 проиллюстрированы четыре иллюстративных профиля сил в Н (ось у), против расстояния в мм (ось х).

На фиг. 22 проиллюстрированы четыре иллюстративных профиля сил, иллюстрирующих силы в Н (ось у), против расстояния в мм (ось х).

20 На фиг. 23 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось у), против различных периодов времени задержанной доставки (ось х), для поршня из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм.

25 На фиг. 24 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось у), против различных периодов времени задержанной доставки (ось х), для поршня из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм.

30 На фиг. 25 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось у), против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для поршня из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

35 На фиг. 26 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось у), против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для поршня из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120.

40 На фиг. 27 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось у), против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для поршня из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120.

45 На фиг. 28 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось у), против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для поршней из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 29 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось у), против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для поршня из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 30 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось y), против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось x) для поршня из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120.

На фиг. 31 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y), против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось x) для поршней из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 32 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y), против различной длины кольца пусковой кнопки (ось x) для поршней из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 33 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось y), против различных периодов времени задержанной доставки и против различной длины кольца пусковой кнопки (ось x) для поршня из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 34 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось y), против различных периодов времени задержанной доставки и против различной длины кольца пусковой кнопки (ось x) для поршня из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120.

На фиг. 35 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y), против различной длины кольца пусковой кнопки (ось x) для поршней из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120.

На фиг. 36 проиллюстрирован 3D диаграмма рассеяния периодов времени задержанной доставки в секундах (ось z) против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y).

На фиг. 37 проиллюстрирован 2D-срез фиг. 36, представленный с плоскости x-z вдоль оси y, который демонстрирует, что периоды времени задержанной доставки снижаются по мере увеличения длины пусковой кнопки.

На фиг. 38 проиллюстрирован 2D-срез фиг. 36, представленный с плоскости y-z вдоль оси x, на котором показано, что периоды времени задержанной доставки снижаются по мере уменьшения внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки.

На фиг. 39 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для периодов времени задержанной доставки в секундах (ось y) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x). Задержанная доставка приблизительно в 1 секунду происходила при внутреннем диаметре приблизительно 6,86 мм.

На фиг. 40 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось y) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x).

На фиг. 41 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось y) против длины кольца пусковой кнопки в мм (ось x).

На фиг. 42 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось y) против длины кольца пусковой кнопки в мм (ось x).

На фиг. 43 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для длины кольца пусковой кнопки в мм (ось y) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось

x).

На фиг. 44 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для протестированных устройств с различной длиной кольца пусковой кнопки в мм (ось y) и внутренними диаметрами кольца пусковой кнопки в мм (ось x).

На фиг. 45 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,45 мм.

На фиг. 46 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,55 мм.

На фиг. 47 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,65 мм.

На фиг. 48 проиллюстрирована гистограмма порогового нажима в мм (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для пусковых кнопок SIM.

На фиг. 49 проиллюстрировано поперечное сечение, проведенное через пусковую часть вдоль продольной оси, на котором представлены иллюстративные углы конической поверхности приблизительно 6, приблизительно 12 и приблизительно 18 градусов.

На фиг. 50А проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки коммерческого поршня с углом ICS приблизительно 38 градусов.

На фиг. 50В проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки поршня MPF SIM с углом ICS приблизительно 48 градусов.

На фиг. 50С проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки поршня TPF SIM с углом ICS приблизительно 48 градусов.

На фиг. 51 проиллюстрирована гистограмма для количества и процента устройств, которые проявляли задержанную доставку (ось y) относительно различных величин CSA и различных типов поршней (ось x).

На фиг. 52 проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративного тоннеля пусковой части, сделанное вдоль продольной оси.

На фиг. 53 проиллюстрирована гистограмма для предполагаемых и фактических диаметров входа в тоннель мм (ось y) против различных материалов пусковой части (ось x).

На фиг. 54 проиллюстрирована гистограмма для количества устройств (ось y) против различных фактических (измеренных) диаметров входа в тоннель в мм (ось x) для иллюстративных пусковых частей.

На фиг. 55 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для различных иллюстративных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) против различных иллюстративных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для устройств, протестированных для определения эффекта диаметра входа в тоннель пусковой части диаметр входа в тоннель на задержанную доставку.

На фиг. 56 проиллюстрировано контурное изображение диаметров входа в тоннель пусковой части в мм (представленное в легендах) против длины кольца пусковой кнопки в мм (ось y) и внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x).

На фиг. 57 проиллюстрировано поперечное сечение тоннеля пусковой части, сделанное вдоль продольной оси, демонстрирующее тоннель и вход в тоннель пусковой части.

На фиг. 58 проиллюстрирована гистограмма предполагаемых и фактических

5 диаметров входа в тоннель в мм (ось у) против различных материалов пусковой части (ось x).

На фиг. 59 проиллюстрирована гистограмма для количества устройств (ось у) против различных фактических (измеренных) диаметров входа в тоннель в мм (ось x) для иллюстративных пусковых частей.

10 На фиг. 60 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для различных иллюстративных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось у) против различных иллюстративных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для устройств, протестированных для определения эффекта диаметра входа в тоннель пусковой части на задержанную доставку.

15 На фиг. 61А проиллюстрирован поршень с закругленной или затупленной вершиной.

На фиг. 61В проиллюстрирован поршень с углом ICS приблизительно 38 градусов и остроконечной вершиной.

На фиг. 61С проиллюстрирован поршень с углом ICS приблизительно 48 градусов и остроконечной вершиной.

20 На фиг. 62 проиллюстрированы профили сил, развиваемых при тестировании поршней согласно фиг. 61А-61С.

На фиг. 63 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для различных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось у) и внутренних диаметров кольца в мм (ось x).

На фиг. 64 проиллюстрирована фронтальная проекция контрольного кольца пусковой 25 кнопки с внутренним диаметром приблизительно 6,80 мм.

На фиг. 65 проиллюстрирована фронтальная проекция "G"-кольца пусковой кнопки с внутренним диаметром приблизительно 6,50 мм.

На фиг. 66 проиллюстрирована фронтальная проекция "H"-кольца пусковой кнопки с внутренним диаметром приблизительно 6,65 мм.

30 На фиг. 67 проиллюстрирована фронтальная проекция "I"-кольца пусковой кнопки с внутренним диаметром приблизительно 6,95 мм.

На фиг. 68 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин пусковой силы (FtF) в Н (ось у) против величин ширины поршня в мм (ось x) для поршней,

35 сформированных из пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> С 13031 и ацетала (ПОМ) при различных температурах формования и различных периодах времени охлаждения.

На фиг. 69 проиллюстрирована гистограмма для средних величин FtF в Н (ось у) и стандартного отклонения величин FtF в Н (ось у) против комбинации различных материалов поршня, различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах (ось x).

40 На фиг. 70 проиллюстрирована кубическая диаграмма с данными для величин FtF в Н (предоставленных в рамках) для различных материалов поршня, различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах.

На фиг. 71 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) 45 против различных масс поршня в граммах (ось x).

На фиг. 72 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин ширины поршня в мм (ось у) против различной массы поршня в граммах (ось x).

На фиг. 73 проиллюстрирована кубическая диаграмма с данными для величин FtF

в N величин ширины поршня в мм для различной массы поршня в граммах.

На фиг. 74 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин  $FtF$  в H (ось y) против различной ширины поршня в мм (ось x) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой 5 стадии инъекции приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. . дюйм (5171 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно  $500 \times 10^3$  фунт/ кв. . дюйм (3447 МПа).

На фиг. 75 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин  $FtF$  в H (ось y) против различной ширины поршня в мм (ось x) для различных температур формования 10 в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно  $1600 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно  $800 \times 10^3$  фунт/ кв. . дюйм (5516 МПа).

На фиг. 76 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин  $FtF$  в H (ось y) 15 против различной ширины поршня в мм (ось x) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно  $900 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (6205 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (5171 МПа).

На фиг. 77 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин  $FtF$  в H (ось y) 20 против различной ширины поршня в мм (ось x) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно  $1600 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно  $900 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (6205 МПа).

#### 25 Подробное описание

Иллюстративные варианты осуществления минимизируют или устраниют пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, который вызывает задержку доставки инъецируемого вещества пользователю. Иллюстративные автоматические инъекционные устройства обеспечивают постоянное успешное срабатывание 30 автоматических инъекционных устройств. Иллюстративные варианты осуществления предусматривают, частично, пусковые механизмы в сборе, которые минимизируют или устраниют пропуск срабатывания, который вызывает задержку доставки инъецируемого вещества. В некоторых случаях, неприемлемая задержка доставки может варьировать от четырех секунд до нескольких часов. Иллюстративные варианты осуществления 35 предусматривают автоматические инъекционные устройства, включающие пусковые механизмы в сборе, которые минимизируют или устраниют задержанную доставку инъецируемого вещества после нажатия пусковой кнопки, способы минимизации или устраниния задержанной доставки инъецируемого вещества в автоматических инъекционных устройствах после нажатия пусковой кнопки, и способы применения 40 автоматических инъекционных устройства, в которых минимизирована или устранина задержанная доставка инъецируемого вещества, для доставки вещества в организм пациента. Автоматические инъекционные устройства, представленные согласно иллюстративным вариантам осуществления, можно использовать для введения любого 45 типа вещества в организм пациента, включая, но не ограничиваясь ими, жидкие лекарственные средства, например, адалимумаб (HUMIRA®), голимумаб и т.д.

На задержанную доставку инъецируемого вещества после нажатия пусковой кнопки, обеспечиваемую пропуском срабатывания автоматического инъекционного устройства, может влиять один или несколько факторов, ассоциированных с устройством, пациентом, активирующим устройство, способом изготовления устройства, окружающих условий,

в которых хранится устройство, и т.д. Иллюстративные факторы, ассоциированные с пропуском срабатывания устройства, могут включать структуру, конфигурацию и/или материал одного из следующих компонентов: внутреннее кольцо кольца пусковой кнопки, длина кольца пусковой кнопки, диаметр тоннеля пусковой части, угол

5 конической поверхности пусковой части, высота ножки поршня, ширина ножки поршня и т.д.

Иллюстративные факторы пропуска срабатывания устройства, ассоциированные с пациентом, активирующим устройство, могут включать, но не ограничиваться именем, силой, применяемой пациентом к пусковой кнопке устройства, расстояние от исходного

10 положения, при котором пациент нажимает пусковую кнопку устройства и т.д.

Иллюстративные факторы пропуска срабатывания устройства, ассоциированные с процессом изготовления устройства, могут включать, но не ограничиваться именем, температурой формования, используемую для формования одного или нескольких компонентов (например поршня) устройства, время охлаждения, используемое для

15 формования одного или нескольких компонентов (например поршня) устройства и т.д.

Иллюстративные факторы пропуска срабатывания устройства, ассоциированные с окружающими условиями, в которых устройство хранится, могут включать, но не ограничиваться именем, срок службы устройства или компонентов устройства, период времени после сборки устройства, температуру окружающей среды, влажность

20 окружающей среды и т.д.

Иллюстративные варианты осуществления могут изменять один или несколько из указанных выше факторов и необязательно дополнительных факторов для минимизации или устранения пропуска срабатывания или задержки доставки инъецируемого вещества пользователю иллюстративного автоматического инъекционного устройства. Например,

25 неожиданным является результат, что внутренний диаметр кольца пусковой кнопки можно снижать для минимизации или устранения задержки доставки инъекционного вещества в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах. Другим неожиданным результатом является то, что длину кольца пусковой кнопки можно увеличивать для минимизации или устранения задержки доставки инъецируемого

30 вещества в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах.

### I. Определения

В этом разделе определены определенные термины для облегчения понимания иллюстративных вариантов осуществления.

Автоматическое инъекционное устройство, например, шприц-ручка для самоинъекции,

35 согласно иллюстративным вариантам осуществления может включать "терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" антитела или части антитела по изобретению. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого терапевтического

40 результата. Терапевтически эффективное количество антитела, части антитела или другого ингибитора TNF $\alpha$  может варьировать, в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела пациента, и способность антитела, части антитела или другого ингибитора TNF $\alpha$  индуцировать желаемый ответ у пациента. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, в

45 котором любые токсические или вредоносные эффекты антитела, части антитела или другого ингибитора TNF $\alpha$  перевешиваются терапевтически полезными эффектами. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и течение необходимых периодов времени, для достижения

желаемого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическую дозу используют у пациентов до заболевания или на ранних стадиях заболевания, профилактически эффективное количество обычно меньше, чем терапевтически эффективное количество.

- 5 Термин "вещество" относится к любому типу лекарственного средства, биологически активного вещества, биологического вещества, химического вещества или биохимического вещества, которое можно вводить в терапевтически эффективном количестве пациенту с использованием иллюстративных автоматических инъекционных устройств. Иллюстративные вещества включают, но не ограничиваются ими, средства 10 в жидком состоянии. Такие средства могут включать, но не ограничиваться ими, ададимумаб (HUMIRA®) и белки, которые находятся в жидком растворе, например, слитые белки и ферменты. Примеры белков в растворе включают, но не ограничиваются ими, пульмозим (дорназу альфа), регранекс (бекаплермин), активазу (альтеплазу), альдуразим (ларонидазу), амевив (алефацепт), аранесп (дарбэпётина альфа), 15 бекаплермин концентрат, бетасерон (интерферон бета-1b), BOTOX (ботулический токсин типа А), элитек (расбуриказу), эльспар (аспарагиназу), эпоген (эпётина альфа), энбрель (этанерцепт), фабразим (агалсидазу бктв), инферген (интерферон альфакон-1), инtron A (интерферон альфа-2a), кинерет (анакинра), MYOBLOC (ботулический токсин типа В), неуласту (пегфилграстим), неумегу (опрелвекин), неупоген (филграстим), онтак 20 (денилейкин дифтитокс), PEGASYS (пегинтерферон альфа-2a), пролейкин (альдеслейкин), пульмозим (дорназу альфа), ребиф (интерферон бета-1a), регранекс (бекаплермин), ретавазу (ретеплазу), роферон-А (интерферон альфа-2), TNK-азу (тенектеплазу) и ксигрис (дротрекогин альфа), аркалист (рилонацепт), NPlate (ромиплостим), мирцеру (метоксиполиэтиленгликоль-эпётина бета), цинриз (ингибитор эстеразы С1), элапразу 25 (идурсульфазу), миозим (альглюкозидазу альфа), оренцию (абатацепт), наглазим (гальсульфазу), кепиванс (палифермин) и актиммун (интерферон гамма-1b).

Белок в растворе также может представлять собой иммуноглобулин или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как антитело или его антигенсвязывающая часть. Примеры антител, которые можно использовать в иллюстративных автоматических 30 инъекционных устройствах, включают, но не ограничиваются ими, химерные антитела, не являющиеся человеческими антитела, антитела человека, гуманизированные антитела и доменные антитела (dAb). В иллюстративных вариантах осуществления иммуноглобулин или его антигенсвязывающая часть представляет собой антитело против TNF $\alpha$  и/или антитело против IL-12 (например, оно может представлять собой 35 иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом (DVD) Ig<sup>TM</sup>). Другие примеры иммуноглобулинов или их антигенсвязывающих фрагментов, которые можно использовать в способах и композициях согласно иллюстративным вариантам осуществления, включают, но не ограничиваются ими, 1D4.7 (антитело против IL-12/IL-23; Abbott Laboratories); 2.5(E)mgl (антитело против IL-18; Abbott Laboratories); 13C5.5 (антитело против IL-13; Abbott Laboratories); J695 (антитело против IL-12; Abbott Laboratories); афелимомаб (Fab2 против TNF; Abbott Laboratories); HUMIRA ((адалимумаб) Abbott Laboratories); кампат (Алемтузумаб); СЕА-Scan арцитумомаб (fab-фрагмент); эрбитукс (цетуксимаб); герцептин (трастузумаб); миосцинт (имциромаб пентетат); простасцинт (капромаб пендетид); ремикейд (инфликсимаб); реопро (абциксимаб); 40 ритуксан (ритуксимаб); симулект (базиликсимаб); синагис (паливизумаб); верлуму (нофетумомаб); ксолиар (омализумаб); зенапакс (даклизумаб); зевалин (ибритутомаб тиуксетан); ортоклон ОКТ3 (муромонаб-CD3); панорекс (эрдеколомаб); милотарг (гемтузумаб озагомицин); голимумаб (центокор); цимзию (цертолизумаб пегол); солирис 45

(экулизумаб); CNTO 1275 (устекинумаб); вектибикс (панитумумаб); бексар (тозитумомаб и I тозитумомаб); и авастин (бевацизумаб).

Дополнительные примеры иммуноглобулинов или их антигенсвязывающих фрагментов, которые можно использовать в способах и композициях иллюстративных вариантов осуществления, включают, но не ограничиваются ими, белки, содержащие одно или несколько из следующих: вариабельная область легкой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 1), вариабельная область тяжелой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 2), CDR3 вариабельной области легкой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 3), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 4), CDR2 вариабельной области легкой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 5), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 6), CDR1 вариабельной области легкой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 7), CDR1 вариабельной области тяжелой цепи D2E7 (SEQ ID NO: 8), вариабельная область легкой цепи 2SD4 (SEQ ID NO: 9), вариабельная область тяжелой цепи 2SD4 (SEQ ID NO: 10), CDR3 вариабельной области легкой цепи 2SD4 (SEQ ID NO: 11), CDR3 вариабельной области легкой цепи EPB12 (SEQ ID NO: 12), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL10E4 (SEQ ID NO: 13), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL100A9 (SEQ ID NO: 14), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLL100D2 (SEQ ID NO: 15), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLL0F4 (SEQ ID NO: 16), CDR3 вариабельной области легкой цепи LOE5 (SEQ ID NO: 17), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOG7 (SEQ ID NO: 18), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOG9 (SEQ ID NO: 19), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOH1 (SEQ ID NO: 20), CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOH10 (SEQ ID NO: 21), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL1B7 (SEQ ID NO: 22), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL1C1 (SEQ ID NO: 23), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL0.1F4 (SEQ ID NO: 24), CDR3 вариабельной области легкой цепи VL0.1H8 (SEQ ID NO: 25), CDR3 вариабельной области легкой цепи LOE7.A (SEQ ID NO: 26), CDR вариабельной области тяжелой цепи 2SD4 (SEQ ID NO: 27), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1B11 (SEQ ID NO: 28), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1D8 (SEQ ID NO: 29), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1A11 (SEQ ID NO: 30), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1B12 (SEQ ID NO: 31), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1E4 (SEQ ID NO: 32), CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1F6 (SEQ ID NO: 33), CDR вариабельной области тяжелой цепи 3C-H2 (SEQ ID NO: 34) и CDR вариабельной области тяжелой цепи VH1-D2.N (SEQ ID NO: 35).

Термин "TNF $\alpha$  человека" (сокращенно обозначаемый в настоящем описании как hTNF $\alpha$  или просто hTNF) относится к цитокину человека, который существует в качестве секретируемой формы массой 17 кДа и мембраннысвязанной формы массой 26 кДа, биологически активная форма которого состоит из тримера нековалентно связанных молекул массой 17 кДа. Структура hTNF $\alpha$  далее описана, например, в Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochem.26:1322-1326; и Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228. Подразумевают, что термин TNF $\alpha$  включает рекомбинантный TNF $\alpha$  человека (rhTNF $\alpha$ ), который можно получать стандартными способами рекомбинантной экспрессии или приобретать из коммерческих источников (R & D Systems, каталожный номер № 210-TA, Minneapolis, MN). TNF $\alpha$  также называют TNF.

Термин "ингибитор TNF $\alpha$ " относится к средству, которое препятствует активности TNF $\alpha$ . Также термин включает каждое из антител человека против TNF $\alpha$  (в настоящем описании используются взаимозаменяемо с антителами против TNF $\alpha$ ) и части антител, описанные в настоящем описании, а также описанные в патентах США № 6090382;

6258562; 6509015; 7223394 и 6509015. В одном варианте осуществления ингибитор TNF $\alpha$ , используемый в изобретении, представляет собой антитело против TNF $\alpha$  или его фрагмент, включая инфликсимаб (ремикейд®, Johnson and Johnson; описанный в патенте США № 5656272); CDP571 (гуманизированное моноклональное антитело IgG4 против

5 TNF-альфа); CDP870 (фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против TNF-альфа); dAb против TNF (Peptech); CNTO148 (голимумаб; Centocor, см. WO 02/12502 и U.S. 7521206 и U.S. 7250165); и адалимумаб (HUMIRA® Abbott Laboratories, mAb человека против TNF, описанное в US 6090382 в качестве D2E7). Дополнительные антитела TNF, которые можно использовать в изобретении, описаны в патентах США

10 № 6593458; 6498237; 6451983 и 6448380. В другом варианте осуществления ингибитор TNF $\alpha$  представляет собой слитый белок TNF, например, этанерцепт (энбрель®, Amgen; описанный в WO 91/03553 и WO 09/406476). В другом варианте осуществления, ингибитор TNF $\alpha$  представляет собой рекомбинантный связывающий TNF белок (r-TBP-I) (Serono).

В одном варианте осуществления термин "ингибитор TNF $\alpha$ " не включает

15 инфликсимаб. В одном варианте осуществления термин "ингибитор TNF $\alpha$ " не включает адалимумаб. В другом варианте осуществления термин "ингибитор TNF $\alpha$ " не включает адалимумаб и инфликсимаб.

В одном варианте осуществления термин "ингибитор TNF $\alpha$ " не включает этанерцепт, и, необязательно, адалимумаб, инфликсимаб, и адалимумаб и инфликсимаб.

20 В одном варианте осуществления термин "антитело против TNF $\alpha$ " не включает инфликсимаб. В одном варианте осуществления термин "антитело против TNF $\alpha$ " не включает адалимумаб. В другом варианте осуществления термин "антитело против TNF $\alpha$ " не включает адалимумаб и инфликсимаб.

25 Термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулинов, обычно состоящих из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, связанных друг с другом дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно называемой в настоящем описании как HCVR или VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из 30 вариабельной области легкой цепи (сокращено называемой в настоящем описании как LCVR или VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена CL. Области VH и VL могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), между которыми находятся более консервативные, называемые 35 каркасными, области (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Антитела по изобретению более подробно описаны в патентах США № 6090382; 6258562 и 6509015.

40 Термин "антигенсвязывающая часть" антитела (или просто "часть антитела") относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфично связываться с антигеном (например hTNF $\alpha$ ). Фрагменты полноразмерного антитела могут выполнять антигенсвязывающую функцию антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином "антигенсвязывающая 45 часть" антитела, включают (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')2-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward et al. (1989) Nature 341: 544-

546), который состоит из доменов VH или VL; (vi) выделенную определяющую комплементарность область (CDR); и (vii) иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом (DVD-Ig). Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть связаны, с использованием рекомбинантных способов, синтетическим линкером, который обеспечивает получение из них единого белка, в котором области VL и VH спарены в образовании одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) *Science* 242: 423-426; и Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела также охватываются термином "антитело связывающая часть" 10 антитела. Также предусматриваются другие формы одноцепочечных антител, такие как диантитела. Диантитела представляют собой двухвалентные биспецифические антитела, в которых домены VH и VL экспрессируются на одной полипептидной цепи, но с использованием линкера, который является слишком коротким, чтобы позволить спаривание между двумя доменами на одной цепи, тем самым вынуждая домены 15 образовывать пары с комплементарными доменами другой цепи и формировать два антитело связывающих участка (см. например, Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak et al. (1994) *Structure* 2: 1121-1123). Части антител по изобретению подробно описаны в патентах США № 6090382; 6258562 и 6509015.

Термин "рекомбинантное антитело человека" относится ко всем антителам человека, 20 которые получают, экспрессируют, создают или выделяют рекомбинантными способами, таким как антитела, экспрессируемые с использованием рекомбинантного экспрессирующего вектора, трансфицированного в клетку-хозяина (дополнительно описанную ниже), антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител человека (дополнительно описанной ниже), антитела, выделенные из животного 25 (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см. Taylor, L.D., et al. (1992) *Nucl. Acids Res.* 20: 6287) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который вовлекает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулинов человека с другими 30 последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека имеют вариабельные и константные области, образованные из эмбриональных последовательностей иммуноглобулинов. Однако в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные антитела человека подвергают мутагенезу *in vitro* (или, когда используют животное, трансгенное по последовательностям Ig человека, они подвергаются соматическому мутагенезу *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные 35 последовательности областей VH и VL рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, когда они образованы из эмбриональных последовательностей VH и VL человека и когда они являются родственными им, могут не существовать в природе в наборе эмбриональных антител человека *in vivo*.

Такие химерные, гуманизированные антитела, антитела человека и антитела с двойной 40 специфичностью можно получать способами рекомбинантных ДНК, известными в данной области, например, с использованием способов, описанных в международной заявке PCT № PCT/US86/02269; патентной заявке Европы № 184187; патентной заявке Европы № 171496; патентной заявке Европы № 173494; международной публикации PCT № WO 86/01533; патенте США № 4816567; патентной заявке Европы № 125023; 45 Better et al. (1988) *Science* 240: 1041-1043; Liu et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu et al. (1987) *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura et al. (1987) *Cancer Res.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314: 446-449; Shaw et al. (1988) *J. Natl. Cancer Inst.* 80: 1553-1559; Morrison (1985) *Science* 229:

1202-1207; Oi et al. (1986) BioTechniques 4:214; патенте США № 5225539; Jones et al. (1986) Nature 321:552-525; Verhoeven et al. (1988) Science 239: 1534; и Beidler et al. (1988) J. Immunol. 141:4053-4060, Queen et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 10029-10033 (1989); патенте США № 5530101; патенте США № 5585089; U.S. 5693761; U.S. 5693762; WO 90/07861 и U.S. 5225539.

5 "Выделенное антитело" относится к антителу, которое по существу свободно от других антител, имеющих отличающуюся специфичность связывания (например, выделенное антитело, которое специфично связывает hTNF $\alpha$  по существу свободно от антител, которые специфично связывают антигены, отличные от hTNF $\alpha$ ). Выделенное 10 антитело, которое специфично связывает hTNF $\alpha$ , может обладать перекрестной реактивностью к другим антигенам, таким как молекулы hTNF $\alpha$  из других видов. Более того, выделенное антитело может быть по существу свободно от другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин "нейтрализующее антитело" (или "антитело, которое нейтрализует активность

15 hTNF $\alpha$ ") относится к антителу, связывание которого с hTNF $\alpha$  приводит к ингибированию биологической активности hTNF $\alpha$ . Это ингибирование биологической активности hTNF $\alpha$  можно оценивать путем измерения одного или нескольких показателей биологической активности hTNF $\alpha$ , таких как индуцируемая hTNF $\alpha$  цитотоксичность (либо *in vitro*, либо *in vivo*), индуцируемая hTNF $\alpha$  клеточная активация и связывание 20 hTNF $\alpha$  с рецепторами hTNF $\alpha$ . Эти показатели биологической активности hTNF $\alpha$  можно оценивать с помощью одного или нескольких стандартных анализов *in vitro* или *in vivo*, известных в данной области (см. патент США № 6090382). Предпочтительно, способность антитела нейтрализовывать активность hTNF $\alpha$  оценивают по ингибированию индуцируемой hTNF $\alpha$  цитотоксичности клеток L929. В качестве 25 дополнительного или альтернативного параметра активности hTNF $\alpha$ , можно оценивать способность антитела ингибировать индуцируемую hTNF $\alpha$  экспрессию ELAM-1 на HUVEC в качестве меры индуцируемой hTNF $\alpha$  активации клеток.

Термин "поверхностный плазмонный резонанс" относится к оптическому явлению, который позволяет анализ в режиме реального времени биоспецифических 30 взаимодействий путем детекции изменений концентраций белков на биосенсорной матрице, например, с использованием системы BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Швеция, и Piscataway, NJ). Для дальнейшего описания, см. пример 1 патента США 6258562 и Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19; Jonsson, U., et al. (1991) Biotechniques 11:620; Johnsson, B., et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125; и Johnsson, B., et al. (1991) Anal. 35 Biochem. 198:268.

Термин "K<sub>off</sub>" относится к константе скорости диссоциации для диссоциации антитела от комплекса антитело/антиген.

Термин "K<sub>d</sub>" относится к константе диссоциации для конкретного взаимодействия антитело-антigen.

40 Термин "IC<sub>50</sub>" относится к концентрации ингибитора, требуемой для ингибирования представляющего интерес биологического конечного результата, например, нейтрализации активности цитотоксичности.

Термин "доза" или "дозировка" относится к количеству вещества, такого как 45 ингибитор TNF $\alpha$ , которое вводят пациенту, предпочтительно с использованием автоматического инъекционного устройства по изобретению. В одном варианте осуществления доза включает эффективное количество, например, включая 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг и 160 мг, ингибитора TNF $\alpha$  адалимумаба.

Термин "дозировка" относится к введению вещества (например антитела против TNF $\alpha$ ) для достижения терапевтической задачи (например лечения ревматоидного артрита).

Термин "режим дозирования" относится к схеме лечения для вещества, такого как

5 ингибитор TNF $\alpha$ , например, схеме лечения в течение длительного периода времени и/ или на протяжении курса лечения, например, введение первой дозы ингибитора TNF $\alpha$  на 0 неделе, а затем второй дозы ингибитора TNF $\alpha$  с режимом дозирования раз в две недели.

Термин "режим дозирования раз в две недели", "дозирование раз в две недели" и

10 "введение раз в две недели" относятся к схеме времени введения вещества (например, антитела против TNF $\alpha$ ) пациенту для достижения терапевтической задачи, например, в ходе курса лечения. Режим дозирования раз в неделю не включает режим дозирования раз в неделю. Предпочтительно вещество вводят каждые от 9 до 19 суток, более 15 предпочтительно, каждые от 11 до 17 суток, еще более предпочтительно, каждые от 13 до 15 суток, и наиболее предпочтительно каждые 14 суток. В одном варианте осуществления режим дозирования раз в две недели начинают у пациента на 0 неделе лечения. В другом варианте осуществления поддерживающую дозу вводят в режиме дозирования раз в две недели. В одном варианте осуществления как нагрузочную, так и поддерживающую дозы вводят согласно режиму дозирования раз в две недели. В

20 одном варианте осуществления дозирование раз в две недели включает режим дозирования, где дозы ингибитора TNF $\alpha$  вводят пациенту через неделю, начиная с 0 недели. В одном варианте осуществления дозирование раз в две недели включает режим дозирования, где дозы ингибитора TNF $\alpha$  вводят пациенту через неделю последовательно в течение данного периода времени, например, 4 недель, 8 недель, 16 недель, 24 недель, 25 26 недель, 32 недель, 36 недель, 42 недель, 48 недель, 52 недель, 56 недель и т.д. Способы дозирования раз в две недели описаны в U.S. 2003/0235585.

Термин "комбинация" как в выражении "первое средство в комбинации со вторым средством" включает совместное введение первого средства и второго средства, которые, например, могут быть растворены или смешаны в одном фармацевтически приемлемом 30 носителе, или введение первого средства с последующим введением второго средства, или введение второго средства с последующим введением первого средства.

Термин "сопутствующий" как в выражении "сопутствующее терапевтическое лечение" включает введение средства в присутствии второго средства. Способ сопутствующего терапевтического лечения включает способы, при которых первое, второе, третье или 35 дополнительное вещества вводят совместно. Способ сопутствующего терапевтического введения также включает способы, в которых первое или дополнительные средства вводят в присутствии второго вещества или дополнительных веществ, например, где второе или дополнительные средства, например, могли быть введены ранее. Способ сопутствующего терапевтического лечения можно осуществлять поэтапно у различных 40 пациентов. Например, один индивидуум может вводить пациенту первое вещество, а второй индивидуум может вводить пациенту второе вещество, и стадии введения можно проводить одновременно или практически одновременно или в различное время, при условии, что первое вещество (и дополнительные вещества) вводят в присутствии второго вещества (и дополнительных веществ). Действующий индивидуум и пациент 45 могут быть одним и тем же индивидуумом (например человеком).

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических веществ, например антитела против TNF $\alpha$  и другого лекарственного средства. Другое лекарственное средство(а) можно вводить одновременно, до или после

введения антитела против TNF $\alpha$ .

Термин "лечение" относится к терапевтическому лечению, а также к профилактическим или сдерживающим мерам, для лечения нарушения, такого как нарушение, при котором TNF $\alpha$  является вредоносным, например ревматоидный артрит.

5 Термин "пациент" или "пользователь" относится к любому типу животного, являющегося человеком или не являющегося человеком, которому может быть инъецировано вещество с использованием иллюстративных автоматических инъекционных устройств.

10 Термин "автоматическое инъекционное устройство" или "устройство для самоинъекции" относится к устройству, которое позволяет пациенту самостоятельно вводить дозу вещества, такого как жидкое лекарственное вещество, где автоматическое инъекционное устройство отличается от стандартного шприца наличием пускового механизма в сборе для автоматической доставки вещества в организм пациента путем инъекции, когда пусковой механизм в сборе задействуют. В иллюстративном варианте 15 осуществления автоматическое инъекционное устройство может быть пригодным для ношения на теле пациента.

Термин "пусковой механизм" относится к механизму, который, при приведении в действие пускового зацепляющего механизма, автоматически доставляет вещество, содержащееся в автоматическом инъекционном устройстве, в организм пациента.

20 Пусковой зацепляющий механизм может представлять собой любой тип механизма, который запускает и приводит в действие пусковой механизм, включая, но не ограничиваясь ими, пусковую кнопку, которая может быть нажата пациентом для приведения в действие пускового механизма.

25 Термин "пусковая сила" (или "FtF") относится к минимальной силе, которая должна быть приложена к пусковому зацепляющему механизму автоматического инъекционного устройства для запуска пускового механизма, так чтобы он выталкивал вещество, содержащееся в устройстве. Приложение силы, равной или большей, чем требуемая FtF, к пусковому зацепляющему механизму, приводит к запуску пусковым зацепляющим механизмом пускового механизма, так что он выталкивает вещество из устройства.

30 FtF может доставляться в пусковой зацепляющий механизм вручную пациентом или автоматически механизмом приведения в действия. Иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от приблизительно 5 Н до приблизительно 25 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от 35 приблизительно 10 Н до приблизительно 15 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от приблизительно 8 Н до приблизительно 12 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства имеет минимальную величину приблизительно 25 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного 40 устройства имеет максимальную величину приблизительно 25 Н.

45 Термин "модуль упругости на изгиб" (или "модуль изгиба" или "модуль эластичности") относится к отношению максимальной нагрузке к максимальному растяжению материала в пределах эластичности материала, как определяют из диаграммы нагрузка-растяжение в испытании на изгиб. Модуль упругости на изгиб материала является мерой эластичности материала или способности материала к деформации и последующему возвращению к его исходной форме.

Термин "ножка в виде лапки" или "ножка-лапка" относится к материалу, прикрепленному или радиально выступающему из одного или обоих плеч раздвоенного

конца поршня шприца, и выполненному так, чтобы контактировать с пусковым зацепляющим механизмом и зацеплять его.

Термин "первоначальная контактная поверхность" (или "ICS") относится к части внешней поверхности ножки в виде лапки, находящейся на раздвоенном конце поршня шприца. ICS образована между верхней поверхностью ножки в виде лапки и вторичной контактной поверхностью (SCS) ножки в виде лапки, и выполнена так, чтобы контактировать с пусковым зацепляющим механизмом, например, пусковой кнопкой.

Термин "вторичная контактная поверхность" (или "SCS") относится к части внешней поверхности ножки в виде лапки, находящейся на раздвоенном конце поршня шприца. SCS образована между ICS ножкой в виде лапки и нижней поверхностью ножки в виде лапки.

Термин "угол первоначальной контактной поверхности" или "угол ICS" относится к углу, образованному ICS относительно продольной оси плеча поршня.

Термин "длина первоначальной контактной поверхности" или "длина ICS" относится к длине ножки в виде лапки в точке перехода между ICS и SCS при измерении вдоль оси, перпендикулярной продольной оси.

Термин "ширина плеч поршня" относится к расстоянию между плечами раздвоенного конца поршня шприца.

Термин "угол основного моста поршня" или "угол РВВ" относится к углу, образованному между плечами раздвоенного конца поршня шприца. Например, угол РВВ 0° означает, что плечи поршня параллельны друг другу. Существует прямая взаимосвязь между углом РВВ и шириной плеча поршня в том, что увеличение угла РВВ увеличивает ширину плеча поршня, и снижение угла РВВ снижает ширину плеча поршня.

Термин "предварительно заполненный шприц/устройство" относится к шприцу/устройству, которые заполнены веществом непосредственно перед введением вещества пациенту, или шприц/устройство, которые заполнены веществом и хранятся в предварительно заполненной форме в течение некоторого периода времени перед введением вещества пациенту.

Термин "термопластический материал" относится к материалу, который обладает свойством смягчения или плавления при нагревании и затвердевания и жесткости при охлаждении. Термопластический материал представляет собой полимер, который обращается в жидкое состояние или расплавленное состояние при достаточном нагревании, и который застывает в высокой степени стекловидное состояние при достаточном охлаждении. Термопластические материалы можно повторно расплавлять и охлаждать без заметного химического изменения материалов.

Большинство термопластиков представляют собой высокомолекулярные полимеры, цепи которых связаны через слабые ван-дер-ваальсовы силы (полиэтилен), более сильные диполь-дипольные взаимодействия и образование водородных связей (нейлон), или даже стекинг ароматических колец (полистирол).

Термопластические полимеры отличаются от термоотверждающихся полимеров (вулканизированной резины), поскольку их, в отличие от термоотверждающихся полимеров, можно повторно плавить и повторно формовать.

Многие термопластические материалы образуются с помощью добавочных полимеров или конденсационных полимеров. Добавочный полимер, представляет собой полимер, образованный путем реакции присоединения, в которой множество мономеров связываются путем реорганизации связей без потери каких-либо атомов или молекул. Иллюстративные добавочные полимеры включают, но не ограничиваются ими,

полимеры с ростом цепи через винил, такие как полиэтилен и полипропилен. Конденсационный полимер представляет собой полимер, образованный реакцией конденсации, при которой в ходе образования полимера утрачивается молекула, обычно вода.

5 Термин "термоотверждающийся материал" относится к полимерному материалу, который смягчается, когда его первоначально нагревают, а затем конденсируется (часто путем сшивания) в жесткую постоянную форму. Термоотверждающийся материал не может быть смягчен или повторно переработан путем последующего применения нагревания.

10 Термоотверждающиеся материалы представляют собой полимерные материалы, которые затвердевают необратимо. Отверждение можно проводить путем применения нагревания (обычно выше 200°C), с помощью химической реакции (например, две чатси с эпокси), или путем облучения (например, обработка электронным пучком).

15 Термоотверждающиеся материалы состоят из полимеров длинной цепи, которые сшиваются друг с другом после отверждения их термическим излучением, ультрафиолетовым (УФ) излучением и/или видимым излучением и/или после их нагревания. Процесс отверждения делает материал постоянно твердым. Термоотверждающиеся пластмассы представляют собой полимерные материалы, которые обычно являются жидкими или тягучими перед отверждением и предназначены 20 для формования в их конечную форму или применения в качестве адгезивов. Некоторые термоотверждающиеся пластмассы являются твердыми, подобно формовочной массе, обычно используемыми в полупроводниках и интегральных схемах.

25 Термин "задержанная доставка" инъецируемого вещества относится к пропуску срабатывания или пропуску срабатывания, который вызывает задержку инъекции за пределами приемлемого диапазона, при доставке лекарственного средства, или не доставляет лекарственное средство из автоматического инъекционного устройства после активации пускового зацепляющего механизма, например пусковой кнопки, устройства. В иллюстративном варианте осуществления приемлемая задержка может находиться в диапазоне от приблизительно нуля до приблизительно трех секунд.

30 Задержка более трех секунд представляет собой пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства.

35 Термин "нажим" или "фактический нажим" относится к силе, с которой нажимают пусковой зацепляющий механизм, например пусковую кнопку, автоматического инъекционного устройства или расстояние относительно исходного положения, при котором нажимают пусковой зацепляющий механизм для срабатывания устройства.

40 Термин "пороговый нажим" относится к минимальному нажиму, применяемому для нажатия пускового зацепляющего механизма, например пусковой кнопки, в процессе срабатывания, при котором или выше которого не наблюдают задержанной доставки инъецируемого вещества. В иллюстративном варианте осуществления пороговый нажим может быть представлен как расстояние относительно исходного положения, при котором пусковая кнопка должна быть нажата, чтобы вызывать срабатывание автоматического инъекционного устройства. В иллюстративных вариантах осуществления, если пусковую кнопку автоматического инъекционного устройства надавить на расстояние, равное величине порогового нажима или превышающее его, 45 автоматическое инъекционное устройство не проявит никакой задержанной доставка инъецируемого вещества. В иллюстративных вариантах осуществления, если пусковую кнопку автоматического инъекционного устройства надавить на расстояние, меньшее пороговой величины нажима, автоматическое инъекционное устройство может

проявлять задержанную доставку инъецируемого вещества.

Термин "дистальный" относится к части или концу или компоненту иллюстративного автоматического инъекционного устройства, которые являются наиболее отдаленной от области инъекции в организм пациента, когда устройство держат напротив пациента

5 для инъекции или имитирования инъекции.

Термин "проксимальный" относится к части или концу или компоненту иллюстративного автоматического инъекционного устройства, которые являются наиболее близким к области инъекции в организм пациента, когда устройство держат напротив пациента для инъекции или имитирования инъекции.

10 **II. Иллюстративные автоматические инъекционные устройства**

Иллюстративные варианты осуществления описаны ниже применительно к определенным иллюстративным вариантам осуществления. Хотя иллюстративные варианты осуществления описаны в отношении применения автоматического инъекционного устройства для обеспечения инъекции дозы жидкого лекарственного средства, специалисту в данной области будет понятно, что иллюстративные варианты осуществления не ограничиваются иллюстративными вариантами осуществления и что иллюстративные автоматические инъекционные устройства можно использовать для инъекции любого пригодного вещества пациенту. Кроме того, компоненты иллюстративных автоматических инъекционных устройств и способы получения и

20 применения автоматических инъекционных устройства не ограничиваются иллюстративными вариантами осуществления, описанными ниже.

На фиг. 1 и 2 проиллюстрировано иллюстративное автоматическое инъекционное устройство 10, пригодное для инъекции дозы вещества, такого как жидкое лекарственное средство, пациенту.

25 На фиг. 1 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического инъекционного устройства 10, у которого крышки, которые закрывают проксимальный и дистальный концы корпуса, удалены.

На фиг. 2 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического инъекционного устройства 10 согласно фиг. 1, у которого проксимальный и дистальный 30 концы корпуса закрыты крышками.

Обращаясь к фиг. 1, автоматическое инъекционное устройство 10 включает корпус 12 для вмешения контейнера, такого как шприц, который может содержать дозу вещества, подлежащую введению в организм пациента. Корпус 12 предпочтительно имеет трубкообразную конфигурацию, хотя специалисту в данной области будет 35 понятно, что корпус 12 может иметь любой пригодный размер, форму и конфигурацию для вмешения шприца или другого контейнера. Между тем как иллюстративные варианты осуществления будут описаны в отношении шприца, помещенного в корпус 12, специалисту в данной области будет понятно, что для автоматического инъекционного устройства 10 можно использовать любой подходящий контейнер для 40 хранения и распределения вещества.

Иллюстративный шприц предпочтительно подвижно вмонтирован в корпус 12, как подробно описано ниже. Когда устройство находится в неактивированном положении, шприц вставлен и отведен в корпус 12. Когда устройство 10 приведено в действие, игла шприца выступает из первого проксимального конца 20 корпуса 12 для обеспечения 45 выталкивания вещества из шприца в организм пациента. Как показано, первый проксимальный конец 20 корпуса 12 включает отверстие 28, через которое игла шприца выступает в процессе приведения в действие устройства 10.

Вновь обращаясь к фиг. 1, второй дистальный конец 30 корпуса 12 включает пусковой

зашепляющий механизм, например пусковую кнопку 32, для приведения в действие пускового механизма. Корпус 12 также содержит пусковой механизм, например, один или несколько приводов или один или несколько смещающих компонентов/компонентов смещения, которые выдвигают шприц из положения, вставленного в корпус 12, в 5 выступающее положение, а затем выталкивают вещество из шприца в организм пациента.

Иллюстративное автоматическое инъекционное устройство 10 также может включать первую снимающуюся крышку 24 (или крышку иглы), закрывающую первый конец 20 корпуса 12 для предотвращения обнажения иглы до инъекции. В иллюстративном варианте осуществления первая крышка 24 может включать выступ 26 для закрытия 10 и/или присоединения крышки 24 устройства 10, пока пациент не будет готов активировать устройство 10. Альтернативно первая крышка 24 может включать часть с резьбовым концом, и внутренняя поверхность 12 корпуса в отверстии 28 может включать винтовую резьбу. Можно использовать любой подходящий механизм присоединения в соответствии с указаниями иллюстративных вариантов осуществления.

Корпус 12 и крышки 24, 34 могут дополнительно включать иллюстрации, символы и/или числа для упрощения применения автоматического инъекционного устройства 10. Например, корпус 12 включает стрелку 125 на наружной поверхности, указывающую на первый конец 20 устройства 10, чтобы показать, как устройство 10 следует держать относительно пациента (т.е. первым концом 20 к области инъекции), как представлено 15 на фиг. 2. Кроме того, первая крышка 24 обозначена с помощью "1", чтобы показать, что пациент сначала должен снять первую крышку 24 устройства, а вторая крышка обозначена с помощью "2", чтобы показать, что вторая крышка 34 должна быть снята 20 после снятия первой крышки 24 в процессе подготовки к инъекции и последующей инъекции с использованием иллюстративного автоматического инъекционного 25 устройства 10. Специалисту в данной области будет понятно, что автоматическое инъекционное устройство 10 может иметь любые пригодные изображения, символы и/ или числа для упрощения инструктирования пациента, или автоматическое инъекционное устройство может не иметь таких изображений, символов и/или чисел.

Как показано на фиг. 2, первый конец 20 корпуса 12 может иметь более широкий 30 диаметр, чем второй конец 30. В области перехода между двумя диаметрами может быть образована ступень 29, чтобы приспособить вторую крышку 34 и чтобы облегчить посадку второй крышки 34 на второй конец 30 корпуса.

Корпус 12 также может предпочтительно включать индикаторное окно 130, чтобы 35 позволить пациенту видеть содержимое шприца, находящегося в корпусе 12. Окно 130 может включать отверстие в боковой стенке корпуса 12, или оно может включать прозрачный материал в корпусе 12, чтобы позволить рассмотреть внутреннюю часть устройства 10.

Корпус 12 может быть изготовлен из любого пригодного хирургического материала, включая, но не ограничиваясь ими, пластмассу и другие известные.

На фиг. 3-5 (уровень техники) представлено схематическое изображение внутренних 40 компонентов иллюстративного автоматического инъекционного устройства 10.

На фиг. 3 (уровень техники) проиллюстрировано схематическое поперечное сечение иллюстративного автоматического инъекционного устройства перед применением.

На фиг. 4 (уровень техники) проиллюстрировано схематическое поперечное сечение 45 иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 3 на промежуточной стадии приведения в действие.

На фиг. 5 (уровень техники) проиллюстрировано схематическое поперечное сечение иллюстративного автоматического инъекционного устройства согласно фиг. 3 и 4 на

постинъекционной стадии приведения в действие.

Вновь обращаясь к фиг. 3-5, шприц 50 или другой пригодный контейнер для вещества расположен во внутренней части корпуса 12. Иллюстративный шприц 50 может включать полую бочкообразную часть 53 для вмешения дозы жидкого вещества,

5 предназначенногодляинъекции ворганизм пациента. Иллюстративная бочкообразная часть 53 является посуществуцилиндрической поформе, хотя специалисту вданной области будет понятно, что бочкообразная часть 53 может иметь любую подходящую формуиликонфигурацию. Закупоривающий элемент, проиллюстрированный вкачестве пробки 54, закупоривает дозу вбочкообразной части 53. Шприц 50 также может

10 включать полую иглу 55, соединенную и гидравлически связанныю сбочкообразной частью 53, через которую доза может выталкиваться путем применения давления к пробке 54. Полая игла 55 начинается от первого проксимального конца 53a бочкообразной части 53. Второй дистальный конец 53b бочкообразной части 53 включает фланец 56, или другой подходящий механизм, дляупора встопор

15 (представленный схематично вкачестве 123) вкорпусе 12 дляограничения движения шприца 50 вкорпусе 12, как описано ниже. Специалисту вданной области будет понятно, что иллюстративные варианты осуществления неограничиваются иллюстративным вариантом осуществления шприца 50 ичто можно использовать любой пригодный контейнер длявмешения дозы вещества, предназначенной дляинъекции, согласно

20 указаниям иллюстративных вариантов осуществления.

В иллюстративном варианте осуществления игла 55 может представлять собой иглу фиксированного двадцать седьмого калибра размером половина дюйма (1,3 см). Кончик иллюстративной полой иглы 55 может включать ряд скосов, например, пять скосов, для облегчения введения. Однако игла 55 может иметь любой подходящий размер, 25 форму иконфигурацию, пригодные дляпрокалывания кожи пациента для доставки вещества ворганизм пациента, инеограничивается иллюстративным вариантом осуществления. Пригодные типы игла хорошо известны вданной области.

Автоматическое инъекционное устройство 10, представленное на фиг. 3-5, может включать иллюстративный привод 70 шприца, проиллюстрированный вкачестве 30 поршня, для избирательного продвижения и приведения вдействие шприца 50 для инъекции дозы, содержащейся вшприце 50, ворганизм пациента. В иллюстративном варианте осуществления поршень 70 может весить более чем приблизительно 1,93 грамм. В другом иллюстративном варианте осуществления поршень 70 может весить от приблизительно 1,93 грамм до приблизительно 2,02 грамм.

35 Иллюстративный поршень 70 может включать стержневую часть 71, имеющую первый конец 71a, объединенную, например соединенную и/или гидравлически связанныю, с пробкой 54 для селективного применения давления на пробку 54 для выталкивания дозы изиглы 55. Поршень 70 может включать отфланцовый второй конец 72. В иллюстративном варианте осуществления поршень 70 может включать 40 несколько компонентов относительно компонентов, проиллюстрированных на фиг. 3-5. В иллюстративном варианте осуществления устройство 10 может включать больше или меньше приводов, чем устройство, представленное на фиг. 3-5.

Поршень 70 может быть смешен вперед внаправлении первого конца 20 устройства 10 первым смещающим механизмом, проиллюстрированным вкачестве спиральной 45 пружины 88, расположенной науровнеиливыше отфланцованного второго конца 72 поршня 70. Проксимальный конец 88a спиральной пружины 88 может примыкать к отфланцованному второму концу 72 поршня 70 для избирательного применения давления на поршень 70 идляпроксимального продвижения поршня 70. Альтернативно,

поршень 70 может проходить через центр спирали 88.

Как проиллюстрировано на фиг. 3, перед применением устройства 10 спиральная пружина 88 (или другой пригодный механизм) может быть сжата между поршнем 70 и корпусом 12, таким образом, запасая энергию. Триггер 91, который может быть

5 активирован любым пригодным средством для приведения в действия, таким как пусковая кнопка 32, может удерживать поршень 70 и первый смещающий механизм 88 в отведенном, закрепленном положении до активации пусковой кнопки 32. Триггер 91 может запирать отфланцованный второй конец 72 поршня 70. Когда пусковая кнопка 32 или другое средство для приведения в действия активируется, триггер 91 может 10 высвобождать отфланцованный второй конец 72 поршня 70, позволяя спиральной пружине 88 продвигать поршень 70 в направлении первого конца устройства 10.

Второй смещающий механизм, проиллюстрированный в качестве иллюстративной спиральной пружины 89, может удерживать шприц 50 в отведенном положении в корпусе 12 перед применением, как показано на фиг. 3. В отведенном положении игла 55 может

15 быть предпочтительно втянута полностью в корпус 12. Иллюстративная спиральная пружина 89 шприца может быть расположена на уровне проксимального положения бочкообразной части 53, и она может находиться в ложе 121, образуемом внутренней частью корпуса. Верхний конец спиральной пружины 89 может прымыкать к отфланцованныму второму концу 56 шприца 50. Сила сжатия пружины второго 20 смещающего механизма 89 может сдвигать отфланцованный второй конец 56 шприца 50 от первого конца 20 корпуса 12, тем самым удерживая шприц 50 в отведенном положении до активации. Также другие компоненты устройства 10 могут располагать шприц 50 относительно корпуса 12.

Первый смещающий механизм 88 и второй смещающий механизм 89 может иметь

25 любую пригодную конфигурацию и растяжение, пригодное для применения для смещения определенных компонентов устройства. Например, первый смещающий механизм 88 может иметь любой пригодный размер, форму, энергию и свойства, пригодные для продвижения поршня 70 и шприца 50 вперед при высвобождении. Второй смещающий механизм 89 может иметь любой пригодный размер, форму, энергию и 30 свойства, пригодные для отведения шприца 50 перед активацией. Также можно использовать другие пригодные средства для облегчения продвижения поршня 70 и/ или шприца 50.

Вновь обращаясь к иллюстративному варианту осуществления фиг. 3-5, поршень 70 может включать иллюстративную радиально сжимаемую расширенную часть 76,

35 например, в центре поршня 70. В иллюстративном варианте осуществления стержень 71 может быть разделен, например, в центральной части и расширен с образованием пары выступающих изгибов 78, которые определяют радиально сжимаемую расширенную часть 76. Выступающие изгибы 78 могут быть предварительно сформованы в качестве части литого поршня 70 или, альтернативно, они могут быть 40 присоединены к поршню 70 отдельно. Выступающие изгибы 78 могут сжиматься, так что они могут продвигаться радиально внутрь, обеспечивая приобретение этой частью стержня 71 обхвата, сходного с остальной частью стержня 71. Сжимаемая расширенная часть 76 способствует движению шприца 50 с последующим выталкиванием дозы на двух по существу отдельных стадиях, как описано ниже.

45 Обращаясь к фиг. 4, когда активирующее средство 320 активирует триггер 91 для высвобождения поршня 70, сила растяжения спиральной пружины 88 продвигает поршень 70 вперед (проксимально). На первой стадии приведения в действия двигающийся поршень 70 проталкивает шприц 50 вперед, так что кончик иглы 55

выступает из первого конца 20 корпуса 12. первоначальная смещающая сила, обеспечиваемая первой спиральной пружиной 88, является достаточной для преодоления смещающей силы второй спиральной пружины 89, чтобы обеспечить движение шприца 50 против возвратной смещающей силы второй спиральной пружины 89. На первой

5 стадии приведения в действие, расширенная область 76 поршня 70, образованная выступающими изгибами 78, находится напротив второго конца 56 бочкообразной части 53. Это препятствует перемещение поршня 70 в бочкообразной части 53 шприца. Таким образом, вся смещающая сила первой спиральной пружины 88 применяется для продвижения шприца 50 вперед в направлении первого конца 20 устройства 10.

10 Активирующее средство 320 может иметь любой пригодный размер, форму, конфигурацию и расположение, пригодное для высвобождения поршня 70 или иной активации устройства 10. Например, активирующее средство 320 может включать пусковую кнопку 32, находящуюся на дистальном конце 30 корпуса 12, и/или оно может включать другое пригодное устройство, такое как запор, активируемый поворотом 15 переключатель и другие устройства, известные в данной области. В то время как иллюстративное активирующее средство 320 расположено около дистального конца 30 устройства 10, специалисту в данной области будет понятно, что активирующее средство 320 может быть расположено в любом пригодном положении в устройстве 10.

20 Движение шприца 50 вперед в направлении проксимального конца 20 устройства 10 может продолжаться против смещающей силы спиральной пружины 89 до тех пор, пока отфланцованный конец 56 бочкообразной части 53 не примкнет к стопору 123, такому как выступ или фланец, на корпусе 12, как показано на фиг. 4, тем самым образуя останавливающий механизм 56, 123. Специалисту в данной области будет понятно, что 25 можно использовать альтернативные останавливающие механизмы, и что иллюстративные варианты осуществления не ограничиваются иллюстративным останавливающим механизмом.

Как далее представлено на фиг. 4, первая стадия приведения в действия может 30 продвигать наконечник иглы 55 через отверстие 28 на первом конце 20 устройства 10, так что игла 55 может прокалывать кожу пациента. На этой стадии бочкообразная 35 часть 53 шприца может предпочтительно оставаться закупоренной без выталкивания вещества через иглу 55. Препятствование, обеспечиваемое останавливающим механизмом 56, 123, может поддерживать иглу 55 в определенном положении, выступая из проксимального открытого конца 28 устройства 10, в ходе последующих стадий. До 40 тех пор, пока останавливающий механизм 56, 123 не остановит движение шприца 50, сжимаемая расширенная часть 76 поршня 70 может препятствовать движению поршня 70 относительно бочкообразной части 53. Останавливающий механизм 56, 123 может быть расположен в любом пригодном положении относительно открытого первого конца 20, чтобы позволить шприцу 50 проколоть кожу на любую пригодную глубину, подходящую для инъекции.

Вторая стадия приведения в действие начинается после того, как стопор 123 корпуса 12 зацепит отфланцованные части 56, останавливая дальнейшее движение бочкообразной части 53. На этой стадии продолжающаяся смещающая сила спиральной пружины 88 может продолжать продвигать поршень 70 относительно корпуса 12, как показано на 45 фиг. 5. Смещающая сила может обеспечить радиальное сжатие внутрь изгибов 78 поршня 70 и проскальзывание во внутреннюю часть бочкообразной части 53. В то время как препятствие между компонентами 123 и 56 может удерживать бочкообразную часть 53 в определенном положении (с обнаженной иглой 55) и с изгибами 78 в сжатом

состоянии, спиральная пружина 88 может толкать поршень 70 в бочкообразной части 53. После преодоления поршнем 70 требуемой силы для сжатия изгибов 78 и продвижения в бочкообразную часть 53, поршень 70 может прикладывать давление на пробку 54, вызывая выталкивание вещества, содержащегося в шприце 50, через 5 выступающую иглу иглы 55. Поскольку на первой стадии приведения в действия было обеспечено проникновение иглы 55 в кожу пациента, вещество, содержащееся в бочкообразной части 53 шприца 50, инъецируется непосредственно в часть тела человека.

На фиг. 6 проиллюстрирован вид в перспективе иллюстративного автоматического инъекционного устройства 10, включающего корпус шприца в сборе и пусковой 10 механизм в сборе. В иллюстративном варианте осуществления автоматическое инъекционное устройство 10 может включать два соединенных компонента: корпус шприца в сборе 121, содержащий проксимальные компоненты устройства 10 (например, бочкообразную часть 53 шприца, спиральную пружину 89, иглу 55 и другие 15 проксимальные), и пусковой механизм в сборе 122, содержащий дистальные компоненты устройства 10 (например, средства для приведения в действие шприца 50). Корпус шприца в сборе 121 и пусковой механизм в сборе 122 могут быть соединены любыми пригодными способами. В иллюстративном варианте осуществления проксимальный 20 конец 122а пускового механизма в сборе 122 может подобран по размеру и по форме так, чтобы вставляться в дистальный конец 121b корпуса шприца в сборе 121. Кроме того, одна или несколько лапок 127 на проксимальном конце 122а пускового механизма в сборе 122, может быть вставлена по типу защелки в соответствующие отверстия 126 25 на дистальном конце 121b корпуса шприца в сборе 122 для обеспечения совмещения и соединения двух частей в сборе 121, 122 и компонентов, содержащихся в них.

На фиг. 7 проиллюстрирован вид в перспективе пускового механизма в сборе в 25 иллюстративном автоматическом инъекционном устройстве согласно фиг. 6. Пусковой механизм в сборе 122 может включать иллюстративную пусковую кнопку 32, иллюстративную крышку 34 привода, иллюстративный дистальный компонент 12b корпуса (пусковая часть), и иллюстративную спиральную пружину 88 или другой 30 смещающий механизм. Пусковой механизм в сборе 122 также может включать привод шприца, проиллюстрированный в качестве компонента привода 700' шприца, который проходит от проксимального конца 122а дистального компонента корпуса 12b, для 35 продвижения шприца 50 вперед в корпусе 12 на первой стадии, и для приведения в действие шприца 50 для выталкивания его содержимого на второй стадии.

Компонент привода 700' шприца согласно фиг. 2 и 8, кроме того, может включать 35 индикатор 190 в сплошной стержневой части 70, дистально от изгибов 78. В процессе приведения в действие устройства 10 и после завершения инъекции индикатор 190 выполнен так, чтобы совмещаться с окном 130 на корпусе 12 для указания на по меньшей мере частичное завершение инъекции. Индикатор 190 предпочтительно имеет 40 отличительный цвет или исполнение для отображения завершения инъекции.

Как показано на фиг. 8, иллюстративный компонент привода 700' шприца, кроме того, включает удерживающий фланец 720' для удержания приводной спиральной пружины 88 в сжатом положении до приведения в действие. Удерживающий фланец 720' имеет форму, размеры и изготовлен из материала, которые предпочтительно 45 позволяют компоненту привода 700' шприца подвижно и легко продвигаться в корпусе 12, когда устройство 10 приводят в действие. Начинаясь дистально от удерживающего фланца 720', компонент привода 700' шприца формирует основание 788' для приводной спиральной пружины 88. Основание 788' заканчивается фиксирующей триггер частью 789'. Иллюстративное основание 788' может содержать подвижные плечи 788a', 788b',

вокруг которых обернута спираль 88. Фиксирующая триггер часть 789' может содержать ножку 7891' в виде лапки, начинающуюся от основания 788' и выполненную для избирательного зацепления фиксирующей крышки 12с и/или дистального компонента 12b корпуса. Пусковая кнопка 32, соединенная с дистальным концом дистального

5 компонента 12b корпуса выполнена так, чтобы удерживать фиксирующую триггер часть триггер 789' до активации. При активации пусковая кнопка 32 высвобождает фиксирующую триггер часть 789', позволяя спиральной пружине 88 продвигать компонент привода 700' шприца в направлении проксимального конца 20 устройства 10 при описанном выше приведении в действие.

10 В отведенном зафиксированном положении, представленном на фиг. 7 и 8 (соответствующих схеме фиг. 3), фиксирующая триггер часть 789' взаимодействует с корпусом 12, который удерживает ножку 7891' в виде лапки в запертом положении, против смещающей силы спиральной пружины 88, для поддержания компонента привода 700' шприца в отведенном положении. В этом положении фланец 720' сжимает спираль 15 88 вдоль задней дистальной стенки 712' дистального компонента 12b корпуса. Отверстие 713' в фиксирующей крышке 12с позволяет пусковой кнопке 32 достигать фиксирующей части 789'. В сжатом положении сдавливающий элемент 754' компонента привода 700' шприца выступает из отверстия 228 на проксимальном конце 122а дистального компонента 12b корпуса.

20 Также ссылаясь на фиг. 9, когда дистальный компонент 12b корпуса соединен с соответствующим механизмом приведения в действие 121 шприца, сдавливающий элемент 754' выступает в бочкообразную часть шприца, содержащегося в нем. Сдавливающий элемент 754' может быть объединен, также как, соединено или иным образом связан с пробкой 54 шприца 50, содержащегося в устройстве 10 и он может 25 иметь любой пригодный размер, форму и конфигурацию, подходящие для применения давления на пробку 54. В одном варианте осуществления сдавливающий элемент 754' имеет поперечное сечение, соответствующее форме бочкообразной части 53 соответствующего шприца 50, так чтобы по существу закупоривать бочкообразную часть 53, и сдавливающий элемент 754' выполнен так, чтобы подвижно продвигаться 30 в бочкообразную часть 53 для применения давления на пробку 54 и приведения в действия шприц 50.

35 В иллюстративном варианте осуществления фиг. 7 и 8, компонент привода 700' шприца формирует единый интегрированный механизм для фиксации соответственно шприца 50, спирали 88 и других компонентов, приведения в действия и продвижения шприца 50 в вытянутое положение, и отдельно выталкивания содержимого шприца 50.

На фиг. 9 представлено изображение в разобранном виде корпуса шприца в сборе 121 иллюстративного варианта осуществления изобретения, который выполнен для соединения и взаимодействия с FM в сборе 122 согласно фиг. 7 и 8. Иллюстративный корпус шприца в сборе 121 включает проксимальный компонент 12а корпуса, 40 проксимальную крышку 24, проксимальный второй смещающий механизм 89, держатель 500 шприца и ступенчатый кожух 12d, образующий проксимальную часть 20 корпуса 12 в собранном виде и включает проксимальное отверстие 28, как также представлено на фиг. 2. Компоненты 12а, 12d, 89, 500 и 24 взаимодействуют для вмешения шприца 50, содержащего вещество, подлежащее инъекции, и облегчения приведения в действие 45 устройства 10 на двух различных стадиях приведения в действие, как описано выше.

Обращаясь к фиг. 1, 2 и 9, держатель 500 шприца иллюстративного варианта осуществления окружает дистальную половину шприца 50, используемого в устройстве 10. Шприц 50 расположен в держателе 500 и оба они содержатся в корпусе 12. В процессе

приведения в действие шприц 50 и держатель 500 продвигаются вперед (например проксимально) в корпусе 12. Корпус 12 останавливает и ограничивает движение держателя 500, и держатель 500 в свою очередь останавливает и ограничивает движение шприца 50. Иллюстративный держатель 500 шприца имеет по существу трубкообразную структуру, включающую оконные прорези 501 предпочтительно на уровне окна 130 на корпусе 12a, чтобы позволить пациенту видеть содержимое шприца 50 перед приведением в действие. Держатель 500 шприца может включать отфланцованный дистальный конец 562, выполненный так, чтобы ограничить с отфланзованным дистальным концом 56 (представленным на фиг. 3) шприца 50.

- Обращаясь к фиг. 9, отфланзованный дистальный конец 562 может служить в качестве амортизатора для шприца 50. Держатель 500 шприца, кроме того, может включать промежуточный фланец 563, который в иллюстративном варианте осуществления образует стопор для шприца 50, который взаимодействует с внутренним стопором 256 (представленным на фиг. 10A и 10B) на проксимальном компоненте 12a корпуса для ограничения продвижения вперед шприца 50. Вновь обращаясь к фиг. 9, иллюстративный держатель 500 шприца, кроме того, может включать проксимальную фиксирующую часть 503, которая ограничивает движение шприца 50 в дистальном, обратном направлении. В иллюстративном варианте осуществления проксимальная фиксирующая часть 503 включает радиальный желобок, выполненный так, чтобы зацеплять внутренний стопор 256. Соединительное звено 504 держателя шприца начинается после проксимальной фиксирующей части 503 для облегчения соединения держателя 500 шприца с дистальным концом спирали 89 и ступенчатым кожухом 12d. В одном варианте осуществления держатель 500 шприца закреплен в корпусе 12 и шприц 50 избирательно и контролируемым образом скользит в и относительно держателя 500 шприца.
- Альтернативно держатель 500 шприца подвижно расположен в корпусе 12 и избирательно поддерживает шприц 50 в корпусе 12. Держатель 500 шприца может иметь любую пригодную конфигурацию и размер для поддерживания и направления шприца 50 в корпусе 12.

- Вновь обращаясь к фиг. 9, иллюстративный ступенчатый кожух 12d образует проксимальный конец 20 корпуса 12. Иллюстративный ступенчатый кожух 12d имеет по существу трубкообразный корпус, включая проксимальный выступ 112, определяющий проксимальное отверстие 28 устройства 10, через который игла 55 шприца выступает в процессе приведения в действие устройства 10. Ступень 113 основной части 116 трубкообразного корпуса образует проксимальный выступ 112 меньшего диаметра чем у основной части 116 трубкообразного корпуса ступенчатого кожуха 12d.

- Как показано на фиг. 10A, ступень 113 образует передний стопор для спирали 89 для ограничения спирали 89 и предотвращения движению спирали 89 вперед в направлении проксимального конца 20 устройства 10. В иллюстративном варианте осуществления, представленном на фигуре 10A, дистальный край 115 ступенчатого кожуха 12d упирается в проксимальную сторону стопора 256 проксимального компонента 12a корпуса. Обращаясь к фиг. 9, дистальные плечи 114 начинаются от ступенчатого кожуха 12d для запирания ступенчатого кожуха 12d, чтобы предотвратить случайное вхождение иглы.

- На фиг. 10A и 10B представлено поперечное сечение с углами поворота 90° друг относительно друга, иллюстрирующее автоматическое инъекционное устройство 10 в сборе, где корпус шприца в сборе 121 и FM в сборе 122 согласно фиг. 6 соединены вместе, так что сдавливающий элемент 754' компонента привода 700' шприца выступает

в бочкообразную часть 53 шприца 50, находящегося в корпусе шприца в сборе 121 и сообщающегося с пробкой 54 шприца 50.

Вновь обращаясь к фиг. 8 и 10В, компонент привода 700' шприца включает, на его проксимальном конце, сдавливающий конец 754' для применения давления на пробку

5 54, стержневую часть поршня 70 со сжимаемой расширенной частью 76

(проиллюстрированной как изгибы поршня 78), а также другие компоненты, такие как компоненты для фиксации спиральной пружины 88 к компоненту привода 700' шприца, как описано ниже. Сжимаемая расширенная часть 76 способствует движению

10 соответствующего шприца 50 в вытянутое положение и выталкиванию содержимого

шприца 50 на двух отдельных стадиях, как описано в настоящем описании.

Альтернативно компонент привода 700' шприца может включать множество приводов для продвижения и/или обеспечение выталкивания содержимого из шприца 50.

Как показано на фиг. 10В, фиксирующая триггер часть 789' компонента привода 700' шприца зафиксирована в направлении дистального конца корпуса 12 пусковой

15 кнопкой 32. Когда пациент нажимает пусковую кнопку 32, внутреннее кольцо 32а, соединенное с пусковой кнопкой 32, надавливает на ножку 789 в виде лапки

фиксирующей триггер части 789' вовнутрь, тем самым снижая расстояние (ширину плеч поршня) между ножкой в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня, высвобождая механизм приведения в действие 700' шприца и высвобождая спираль 88. Перед приведением в

20 действие сжимаемая расширенная часть 76, проиллюстрированная в качестве изгибов 78 компонента привода 700' шприца, находится выше фланца 56 шприца 50 для обеспечения приложения давления сжимаемой расширенной частью 76, при нажатии высвобожденной спиральной пружины 88, на бочкообразную часть 53 шприца, тем самым продвигая шприц 50 вперед в корпусе 12 при приведении в действие.

25 Как описано выше, после того, как стопор, такой как стопор 256 на проксимальном компоненте 12а корпуса, представленном на фиг. 10В, зацепляет шприц 50 и препятствует дополнительному продвижению вперед выступающего шприца 50, продолжающаяся смещающая сила на спирали 88 будет продолжать смещать компонент привода 700' шприца вперед, обеспечивая сжатие сжимаемой расширенной части 76 и продвижение

30 в бочкообразную часть 53 шприца 50. Движение вперед компонента привода 700' шприца в бочкообразной части 53 обеспечивает приложение сдавливающим элементом 754' давления на пробку 54, обеспечивая выталкивание содержимого шприца в область инъекции.

Как также показано на фиг. 10А и 10В, крышка 34 привода может включать

35 стабилизующий выступ 340, который выступает через активирующую кнопку 32 и между ножками 7891' в виде лапки компонента привода 700' шприца для стабилизации компонентов устройства перед активацией.

На фиг. 11А-11С проиллюстрировано поперечное сечение компонента привода шприца пускового механизма в сборе согласно фиг. 7, представленное согласно

40 иллюстративным вариантам осуществления, демонстрирующее положение плеч поршня на различных стадиях приведения в действие.

На фиг. 11А компонент привода 700' шприца предварительно заряжен первым смещающим механизмом 88 перед приведением в действие пусковой кнопки. Плечи поршня раздвинуты на ширину плеч поршня, представляющую собой первую

45 наибольшую ширину.

На фиг. 11В, плечи поршня сжимаются в направлении друг друга при начале приведения в действия пусковой кнопки.

На фиг. 11С, поршень высвобождается в ходе приведения в действие пусковой кнопки.

Плечи поршня расположены вблизи друг друга, причем ширина плеч поршня представляет собой вторую наименьшую ширину.

На фиг. 12 представлено поперечное сечение автоматического инъекционного устройства 10' в сборе согласно иллюстративному варианту осуществления изобретения.

- 5 Иллюстративный вариант осуществления автоматического инъекционного устройства 10' включает два совмещающихся проксимальный и дистальный компоненты 12a, 12b корпуса. Проксимальный и дистальный компоненты 12a, 12b корпуса совмещаются, образуя полный корпус 12. Как показано, проксимальный компонент 12a корпуса, образующий проксимальный конец корпуса 12, вмещает проксимальный конец 10 дистальных компонентов 12b корпуса. Взаимно соответствующий выступ 312 и углубление 313, или множество взаимно соответствующих выступов 312 и углублений 313, способствуют совмещению проксимального и дистального компонентов 12a, 12b корпуса в иллюстративном варианте осуществления. Альтернативно можно использовать другие пригодные механизмы совмещения. Ложе 29, образованный на 15 внешней поверхности дистального компонента 12b корпуса, может формировать стопор для второй снимающейся крышки 34.

Как показано, пусковая кнопка 32' может представлять собой крышку, закрывающую дистальный конец дистального компонента 12b корпуса. Иллюстративная пусковая кнопка 32' перемещается относительно дистального компонента 12b корпуса для

- 20 приведения в действие привода шприца, такого как поршень 70. Иллюстративная пусковая кнопка 32' разъемным образом удерживает подвижные фиксирующие плечи 172 поршня 70'. При нажатии пусковая кнопка 32' высвобождает подвижные фиксирующие плечи 172, позволяя первому смещающему механизму, 25 проиллюстрированному в качестве спирали 88', продвигать поршень 70' в направлении проксимального конца устройства 10'.

В варианте осуществления фиг. 12, поршень 70' дополнительно включает фланец 72', расположенный между сжимаемой расширенной частью 78' и дистальным концом стержня 71' поршня. Первый смещающий механизм 88' расположен между внутренним дистальным концом корпуса 12 и фланцем 72' для смещения поршня 70 в направлении 30 проксимального конца корпуса 12'. Как описано выше, когда пусковая кнопка 34' высвобождает фиксирующие плечи 172, спиральная пружина 88', или другой пригодный смещающий механизм продвигает поршень 70' в направлении проксимального конца 20 устройства 10'.

Иллюстративный вариант осуществления 10', кроме того, включает индикатор 190, 35 находящийся в промежуточной стержня 71' поршня между фланцем 72' и сжимаемой расширенной частью 76, проиллюстрированной в качестве подвижных изгибов 78'.

Шприц 50' согласно фиг. 12 может включать выступы или другой пригодный компонент для облегчения движения шприца в корпусе 12'. Например, применительно к фиг. 12, шприц 50' включает рукав 157, образующий проксимальный выступ 158, для 40 примыкания к проксимальной стороне первого выступа 168, образованного на внутренней поверхности корпуса 12' для ограничения движения шприца 50' в дистальном направлении в корпусе 12'. Рукав 157 также может образовывать фланец 159, который может упираться в дистальную сторону первого выступа 168 для ограничения движения шприца 50' в проксимальном направлении в процессе инъекции.

45 В варианте осуществления фиг. 12, второй смещающий механизм, проиллюстрированный в качестве спиральной пружины 89', расположен на уровне проксимальной части шприца 50'. Ложе 169, образованное на проксимальной внутренней поверхности корпуса 12', вмещает проксимальный конец спиральной пружины 89'.

Проксимальный выступ 158 рукава 157 шприца, или другого пригодным образом расположенного механизма, вмещает дистальный конец спиральной пружины 89'. Как описано выше, второй смещающий механизм 89' смещает шприц 50' в отведенное положение в корпусе 12', до активации устройства 10.

5 Как представлено на фиг. 10А, 10В и 12, автоматическое инъекционное устройство 10' включает индикатор 190 для указания пациенту, использующему устройство 10', когда доза из шприца 50 полностью или по существу полностью вытолкнута. В иллюстративном варианте осуществления индикатор 190 образован на части стержня 71' поршня между сжимаемой расширенной центральной частью 76 и фланцем 72'. По 10 мере продвижения стержня 71 поршня в процессе приведения в действие, индикатор 190 продвигается вперед и совмещается с окном 130, когда доза выходит из шприца. Индикатор 190, который предпочтительно имеет отличающийся цвет или структуру от инъецируемого вещества, заполняет окно 130 полностью, указывая на то, что дозировка вытолкнута. Можно использовать любой пригодный индикатор.

15 После инъекции дозы из устройства 10' через иглу 55, футляр 112 иглы, который может быть образован проксимальным концом 20 кожуха 12d, может автоматически продвигаться вдоль обнаженной иглы 55, выступающей из проксимального конца 20 корпуса для предотвращения случайного укола иглой.

20 Компонент привода 700' шприца, или его дистальная часть, может состоять по меньшей мере частично из любого подходящего материала, такого как пластмасса на основе ацетала, хотя также можно использовать другие пригодные материалы. В иллюстративных вариантах осуществления компонент привода 700' шприца может быть изготовлен по меньшей мере частично из термопластического материала или термоотверждающегося материала.

25 Термопластические материалы включают полиацеталь, поликарбонат, полиакрилат, полиамид, акрилонитрил-бутадиенстирол (ABS), поливинилхлорид (PVC) и их сополимеры, тройные полимеры и их наполненные композиты. Материалы на основе полиацеталей включают гомополимеры, сополимеры ацетала, и их наполненные материалы. Hostaform<sup>TM</sup> С является иллюстративным сополимером ацеталь- 30 полиоксиметилен (POM). Сополимеры ацетала, например, сополимер Hostaform<sup>TM</sup> С, могут представлять собой наполненные материалы и они могут представлять собой его наполненные стеклянными сферами и наполненные стекловолокном материалы.

35 Термоотверждающиеся материалы включают эпоксиматериалы, акриловые материалы, уретан, сложный эфир, виниловый сложный эфир, эпокси-полиэфир, акриловый материал-уретан и фторвинил. В иллюстративных вариантах осуществления акриловые материалы могут включать реакционноспособную функциональную группу, такую как кислота и гидроксил. В одном варианте осуществления эпоксиматериал включает реакционноспособную функциональную группу, с помощью которой можно проводить отверждение которой способом, выбранным из группы, состоящей из 40 сшивания видимым светом, ультрафиолетовым излучением и термического сшивания. Иллюстративные термоотверждающиеся материалы включают, но не ограничиваются ими, различные типы стереолитографических смол, которые могут представлять собой фотополимеры (например, фотополимер Somos<sup>®</sup> 9420, фотополимер Somos<sup>®</sup> ProtoGen<sup>TM</sup> 45 O-XT 18420, смола Somos<sup>®</sup> Watershed<sup>TM</sup> 11120, смола Somos<sup>®</sup> DMX-SL<sup>TM</sup> 100 resin, смола Somos<sup>®</sup> ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120, пластический материал Somos<sup>®</sup> Nanoform<sup>TM</sup> 15120, смола Waterclear<sup>®</sup> Ultra 10122 и смола Somos<sup>®</sup> ProtoCast<sup>TM</sup> AF 19120). В одном варианте

осуществления термоотверждающийся материал представляет собой эпоксигомопоример, сополимер или их наполненный композит.

В иллюстративном варианте осуществления материала, из которого изготовлен компонент привода 700' шприца, может иметь модуль упругости на изгиб от

- 5 приблизительно 1000 МПа до приблизительно 6000 МПа. В другом иллюстративном варианте осуществления материала может иметь модуль упругости на изгиб от приблизительно 2000 МПа до приблизительно 5500 МПа. В другом иллюстративном варианте осуществления материала может иметь модуль упругости на изгиб от приблизительно 3000 МПа до приблизительно 5000 МПа. В другом иллюстративном 10 варианте осуществления материала может иметь модуль упругости на изгиб приблизительно 3800 МПа.

На фиг. 13 проиллюстрировано схематическое поперечное сечение дистального конца 700b' компонента привода 700' шприца, т.е. конца, располагающегося наиболее далеко от пробки 54. Дистальный конец 700b' компонента привода 700' шприца может 15 раздваиваться на пару плеч 788a' и 788b' поршня. Каждое плечо 788a', 788b' поршня может иметь ножку 7891' в виде лапки на дистальном конце, наиболее близко расположенным к пусковой кнопке 32.

На фиг. 14 проиллюстрировано схематическое поперечное сечение плеча 788a'/788b' поршня, расположенного на дистальном конце 700b' компонента привода 700' шприца.

- 20 Также на фиг. 14 наглядно представлен угол ICS, угол SCS и длина ICS L, которая представляет собой длину ножки 7891' в виде лапки вдоль поперечной оси X у ее второго переходного края 221 (край перехода ICS-SCS).

Вдоль продольной оси Y компонента привода 700' шприца, каждая ножка 7891' в виде лапки может иметь дистальный конец 211, наиболее близко расположенный к

- 25 пусковой кнопке 32, и проксимальный конец 213, наиболее далеко расположенный от пусковой кнопки 32. Каждая ножка 7891' в виде лапки может иметь верхнюю поверхность 215, расположенную на дистальном конце 211, которая является по существу плоской вдоль поперечной оси X компонента привода 700' шприца, и нижнюю поверхность 219, расположенную на проксимальном конце 213, которая является по 30 существу плоской вдоль поперечной оси X.

Каждая ножка 7891' в виде лапки может иметь первую наружную коническую поверхность - первоначальную контактную поверхность (ICS) 216 - образованную между верхней поверхностью 215 и вторичной контактной поверхностью (SCS) 218 ножки 7891' в виде лапки, которая выполнена так, чтобы первоначально контактировать

- 35 с пусковой кнопкой 32. ICS может образовывать угол - угол ICS - относительно продольной оси Y компонента привода 700' шприца. В иллюстративном варианте осуществления угол ICS составляет от приблизительно 0° до приблизительно 90°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол ICS составляет от приблизительно 40° до приблизительно 80°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол 40 ICS составляет приблизительно 28°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол ICS составляет приблизительно 38°. В другом иллюстративном варианте осуществления ICS составляет приблизительно 48°. Ножка 7891' в виде лапки может иметь первый переходный край 217, образованный между верхней поверхностью 215 и ICS 216.

- 45 Ножка 7891' в виде лапки может вторую наружную коническую поверхность - SCS 218 - расположенную между ICS 216 и нижней поверхностью 219 ножки 7891' в виде лапки, которая выполнена так, чтобы контактировать с пусковой кнопкой 32 после контакта пусковой кнопки 32 с ICS 216. SCS 218 может образовывать угол - угол SCS

- относительно продольной оси Y. В иллюстративном варианте осуществления угол SCS составляет от приблизительно 0° до приблизительно 90°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол SCS составляет от приблизительно 6° до приблизительно 38°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол SCS составляет от

5 приблизительно 8° до приблизительно 25°. Ножка в виде лапки 7891' может иметь второй переходный край 221, расположенный между ICS 216 и SCS 218, и третий переходный край 223, расположенный между SCS 218 и нижней поверхностью 219.

В иллюстративном варианте осуществления первая контактная поверхность образована первыми наружными коническими поверхностями ICS 216 двух ножек 7891'

10 в виде лапки двух плеч 788a' и 788b' поршня. Первая контактная поверхность включает по меньшей мере один открытый сегмент между двумя плечами 788a' и 788b' поршня, так что два ICS 216 не являются смежными. Коническая контактная поверхность образована вторыми наружными коническими поверхностями SCS 218 двух ножек 7891' в виде лапки двух плеч 788a' и 788b' поршня. Вторая контактная поверхность

15 включает по меньшей мере один открытый сегмент между двумя плечами 788a' и 788b' поршня, так что два SCS 218 не являются смежными. Первая и вторая контактные поверхности выполнены так, чтобы контактировать с пусковой кнопкой 32. Первая контактная поверхность первоначально контактирует с пусковой кнопкой 32, и а вторая контактная поверхность впоследствии контактирует с пусковой кнопкой 32 после

20 первоначального контакта первой контактной поверхности с пусковой кнопкой 32.

В иллюстративном варианте осуществления углы ICS и SCS могут отличаться. В другом иллюстративном варианте осуществления углы ICS и SCS могут быть одинаковыми.

В иллюстративном варианте осуществления ножка 7891' в виде лапки может иметь

25 третью наружную поверхность 225, которая выступает из нижней поверхности 219 в проксимальном направлении вдоль продольной оси L, которая может быть конической или может не быть конической. В иллюстративных вариантах осуществления, включающих третью наружную поверхность 225, SCS 218 расположена между ICS 216 и третьей поверхностью 225, и третья поверхность расположена между SCS 218 и нижней

30 поверхностью 29 ножки 7891' в виде лапки. Третья поверхность 225 может быть выполнена так, чтобы контактировать со пусковой частью 12b. Третья поверхность 225 может образовывать угол - угол выступа - относительно продольной оси Y. В иллюстративном варианте осуществления угол выступа может находиться диапазоне от приблизительно 0° до приблизительно 90°. В другом иллюстративном варианте

35 осуществления угол выступа может находиться в диапазоне от приблизительно 62° до приблизительно 82°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол выступа может находиться в диапазоне от приблизительно 65° до приблизительно 79°. В другом иллюстративном варианте осуществления угол выступа может находиться в диапазоне от приблизительно 68° до приблизительно 76°.

40 Третья поверхность 225 может выступать из и простираясь за пределы SCS 218 на конкретную высоту - высоту выступа - при измерении вдоль продольной оси Y. В иллюстративном варианте осуществления высота выступа находится в диапазоне от приблизительно 0,17 мм до приблизительно 0,47 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления высота выступа находится в диапазоне от приблизительно 0,20 мм до

45 приблизительно 0,42 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления высота выступа находится в диапазоне от приблизительно 0,23 мм до приблизительно 0,37 мм.

Пусковая часть 12b может включать коническую поверхность 212 пусковой части (FBCS), которая выполнена так, чтобы контактировать с третьей наружной поверхностью

225. Когда пусковая кнопка 32 нажата, контакт между третей наружной поверхностью 225 и FBCS 212 приводит к тому, что поршень немного продвигается верх.

В процессе активации пускового механизма в сборе 122, спираль 88, которая удерживает поршень 70 на месте, не двигается, когда нажимают кнопку 32. Угол 5 пусковой части 12b и нижняя часть поршня 70 взаимодействуют, в то время как взаимодействуют пусковая кнопка 32 и ICS 216. Пусковая кнопка 32 двигается вниз вдоль продольной оси Y пускового механизма в сборе, и ножка 7891' в виде лапки сгибается внутрь. Когда ножка 7891' в виде лапки входит в пусковую кнопку 32, поршень 70 сжимается в сгибающем движении.

10 Иллюстративная ножка 7891' в виде лапки плеча 788a'/788b' поршня может быть иметь фиксированную в средней точке (MPF) конфигурацию или фиксированную в верхней точке (TPF) конфигурацию. В конфигурации MPF точка перехода между ICS 216 и SCS 218 держится зафиксированной, в то время как угол ICS варьирует. В 15 конфигурации TPF, точка перехода между плоской поверхностью 215 и ICS 216 держится зафиксированной, в то время как угол ICS варьирует. Расстояние, проходимое пусковой кнопкой вдоль ICS 216 в процессе срабатывания автоматического инъекционного устройства, является более высоким в конфигурации TPF по сравнению с конфигурацией MPF. Это расстояние представляет собой расстояние от первоначальной точки контакта между пусковой кнопкой и ICS 216 до точки перехода 221 ICS-SCS.

20 На фиг. 15A представлен вид в перспективе контрольного поршня с углом ICS приблизительно 38°.

На фиг. 15B представлен вид в перспективе иллюстративного поршня с конфигурацией MPF и углом ICS приблизительно 48°.

25 На фиг. 16A представлен вид в перспективе контрольного поршня с углом ICS приблизительно 38°.

На фиг. 16B представлен вид в перспективе иллюстративного поршня с конфигурацией TPF и углом ICS приблизительно 48°.

30 На фиг. 17A проиллюстрирована схематическая диаграмма иллюстративного плеча поршня, имеющего конфигурацию MPF и угол ICS приблизительно 48°. В этом примере плечо поршня имеет угол SCS приблизительно 23°.

На фиг. 17B проиллюстрирована схематическая диаграмма иллюстративного плеча поршня, имеющего конфигурацию TPF и угол ICS приблизительно 48°. В этом примере плечо поршня имело угол SCS приблизительно 9,4°, поскольку диаметр плеча поршня оставался постоянным между конфигурациями MPF и TPF. Иллюстративный диаметр 35 плеча поршня составлял приблизительно 8,9 мм.

На фиг. 18A-18D проиллюстрирована иллюстративная пусковая кнопка 32, представленная согласно иллюстративным вариантам осуществления. Иллюстративная пусковая кнопка 32, представленная согласно иллюстративным вариантам осуществления, может служить в качестве наружной крышки с контактной 40 поверхностью, выполненной для контактирования с ней пациента в целях нажатия пусковая кнопка 32. Иллюстративная пусковая кнопка 32, представленная согласно иллюстративным вариантам осуществления, также может включать внутреннее кольцо или внутреннюю приводную часть 32a, выполненную для контактирования с ножками в виде лапки плеч поршня для активации или срабатывания устройства, когда пусковая 45 кнопка 32 нажата пациентом.

На фиг. 18A проиллюстрирован наружный вид в перспективе пусковой кнопки 32, демонстрирующий торцевую стенку 32d пусковой кнопки, имеющую форму контактной поверхности, которая, находясь в сборе с автоматическим инъекционным устройством,

выступает из дистального конца дистального компонента 12b корпуса (не представлено). В иллюстративном варианте осуществления наружная часть 32b крышки, находясь в сборе с автоматическим инъекционным устройством, закрывает часть или весь дистальный конец дистального компонента 12b корпуса.

5 Пусковая кнопка 32 может иметь любую пригодную геометрию или форму, включая, но не ограничиваясь ими, по существу цилиндрическую форму с круглым поперечным сечением, по существу форму бруска с прямоугольным или квадратным поперечным сечением и т.д. В иллюстративном варианте осуществления, в котором пусковая кнопка 32 имеет по существу цилиндрическую форму с круглым поперечным сечением, как 10 проиллюстрировано на фиг. 18A и 18B, пусковая кнопка 32 включает трубкообразную или цилиндрическую наружную стенку 32c, имеющую по существу круглое поперечное сечение. Трубкообразная наружная стенка 32c расположена по существу вдоль продольной оси L.

Концевая часть трубкообразной наружной стенки 32c соединена с торцевой стенкой 15 32d, которая образует контактную поверхность. Торцевая стенка может частично или полностью накрывать концевую часть наружной стенки 32c. Торцевая стенка 32d располагается по существу вдоль поперечной оси T. Торцевая стенка может принимать любую подходящую геометрию или форму. В иллюстративном варианте осуществления, как проиллюстрировано на фиг. 18A, торцевая стенка 32d может быть пологой и 20 плоской. В другом иллюстративном варианте осуществления торцевая стенка 32d может иметь направленную вверх или вниз дугообразную поверхность в противоположность плоской поверхности. В иллюстративном варианте осуществления торцевая стенка 32d может иметь правильную или неправильную текстурированную поверхность для обеспечения более надежного и умелого обращения пациентом с пусковая кнопка в 25 процессе активации или срабатывания устройства. В иллюстративном варианте осуществления как проиллюстрировано на фиг. 18A, торцевая стенка 32d может включать сквозное отверстие 32f для помещения механизма безопасности, который препятствует случайному срабатыванию устройства перед предполагаемым применением.

30 В иллюстративном варианте осуществления концевая часть трубкообразной наружной стенки 32c может быть соединена прямо с торцевой стенкой 32d. В другом иллюстративном варианте осуществления концевая часть трубкообразной наружной стенки 32c, торцевой стенки 32d или обеих из них может включать скошенную поверхность 32e. Скошенная поверхность 32e может располагаться между и соединять 35 торцевую стенку 32d с трубкообразной наружной стенкой 32c, и она может быть ориентирована так, чтобы иметь угол менее 90° относительно верхней стенки 32d и также относительно продольной оси L. Скошенная поверхность 32e может принимать любую геометрию или форму. В иллюстративном варианте осуществления как проиллюстрировано на фиг. 18A, скошенная поверхность 32e может быть пологой и 40 плоской. В другом иллюстративном варианте осуществления скошенная поверхность 32e может иметь направленную вверх или вниз дугообразную поверхность в противоположность плоской поверхности.

На фиг. 18B проиллюстрирован внутренний вид в перспективе иллюстративной пусковая кнопка 32 согласно фиг. 18A, демонстрирующий внутреннее кольцо или 45 внутреннюю приводную часть 32a. Внутренняя приводная часть 32a может быть соединена с внутренней поверхностью торцевой стенки 32d пусковой кнопки 32. Внутренняя приводная часть 32a может выступать в проксимальной направлении вдоль продольной оси L из внутренней поверхности торцевой стенки 32d. В собранном виде

в автоматическом инъекционном устройстве внутренняя приводная часть 32а может находиться вблизи или в контакте с дистальным концом плеч 788а', 788b' поршня, так что нажатие пусковая кнопка 32 вызывает зацепление внутренней приводной частью 32а одной или нескольких поверхностей дистального конца плеч 788а', 788b' поршня, 5 например, первоначальной контактной поверхности (ICS) и вторичной контактной поверхности (SCS) и т.д.

Внутренняя приводная часть 32а может принимать любую пригодную геометрию или форму, включая, но не ограничиваясь ими, по существу цилиндрическую форму с круглым поперечным сечением, по существу форму бруска с прямоугольным или 10 квадратным поперечным сечением и т.д. Внутренняя приводная часть 32а может быть образована любым пригодным термопластическим материалом и/или любым пригодным термоотверждающимся материалом.

В иллюстративных вариантах осуществления, одна или несколько механических опорных структур 32j, например, подпорок, сформированы напротив и выступают из 15 наружной поверхности внутренней приводной части 32а, и соединены с внутренней поверхностью наружной части 32b крышки. Опорные структуры 32j поддерживают и усиливают внутреннюю приводную приводящую часть 32а на внутренней поверхности наружной части 32b крышки.

На фиг. 18С проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративной пусковой 20 кнопки 32, сделанное вдоль продольной оси L. На фиг. 18D проиллюстрирована фронтальная проекция внутренней поверхности иллюстративной пусковой кнопки 32.

В иллюстративном варианте осуществления, как проиллюстрировано на фиг. 18С и 18D, иллюстративная внутренняя приводная часть 32а кнопки 32 имеет форму 25 трубкообразного или по существу цилиндрического кольца с круглым поперечным сечением.

Кольцо имеет внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , измеренный относительно внутреннего края 32i кольца. Иллюстративные внутренние диаметры,  $R_{\text{диаметр}}$ , включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , находится 30 в диапазоне от приблизительно 6,4 мм до приблизительно 6,8 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , находится в диапазоне менее приблизительно 6,7 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,4 мм. В иллюстративном варианте осуществления 35 внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,5 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,6 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,7 мм. В иллюстративном варианте осуществления 40 внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,75 мм.

В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,30 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет 45 приблизительно 6,35 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,40 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,45 мм. В иллюстративном варианте осуществления

максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,55 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,60 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,65 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,70 мм. В иллюстративном варианте осуществления максимальный внутренний диаметр кольца,  $R_{\text{диаметр}}$ , составляет приблизительно 6,75 мм.

Кольцо имеет толщину стенки,  $R_{\text{толщина}}$ , измеряемую как половина расстояния между наружным диаметром кольца и внутренним диаметром,  $R_{\text{диаметр}}$ , кольца.

Иллюстративная толщина стенки,  $R_{\text{толщина}}$ , включает, но не ограничиваются ими, приблизительно 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 1,00, 1,05, 1,10, 1,15, 1,20, 1,25, 1,30, 1,35, 1,40, 1,45, 1,50, 1,55, 1,60, 1,65, 1,70, 1,75, 1,80, 1,85, 1,90, 1,95, 2,0 мм и т.д. Иллюстративная толщина стенки,  $R_{\text{толщина}}$ , может находиться в диапазоне от приблизительно 0,60 мм до приблизительно 2,00 мм. Иллюстративная толщина стенки,  $R_{\text{толщина}}$ , может находиться в диапазоне от приблизительно 0,80 мм до приблизительно 2,00 мм. Иллюстративная толщина стенки,  $R_{\text{толщина}}$ , может составлять приблизительно 0,90 мм.

Кольцо имеет длину,  $R_{\text{длина}}$ , измеряемую от дистального конца 32g внутренней

приводной части 32a до проксимального конца 32h внутренней приводной части 32a. Иллюстративная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , включает, но не ограничиваются ими, приблизительно 6,70, 6,71, 6,72, 6,73, 6,74, 6,75, 6,76, 6,77, 6,78, 6,79, 6,80, 6,81, 6,82, 6,83, 6,84, 6,85, 6,86, 6,87, 6,88, 6,89, 6,90 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , находится в диапазоне от приблизительно 6,73 мм до приблизительно 6,83 мм. В иллюстративном варианте осуществления длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , находится в диапазоне от приблизительно 6,75 мм до приблизительно 6,90 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , составляет приблизительно 6,60 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , составляет приблизительно 6,65 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , составляет приблизительно 6,70 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , составляет приблизительно 6,75 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальная длина кольца,  $R_{\text{длина}}$ , составляет приблизительно 6,80 мм.

При приведении в действие пациент нажимает пусковую кнопку 32 путем контактирования и нажатия на торцевую стенку 32d пусковой кнопки 32. В результате кнопка 32 перемещается в проксимальном направлении вдоль продольной оси L относительно дистального компонента 12b корпуса. Это приводит к тому, что внутренняя приводная часть 32a кнопки 32 зацепляет и нажимает на ножки 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня. Надавливание на ножки 7891' в виде лапок плеч 788a', 788b' поршня уменьшает расстояние между ножками в виде лапок, т.е. ширину плеч поршня, что приводит к высвобождению механизма привода 700' шприца и высвобождению спирали 88. Высвобождение механизма привода 700' шприца и спирали

88 завершает успешную активацию или срабатывание автоматического инъекционного устройства.

На фиг. 19А проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративной пусковой части 12b, сделанное вдоль продольной оси. В иллюстративном варианте осуществления

5 проксимальная часть пусковой части 12b устроена в качестве тоннеля 1904, который образует полый канал, проходящий по существу вдоль продольной оси. Полый канал тоннеля 1904 устроен так, чтобы позволить плечам 788a', 788b' поршня смещаться вниз вдоль продольной оси через полый канал при срабатывании устройства. В иллюстративном варианте осуществления тоннель 1904 является по существу

10 цилиндрическим с круглым поперечным сечением. Тоннель 1904 имеет внутренний диаметр,  $T_{\text{диаметр}}$ , который представляет собой внутренний диаметр круглого поперечного сечения. Иллюстративные внутренние диаметры,  $T_{\text{диаметр}}$ , включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 6,00, 6,10, 6,20, 6,30, 6,40, 6,50, 6,60, 6,70, 6,80, 6,90, 7,00, 7,10, 7,20, 7,30, 7,40, 7,50, 7,60, 7,70, 7,80, 7,90, 8,00 мм и т.д.

15 Тоннель 1904 образует входную часть или отверстие 1908 на его дистальном конце, которое имеет внутренний диаметр,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ . В иллюстративном варианте осуществления входная часть 1908 имеет тот же внутренний диаметр, что и внутренний диаметр тоннеля 1904. В другом иллюстративном варианте осуществления входная

20 часть 1908 имеет отличающийся внутренний диаметр, меньший или больший, чем внутренний диаметр тоннеля 1904.

Иллюстративные входные внутренние диаметры,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ , включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 6,00, 6,10, 6,20, 6,30, 6,40, 6,50, 6,60, 6,70, 6,80, 6,90, 7,00, 7,10, 7,20, 7,30, 7,40, 7,50, 7,60, 7,70, 7,80, 7,90, 8,00 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный входной

25 внутренний диаметр,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ , составляет приблизительно 6,70 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный входной

30 внутренний диаметр,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ , составляет приблизительно 6,60 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный входной

35 внутренний диаметр,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ , составляет приблизительно 6,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный входной

40 внутренний диаметр,  $T_{\text{оннель диаметр входа}}$ , составляет приблизительно 6,40 мм.

На фиг. 19В проиллюстрировано поперечное сечение входной части 1908 тоннеля 1904 согласно фиг. 19А. В иллюстративном варианте осуществления входная часть 1908 тоннеля 1904, наиболее близкая к пусковой кнопке 32, может быть устроена как конический фланец, который образует коническую поверхность 212, на которой может располагаться ножка поршня до срабатывания устройства. Коническая поверхность 212 может расширяться радиально наружу от дистального конца тоннеля 1904. Коническая поверхность 212 выполнена так, чтобы помещаться на нижней поверхности 219 и/или третьей поверхности 225 ножки с лапкой плеч 788a', 788b' поршня (не представлено). При приведении в действие, когда ножки в виде лапки плеч поршня освобождаются от конической поверхности 212, плечи поршня двигаются вниз через тоннель 1904 пусковой части 12b.

45 Коническая поверхность 212 может образовывать угол, угол конической поверхности (CSA), относительно поперечной оси T. В иллюстративном варианте осуществления коническая поверхность 212 может быть по существу плоской вдоль поперечной оси T, т.е. CSA составляет приблизительно 0 градусов. В других иллюстративных вариантах

осуществления коническая поверхность 212 может образовывать угол относительно поперечной оси Т, т.е. CSA составляет более 0 градусов. Иллюстративные величины CSA включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 градусов и т.д. В иллюстративном варианте осуществления

5 CSA выполнен так, чтобы находиться в диапазоне от приблизительно 12 градусов до приблизительно 18 градусов. Иллюстративные величины CSA включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 градусов и т.д.

Коническая поверхность 212 может иметь высоту,  $h$ , измеренную вдоль продольной оси L. Иллюстративная высота конической поверхности может включать, но не 10 ограничиваться ими, приблизительно 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления высота конической поверхности составляет приблизительно 0,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления высота конической поверхности находится в диапазоне от приблизительно 0,24 мм до приблизительно 0,28 мм. В одном иллюстративном варианте 15 осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,20 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,3 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,4 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,5 мм.

### III. Подбор конфигурации параметров формования для увеличения пусковой силы (FtF)

Определенные общепринятые автоматические инъекционные устройства могут преждевременно активироваться или срабатывать, если пусковая сила (FtF) находится ниже первого оптимального уровня. Определенные общепринятые автоматические 25 инъекционные устройства могут требовать слишком большой пусковой силы, когда FtF выше второго оптимального уровня. Иллюстративные системы, устройства и способы преодолевают эти проблемы путем предоставления автоматических инъекционных устройств с улучшенной FtF и способов их получения и применения, как описано в настоящем документе.

30 Иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от приблизительно 5 Н до приблизительно 25 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от приблизительно 10 Н и приблизительно 15 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от 35 приблизительно 10 Н до приблизительно 20 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может находиться в диапазоне от приблизительно 8 Н до приблизительно 12 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может составлять выше приблизительно 5 Н. Другая иллюстративная FtF для автоматического инъекционного устройства может 40 составлять выше приблизительно 25 Н.

Иллюстративные величины FtF включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 Н и т.д.

45 В иллюстративных вариантах осуществления могут один или несколько параметров формования, используемых для формования одного или нескольких компонентов пусковой системы автоматического инъекционного устройства, например поршня, можно подбирать. Параметры формования могут влиять на физические свойства сформированного поршня, и, в свою очередь, могут влиять на минимальную силу,

требуемую для активации пускового механизма, так что вещество выталкивается из шприца в организм пациента. По существу, параметры формования могут иметь эффект на FtF пускового механизма в сборе. Иллюстративные параметры формования, подбираемые для иллюстративных вариантов осуществления, включают, но не ограничиваются ими, температуру формования, время охлаждения, масса впрыскивающего элемента/поршня, давление инжекции, скорость инжекции и т.д.

В иллюстративном варианте осуществления иллюстративный поршень может быть изготовлен с использованием одностадийного процесса формования литьем под давлением. В другом иллюстративном варианте осуществления иллюстративный

поршень может быть сформован с использованием двухстадийного процесса формования литьем под давлением. В иллюстративном варианте осуществления давление при инъекции, используемое на первой стадии процесса формования литьем под давлением может находиться в диапазоне от приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. . дюйм

(5171 МПа) до приблизительно  $900 \times 10^3$  фунт/ кв. . дюйм (6205 МПа). В другом иллюстративном варианте осуществления давление инжекции, используемое на первой стадии процесса формования литьем под давлением может находиться в диапазоне от приблизительно  $1600 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) до приблизительно  $1800 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (12410 МПа). В иллюстративном варианте осуществления давление

инжекции, используемое на второй стадии процесса формования литьем под давлением может находиться в диапазоне от приблизительно  $500 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (3447 МПа) до приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (5171 МПа). В другом иллюстративном варианте осуществления давление инжекции используемое на второй стадии процесса формования литьем под давлением может находиться в диапазоне от приблизительно  $800 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (5516 МПа) до приблизительно  $900 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (6205 МПа).

В иллюстративном варианте осуществления температуру формования, используемую в процесс формования, можно снижать для увеличения ширины поршня, которое, в свою очередь, увеличивает FtF. В иллюстративном варианте осуществления время охлаждения, используемое в процессе формования, может быть увеличено для увеличения ширины поршня, которое, в свою очередь, увеличивает FtF. В иллюстративном варианте осуществления температуру формования можно снижать и время охлаждения можно увеличивать для увеличения FtF. Следовательно, для увеличения FtF можно использовать более низкую температуру формования и/или более длительное время охлаждения.

В иллюстративном варианте осуществления температура формования может находиться в диапазоне от приблизительно 100 F (38°C) до приблизительно 200 F (93,3°C). В иллюстративном варианте осуществления температура формования может составлять менее 200 F (93,3°C). В другом иллюстративном варианте осуществления температура формования может составлять менее приблизительно 100 F (38°C).

В иллюстративном варианте осуществления время охлаждения может находиться в диапазоне приблизительно 10 секунд до приблизительно 25 секунд. В иллюстративном варианте осуществления время охлаждения может составлять более чем приблизительно 10 секунд. В другом иллюстративном варианте осуществления время охлаждения может составлять более чем приблизительно 20 секунд. В другом иллюстративном варианте осуществления время охлаждения может составлять более чем приблизительно 25 секунд. Иллюстративное время охлаждения включает, но не ограничиваются ими,

приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 секунд и т.д.

В иллюстративном варианте осуществления модуль упругости на изгиб материала, образующего поршень, может быть увеличен для увеличения FtF. Иллюстративные 5 поршни, рассмотренные в настоящем описании, образованы по меньшей мере частично из сополимеров ацеталь-полиоксиметилен (POM), например, из Ticona, пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала, если нет иных указаний. Иллюстративные поршни также могут быть сформированы из других термопластических и термоотверждающихся материалов.

10 В иллюстративном варианте осуществления масса поршня может быть увеличена для увеличения FtF. Иллюстративная масса поршня может включать, но не ограничиваться ими, приблизительно 1,90, 1,91, 1,92, 1,93, 1,94, 1,95, 1,96, 1,97, 1,98, 1,99, 2,00, 2,01, 2,02, 2,03, 2,04, 2,05, 2,06, 2,07, 2,08, 2,09, 2,10 грамм и т.д. Иллюстративная 15 масса поршня может находиться в диапазоне от приблизительно 1,92 грамм до приблизительно 2,04 грамм, но не ограничивается этим иллюстративным диапазоном. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня может составлять более чем приблизительно 2 грамма. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня может составлять более чем приблизительно 1,93 грамма.

20 **IV. Подбор конфигурации иллюстративных автоматических инъекционных устройств для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества**

В иллюстративных вариантах осуществления можно подбирать конфигурацию одного или нескольких структурных признаков автоматических инъекционных устройств, включая, но не ограничиваясь ими, пусковую кнопку, пусковую часть, 25 поршень и т.д., для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

В этом разделе определены определенные термины для облегчения понимания иллюстративных вариантов осуществления, ссылаясь на фиг. 20.

Термин "профиль силы" относится к графику силы, применяемой в процессе 30 срабатывания автоматического инъекционного устройства, против расстояния, на которое смещается пусковая кнопка в процессе срабатывания.

На фиг. 20 проиллюстрирован иллюстративный профиль сил в Н (ось у) против расстояния в мм (ось x).

Термин "первоначальная точка контакта" относится к точке на профиле сил, в которой первоначально прикладывается сила в процессе срабатывания автоматического 35 инъекционного устройства. Это соответствует точке, в которой внутренняя приводная часть 32а пусковой кнопки 32 контактирует с ножкой 7891' в виде лапки плеч 788а', 788b' поршня.

Термин "точка перехода ICS/SCS" относится к последующей точке на профиле сил, в которой сила достигает пика. Это соответствует точке, в которой внутренняя 40 приводная часть 32а пусковой кнопки 32 проходит от первоначальной контактной поверхности (ICS) 216 к вторичной контактной поверхности (SCS) 218 ножки 7891' в виде лапки плеч 788а', 788b' поршня.

Термин "точка пуска" относится к последующей точке на профиле сил, в которой силы возвращаются по существу к нулю. Это соответствует точке, в которой поршень 45 70 освобождается и более не контактирует с внутренней приводной частью 32а пусковой кнопки 32.

Термин "точка контакта пусковой кнопки/пусковой части" относится к последующей точке на профиле сил, в которой сила возрастает, т.е. достигает пика. Это соответствует

точке, в которой внутренняя приводная часть 32а пусковой кнопки 32 контактирует с конической поверхностью 212 пусковой части 12b, как проиллюстрировано на фиг. 13.

Термин "d" относится к отению в расстоянии вдоль оси x между точкой пуска и точкой контакта пусковая кнопка/пусковая часть.

**5 А. Внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , внутренней приводной части кнопки спуска**

В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах задержанная доставка инъецируемого вещества имеет тенденцию к снижению при уменьшении внутреннего диаметра,  $R_{\text{диаметр}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{\text{диаметр}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 снижен для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

10 Взаимосвязь между снижением внутреннего диаметра,  $R_{\text{диаметр}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 и задержанной доставкой инъецируемого вещества описана в этом разделе, ссылаясь на фиг. 21.

На фиг. 21 проиллюстрированы четыре иллюстративных профиля сил - "G," "H", "Cnl" и "I" - иллюстрирующие силы в H (ось y) против расстояния в мм (ось x) для внутренних приводных частей 32а пусковых кнопок 32, имеющих длину,  $R_{\text{длина}}$ , приблизительно 6,53 мм.

20 Профиль сил "G" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с внутренним диаметром,  $R_{\text{диаметр}}$ , приблизительно 6,50 мм. Профиль сил "H" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с внутренним диаметром,  $R_{\text{диаметр}}$ , приблизительно 6,65 мм. Профиль сил "Cnl" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с внутренним диаметром,  $R_{\text{диаметр}}$ , приблизительно 6,80 мм. Профиль сил "I" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с внутренним диаметром,  $R_{\text{диаметр}}$ , приблизительно 6,95 мм.

30 Внутренняя приводная часть 32а пусковой кнопки 32 с меньшим внутренним диаметром располагается выше ножки 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня и раньше контактирует с ножкой 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня, по сравнению с внутренней приводной частью 32а кнопки 32 с диаметром большего размера.

35 Поскольку внутренняя приводная часть 32а кнопки 32 раньше контактирует с ножкой 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня, профиль сил начинается раньше, т.е. после более нажатия пусковой кнопки на короткое расстояние. В результате для снижения внутреннего диаметра первоначальная точка контакта на профиле сил возникает раньше, т.е. после более коротких расстояний на оси x. Таким образом, снижение внутреннего диаметра,  $R_{\text{диаметр}}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 уменьшает нажим, требуемым для достижения надлежащего сжатия поршня для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

40 В некоторых иллюстративных вариантах осуществления точка перехода ICS/SCS не изменяется и находится по существу на одном и том же расстоянии на оси x.

45 В некоторых иллюстративных вариантах осуществления точка контакта пусковая кнопка/пусковая часть не изменяется и находится по существу на одном и том же расстоянии на оси x. Это является следствием того, в иллюстративных вариантах осуществления, что длина,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 удерживается постоянной при различных профилях сил. В других иллюстративных вариантах осуществления длина внутренней приводной части 32а кнопки 32 может варьироваться.

Вследствие структурной конфигурации различных компонентов в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах, расстояние "d" на оси x профиля сил возрастает при снижении внутреннего диаметра,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32. Расстояние "d" соответствует более дальнему расстоянию, на которое 5 внутренняя приводная часть 32а кнопки 32 может быть сдвинута даже после освобождения поршня от внутренней приводной части 32а, пока внутренняя приводная 10 часть 32а не вступит в контакт с конической поверхностью 212 пусковой части 12б и дальнейшее продвижение не остановится. Если нажатие на пусковую кнопку не приводит к срабатыванию автоматического инъекционного устройства до точки пуска, пусковая 15 кнопка может быть нажата далее за расстояние "d" для срабатывания автоматического инъекционного устройства. По существу, увеличение расстояния "d" снижает задержанную доставку инъецируемого вещества и увеличивает вероятность успешного срабатывания. Таким образом, уменьшение внутреннего диаметра,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 снижает задержанную доставку инъецируемого вещества.

В целом, уменьшение внутреннего диаметра,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 снижает задержанную доставку инъецируемого вещества, 20 увеличивает вероятность успешного срабатывания и снижает нажим, требуемый для надлежащего сжатия поршня для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

В иллюстративных вариантах осуществления может быть снижен внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации 25 или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания и снижения нажима, требуемого для достижения надлежащего сжатия поршня для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , может 30 быть снижен при одновременном снижении внешнего диаметра внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32. В этом иллюстративном варианте осуществления толщина стенки (т.е. разность между внешним диаметром и внутренним диаметром) внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 может оставаться неизмененной.

В другом иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , 35 может быть уменьшен при неизмененном внешнем диаметре внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32. В этом иллюстративном варианте осуществления может быть увеличена толщина стенки (т.е. разность между внешним диаметром и внутренним диаметром) внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32. Увеличенная толщина стенки имеет тенденцию к снижению степени деформации внутренней приводной части 40 32а пусковой кнопки 32 при нажатии кнопки 32. Уменьшение деформации внутренней приводной части 32а кнопки 32 преимущественно минимизирует задержанную доставку инъецируемого вещества.

В иллюстративных вариантах осуществления, длина иллюстративного 45 автоматического инъекционного устройства вдоль продольной оси L может оставаться постоянной или ограниченной в пределах определенного диапазона. В этих иллюстративных вариантах осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 не может снижаться за пределы определенного минимального внутреннего диаметра. Это является следствием того, что снижение

внутреннего диаметра за пределы минимального внутреннего диаметра может приводить к тому, что пусковая кнопка будет расположена чрезмерно высоко в устройстве, что увеличивает трудность сборки компонентов устройства. В определенных иллюстративных вариантах осуществления, минимальный внутренний диаметр за 5 пределы которого внутренний диаметр не снижается, может находиться в диапазоне от приблизительно 5,0 мм до приблизительно 5,9 мм.

В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 подобран так, чтобы составлять менее чем приблизительно 6,80 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний 10 диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 подобран так, чтобы составлять менее чем приблизительно 6,70 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а пусковой 15 кнопки 32 подобран так, чтобы составлять менее чем приблизительно 6,60 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 подобран так, чтобы составлять менее чем приблизительно 6,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 подобран так, чтобы 20 составлять приблизительно 6,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 подобран так, чтобы составлять приблизительно 6,40 мм. В иллюстративных вариантах осуществления, внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 подобран так, чтобы составлять, но не ограничиваясь ими, приблизительно 6,0, 6,1, 25 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0 мм и т.д.

#### 25 В. Длина, $R_{длина}$ , внутренней приводной части пусковой кнопки

В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах задержанная доставка инъецируемого вещества имеет тенденцию к снижению при увеличении длины,  $R_{длина}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32. В иллюстративном варианте осуществления 30 длина,  $R_{длина}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 увеличена для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

Взаимосвязь между увеличением длины,  $R_{длина}$ , внутренней приводной части 32а кнопки 32 и задержанной доставкой инъецируемого вещества описано в этом разделе, ссылаясь на фиг. 22.

На фиг. 22 проиллюстрированы четыре иллюстративных профиля сил - "С," "В," "Cn1" и "А" - иллюстрирующие силы в Н (ось у) против расстояния в мм (ось x) для внутренних приводных частей 32а кнопок 32, имеющих внутренний диаметр,  $R_{диаметр}$ , приблизительно 6,80 мм.

Профиль сил "С" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с длиной,  $R_{длина}$ , приблизительно 6,83 мм. Профиль сил "В" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с длиной,  $R_{длина}$ , приблизительно 6,73 мм.

Профиль сил "Cn1" соответствует внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 с длиной,  $R_{длина}$ , приблизительно 6,53 мм. Профиль сил "А" соответствует внутренней 45 приводной части 32а пусковой кнопки 32 с длиной,  $R_{длина}$ , приблизительно 6,33 мм.

Внутренняя приводная часть 32а пусковой кнопки 32 с большей длиной делает более ранним контакт с ножкой 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня, по сравнению с внутренней приводной частью 32а пусковой кнопки 32 с более короткой длиной.

Поскольку внутренняя приводная часть 32а пусковой кнопки 32 делает более ранним контакт с ножкой 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня, профиль сил начинается раньше, т.е. после нажатия пусковой кнопки на более короткое расстояние. Профили сил влево при увеличении длины,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой

5 кнопки 32. В результате первоначальная точка контакта на профиле сил появляется раньше, т.е. при более коротких расстояниях по оси x, при увеличение длины. Таким образом, увеличение длины,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 уменьшает нажим, требуемый для достижения надлежащего сжатия поршня для 10 успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

10 Расстояние "d" на оси x профиля сил не изменяется.

В целом, увеличение длины,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 снижает задержанную доставку инъецируемого вещества, увеличивает вероятность 15 успешного срабатывания и уменьшает нажим, требуемый для достижения надлежащего сжатия в поршне для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства. В иллюстративных вариантах осуществления может быть увеличена длина,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32, отдельно или в комбинации 20 с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания, и уменьшения нажима, требуемого для достижения надлежащего сжатия в поршне для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

В иллюстративном варианте осуществления длина,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 подобрана так, чтобы составлять более чем

25 приблизительно 6,75 мм. В иллюстративном варианте осуществления длина,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 подобрана так, чтобы она находилась в диапазоне от приблизительно 6,73 мм до приблизительно 6,83 мм. В иллюстративных вариантах осуществления, длина,  $R_{\text{длина}}$ , внутренней приводной части 30 32а пусковой кнопки 32 подобрана так, чтобы она составляла, но не ограничиваясь ими, приблизительно 6,70, 6,71, 6,72, 6,73, 6,74, 6,75, 6,76, 6,77, 6,78, 6,79, 6,80, 6,81, 6,82, 6,83, 6,84, 6,85, 6,86, 6,87, 6,88, 6,89, 6,90 мм и т.д.

### С. Угол конической поверхности, CSA, пусковой части

В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах, задержанная доставка 35 инъецируемого вещества имеет тенденцию к снижению при увеличении величины угла конической поверхности (CSA) на конической поверхности 212 пусковой части 12b. В иллюстративном варианте осуществления CSA увеличен для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

На конической поверхности 212 пусковой части 12b, которая имеет больший CSA, 40 ножка 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня расположена выше. Это позволяет внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 сжимать поршень 70 в более ранний момент времени при нажатии пусковой кнопки 32. Таким образом, увеличение CSA конической поверхности 212 пусковой части 12b снижает задержанную доставку инъецируемого вещества.

45 В иллюстративных вариантах осуществления может быть увеличен CSA конической поверхности 212 пусковой части 12b, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания, и уменьшения нажима, требуемого для надлежащего сжатия в поршне

для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

В иллюстративном варианте осуществления CSA подобран так, чтобы он находился в диапазоне от приблизительно 12 градусов до приблизительно 18 градусов.

Иллюстративные величины CSA включают, но не ограничиваются ими, приблизительно 5 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 градусов и т.д.

#### **D. Высота конической поверхности пусковой части**

В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах задержанная доставка инъецируемого вещества имеет тенденцию к снижению при увеличении высоты конической поверхности 212 пусковой части 12b. В иллюстративном варианте

10 осуществления высота конической поверхности 212 пусковой части 12b увеличена для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества. Высота конической поверхности может снижаться с течением времени вследствие деформации конической поверхности 212, вызываемой зацеплением конической поверхности 212 пусковой части 12b ножек поршня. В иллюстративном варианте осуществления степень 15 деформации конической поверхности 212 пусковой части 12b может быть уменьшена для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

Снижение высоты и/или более высокая деформация конической поверхности 212 соответствует снижению угла конической поверхности (CSA) на конической поверхности 212 пусковой части 12b. Ножка 7891' в виде лапки плеч 788a', 788b' поршня расположена

20 ниже на конической поверхности 212 пусковой части 12b, которая имеет меньший CSA. Это обеспечивает сжатие внутренней приводной частью 32a пусковой кнопки 32 поршня 70 последующее время при нажатии пусковой кнопки 32. Таким образом, снижение высоты конической поверхности и/или снижение деформации конической поверхности 212 пусковой части 12b увеличивает задержанную доставку инъецируемого вещества.

25 В иллюстративных вариантах осуществления может быть снижена степень деформации конической поверхности 212 пусковой части 12b, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания, и уменьшения нажима, требуемого для достижения 30 надлежащего сжатия поршня для успешного срабатывания автоматического инъекционного устройства.

Деформация конической поверхности 212 может быть результатом зацепления конической поверхностью 212 (образованной из мягкого материала, такого как полипропилен, в иллюстративном варианте осуществления) пусковой части 12b ножки 35 поршня (образованной из материала на основе полиацетала в иллюстративном варианте осуществления). В иллюстративном варианте осуществления пусковая часть 12b образована из материала с относительно высокой жесткостью для снижения степени деформации конической поверхности.

Иллюстративные варианты осуществления могут увеличивать высоту конической 40 поверхности 212 пусковой части 12b, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания, и уменьшения нажима, требуемого для достижения надлежащего сжатия в поршне для последующего срабатывания автоматического инъекционного устройства.

45 Иллюстративная высота конической поверхности может включать, но не ограничиваются ими, приблизительно 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления высота конической поверхности составляет приблизительно 0,50 мм. В иллюстративном

варианте осуществления высота конической поверхности находится в диапазоне от приблизительно 0,24 мм до приблизительно 0,28 мм. В одном иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,20 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота

5 конической поверхности составляет приблизительно 0,3 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,4 мм. В другом иллюстративном варианте осуществления минимальная высота конической поверхности составляет приблизительно 0,5 мм.

#### **Е. Внутренний диаметр входа в тоннель, $T_{\text{входа в тоннель, пусковой части}}$**

10 В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах, задержанную доставку инъецируемого вещества можно наблюдать, когда внутренний диаметр входа в тоннель,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, пусковой части 12b снижен до уровня ниже определенного минимального диаметра. В иллюстративном варианте осуществления внутренний диаметр входа в тоннель,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, пусковой части 12b подобран так, чтобы 15 находиться в диапазоне выше минимального внутреннего диаметра входа в тоннель для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

Для внутреннего диаметра входа в тоннель,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, который является слишком низким, поршень 70 может не продвигаться на всю длину тоннеля пусковой части.

20 Узкий тоннель может вызвать большее трение ножки поршня о стенки тоннеля по мере перемещения поршня вглубь тоннеля. Таким образом, снижение внутреннего диаметра входа в тоннель,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, ниже определенного минимального внутреннего диаметра может увеличить задержанную доставку инъецируемого вещества.

25 В иллюстративных вариантах осуществления можно поддерживать внутренний диаметр входа в тоннель,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, пусковой части 12b выше минимального внутреннего диаметра, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания и 30 уменьшения нажима, требуемого для достижения надлежащего сжатия в поршне для последующего срабатывания автоматического инъекционного устройства.

35 Иллюстративный внутренний диаметр входа,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, включает, но не ограничиваются ими, приблизительно 6,00, 6,10, 6,20, 6,30, 6,40, 6,50, 6,60, 6,70, 6,80, 6,90, 7,00, 7,10, 7,20, 7,30, 7,40, 7,50, 7,60, 7,70, 7,80, 7,90, 8,00 мм и т.д. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный внутренний диаметр входа,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, составляет приблизительно 6,70 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный внутренний диаметр входа,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, составляет приблизительно 6,60 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный внутренний диаметр входа,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, составляет 40 приблизительно 6,50 мм. В иллюстративном варианте осуществления минимальный иллюстративный внутренний диаметр входа,  $T_{\text{входа}}$  диаметр, составляет приблизительно 6,40 мм.

45 **F. Конструкция фиксированного в средней точке (MPF) или фиксированного в верхней точке (TPF) поршня**

В иллюстративных автоматических инъекционных устройствах задержанная доставка инъецируемого вещества может быть более низкой для конструкции фиксированного в верхней точке (TPF) поршня по сравнению с конструкцией фиксированного в средней точке (MPF) поршня. Конструкция поршня TPF позволяет ножке 7891' в виде лапки

плеч 788a', 788b' поршня располагаться выше на конической поверхности 212 пусковой части 12b. Это позволяет внутренней приводной части 32а пусковой кнопки 32 сжимать поршень 70 в более раннее время при нажатии пусковой кнопки 32. Таким образом, конструкция поршня TPF может снизить задержанную доставку инъецируемого вещества

5 по сравнению с конструкцией поршня MPF. Этот эффект наблюдают в качестве увеличенного расстояния "d" на профиле сил для конструкции поршня TPF, по сравнению с конструкцией поршня MPF.

В иллюстративном варианте осуществления ножки поршня могут быть выполнены в соответствии с конструкцией поршня TPF, отдельно или в комбинации с одним или

10 несколькими дополнительными другими факторами, для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, увеличения вероятности успешного срабатывания и уменьшения нажима, требуемого для достижения надлежащего сжатия в поршне для последующего срабатывания автоматического инъекционного устройства.

В другом иллюстративном варианте осуществления ножки поршня могут быть

15 выполнены в соответствии с конструкцией поршня MPF, чтобы они были пригодны в сборе пускового механизма.

## V. Примеры

Иллюстративные системы, устройства и способы получения и применения по меньшей мере иллюстративных пусковых кнопок и иллюстративных автоматических

20 инъекционных устройств более подробно описаны ниже, ссылаясь на следующие экспериментальные примеры.

### А. Тестирование иллюстративных пусковых кнопок, полученные с помощью быстрой прототипной технологии (RPT), и иллюстративных коммерческих поршней

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки

25 иллюстративных пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой прототипной технологии (RPT), с иллюстративными коммерческими поршнями и другими компонентами. Иллюстративные пусковые кнопки RPT получали из одного или нескольких термоотверждающихся материалов. Каждый из иллюстративных поршней имел угол первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38 градусов.

30 Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния признаков различных компонентов на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

(i) Взаимосвязь между внутренним диаметром кольца пусковой кнопки и задержанной доставкой инъецируемого вещества

35 Тестировали влияние комбинации материала пусковой кнопки и внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки на период времени задержанной доставки. Различные протестированные комбинации включали: смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 6,60 мм, смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 6,80 мм (используемая в качестве контроля), смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 7,00 мм, смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 6,60 мм, смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 6,80 мм (используемая в качестве контроля), и смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 7,00 мм.

Таблица 1

Обобщение характеристик иллюстративных протестированных компонентов	
Внутренний диаметр кольца пусковой кнопки	Длина кольца пусковой кнопки
Смола 11120 - 6,60 мм	Смола 11120 - 6,33 мм
Смола 11120 - 6,80 мм	Смола 11120 - 6,53 мм
Смола 11120 - 7,00 мм	Смола 11120 - 6,73 мм
Смола 12120 - 6,60 мм	Смола 12120 - 6,33 мм
Смола 12120 - 6,80 мм	Смола 12120 - 6,53 мм
Смола 12120 - 7,00 мм	Смола 12120 - 6,73 мм

5 В первом наборе тестов, пусковая кнопка устройств нажималась устройством для испытания Zwick до нажима приблизительно 2,4 мм. Нажим не был достаточным для 10 полного нажатия пусковой кнопки и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии пусковой кнопки приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества устройствами.

15 На фиг. 23 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось y) против различных периодов времени задержанной доставки (ось x), для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм. На гистограмме показано, что ни одно из устройств не продемонстрировало задержанную доставку инъецируемого вещества.

20 На фиг. 24 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось y) против различных периодов времени задержанной доставки (ось x), для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120 и внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм. На гистограмме показано, что приблизительно 20% устройств не продемонстрировали задержанной доставки 25 инъецируемого вещества, и приблизительно 80% устройств продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества в диапазоне от приблизительно 1 секунды до приблизительно 60 секунд.

30 На фиг. 25 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой 35 кнопки для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был наиболее высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм, был промежуточным (20%) для внутреннего диаметра 40 кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм, и был наиболее низким (0%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм.

45 На фиг. 26 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был наиболее высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм, был промежуточным (60%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм, и был наиболее низким (0%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм.

На фиг. 27 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y) против

различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось x) для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был наиболее высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки 5 приблизительно 6,6 мм, был промежуточным (60%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм, и был наиболее низким (0%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм. Также на гистограмме показано, что приблизительно 20% устройств внутренним диаметром кольца пусковой кнопки 10 6,8 мм продемонстрировали задержанное время доставки в диапазоне от приблизительно 1 секунд до приблизительно 60 секунд, и приблизительно 20% продемонстрировали задержанное время доставки от приблизительно 1 минуты до приблизительно 60 минут. Кроме того, на гистограмме показано, что 50% устройств с 15 внутренним диаметром кольца пусковой кнопки 7,0 мм продемонстрировали задержанное время доставки в диапазоне от приблизительно 1 минуты до приблизительно 60 минут, и приблизительно 40% продемонстрировали задержанное время доставки более чем приблизительно 60 часов.

На фиг. 28 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y) против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось x) для смолы 20 ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был наиболее высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм (для обеих смол), был промежуточным 25 (60% для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и 20% для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм, и был наиболее низким (0%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм (для обеих смол).

Во второй группе тестов пусковая кнопка устройств нажималась устройством для 30 испытания Zwick до нажима приблизительно 2,6 мм. Этот нажим был достаточным для полного нажатия пусковой кнопки и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии пусковой кнопки не приводит к задержанной доставке инъецируемого вещества устройств.

На фиг. 29 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые 35 продемонстрировали задержанную доставку (ось z) против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки 40 приблизительно 6,6 мм и приблизительно 6,8 мм, и был низким (80%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм.

На фиг. 30 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые 45 продемонстрировали задержанную доставку (ось z) против различных периодов времени задержанной доставки и против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм и приблизительно 6,8 мм, и более низким (70%) для внутреннего

диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм.

На фиг. 31 проиллюстрированы гистограммы процента устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось у) против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки (ось х) для смолы

<sup>5</sup> ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120. Использованный нажим составлял приблизительно приблизительно 2,4 мм и приблизительно 2,6 мм. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был высоким (100%) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм и приблизительно 6,8 мм (при нажиме <sup>10</sup> 2,6 мм), и более низким (70% для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и 80% для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120) для внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм (при нажиме 2,6 мм).

<sup>15</sup> В экспериментальных результатах, представленных на фиг. 31, при достаточном нажиме, составляющем приблизительно 2,6 мм, определенные иллюстративные пусковые <sup>20</sup> кнопки, изготовленные из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120, приводили к сниженной задержанной доставке инъецируемого вещества по сравнению с иллюстративными <sup>25</sup> кнопками, изготовленными из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup>, при внутреннем диаметре кольца пусковой кнопки 7,0 мм (при нажиме 2,6 мм). Смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 имела модуль упругости на изгиб в диапазоне от приблизительно 2865 МПа до приблизительно 2880 МПа, и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> имела модуль упругости на изгиб приблизительно 3520 МПа. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления снижение модуля <sup>30</sup> упругости на изгиб материала, из которого изготовлена кнопка, снижает деформацию <sup>35</sup> кольца пусковой кнопки при срабатывании, и, тем самым, снижает или устраняет задержанную доставку инъецируемого вещества.

<sup>30</sup> В некоторых иллюстративных вариантах осуществления недостаточный нажим на кнопку приводит к задержанной доставке инъецируемого вещества. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления процента определенных иллюстративных <sup>35</sup> протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, возрастал при снижении нажима на пусковую кнопку. Кроме того, для определенных иллюстративных протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, задержанное время доставки возрастало при снижении нажима на пусковую кнопку. В некоторых <sup>40</sup> иллюстративных вариантах осуществления нажим приблизительно на 2,6 мм был достаточным при нажатии на пусковую кнопку и не приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества. Таким образом, в этих иллюстративных вариантах осуществления задержанная доставка инъецируемого вещества, протестированная для нажима приблизительно 2,6 мм, не отражала факторы, обеспечиваемые нажатием <sup>45</sup> пациентом пусковой кнопки.

Исходя из экспериментальных результатов, процент определенных иллюстративных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, возрастал при увеличении внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки для обоих материалов пусковой кнопки (смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления внутренний диаметр <sup>45</sup> кольца пусковой кнопки приблизительно 6,6 мм приводил к отсутствию задержанной доставки инъецируемого вещества для всех протестированных устройств, внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 6,8 мм приводил к задержанной

доставке инъецируемого вещества для некоторого процента протестированных устройств, и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно 7,0 мм приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества для всех из протестированных устройств. Кроме того, для определенных иллюстративных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, время задержанной доставки возрастало при увеличении внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки для обоих материалов пусковой кнопки (смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120).

*10 (ii) Взаимосвязь между длиной кольца пусковой кнопки и задержанной доставкой инъецируемого вещества*

Тестируали взаимосвязь между комбинацией материала пусковой кнопки и длиной кольца пусковой кнопки и задержанным временем доставки. Различные тестируемые комбинации включали: смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и длину кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм, смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и длину кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм (использованная в качестве контроля), смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 и длину кольца пусковой кнопки приблизительно 6,73 мм, смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и длину кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм, смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и длину кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм (использованная в качестве контроля), и смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и длине кольца пусковой кнопки приблизительно 6,73 мм. В таблице 1 обобщенно представлены характеристики иллюстративных протестированных компонентов.

*25 В первом наборе тестов пусковая кнопка устройств до нажима нажималась устройством для испытания Zwick до нажима приблизительно 2,4 мм. Этот нажим был недостаточным для полного нажатия пусковой кнопки и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии пусковой кнопки приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества устройствами.*

*30 На фиг. 32 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось у), против различной длины кольца пусковой кнопки (ось х) для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120, из которых изготовлена кнопка. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки 35 инъецируемого вещества, был наиболее высоким (100%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,73 мм (для обеих смол), был промежуточным (20%) для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120 с длиной кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм, и был наиболее низким (0%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм (для обеих смол) и для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 с длиной кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм.*

*40 Во втором наборе тестов пусковая кнопка устройств нажималась устройством для испытания Zwick до нажима приблизительно 2,6 мм. Этот нажим был достаточным для полного нажатия пусковой кнопки и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии пусковой кнопки не приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества устройствами.*

*45 На фиг. 33 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z), против различных периодов времени задержанной доставки и против различной длины кольца пусковой кнопки*

для смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был высоким (100%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм и приблизительно 6,73 мм, и был более низким (70%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм.

На фиг. 34 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z), против различных периодов времени задержанной доставки и против различной длины кольца пусковой кнопки для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120. На гистограмме показано, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества, был высоким (100%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм и приблизительно 6,73 мм, и был более низким (10%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм.

На фиг. 35 проиллюстрированы гистограммы процента устройств, которые продемонстрировали различные периоды времени задержанной доставки (ось y), против различной длины кольца пусковой кнопки (ось x) для смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120, из которой изготовлена кнопка. Используемый нажим составлял приблизительно 2,4 мм и приблизительно 2,6 мм. Гистограмма для нажима 2,6 мм показывает, что процент устройств, которые продемонстрировали отсутствие задержанной доставки инъецируемого вещества был высоким (100%) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм и приблизительно 6,73 мм (для обеих смол), и более низким (10% для пусковой кнопки из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 и 70% для пусковой кнопки из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120) для длины кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм.

В экспериментальных результатах, представленных на фиг. 35, при достаточном нажиме приблизительно 2,6 мм, определенные иллюстративные пусковые кнопки, изготовленные из смолы Watershed<sup>TM</sup> 11120, приводили к сниженной задержанной доставке по сравнению с определенными иллюстративными кнопками, изготовленными из смолы ProtoTherm<sup>TM</sup> при длине кольца пусковой кнопки 6,33 мм. Смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 имела модуль упругости на изгиб в диапазоне от приблизительно 2865 МПа до приблизительно 2880 МПа, и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> имела модуль упругости на изгиб приблизительно 3520 МПа. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления снижение модуля упругости на изгиб материала, из которого образована кнопка, снижает деформацию кольца пусковой кнопки в ходе срабатывания, и, тем самым, снижает или устраняет задержанную доставку инъецируемого вещества.

Исходя из сравнения между фиг. 32 и 35, недостаточный нажим на пусковую кнопку приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества в определенных протестированных устройствах. Процент определенных протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, возрастал при уменьшении нажатия на пусковую кнопку. Кроме того, для определенных иллюстративных протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, время задержанной доставки возрастало при снижении нажима на кнопку. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления нажим приблизительно 2,6 мм был достаточным при нажатии кнопки и не приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества. Таким образом, в

некоторых иллюстративных вариантах осуществления задержанная доставка, протестированная при нажиме приблизительно 2,6 мм, не отражала факторы, обеспечиваемые нажатием пациента кнопки.

Исходя из экспериментальных результатов, процент определенных протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, возрастал при снижении длины кольца пусковой кнопки для обоих материалов пусковой кнопки (смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120). Более конкретно, для некоторых иллюстративных протестированных вариантов осуществления длина кольца пусковой кнопки приблизительно 6,73 мм приводила к отсутствию задержанной доставки инъецируемого вещества во всех протестированных устройствах, длина кольца пусковой кнопки приблизительно 6,53 мм приводила к задержанной доставке инъецируемого вещества для некоторого процента протестированных устройств, и длина кольца пусковой кнопки приблизительно 6,33 мм приводила к задержанной доставке инъецируемого вещества во всех из протестированных устройств.

Кроме того, для определенных иллюстративных протестированных устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, время задержанной доставки возрастало при снижении длины кольца пусковой кнопки для обоих материалов пусковой кнопки (смола Watershed<sup>TM</sup> 11120 и смола ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120).

(iii) Взаимосвязь между комбинацией внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки и длиной кольца пусковой кнопки и задержанной доставкой инъецируемого вещества

Тестирували взаимосвязь между комбинацией внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки и длины кольца пусковой кнопки и задержанным временем доставки.

Кнопка устройств нажималась устройством для испытания Zwick до нажима приблизительно 2,4 мм. Этот нажим был недостаточным для полного нажатия пусковой кнопки и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии кнопки приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества устройствами.

На фиг. 36 проиллюстрирована 3D-диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось z) против различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длины кольца пусковой кнопки в мм (ось y).

На фиг. 37 проиллюстрирован 2D-срез фиг. 36, вид с плоскости x-z вдоль оси y, на котором показано, что время задержанной доставки снижается при увеличении длины кольца пусковой кнопки. Задержанная доставка инъецируемого вещества устранилась при длине кольца приблизительно 6,75 мм и выше приблизительно 6,75 мм.

На фиг. 38 проиллюстрирован 2D-срез фиг. 36, вид с плоскости y-z вдоль оси x, на котором показано, что время задержанной доставки снижается при снижении внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки. Задержанная доставка инъецируемого вещества устранилась при внутреннем диаметре кольца пусковой кнопки приблизительно 6,60 мм и менее чем приблизительно 6,60 мм.

#### (iv) Обобщение результатов

Результаты комбинирования пусковых кнопок RPT и коммерческих поршней, имеющих угол ICS приблизительно 38 градусов, указывает на то, что при достаточном нажиме задержанная доставка инъецируемого вещества устранилась в случае внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки на уровне или ниже чем приблизительно 6,60 мм и в случае длины кольца пусковой кнопки на уровне или ниже чем приблизительно 6,75 мм.

**В. Тестирование иллюстративных пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой прототипной технологии (RPT), и иллюстративных поршней из одногнездной пресс-формы**

**(SIM)**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой прототипной технологии (RPT), с иллюстративными поршнями из одногнездной пресс-формы (SIM).

- 5 Иллюстративные кнопки RPT получали из одного или нескольких термоотверждающихся материалов, и иллюстративные поршни SIM получали из одного или нескольких термопластических термопластических материалов. Каждый из иллюстративных поршней имел угол первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 48 градусов. Автоматические инъекционные устройства в сборе
- 10 тестировали для количественного определения влияния признаков различных компонентов на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

Кнопка устройств нажималась устройством для испытания Zwick до нажима от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм. Этот нажим был достаточным для

- 15 полного нажатия пусковой кнопки в определенных иллюстративных протестированных устройствах и, таким образом, было определено, что этот нажим при нажатии пусковой кнопки не приводил к задержанной доставке инъецируемого вещества устройствами.

Длина кольца пусковой кнопки варьировалась от приблизительно 6,30 мм до приблизительно 7,40 мм. Внутренний диаметр кольца пусковой кнопки варьировал от

- 20 приблизительно 6,40 мм до приблизительно 7,10 мм.

**(i) Тестирование фиксированных в средней точке (MPF) поршней**

На фиг. 39 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось у) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в

- 25 мм (ось x) для нажима от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм. Время задержанной доставки составляло приблизительно 0 секунд, т.е. не было задержанной доставки инъецируемого вещества для всех, кроме одной, протестированных кнопок. Время задержанной доставки составляло приблизительно 1 секунду для одной из кнопок, имеющей внутренний диаметр приблизительно 6,86 мм.

На фиг. 40 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной

- 30 доставки в секундах (ось у) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для нажима от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм. Время задержанной доставки составляло приблизительно 0 секунд, т.е. не было задержанной доставки инъецируемого вещества для большинства из протестированных пусковых кнопок. Задержанную доставку инъецируемого вещества проявляли приблизительно
- 35 три пусковые кнопки, все из которых имели внутренние диаметры кнопки приблизительно 7,1 мм.

Исходя из экспериментальных результатов, внутренний диаметр кольца пусковой кнопки в некоторых иллюстративных вариантах осуществления может поддерживаться на уровне ниже чем приблизительно 6,8 мм при нажиме от приблизительно 3,2 мм до

- 40 приблизительно 3,4 мм, чтобы сделать иллюстративные автоматические инъекционные устройства свободными от задержанной доставки инъецируемого вещества.

На фиг. 41 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось у) против длины кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для

- 45 нажима от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм. Время задержанной доставки составляло приблизительно 0 секунд, т.е. не было задержанной доставки инъецируемого вещества для всех, кроме одной, протестированных пусковых кнопок. Время задержанной доставки составляло приблизительно 1 секунду для одной из кнопок, имеющей внутренний диаметр приблизительно 6,58 мм.

На фиг. 42 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для времени задержанной доставки в секундах (ось у) против длины кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для нажима от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм. Время задержанной доставки составляло приблизительно 0 секунд, т.е. не было задержанной доставки инициируемого вещества, для большинства из протестированных пусковых кнопок. Задержанную доставку инициируемого вещества проявляли приблизительно три кнопки, все из которых имели длину пусковой кнопки менее приблизительно 6,55 мм.

Исходя из экспериментальных результатов, длина пусковой кнопки в некоторых иллюстративных вариантах осуществления поддерживается выше чем приблизительно 10 6,60 мм при нажиме от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм, чтобы автоматические инъекционные устройства были свободны от задержанной доставки инициируемого вещества.

Таблица 2 Обобщение экспериментальных результатов, демонстрирующих длину кольца пусковой кнопки внутренний диаметр, которые устраняют задержанную доставку инициируемого вещества в автоматических инъекционных устройствах				
	Поршень (SIM)	Свободный от DD размер (мм)	Внутренний диаметр кольца пусковой кнопки (мм)	Длина кольца пусковой кнопки (мм)
15	Угол ICS=38°	Нажим 2,4 мм	<6,60 мм	>6,75 мм
20	Угол ICS=38°	Нажим 2,6 мм	<6,80 мм	>6,60 мм
25	MPF Угол ICS=48°	Нажим 3,2-3,4 мм	<6,80 мм	>6,60 мм
30	TPF Угол ICS=38°	Нажим 3,2-3,4 мм		
	Контроль	Описанный/исследуемый диапазон	6,75-6,85	6,33-6,73

### (ii) Тестирование фиксированных в верхней точке (TPF) поршней

Сходные результаты получали путем тестирования поршней TPF.

### (iii) Обобщение результатов

Результаты для комбинации пусковой кнопки RPT и поршня SIM (MPF или TPF), имеющего угол ICS приблизительно 48 градусов, указывают на то, что для нажима в диапазоне от приблизительно 3,2 мм до приблизительно 3,4 мм, задержанная доставка инициируемого вещества устраивалась в случае внутреннего диаметра кольца пусковой кнопки ниже чем приблизительно 6,80 мм и для длины кольца пусковой кнопки выше чем приблизительно 6,60 мм.

## С. Обобщение экспериментальных результатов для пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой прототипной технологии (RPT)

Для иллюстративных кнопок, полученных с помощью быстрой прототипной технологии (RPT), как для коммерческих поршней, так и для поршней из одногнездной 35 пресс-формы (SIM) оценивали задержанную доставку инициируемого вещества при внутреннем диаметре кольца пусковой кнопки менее чем приблизительно 6,60 мм и при длине кольца пусковой кнопки выше чем приблизительно 6,75 мм. Иллюстративные варианты осуществления могут иметь иллюстративный внутренний диаметр кольца пусковой кнопки менее чем приблизительно 6,60 мм и длину кольца пусковой кнопки более чем приблизительно 6,75 мм для снижения или устранения задержанной доставки инициируемого вещества автоматическими инъекционными устройствами в сборе.

На фиг. 43 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для длины кольца пусковой кнопки в мм (ось у) против внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x). Зона А на фиг. 43 указывает на то, что существует некоторый риск задержанной доставки инициируемого вещества в случае меньшей длины кольца (ниже приблизительно 45 6,50 мм) и в случае более высоких внутренних диаметров кольца (выше чем приблизительно 6,80 мм). Иллюстративные варианты осуществления могут быть лишены выбора комбинаций длины кольца и внутреннего диаметра в зоне А для снижения или

устранения задержанной доставки инъецируемого вещества автоматическими инъекционными устройствами в сборе. Зона В на фиг. 43 указывает на то, что существует очень низкий риск задержанной доставки инъецируемого вещества в случае более высокой длины кольца (выше чем приблизительно 6,75 мм) и в случае более низкого

5 внутреннего диаметра кольца (ниже чем приблизительно 6,60 мм). В иллюстративных вариантах осуществления можно выбирать комбинации длины кольца и внутреннего диаметра в зоне В для снижения или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества автоматическими инъекционными устройствами в сборе.

**D. Тестирование иллюстративных пусковых кнопок из одногнездной пресс-формы**

10 **(SIM) и иллюстративных коммерческих поршней, имеющих иллюстративный угол первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38 градусов**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных кнопок из одногнездной пресс-формы (SIM) и коммерческих поршней.

15 Иллюстративные кнопки были изготовлены из одного или нескольких термопластических материалов, например полипропилена. Каждый из иллюстративных поршней имел угол первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38 градусов. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния признаков различных компонентов на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

20 На фиг. 44 проиллюстрирована диаграмма рассеяния протестированных устройств с различной длиной кольца кнопки в мм (ось у) и внутренним диаметром кольца кнопки в мм (ось x).

Для определения эффекта различного нажима на процент устройств, которые 25 демонстрируют задержанную доставку инъецируемого вещества был выбран нажим, применяемый к кнопке, приблизительно 1,45 мм, 1,55 мм и приблизительно 1,65 мм.

На фиг. 45 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые 30 продемонстрировали задержанную доставку (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,45 мм. Фактический нажим приблизительно 1,45 мм имитирует пациента, который не нажал или не может нажать пусковую кнопку достаточно глубоко для активации срабатывания устройства. Процент устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, находился в диапазоне от приблизительно 0% до приблизительно 70%, в зависимости от длины кольца пусковой кнопки и внутреннего диаметра.

35 На фиг. 46 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку (ось z) для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,55 мм. Фактический нажим приблизительно 1,55 мм имитирует пациента, который нажимает кнопку в большей 40 степени, чем в случае фактического нажима приблизительно 1,45 мм. Процент устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, снизился и находился в диапазоне от приблизительно 0% до приблизительно 10%, в зависимости от длины кольца кнопки и внутреннего диаметра.

На фиг. 47 проиллюстрирована гистограмма процентной доли устройств, которые 45 продемонстрировали задержанную доставку (ось z), для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для фактического нажима приблизительно 1,65 мм. Фактический нажим приблизительно 1,65 мм имитирует пациента, который нажимает кнопку в большей

степени, чем в случае фактического растяжения приблизительно 1,55 мм. Процент устройств, которые продемонстрировали задержанную доставку инъецируемого вещества, снизился и составил 0% для всех длин кольца кнопки и внутренних диаметров.

Исходя из экспериментальных результатов, в некоторых иллюстративных вариантах 5 осуществления для фактического нажима приблизительно 1,65 мм внутренний диаметр кольца пусковой кнопки менее чем приблизительно 6,95 мм и длина кольца пусковой кнопки более чем приблизительно 6,33 мм приводили к автоматическим инъекционным устройствам, которые были свободны от задержанной доставки инъецируемого вещества. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления для фактического 10 нажима приблизительно 1,55 мм, внутренний диаметр кольца пусковой кнопки менее чем приблизительно 6,80 мм и длина кольца пусковой кнопки более чем приблизительно 6,53 мм приводили к автоматическим инъекционным устройствам, которые были свободны от задержанной доставки инъецируемого вещества. В некоторых 15 иллюстративных вариантах осуществления для фактического нажима приблизительно 1,45 мм, внутренний диаметр кольца пусковой кнопки менее чем приблизительно 6,65 мм и длина кольца пусковой кнопки более чем приблизительно 6,53 мм приводили к автоматическим инъекционным устройствам, которые были свободны от задержанной доставки инъецируемого вещества. Исходя из применяемого фактического растяжения, 20 в иллюстративных вариантах осуществления, исходя из экспериментальных результатов, могут быть подобраны длина кольца пусковой кнопки и внутренний диаметр для снижения или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

На фиг. 48 проиллюстрирована гистограмма для порогового нажима в мм (ось z) 25 для различных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) и длин кольца пусковой кнопки в мм (ось y) для пусковых кнопок. Термин "пороговый нажим" относится к минимальному фактическому нажиму, применяемому при нажатии пусковой 30 кнопки при срабатывании автоматического инъекционного устройства, при котором не наблюдают задержанной доставки инъецируемого вещества. Исходя из экспериментальных результатов, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления на длину кольца пусковой кнопки и внутренний диаметр, требуемые для устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, влиял фактический 35 нажим, применяемый пациентами. Пациенты в группах с высоким нажимом (т.е. пациенты, которые могут нажать пусковую кнопку на достаточное расстояние) были способны устраниить задержанную доставку инъецируемого вещества при большем внутреннем диаметре кольца и более коротких длинах кольца. Однако для пациентов 40 в группах с более низким нажимом (т.е. пациентов, которые не могут или не нажимают кнопку на достаточное расстояние), требовался меньший внутренний диаметр кольца и большая длина кольца для устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

В иллюстративной кнопке длина кольца пусковой кнопки может составлять от 45 приблизительно 6,73 до приблизительно 6,83 мм и внутренний диаметр кольца пусковой кнопки может составлять от приблизительно 6,50 мм до приблизительно 6,65 мм для устранения задержанной доставки инъецируемого вещества. Как проиллюстрировано на фиг. 48, иллюстративные выбранные диапазоны внутренних диаметров и длин определили пороговый нажим на уровне приблизительно 1,40 мм. Из фиг. 48 специалисту в данной области будет понятно, что можно выбирать другие иллюстративные диапазоны внутреннего диаметра и длины кольца пусковой кнопки, которые могут изменить связанный с ними пороговый нажим. Специалисту в данной области будет понятно, что пороговый нажим может быть подобран путем подбора связанных с ним внутреннего диаметра и длины кольца пусковой кнопки.

**Е. Взаимосвязь между углом конической поверхности (CSA) пусковой части и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

**(i) Тестирование коммерческих пусковых частей**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных коммерческих пусковых частей и пусковых кнопок с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния угла конической поверхности (CSA) коммерческих пусковых частей на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

Величину CSA иллюстративных пусковых частей варьировали и измеряли получаемую задержанную доставку инъецируемого вещества.

Таблица 3 Обобщение различных величин CSA, используемых для тестирования эффекта CSA на задержанную доставку инъецируемого вещества					
Характеристики коммерческой конструкции	Экспериментальный угол конической поверхности для коммерческих пусковых частей				
18°±2°	0°	6°	12°	18°	

На фиг. 49 проиллюстрировано поперечное сечение, сделанное через пусковую часть вдоль продольной оси, в котором представлены иллюстративные величины CSA конической поверхности 212 приблизительно 6, приблизительно 12 и приблизительно 18 градусов.

Использовали три иллюстративных конфигурации поршней совместно с иллюстративными пусковыми частями: коммерческий поршень с углом первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38 градусов, фиксированный в средней точке (MPF) поршень из одногнездной пресс-формы (SIM) поршень с углом ICS приблизительно 48 градусов, и фиксированный в верхней точке (TPF) поршень SIM с углом ICS приблизительно 48 градусов.

На фиг. 50А-50С проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки иллюстративного поршня. На фиг. 50А проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки 5004 в виде лапки коммерческого поршня 5002 с углом ICS приблизительно 38 градусов. На фиг. 50В проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки 5008 в виде лапки MPF SIM поршня 5006 с углом ICS приблизительно 48 градусов. На фиг. 50С проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки 5012 в виде лапки TPF SIM поршня 5010 с углом ICS приблизительно 48 градусов.

В целом, было протестировано четыре различных иллюстративных величины CSA (т.е. 0, 6, 12 и 18 градусов) для пусковых частей с тремя иллюстративными типами поршней (т.е. коммерческий, MPF и TPF). Пятнадцать автоматических инъекционных устройств было протестировано для каждой исследованной величины CSA. Внутренний диаметр кольца пусковой кнопки и длину кольца пусковой кнопки измеряли до сборки каждой пусковой кнопки со связанный с ней пусковой частью.

В процессе эксперимента каждую пару пусковая часть-пусковая кнопка в автоматических инъекционных устройствах приводили в действие три раза, по одному с каждым типом поршня. Устройства приводили в действие в устройстве для испытания силы Zwick-Roell с применением высокого нажима для устранения эффекта нажима на задержанную доставку инъецируемого вещества. При высоком нажиме пусковая кнопка прикладывала силу на пусковую часть вблизи конца приведения в действие.

Таблица 4 Обобщение экспериментальных результатов влияния различных величин CSA на задержанную доставку инъецируемого вещества для различных типов поршней	
Показатели задержанной	Угол конической поверхности

доставки	0°	6°	12°	18°
Тип поршня	0°	6°	12°	18°
Коммерческий	6	0	0	0
Фиксированный в средней точке (MPF)	9	1	0	0
Фиксированный в верхней точке (TPF)	3	0	0	0

5 В таблице 4 представлено количество устройств, которые проявили задержанную доставку инъецируемого вещества.

10 На фиг. 51 проиллюстрирована гистограмма количества и процента устройств, которые проявили задержанную доставку (ось у) относительно различных величин CSA и различных типов поршней (ось х).

15 Экспериментальные результаты для коммерческих пусковых частей показали, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления не выявлено задержанной доставки инъецируемого вещества при величинах CSA приблизительно 12 градусов и приблизительно 18 градусов для любого типа поршня. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления при величине CSA 0 градусов, время задержанной доставки было наиболее длительным для поршней MPF, промежуточным для коммерческих поршней и наиболее коротким для поршней TPF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления более высокие величины CSA приводили к устраниению 20 задержанной доставки инъецируемого вещества, вследствие более высокого положения поршня на конической поверхности пусковой части в случае более высоких величин CSA. Когда поршень расположен выше на конической поверхности пусковой части, кольцо пусковой кнопки сжимает поршень раньше при нажатии пусковой кнопки.

25 В иллюстративных вариантах осуществления могут быть увеличены величины CSA пусковой части, отдельно или в комбинации с подбором типа поршня, для снижения или устраниния задержанной доставки инъецируемого вещества.

**(ii) Тестирование пусковых частей, полуценных с помощью быстрого прототипного тестирования (RPT)**

30 Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных пусковых частей, полученных с помощью быстрого прототипного тестирования (RPT), и пусковых кнопок с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния угла конической поверхности (CSA) пусковых частей RPT на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

35 Величину CSA для иллюстративных пусковых частей варьировали и измеряли получаемую задержанную доставку инъецируемого вещества.

Таблица 5 Обобщение различных величин CSA, используемых для тестирования эффекта CSA на задержанную доставку инъецируемого вещества					
Характеристики коммерческой конструкции	Экспериментальный угол конической поверхности для пусковых частей RPT				
40 18°±12°	0°	8°	18°	28°	38°

45 Использовали три иллюстративных конфигурации поршней совместно с иллюстративными пусковыми частями: коммерческий поршень с углом первоначальной контактной поверхности (ICS) приблизительно 38 градусов, фиксированный в средней точке (MPF) поршень из одногнездной пресс-формы (SIM) поршень с углом ICS приблизительно 48 градусов, и фиксированный в верхней точке (TPF) поршень SIM с углом ICS приблизительно 48 градусов.

На фиг. 50А-50С проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки иллюстративного поршня. На фиг. 50А проиллюстрирован вид в перспективе

конструкции ножки в виде лапки коммерческого поршня с углом ICS приблизительно 38 градусов. На фиг. 50В проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки MPF SIM поршня с углом ICS приблизительно 48 градусов. На фиг. 50С проиллюстрирован вид в перспективе конструкции ножки в виде лапки TPF SIM поршня с углом ICS приблизительно 48 градусов.

В целом, тестировали пять различных иллюстративных величин CSA (т.е. 0, 8, 18, 28 и 38 градусов) для пусковых частей с тремя типами поршней (т.е. коммерческий, MPF и TPF). Внутренний диаметр кольца пусковой кнопки и длина кольца пусковой кнопки измеряли до того, как каждую пусковую кнопку собирали со связанный с ней пусковой

10 частью.

В процессе эксперимента каждую пару пусковая часть-кнопка в автоматических инъекционных устройствах приводили в действие три раза, по одному с каждым типом поршня. Устройства приводили в действие в устройстве для испытания силы Zwick-Roell с применением высокого нажима для устранения эффекта нажима на задержанную доставку инъецируемого вещества. При высоком нажиме вблизи окончания

15 срабатывания, пусковая кнопка прикладывала силу на пусковую часть.

Результаты экспериментов для пусковых частей RPT показали, что не наблюдали задержанной доставки инъецируемого вещества для каких-либо из величин CSA, даже при 0 градусов. Более высокие величины CSA приводили к устраниению задержанной доставки инъецируемого вещества, вследствие более высокого расположения поршня на конической поверхности пусковой части в случае более высоких величин CSA. Когда поршень расположен выше на конической поверхности пусковой части, кольцо пусковой кнопки сжимает поршень раньше при нажатии пусковой кнопки.

В иллюстративных вариантах осуществления могут быть увеличены величины CSA пусковой части, отдельно или в комбинации с подбором типа поршня, для снижения или устраниния задержанной доставки инъецируемого вещества.

Иллюстративные пусковые части RPT продемонстрировали более низкую задержанную доставку инъецируемого вещества, чем коммерческие пусковые части (протестированные в разделе (i)). Пусковые RPT были изготовлены из материалов высокой жесткости, в то время как коммерческие пусковые части (протестированные в разделе (i)) были изготовлены из материалов относительно низкой жесткости, таких как полипропилен (PP). Благодаря композиции материалов высокой жесткости, коническая поверхность пусковых частей RPT не деформируется настолько же легко, как коммерческие пусковые части с низкой жесткостью. Более низкое трение между поршнем и материалом пусковой части RPT также вызывает более мягкое соскальзывание поршня с конической поверхности пусковой части RPT. Эти факторы приводили к более низкой задержанной доставке инъецируемого вещества в пусковых частях RPT по сравнению с коммерческими пусковыми частями.

В иллюстративных вариантах осуществления можно подбирать материал пусковой части (например, использовать материалы с более высокой жесткостью) и конфигурацию (например, использование пусковых частей RPT вместо коммерческих пусковых частей), отдельно или в комбинации с подбором величин CSA и/или типа поршня для снижения или устраниния задержанной доставки инъецируемого вещества.

**F. Взаимосвязь между высотой конической поверхности пусковой части и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных коммерческих пусковых частей и пусковых кнопок с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для

количественного определения влияния высоты конической поверхности пусковых частей на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

В экспериментах, описанных в разделах (i) и (ii), различные величины угла конической поверхности (CSA) пусковой части соответствуют различной высоте конической поверхности.

5 Таблица 6

Обобщение соответствия между различными иллюстративными величинами CSA (в градусах) и ассоциированными с ними величинами высоты конической поверхности (в мм)

Угол конической поверхности	0°	6°	12°	18°
Высота конической поверхности	0,000 мм	0,159 мм	0,321 мм	0,491 мм

Снижение высоты конической поверхности соответствовало снижению величин CSA. Это снижение высоты конической поверхности отражает увеличение деформации конической поверхности пусковой части.

15 Деформация конической поверхности может быть результатом зацепления конической поверхностью (изготовленной из мягкого материала, такого как полипропилен в иллюстративном варианте осуществления) пусковой части ножек поршня (изготовленных из материала на основе полиацетала в иллюстративном варианте осуществления). Наблюдали различные уровни деформации на трех стадиях срока эксплуатации автоматического инъекционного устройства в сборе: при сборке, в конце 20 срока хранения в течение двух лет, и после срабатывания устройства. Было определено, что деформация возрастает со временем. На деформацию конической поверхности также может влиять температура, при которой хранится автоматическое инъекционное устройство.

25

Таблица 7

Обобщение иллюстративных уровней деформации (принятых как максимальное осевое смещение в мм) на трех стадиях срока эксплуатации устройств и для иллюстративных температур приблизительно 23°C и приблизительно 5°C

Время	Температура (°C)	Максимальное осевое смещение (мм)
Сборка (нулевой момент времени)	23	0,0865
Конец хранения в течение 2 лет (медленная деформация)	23	0,2098
После срабатывания устройства (срабатывание)	23	0,3173
Сборка (нулевой момент времени)	5	0,0800
Конец хранения в течение 2 лет (медленная деформация)	5	0,2507
После срабатывания устройства (срабатывание)	5	0,3167

В качестве контроля была взята высота конической поверхности приблизительно 0,491 мм (при соответствующей величине CSA приблизительно 18 градусов).

В конце срока хранения в течение двух лет, высота конической поверхности становится приблизительно 0,281 мм (=0,491-0,2098) при температуре приблизительно 40 25°C. Эта деформированная высота соответствует диапазону углов CSA от приблизительно 6°C до приблизительно 12°C. В конце срока хранения в течение двух лет, высота конической поверхности становится приблизительно 0,240 мм (=0,491-0,2507) при температуре приблизительно 5°C. Эта деформированная высота также соответствует диапазону углов CSA от приблизительно 6°C до приблизительно 12°C.

45 При срабатывании высота конической поверхности становится приблизительно 0,174 мм при температурах приблизительно 25°C и приблизительно 5°C. Эта деформированная высота также соответствует диапазону углов от приблизительно 6 градусов до приблизительно 12 градусов.

Таким образом, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления деформированная высота конической поверхности в конце срока хранения в течение двух лет и при срабатывании соответствует диапазону углов CSA от приблизительно 6 градусов до приблизительно 12 градусов. Это указывает на то, что на степень 5 деформации конической поверхности может влиять задержанная доставка инъецируемого вещества, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления. Более конкретно, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления более высокая деформация конической поверхности может приводить к более короткой высоте конической поверхности, что соответствует более низким величинам CSA. Это указывает 10 на то, что увеличение деформации конической поверхности может привести к увеличению вероятности задержанной доставки инъецируемого вещества и/или увеличению периодов времени задержанной доставки, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления.

В иллюстративных вариантах осуществления задержанная доставка инъецируемого 15 вещества может быть снижена или устранена путем минимизации деформации конической поверхности пусковых частей, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными факторами. Более конкретно, в иллюстративных вариантах осуществления деформация может быть минимизирована путем изготовления пусковых частей из устойчивых к деформации материалов.

20 **G. Взаимосвязь между внутренним диаметром входа в тоннель пусковой части и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных пусковых частей и пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой 25 прототипной технологии (RPT) и с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния внутреннего диаметра входа в тоннель пусковых частей на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

На фиг. 52 проиллюстрировано поперечное сечение иллюстративного тоннеля 1904 пусковой части 12b, сделанное вдоль продольной оси L, демонстрирующее тоннель 30 1904 и вход в тоннель 1908 пусковой части 12b. Внутренний диаметр входа в тоннель 1908 иллюстративных пусковых частей 12b варьировали для семидесяти пяти автоматических инъекционных устройств, и измеряли полученную в результате задержанную доставку инъецируемого вещества.

35 **Таблица 8**  
Обобщение спецификаций конструкций для различных величин внутреннего диаметра входа в тоннель (в мм), использованных для тестирования эффекта CSA на задержанную доставку инъецируемого вещества

Спецификации коммерческой конструкции	Диаметр входа в тоннель, смоделированный с помощью RPT				
6,90-7,05 мм	6,70	6,80	6,90	7,02	7,12

Однако фактические значения внутреннего диаметра входа в тоннель отличались в 40 некоторой степени от спецификаций конструкций.

На фиг. 53 проиллюстрирована гистограмма смоделированных и фактических значений внутреннего диаметра входа в тоннель в мм (ось у) против различных материалов пусковой части (ось x).

На фиг. 54 проиллюстрирована гистограмма количества устройств (ось у) против 45 различных фактических (измеренных) значений внутреннего диаметра входа в тоннель в мм (ось x) для пусковых частей RPT.

На фиг. 55 проиллюстрирована диаграмма рассеяния различных иллюстративных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось у) против различных иллюстративных

внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось x) для устройств, протестированных для определения эффекта пусковой части внутреннего диаметра входа в тоннель на задержанную доставку инъецируемого вещества. Размеры кольца пусковой кнопки находились в пределах допуска и были подобраны так, чтобы они не приводили к задержанной доставке инъецируемого вещества, позволяя тестировать изолированный эффект внутреннего диаметра входа в тоннель пусковой части.

На фиг. 56 проиллюстрировано контурное изображение внутреннего диаметра входа в тоннель пусковой части в мм (представленное на легендах) против длины кольца кнопки пуска в мм (ось y) и внутреннего диаметра кольца кнопки пуска в мм (ось x).

10 В первом наборе тестов все семьдесят пять автоматических инъекционных устройств с различными внутренними диаметрами входа в тоннель тестировали рукой. Из всех устройств только образец #30 проявил задержанную доставку инъецируемого вещества. Как проиллюстрировано на фиг. 56, образец #30 имеет один из наименьших внутренних диаметров входа в тоннель на уровне приблизительно 6,63 мм. Этот размер был меньше 15 смоделированного размера и не находился в пределах допуска, составляющих от приблизительно 6,90 мм до приблизительно 7,05 мм.

20 Во втором наборе тестов все семьдесят пять автоматических инъекционных устройств с различным внутренним диаметром входа в тоннель тестировали с использованием устройства для испытания силы Zwick-Roell при нажиме приблизительно 2,4 мм. Все из устройств срабатывали нормально, и не наблюдали задержанной доставки инъецируемого вещества.

25 В целом, экспериментальные данные показали, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления внутренний диаметр входа в тоннель пусковой части не влияет существенно на задержанную доставку инъецируемого вещества, в частности для внутренних диаметров выше чем приблизительно 6,70 мм. В иллюстративных вариантах осуществления можно подбирать внутренний диаметр входа в тоннель пусковой части так, чтобы он составлял выше чем приблизительно 6,70 мм для снижения или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, которая в ином случае может обуславливаться внутренним диаметром входа в тоннель.

30 **Н. Взаимосвязь между внутренним диаметром входа в тоннель и диаметром тоннеля пусковой части и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных пусковых частей и пусковых кнопок, полученных с помощью быстрой 35 прототипной технологии (RPT) с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния внутреннего диаметра входа в тоннель и внутреннего диаметра тоннеля пусковых частей на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

На фиг. 57 проиллюстрировано поперечное сечение тоннеля 1904 пусковой части 40 12b, сделанное вдоль продольной оси, демонстрирующее тоннель 1904 и вход в тоннель 1908 пусковой части 12b. Как проиллюстрировано на фиг. 57, вся геометрия тоннеля (входная часть и внутренняя часть) в равной степени отступала от продольной оси с приращениями, соответствующими тем, что представлены в таблице 9.

45 Внутренний диаметр входа в тоннель иллюстративных пусковых частей варьировали для семидесяти пяти автоматических инъекционных устройств и измеряли полученную в результате задержанную доставку инъецируемого вещества. Сорок автоматических инъекционных устройств тестировали с помощью устройства для испытания силы Zwick-Roell при высоком нажиме для обеспечения, чтобы какая-либо наблюдаемая

задержанная доставка инъецируемого вещества не была результатом недостаточного нажима. Любые устройства, которые не срабатывали при высоком нажиме, извлекали из устройства для испытания силы и тестировали рукой.

5 Таблица 9

Обобщение смоделированных спецификаций для различных величин внутреннего диаметра входа в тоннель (в мм), используемых для тестиования эффекта CSA на задержанную доставку инъецируемого вещества

Смоделированная спецификация диаметра входа в тоннель	Смоделированный диаметр входа в тоннель (мм)			
6,90-7,05 мм	6,50	6,60	6,70	7,02

10 Однако фактические значения внутреннего диаметра входа в тоннель отличались в некоторой степени от смоделированных спецификаций.

На фиг. 58 представлена гистограмма смоделированных и фактических значений внутреннего диаметра входа в тоннель в мм (ось у) против различных материалов пусковой части (ось х).

15 На фиг. 59 проиллюстрирована гистограмма количества устройств (ось у) против различных фактических (измеренных) значений внутреннего диаметра входа в тоннель в мм (ось х) для пусковых частей RPT.

20 На фиг. 60 проиллюстрирована диаграмма рассеяния различных иллюстративных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось у) против различных иллюстративных внутренних диаметров кольца пусковой кнопки в мм (ось х) для устройств, протестированных для определения эффекта пусковой части внутреннего диаметра входа в тоннель на задержанную доставку инъецируемого вещества. Размеры кольца пусковой кнопки находились в пределах допуска и были подобраны так, чтобы они не приводили к задержанной доставке инъецируемого вещества, позволяя тестиовать изолированный эффект внутреннего диаметра входа в тоннель пусковой части.

25 Таблица 10

Обобщение экспериментальных результатов, демонстрирующих эффект различных внутренних диаметров входа в тоннель пусковой части (при различных длинах кольца пусковой кнопки и внутренних диаметрах и различных нажимах) на срабатывание устройств и на задержанную доставку инъецируемого вещества

ПУСКОВАЯ ЧАСТЬ			ПУСКОВАЯ КНОПКА			РАЗНОСТЬ	РЕЗУЛЬТАТЫ		ПРИМЕЧАНИЯ
#	Смоделированный диаметр входа в тоннель, мм	Измеренный диаметр входа в тоннель, мм	#	Внутренний диаметр кольца, мм	Длина кольца, мм	Кнопка спуска-Спусковая часть	Нажим, мм	Тестирование Zwick	Тестирование вручную
76	6,50	6,38	1	6,79	6,51	-0,41	0,26	Не сработало	Сработало
77	6,50	6,32	2	6,80	6,51	-0,48	2,8	Не сработало	Сработало Сработало после двукратного нажатия рукой

78	6,50	6,36	3	6,80	6,53	-044	3,0	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть соприкасается со спусковой кнопкой
79	6,50	6,36	4	6,81	6,52	-0,45	3,1	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть соприкасается со спусковой кнопкой
80	6,50	6,37	5	6,78	6,54	-0,41	3,1	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть соприкасается со спусковой кнопкой

81	6,50	6,39	6	6,80	6,51	-0,41	3,1	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть со-
----	------	------	---	------	------	-------	-----	--------------	--------------	--

										прикасается со спусковой кнопкой	
5	82	6,50	6,38	7	6,81	6,52	-0,43	3,1	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть со-прикасается со спусковой кнопкой
	83	6,50	6,36	8	6,81	6,55	-0,45	3,1	Не сработало	Не сработало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть со-прикасается со спусковой кнопкой

10	84	6,50	6,36	9	6,79	6,51	-0,43	3,1	сработало		
	85	6,50	6,37	10	6,80	6,53	-0,43	3,1	Не сработало	Не сработало	Два раза нажимали рукой, не сработало, затем оно сработало самосто-ятельно приблизительно через 5 с
15		Среднее значе- ние 6,37		Среднее значе- ние 6,80	Среднее значе- ние 6,52						
		Стандартное отклонение 0,02		Стандартное отклонение 0,01	Стандартное отклонение 0,01						
	86	6,60	6,45	11	6,81	6,53	-0,36	3,1	Сработа- ло		Сработало в конце

20	87	6,60	6,55	12	6,81	6,51	-0,26	3,1	Сработа- ло		
	88	6,60	6,47	13	6,79	6,51	-0,32	3,1	Сработа- ло		
	89	6,60	6,44	14	6,60	6,53	-0,36	3,1	Сработа- ло		
25	90	6,60	6,45	15	6,60	6,51	-0,35	3,1	Не сра- ботало		Сработало через 5 с самостоятельно, находясь в фиксированном состоянии
	91	6,60	6,45	16	6,78	6,54	-0,33	3,1	Сработа- ло		

30	92	6,60	6,46	17	6,79	6,50	-0,33	3,1	Не сра- ботало	Не сра- ботало	Сработало через 25 с самостоятельно
	93	6,60	6,44	18	6,80	6,50	-0,36	3,1	Не сра- ботало	Не сра- ботало	Сработало через 10 мин самостоятельно
	94	6,60	6,48	19	6,81	6,51	-0,33	3,1	сработа- ло		
35	95	6,60	6,44	20	6,80	6,52	-0,36	3,1	Не сра- ботало	Не сра- ботало	Поршень сломался на спусковой части, спусковая часть со-прикасается со спусковой кнопкой
		Среднее значе- ние 6,46		Среднее значе- ние 6,80	Среднее значе- ние 6,52						

40		Стандартное отклонение 0,03		Стандартное отклонение 0,01	Стандартное отклонение 0,01						
	96	6,70	6,60	21	6,81	6,50	-0,21	3,1	сработа- ло		
	97	6,70	6,58	22	6,80	6,51	-0,22	3,1	сработа- ло		
45	98	6,70	6,57	23	6,81	6,53	-0,24	3,1	сработа- ло		
	99	6,70	6,45	24	6,79	6,50	-0,34	3,1	Не сра- ботало	Не сра- ботало	Сработало через 60 с самостоятельно
	100	6,70	6,59	25	6,81	6,51	-0,22	3,1	сработа- ло		

101	6,70	6,57	26	6,79	6,52	-0,22	3,1	сработа- ло		
102	6,70	6,56	27	6,79	6,53	-0,23	3,1	сработа- ло		
103	6,70	6,55	28	6,78	6,53	-0,23	3,1	сработа- ло		
104	6,70	6,55	29	6,79	6,53	-0,24	3,1	сработа- ло		
105	6,70	6,58	30	6,82	6,53	-0,24	3,1	сработа- ло		
		Среднее значе- ние 6,56		Среднее значе- ние 6,80	Среднее значе- ние 6,52					

10

		Стандартное отклонение 0,01		Стандартное отклонение 0,01	Стандартное отклонение 0,01					
106	7,02	6,92	31	6,78	6,51	0,14	3,1	сработа- ло		
107	7,02	6,87	32	6,79	6,51	0,08	3,1	сработа- ло		
108	7,02	6,89	33	6,79	6,54	0,10	3,1	сработа- ло		
109	7,02	6,91	34	6,79	6,54	0,12	3,1	сработа- ло		
110	7,02	6,93	35	6,79	6,52	0,14	3,1	сработа- ло		

15

111	7,02	6,92	36	6,81	6,52	0,11	3,1	сработа- ло		
112	7,02	6,90	37	6,81	6,53	0,09	3,1	сработа- ло		
113	7,02	6,92	38	6,79	6,52	0,13	3,1	сработа- ло		
114	7,02	6,92	39	6,81	6,53	0,11	3,1	сработа- ло		
115	7,02	6,92	40	6,80	6,53	0,12	3,1	сработа- ло		

20

- При внутреннем диаметре входа в тоннель приблизительно 7,02 мм, все устройства сработали в устройстве для испытания силы Zwick-Roell. При внутреннем диаметре 30 входа в тоннель приблизительно 6,70 мм, только одно устройство имело задержку в устройстве для испытания силы Zwick-Roell. То же устройство не сработало, когда пусковую кнопку нажали рукой. Впоследствии устройство сработало самостоятельно приблизительно через минуту. При внутреннем диаметре входа в тоннель 25 приблизительно 6,60 мм, шесть устройств сработали в устройстве для испытания силы Zwick-Roell. Одно из устройств имело задержку приблизительно пять секунд, но сработало самостоятельно до того, как пусковая кнопка была нажата рукой. Три из устройств не сработали в устройстве для испытания силы Zwick-Roell или при испытании рукой. Среди этих трех устройств, которые не сработали, два из них сработали приблизительно через 25 секунд и приблизительно через 10 минут, соответственно. 40 Одно из трех устройств, которое не сработало, сработало самостоятельно в течение ночи. Однако в этом устройстве поршень весь день не продвигался вниз по устройству. При внутреннем диаметре входа в тоннель приблизительно 6,50 мм, одно из устройств сработало в устройство для испытания силы Zwick-Roell. Два из устройств не сработали в устройстве для испытания силы Zwick-Roell, однако сработали при испытании рукой. 45 Семь из устройств не сработали в устройстве для испытания силы Zwick-Roell или при испытании рукой. Среди этих семи устройств, одно устройство сработало приблизительно через пять секунд после нажатия рукой, и шесть устройств сработали в течение ночи. Из шести устройств, которые сработали в течение ночи, поршень весь

день не продвигался вниз по устройству в пяти устройствах.

В некоторых иллюстративных устройствах поршень весь день не двигался вниз, поскольку тоннель был узким, поскольку узкий тоннель обуславливает более высокое трение ножек поршня о стенки тоннеля по мере прохождения поршня вниз тоннеля.

5

Таблица 11

Обобщение экспериментальных результатов, демонстрирующих эффект различных внутренних диаметров входа в тоннель пусковой части (при различных внутренних диаметрах кольца пусковой кнопки) на срабатывание устройств и на задержанную доставку инъецируемого вещества

№ образца пусковой части	Измеренный диаметр входа в тоннель (мм)	№ образца пусковой кнопки	Измеренный диаметр кольца (мм)	Пусковая часть - Пусковая кнопка	Тестирование Zwick	
77	6,32	2	6,80	-0,48	Не сработало	
79	6,36	4	6,81	-0,45	Не сработало	
83	6,36	8	6,81	-0,45	Не сработало	
78	6,36	3	6,80	-0,44	Не сработало	
82	6,38	7	6,81	-0,43	Не сработало	
84	6,36	9	6,79	-0,43	Сработало	
15	85	10	6,80	-0,43	Не сработало	
10	76	6,38	1	6,79	-0,41	Не сработало
	80	6,37	5	6,78	-0,41	Не сработало
	81	6,39	6	6,80	-0,41	Не сработало
	86	6,45	11	6,81	-0,36	Сработало
	89	6,44	14	6,80	-0,36	Сработало
	96	6,44	18	6,80	-0,36	Не сработало
20	95	6,44	20	6,80	-0,36	Не сработало
	90	6,45	15	6,80	-0,35	Не сработало
	99	6,45	24	6,79	-0,34	Не сработало
	91	6,45	16	6,78	-0,33	Сработало
	92	6,46	17	6,79	-0,33	Не сработало
	94	6,48	19	6,81	-0,33	Сработало
25	88	6,47	13	6,79	-0,32	Сработало
	87	6,55	12	6,81	-0,26	Сработало
	104	6,55	29	6,79	-0,24	Сработало
	105	6,58	30	6,82	-0,24	Сработало
	98	6,57	23	6,81	-0,24	Сработало
	102	6,56	27	6,79	-0,23	Сработало
30	103	6,55	28	6,78	-0,23	Сработало
	97	6,58	22	6,80	-0,22	Сработало
	100	6,59	25	6,81	-0,22	Сработало
	101	6,57	26	6,79	-0,22	Сработало
	96	6,60	21	6,81	-0,21	Сработало
	107	6,87	32	6,79	0,08	Сработало
35	112	6,90	37	6,81	0,09	Сработало
	108	6,89	33	6,79	0,10	Сработало
	111	6,92	36	6,81	0,11	Сработало
	114	6,92	39	6,81	0,11	Сработало
	109	6,91	34	6,79	0,12	Сработало
	115	6,92	40	6,80	0,12	Сработало
40	113	6,92	38	6,79	0,13	Сработало
	106	6,92	31	6,78	0,14	Сработало
	110	6,93	35	6,79	0,14	Сработало
	114	6,92	39	6,81	0,11	Сработало
	109	6,91	34	6,79	0,12	Сработало
	115	6,92	40	6,80	0,12	Сработало
45	113	6,92	38	6,79	0,13	Сработало
	106	6,92	31	6,78	0,14	Сработало
	110	6,93	35	6,79	0,14	Сработало

В таблице 11 показано, что, даже когда внутренний диаметр кольца пусковой кнопки приблизительно на 0,32 мм больше, чем внутренний диаметр входа в тоннель пусковой части, устройства срабатывают нормально.

В целом, экспериментальные результаты показали, что в некоторых иллюстративных

вариантах осуществления внутренний диаметр входа в тоннель пусковой части не влиял существенно на задержанную доставку инъецируемого вещества, в частности, для внутреннего диаметра входа выше чем приблизительно 6,70 мм. В иллюстративных вариантах осуществления можно подбирать внутренний диаметр входа в тоннель пусковой части, чтобы он составлял выше чем приблизительно 6,70 мм, для снижения или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества, которая может в ином случае обуславливаться внутренним диаметром входа в тоннель.

**I. Взаимосвязь между выступом вершины поршня и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

Иллюстративные автоматические инъекционные устройства получали путем сборки иллюстративных пусковых частей и пусковых кнопок с иллюстративными поршнями. Автоматические инъекционные устройства в сборе тестировали для количественного определения влияния выступа вершины поршня, т.е. затупленности или заостренности вершины, на задержанную доставку инъецируемого вещества, при ее наличии, устройствами.

На фиг. 61А-61С проиллюстрированы иллюстративные ножки в виде лапок поршня, где на фиг. 61А проиллюстрирован поршень 6101 с закругленной или затупленной вершиной 6102, на фиг. 61В проиллюстрирован поршень 6103 с углом ICS приблизительно 38 градусов и остроконечной вершиной 6104, и на фиг. 61С проиллюстрирован поршень 6105 с углом ICS приблизительно 48 градусов и остроконечной вершиной 6106.

На фиг. 62 проиллюстрированы профили сил 6202, 6204 и 6406 (в Н), сгенерированных при тестировании поршней 6102 (фиг. 61А), 6104 (фиг. 61В) и 6106 (фиг. 61С), соответственно. Поршни с закругленной или затупленной вершиной продемонстрировали большее расстояние "d" на оси x профиля сил (профиль сил 6202), которое минимизирует задержанную доставку инъецируемого вещества. Поршни с закругленной или затупленной вершиной продемонстрировали более низкий "нажим для срабатывания" (профиль сил 6202), что минимизирует риск задержанной доставки инъецируемого вещества, который может быть обусловлен недостаточным нажимом.

В целом, экспериментальные результаты показали, что, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления, закругленная или затупленная вершина ножек в виде лапки поршня, по сравнению с остроконечной вершиной, может минимизировать задержанную доставку инъецируемого вещества. В иллюстративных вариантах осуществления можно подобрать ножку в виде лапки поршня так, чтобы она имела закругленную или затупленную вершину, для минимизации задержанной доставки инъецируемого вещества.

**J. Взаимосвязь между толщиной стенки кольца пусковой кнопки и задержанной доставкой инъецируемого вещества**

Тестируали влияние толщины кольца пусковой кнопки на задержанную доставку инъецируемого вещества. Иллюстративные кольца пусковых кнопок моделировали, формовали и тестировали с по существу постоянным внешним диаметром и вирирующим внутренним диаметром. Поскольку внешний диаметр поддерживали постоянным, уменьшение внутреннего диаметра приводило к большей толщине кольца пусковой кнопки, и увеличение внутреннего диаметра приводило к меньшей толщине стенки кольца пусковой кнопки.

Таблица 12  
Обобщение иллюстративных внутренних диаметров и длин кольца пусковой кнопки, использованных для определения толщины стенки и ее эффекта на задержанную доставку инъецируемого вещества

Модель SIM	Смоделированный внутренний диаметр кольца (мм)	Смоделированная длина кольца (мм)	Смоделированное изменение
------------	--	-----------------------------------	---------------------------

Контроль	6,80	6,53	
A	6,80	6,33	Длина кольца
B	6,80	6,73	Длина кольца
C	6,80	6,83	Длина кольца
G	6,50	6,53	Внутренний диаметр кольца
H	6,65	6,53	Внутренний диаметр кольца
I	6,95	6,53	Внутренний диаметр кольца

J	6,50	6,83	Комбинация длины и внутренне-го диаметра кольца
K	6,95	6,33	Комбинация длины и внутренне-го диаметра кольца

На фиг. 63 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для различных длин кольца пусковой кнопки в мм (ось у) и внутренних диаметров кольца в мм (ось х), использованных в тестах.

На фиг. 64 проиллюстрирована фронтальная проекция контрольного кольца пусковой кнопки 32, демонстрирующая толщину стенки кольца. Контрольная пусковая кнопка имела иллюстративный внутренний диаметр приблизительно 6,80 мм, толщину стенки приблизительно 0,75 мм и иллюстративную длину приблизительно 6,53 мм.

На фиг. 65 проиллюстрирована фронтальная проекция "G"-кольца пусковой кнопки 32, демонстрирующая толщину стенки кольца. Внутренний диаметр "G"-кольца пусковой кнопки составлял приблизительно 6,50 мм, и толщина стенки "G"-кольца пусковой кнопки составляла приблизительно 0,90 мм, что превышало толщину стенки контрольного кольца пусковой кнопки. Увеличение толщины "G"-кольца пусковой кнопки по сравнению с контрольным кольцом пусковой кнопки снижало степень деформации кольца пусковой кнопки при нажатии пусковой кнопки. Уменьшение толщины "G"-кольца пусковой кнопки преимущественно минимизировало задержанную доставку инъецируемого вещества по сравнению с контрольным кольцом пусковой кнопки. Кроме того, поскольку внутренний диаметр кольца пусковой кнопки был снижен от приблизительно 6,80 мм до приблизительно 6,50 мм, пусковая сила (FtF), требуемая для активации или срабатывания автоматического инъекционного устройства, преимущественно возрастила приблизительно на 2 Н.

На фиг. 66 проиллюстрирована фронтальная проекция "H"-кольца пусковой кнопки 32, демонстрирующая толщину стенки кольца. Внутренний диаметр "H"-кольца пусковой кнопки составлял приблизительно 6,65 мм, и толщина стенки "H" была больше, чем у контрольного кольца пусковой кнопки, но меньше, чем у "G"-кольца пусковой кнопки. Увеличенная толщина стенки "H"-кольца пусковой кнопки по сравнению с контрольным кольцом снижала степень деформации кольца пусковой кнопки при нажатии пусковой кнопки. Снижение деформации кольца пусковой кнопки преимущественно минимизировало задержанную доставку инъецируемого вещества по сравнению с контрольным кольцом пусковой кнопки. Однако уменьшенная толщина стенки "H"-кольца пусковой кнопки по сравнению с "G"-кольцом пусковой кнопки увеличивала степень деформации кольца пусковой кнопки при нажатии кольца пусковой кнопки. Увеличение деформации "H"-кольца пусковой кнопки увеличивало задержанную доставку инъецируемого вещества по сравнению с "G"-кольцом пусковой кнопки.

На фиг. 67 проиллюстрирована фронтальная проекция "I"-кольца пусковой кнопки 32, демонстрирующая толщину стенки кольца. Внутренний диаметр "I"-кольца пусковой кнопки составлял приблизительно 6,95 мм, и толщина "I"-кольца пусковой кнопки составляла приблизительно 0,675 мм, что было ниже, чем толщина контрольных "G"- и "H"-кольца пусковой кнопки. Уменьшенная толщина "I"-кольца пусковой кнопки по

сравнению с контрольными "G"- и "H"-кольцами пусковой кнопки увеличивала степень деформации кольца пусковой кнопки при нажатии кольца пусковой кнопки. Увеличение деформации "I"-кольца пусковой кнопки увеличивало задержанную доставку инъецируемого вещества, по сравнению с контрольными "G"- и "H"-кольцами пусковой

5 кнопки.

В иллюстративных вариантах осуществления можно подбирать иллюстративные кольца пусковой кнопки, чтобы они имели наименьший внутренний диаметр и толщину стенки для минимизации или устранения задержанной доставки инъецируемого вещества.

10 В иллюстративном варианте осуществления иллюстративное кольцо пусковой кнопки подобрано, исходя из характеристик "G"-кольца пусковой кнопки: иллюстративный внутренний диаметр кольца приблизительно 6,50 мм, иллюстративная длина кольца приблизительно 6,53 мм и иллюстративная толщина стенки приблизительно 0,90 мм, однако иллюстративные кольца пусковой кнопки не ограничиваются этой конфигурацией.

15 **К. Взаимосвязь между температурой формования и пусковой силой (FtF) и между временем охлаждения и FtF**

Иллюстративные поршни формовали в процессе формования для применения в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах. Поршни изготавливали из пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (POM), который представляет собой иллюстративный материал смолы. Температуру формования и время охлаждения, используемые в процессе формования, варьировали, и определяли полученный в результате эффект на ширину поршня, т.е. на расстояние между плечами поршня, и FtF.

25 В первом наборе тестов температура формования была установлена приблизительно на 200 F (93°C) и время охлаждения было установлено приблизительно на 10 секунд. Во втором наборе тестов температура формования была установлена приблизительно на 100 F (38°C) и время охлаждения было установлено приблизительно на 10 секунд. В третьем наборе тестов, температура формования была установлена приблизительно на 200 F (93°C) и время охлаждения было установлено приблизительно на 25 секунд.

30 В четвертом наборе тестов, температура формования была установлена приблизительно на 100 F (38°C) и время охлаждения было установлено приблизительно на 25 секунд.

На фиг. 68 проиллюстрирована диаграмма рассеяния величин FtF в H (ось у) против величины ширины поршня в мм (ось x) для поршней, изготовленных из пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (POM) при различных температурах формования в F и различных временах охлаждения в секундах. На фиг. 68 указано, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления увеличение времени охлаждения увеличивает ширину поршня и, в свою очередь, увеличивает FtF. Также на фиг. 68 указано, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления снижение температуры формования увеличивает ширину поршня и, в свою очередь, увеличивает FtF.

45 На фиг. 69 проиллюстрирована гистограмма средних величин FtF в H (ось у) и стандартного отклонения величин FtF в H (ось у) против комбинаций различных материалов поршней, различных температур формования в F и различного времени охлаждения в секундах (ось x).

На фиг. 70 проиллюстрирована кубическая диаграмма с данными для величин FtF в H (предоставленных в рамках) для различных материалов поршня, различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах. На фиг. 69 и 70 указано, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления

для одного и того же материала поршня увеличение времени охлаждения увеличивает ширину поршня и, в свою очередь, увеличивает FtF. На фиг. 69 и 70 также указано, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления для одного и того же материала поршня снижение температуры формования увеличивает ширину поршня и, в свою очередь, увеличивает FtF.

**L. Взаимосвязь между шириной поршня и пусковой силой (FtF)**

Иллюстративные поршни формовали в процессе формования для применения в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах. Поршни изготавливали из пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (ПОМ), который является иллюстративным материалом смолы. Масса поршня варьировали от приблизительно 1,94 грамм до приблизительно 2,01 грамм, и определяли полученный в результате эффект на FtF.

На фиг. 71 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) против различных масс поршня в граммах (ось x). На фиг. 71 указано, что увеличение массы поршня увеличивает FtF. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня приблизительно 1,94 грамм соответствует иллюстративной FtF приблизительно 7,43 Н. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня приблизительно 2,01 грамм соответствует иллюстративной FtF приблизительно 11,63 Н.

На фиг. 72 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин ширины поршня в мм (ось у) против различной массы поршня в граммах (ось x).

На фиг. 73 проиллюстрирована кубическая диаграмма с данными для величин FtF в Н и величин ширины поршня в мм для различной массы поршня в граммах.

На фиг. 72 и 73 указано, что в некоторых иллюстративных вариантах осуществления увеличение массы поршня увеличивает ширину поршня, которая, в свою очередь, увеличивает FtF. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня приблизительно 1,94 грамм соответствует иллюстративной ширине поршня приблизительно 2,12 мм. В иллюстративном варианте осуществления масса поршня приблизительно 2,01 грамм соответствует иллюстративной ширине поршня приблизительно 2,52 мм.

**M. Взаимосвязь между давлением инжекции при формировании и пусковой силой (FtF)**

Иллюстративные поршни формовали в иллюстративном двухстадийном процессе формования для применения в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах. Поршни изготавливали из пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (ПОМ), который является иллюстративным материалом смолы. В двухстадийном процессе формования давление инжекции при формировании варьировали для двух стадий процесса, и определяли полученный эффект на FtF.

В первом наборе тестов, давление инжекции было установлено на приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (5171 МПа) на первой стадии и на приблизительно  $500 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (3447 МПа) на второй стадии. Температуры формования и периоды времени охлаждения варьировали для этого набора величин давления инжекции.

На фиг. 74 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) против различной ширины поршня в мм (ось x) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления первой стадии инъекции приблизительно  $750 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (5171 МПа) и давления второй стадии инъекции приблизительно  $500 \times 10^3$  фунт/ кв. дюйм (3447 МПа).

Во втором наборе тестов давление инжекции было установлено приблизительно на

1600×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) на первой стадии и на приблизительно 800×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (5516 МПа) на второй стадии. Температуры формования и периоды времени охлаждения варьировали для этого набора величин давления инжекции.

На фиг. 75 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) 5 против различной ширины поршня в мм (ось х) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно 1600×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно 800×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (5516 МПа).

10 В третьем наборе тестов давление инжекции было установлено на приблизительно 900×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (6205 МПа) на первой стадии и на приблизительно 750×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (5171 МПа) на второй стадии. Температуры формования и периоды времени охлаждения варьировали для этого набора величин давления инжекции.

15 На фиг. 76 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) против различной ширины поршня в мм (ось х) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно 900×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (6205 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно 750×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (5171 МПа).

20 В четвертом наборе тестов давление инжекции было установлено на приблизительно 1600×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) на первой стадии и на приблизительно 900×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (6205 МПа) на второй стадии. Температуры формования и периоды времени охлаждения варьировали для этого набора величин давления инжекции.

25 На фиг. 77 проиллюстрирована диаграмма рассеяния для величин FtF в Н (ось у) против различной ширины поршня в мм (ось х) для различных температур формования в F и различных периодов времени охлаждения в секундах, для давления на первой стадии инъекции приблизительно 1600×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (11032 МПа) и давления на второй стадии инъекции приблизительно 900×10<sup>3</sup> фунт/ кв. дюйм (6205 МПа).

30 **VI. Материалы для применения в изготовлении иллюстративных пусковых кнопок и поршней**

Иллюстративные поршни и пусковые кнопки, рассмотренные в настоящем описании, можно изготавливать по меньшей мере частично из термоотверждающихся и/или термопластических материалов с модулем упругости на изгиб в диапазоне от 35 приблизительно 300 МПа до приблизительно 11000 МПа. В иллюстративном варианте осуществления модуль упругости на изгиб иллюстративного материала, из которого изготовлена пусковая кнопка, находится в диапазоне от приблизительно 1500 МПа до 40 приблизительно 1700 МПа. В иллюстративном варианте осуществления модуль упругости на изгиб иллюстративного материала, из которого изготовлена пусковая кнопка, находится в диапазоне от приблизительно 1600 МПа до приблизительно 3520 МПа.

Иллюстративные материалы, которые можно использовать для изготовления иллюстративной пусковой кнопки, включают, но не ограничиваются ими, смолу Watershed<sup>TM</sup> 11120 (которая может иметь иллюстративный модуль упругости на изгиб от приблизительно 2,865 МПа до приблизительно 2,880 МПа в иллюстративном варианте осуществления), смолу ProtoTherm<sup>TM</sup> 12120 (которая может иметь иллюстративный модуль упругости на изгиб приблизительно 3,520 МПа в иллюстративном варианте осуществления), термопластический полимер на основе полипропилена (ПП) (который

может иметь иллюстративный модуль упругости на изгиб приблизительно 1600 МПа в иллюстративном варианте осуществления) и т.д.

Иллюстративные материалы, которые можно использовать для изготовления иллюстративного поршня, включают, но не ограничиваются ими, сополимеры ацетала 5 и полиоксиметилена (POM), например, от Ticona, пластмассовый материал на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (POM).

Иллюстративные поршни и пусковые кнопки также могут быть изготовлены из других термопластических и термоотверждающихся материалов, примеры которых 10 предоставлены в таблице 13 (иллюстративные термопластические материалы) и таблице 14 (иллюстративные термоотверждающиеся материалы).

В таблице 13 представлены различные термопластические материалы, которые 15 можно использовать для получения иллюстративных поршней и иллюстративных пусковых кнопок, поставщики материалов, категории материалов, плотности материалов, объемы в расплавленном состоянии, модуль упругости на растяжение и модуль упругости на изгиб. Модуль упругости на растяжение является мерой прочности материала, и модуль упругости является мерой тенденции материала к сгибу.

Таблица 13  
Иллюстративные термопластические материалы

ID материала	Поставщик	Категория	Плотность (мг/см <sup>3</sup> )	Скорость увеличения объема в расплавленном состоянии (см <sup>3</sup> /10 минут)	Модуль упругости на растяжение (Фунт/кв. дюйм ×105/МПа) (ISO 527-2/1°)	Модуль упругости на изгиб (Фунт/кв. дюйм ×105/МПа) (ISO 178)
1	Ticona	Hostaform C 13031 (сополимер)	1,41	12	4,42/3,050	4,35/3,000
2	Ticona	Hostaform C 27021 GV3/30 (30% стеклянных сфер)	1,59	16	5,50/3,800	5,07/3,500
3	Ticona	Hostaform C 9021 GV3/20 (20% стеклянных сфер)	1,53	8,5	4,93/3,400	4,64/3,200
4	Ticona	Hostaform C 9021 GV3/10 (10% стеклянных сфер)	1,47	9,0	4,50/3,100	4,35/3,000
5	Ticona	Hostaform C 9021 GV1/30 (30% стекловолокна)	1,60	4,0	13,35/9,200	
6	Ticona	Hostaform C 9021 GV1/20 (20% стекловолокна)	1,57	4,5	10,45/7,200	
7	Ticona	Hostaform C 9021 GV1/10 (10% стекловолокна)	1,48	6,0	6,97/4,800	

Дополнительные категории пластмассового материала на основе сополимера Hostaform<sup>TM</sup> C 13031 и ацетала (POM) для полуацеталей, не представленных в таблице 35 13, представленные на: <http://tools.ticona.com/tools/mcbasei/product-tools.php?sПолимер=POM&sProduct=HOSTAFORM> и <http://love8ff.diytrade.eom/sdp/450410/4/pd-2493053/3735737-1249560.html> включают, но не ограничиваются ими, HOSTAFORM<sup>TM</sup> AM90S, HOSTAFORM<sup>TM</sup> AM90S Plus, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 13021, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 13021 RM, 40 HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 13031, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 13031 K, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 13031 XF, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 2521, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 2521 G, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 2552, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 27021, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 27021 AST, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 27021 GV3/30, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 52021, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 10/1570, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 AW, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 G, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 GV1/10, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 GV1/20, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 GV1/20 XGM, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 GV1/30, HOSTAFORM<sup>TM</sup> C 9021 GV1/30 GT, HOSTAFORM<sup>TM</sup>

С 9021 GV3/10, HOSTAFORM™ С 9021 GV3/20, HOSTAFORM™ С 9021 GV3/30, HOSTAFORM™ С 9021 GV3/30 TF2, HOSTAFORM™ С 9021 K, HOSTAFORM™ С 9021 M, HOSTAFORM™ С 9021 SW, HOSTAFORM™ С 9021 TF, HOSTAFORM™ С 9021 TF5,  
<sup>5</sup> HOSTAFORM™ С 9021 XAP®, HOSTAFORM™ CP15X, HOSTAFORM™ EC140CF10, HOSTAFORM™ EC140XF (POM), HOSTAFORM™ EC270TX, HOSTAFORM™ FK 1:25, HOSTAFORM™ FK 2:25, HOSTAFORM™ LM140LG, HOSTAFORM™ LM140LGZ, HOSTAFORM™ LM25, HOSTAFORM™ LM90, HOSTAFORM™ LU-02XAP®,  
<sup>10</sup> HOSTAFORM™ LW15EWX, HOSTAFORM™ LW90BSX, HOSTAFORM™ LW90EWX, HOSTAFORM™ M15HP, HOSTAFORM™ M25AE, HOSTAFORM™ M90XAP®, HOSTAFORM™ MR130ACS, HOSTAFORM™ MT12R01, HOSTAFORM™ MT12U01,  
<sup>15</sup> HOSTAFORM™ MT12U03, HOSTAFORM™ MT24F01, HOSTAFORM™ MT24U01, HOSTAFORM™ MT8F01, HOSTAFORM™ MT8F02, HOSTAFORM™ MT8R02, HOSTAFORM™ MT8U01, HOSTAFORM™ S 27063, HOSTAFORM S 27064, HOSTAFORM S 27072 WS 10/1570, HOSTAFORM S 9063, HOSTAFORM™ S 9064, HOSTAFORM™ S 20

9243, HOSTAFORM™ S 9244, HOSTAFORM™ S 9364, HOSTAFORM™ TF-10XAP® и HOSTAFORM™ WR140LG.

В таблице 14 представлены различные термоотверждающиеся материалы, которые можно использовать для получения иллюстративных поршней, иллюстративных пусковых кнопок и их модули упругости на изгиб, измеренные, например, согласно <sup>25</sup> ASTM D790M (из источника [www.DSMSOMOS.com](http://www.DSMSOMOS.com)). Модуль упругости представляет собой меру тенденции материала к сгибу. Модули упругости на изгиб, полученные для смол, указанных в таблице 14, зависят, частично, от типа и уровня отверждения, и, таким образом, могут варьировать и отражены в представленных диапазонах.

Таблица 14 Иллюстративные термоотверждающиеся материалы	
Материал (происходящий из DSM Somos, который является эпоксисматериалом)	Модуль упругости на растяжение (МПа)* от ASTM D790M
Somos 9420	810 (768-900)
ProtoGen O-XT 18420	2060 (1990-2130)
Watershed 11120	2200 (2040-2370)
DMX-SL100	2290 (2282-2298)
ProtoTherm 12120	3320 (3060-3320)
Nanoform 15120	3630 (3630-4450)
Эпоксифотополимер Somos 8110	310
Эпоксифотополимер Somos 8120	690
Эпоксифотополимер Somos 9110	1450
Эпоксифотополимер Somos 9120	1310-1455
Watershed 11110	2140
Somos 14120 Белый	2250
ProtoTherm 12110	3350
ProtoCast AF 19120	2430
NanoTool	10,500

## ВII. Вещества для применения в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах

Способы и композиции по изобретению можно использовать с автоматическими

инъекционными устройствами, которые вводят по существу любое вещество или лекарственное средство, которое пригодно для введения путем инъекции. Как правило, вещество или лекарственное средство находится в текучей, например жидкой, форме, хотя также для применения могут быть пригодны другие формы, такие как гели или 5 полутвердые вещества, взвеси, растворы с твердыми частицами и т.д., если автоматическое инъекционное устройство предназначено для того, чтобы допускать введение таких форм лекарственных средств.

Предпочтительные лекарственные средства представляют собой биологические средства, такие как антитела, цитокины, вакцины, слитые белки и факторы роста.

10 Способы получения антител описаны выше.

Неограничивающие примеры других биологических веществ, которые можно использовать в качестве лекарственного средства в автоматическом инъекционном устройстве, включают, но не ограничиваются ими, антитела к или антагонисты цитокинов или факторов роста человека, например, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, 15 IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-23, интерферонам, EMAP-II, GM-CSF, FGF, и PDGF; антитела к молекулам клеточной поверхности, таким как CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA или их лигандам, включая CD154 (gp39 или CD40L); ингибиторы TNF $\alpha$ -конвертирующего фермента (TACE); ингибиторы IL-1 (ингибиторы интерлейкин-1-конвертирующего 20 фермента, IL-1RA и т.д.); интерлейкин 11; антагонисты IL-18, включая антитела против IL-18 или растворимые рецепторы к IL-18, или связывающие IL-18 белки; неистощающие ингибиторы CD4; антагонисты костимуляторного каскада CD80 (B7.1) или CD86 (B7.2) включая антитела, растворимые рецепторы или антагонистические лиганды; агенты, которые препятствуют передач сигналов провоспалительными цитокинами, такими как 25 TNF $\alpha$  или IL-1 (например, ингибиторы IRAK, NIK, IKK, p38 или MAP-киназы); ингибиторы IL-1 $\beta$ -превращающего фермента; ингибиторы Т-клеточной передачи сигнала, такие как ингибиторы киназ; ингибиторы металлопротеиназы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; растворимые рецепторы цитокинов и их производные (например, растворимые рецепторы p55 или p75 TNF и производные 30 p75TNFR $\text{IgG}$  (Энбрель<sup>TM</sup>) и p55TNFR $\text{IgG}$  (Ланерцепт), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R); противовоспалительные цитокины (например IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF-бета); ритуксимаб; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-Ig; IL-18 BP; антитело против IL-18; антитело против IL15; IDEC-CE9.1/SB 210396 (неистощающее приматизированное антитело против CD4; IDEC/SmithKline; см. например, Arthritis & Rheumatism (1995) Vol. 38; S185); 35 DAB 486-IL-2 и/или DAB 389-IL-2 (слитые белки IL-2; Seragen; см. например, Arthritis & Rheumatism (1993) Vol. 36; 1223); Антитело против Tac (гуманизированное антитело против IL-2Ra; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; рекомбинантный IL-10, противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); агонисты IL-10 и/или IL-4 (например, антитела-агонисты); IL-1RA (антагонист рецептора IL-1; Synergen/Amgen); анакинра (кинерет<sup>®</sup>/Amgen); TNF-bp/s-TNF (растворимый связывающий TNF белок; см. например, Arthritis & Rheumatism (1996) 39(9, дополнение); S284; Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology (1995) 268:37-42); R973401 (ингибитор фосфодиэстеразы типа IV; см. например, Arthritis & Rheumatism (1996) 39(9, дополнение); S282); MK-966 (ингибитор COX-2; см., например, Arthritis & Rheumatism (1996) 39(9, дополнение); S81); илопрост (см. например, Arthritis & Rheumatism (1996) 39(9, дополнение); S82); ингибитор zap-70 и/или lck (ингибитор тирозинкиназы zap-70 или lck); ингибитор VEGF и/или ингибитор VEGF-R (ингибиторы сосудисто-40 эндотелиального фактора роста клеток или рецептора сосудисто-эндотелиального

фактор роста клеток; ингибиторы ангиогенеза); ингибиторы TNF-конвертазы; антитела против IL-12; антитела против IL-18; интерлейкин-11 (см., например, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, дополнение), S296); интерлейкин-13 (см., например, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, дополнение), S308); ингибиторы интерлейкина-17 (см. например,

5 *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, дополнение), S120); антитимоцитарный глобулин; антитела против CD4; CD5-токсины; антисмыловые фосфоротиоатные олигодезоксинуклеотиды для ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); растворимый 10 рецептор комплемента (TP10; T Cell Sciences, Inc.) и антитела против IL2R.

### VIII. Ингибиторы TNF $\alpha$ для применения в иллюстративных автоматических

10 инъекционных устройствах

Согласно одному варианту осуществления изобретения иллюстративное автоматическое инъекционное устройство можно использовать для доставки дозы ингибитора TNF, используемой для лечения артрита и других заболеваний. В одном варианте осуществления раствора, содержащийся в шприце, содержит 40 или 80

15 миллиграмм лекарственного продукта (блокатор или ингибитор TNF $\alpha$ )/1 мл, например, 40 или 80 мг адалимумаба, 4,93 мг хлорида натрия, 0,69 мг одноосновного фосфата натрия дегидрата, 1,22 мг двухосновного фосфата натрия дегидрата, 0,24 мг цитрата натрия, 1,04 мг лимонной кислоты моногидрата, 9,6 мг маннита, 0,8 мг полисорбата 50 и вода для инъекций, с гидроксидом натрия категории USP, добавляемым при 20 необходимости для доведения pH до приблизительно 5,2.

Настоящее изобретение можно использовать для введения дозы вещества, такого как жидкое лекарственное средство, например, ингибитор TNF $\alpha$ , пациенту. В одном варианте осуществления доза, доставляемая с помощью автоматического инъекционного устройства по изобретению, включает антитело человека против TNF $\alpha$  или его

25 антигенсвязывающую часть.

В одном варианте осуществления ингибитор TNF, используемый в способах и композициях по изобретению, включает выделенные антитела человека или их антигенсвязывающие части, которые связываются с TNF $\alpha$  человека с высокой аффинностью и низкой константой диссоциации и обладают высокой нейтрализующей

30 способностью. Предпочтительно, антитела человека по изобретению представляют собой рекомбинантные нейтрализующие антитела человека против hTNF $\alpha$ , например, такие как рекомбинантное, нейтрализующее антитело, обозначаемое как D2E7, также обозначаемое как HUMIRA® или адалимумаб (Abbott Laboratories; аминокислотная последовательность VL-области D2E7 представлена в SEQ ID NO: 1 патента США №

35 6090382, аминокислотная последовательность VH-области D2E7 представлена в SEQ ID NO: 2 патента США № 6090382). Свойства D2E7 описаны в Salfeld et al., патенты США № 6090382, 6258562 и 6509015. Другие примеры ингибиторов TNF $\alpha$  включают химерные и гуманизированные антитела мыши против hTNF $\alpha$ , которые прошли 40 клинические испытания для лечения ревматоидного артрита (см. например, Elliott et al. (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot et al. (1994) *Lancet* 344:1105-1110; и Rankin et al. (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342).

Антитело против TNF $\alpha$  (также называемое в настоящем описании как TNF $\alpha$ -антитело) или его антигенсвязывающий фрагмент включает химерные, гуманизированные антитела и антитела человека. Примеры антител против TNF $\alpha$ , которые можно использовать

45 для изобретения, включают, но не ограничиваясь ими, инфликсимаб (ремикейд®, Johnson and Johnson; описанный в патенте США № 5656272, включенном в настоящее описание в качестве ссылки), CDP571 (гуманизированное моноклональное IgG4-антитело против TNF-альфа), CDP870 (гуманизированный моноклональный фрагмент антитела против

TNF-альфа), dAb против TNF (Peptech) и CNTO 148 (голимумаб; Medarex и Centocor, см. WO 02/12502). Дополнительные антитела против TNF, которые можно использовать для изобретения, описаны в патентах США № 6593458; 6498237; 6451983 и 6448380.

Другие примеры ингибиторов TNF $\alpha$ , которые можно использовать в способах и 5 композициях по изобретению, включают этанерцепт (энбрель, описанный в WO 91/ 03553 и WO 09/406476), растворимый рецептор TNF типа I, пегилированный растворимый рецептор TNF типа I (PEGs TNF-R1), p55TNFR IgG (ленерцепт) и рекомбинантный связывающий TNF белок (r-TBP-I) (Serono).

В одном варианте осуществления иллюстративные варианты осуществления

10 предусматривают усовершенствованные применения и композиции для лечения нарушения, при котором TNF $\alpha$  является вредоносным, например, ревматоидного артрита, ингибитором TNF $\alpha$ , например, антителом против TNF $\alpha$  человека или его антигенсвязывающей частью, через автоматическое инъекционное устройство.

Ингибитор TNF $\alpha$  включает любое средство (или вещество), которое препятствует 15 активности TNF $\alpha$ . В предпочтительном варианте осуществления ингибитор TNF $\alpha$  может нейтрализовать активность TNF $\alpha$ , в частности, вредоносную активность TNF $\alpha$ , которая ассоциирована с нарушениями, при которых активность TNF $\alpha$  является вредоносной, включая, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, псориаз и псориатический артрит.

20 **IX. Фармацевтические композиции для применения в иллюстративных автоматических инъекционных устройствах**

Фармацевтические композиции можно помещать в автоматическое инъекционное устройство по изобретению для доставки пациенту. В одном варианте осуществления антитела, части антител, а также другие ингибиторы TNF $\alpha$  могут быть включены в 25 фармацевтические композиции, пригодные для введения пациенту с использованием устройства по изобретению. Как правило, фармацевтическая композиция содержит антитело, часть антитела или другой ингибитор TNF $\alpha$ , и фармацевтически приемлемый носитель. "Фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, 30 обеспечивающие изотоничность и замедляющие всасывание средства и т.п., которые являются физиологический совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают один или несколько из воды, физиологического раствора, фосфатно-солевого буфера, декстрозы, глицерина, этанола и т.п., а также их комбинации. Во многих случаях предпочтительно включать обеспечивающие изотоничность средства, 35 например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия, в композиции. Фармацевтически приемлемые носители, кроме того, могут включать небольшие количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие вещества или эмульгаторы, консерванты или буфера, которые увеличивают срок хранения или эффективность антитела, части антитела или другого ингибитора TNF $\alpha$ .

40 Композиции для применения в способах и композициях по изобретению могут иметь различные формы, соответствующие введению через устройство по изобретению, включая, например, жидкие растворы (например, инъецируемые и инфузируемые растворы), дисперсии или суспензии. В предпочтительном варианте осуществления антитело или другой ингибитор TNF $\alpha$  вводят путем подкожной инъекции с

45 использованием устройства по изобретению. В одном варианте осуществления пациент вводит ингибитор TNF $\alpha$ , включая, но не ограничиваясь ими, антитело против TNF $\alpha$  или его антигенсвязывающую часть, самому/самой себе с использованием устройства по изобретению.

Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть изготовлена в качестве раствора, микроэмulsionи, дисперсии, липосом или другой упорядоченной структуры, пригодной для высокой концентрации лекарственного средства. Стерильные

- 5 инъецируемые растворы можно получать путем включения активного соединения (т.е. антитела, части антитела или другого ингибитора TNF $\alpha$ ) в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, приведенных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный носитель,
- 10 который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из тех ингредиентов, которые приведены выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъецируемых растворов, предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые приводят к порошку из активных ингредиентов вместе с любым дополнительным желаемым ингредиентом
- 15 из ранее отфильтрованного их раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, с использованием покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и посредством применения поверхностно-активных веществ. Пролонгированного всасывания инъецируемых композиций можно достигать путем включения в композицию средства, которое
- 20 замедляет всасывание, например, моностеаратных солей и желатина.

В одном варианте осуществления иллюстративные варианты осуществления относятся к автоматическому инъекционному устройству, например, шприцу-ручке для самоинъекции, содержащему эффективный ингибитор TNF $\alpha$  и фармацевтически приемлемый носитель. Таким образом, изобретение относится к предварительно

- 25 заполненному автоматическому инъекционному устройству, содержащему ингибитор TNF $\alpha$ .

В одном варианте осуществления антитело или часть антитела для применения в способах по изобретению включены в фармацевтический состав, как описано в РСТ/IB03/04502 и публикации патента США № 2004/0033228. Этот состав включает антитело

- 30 D2E7 (адалимумаб) в концентрации 50 мг/мл, где автоматическое инъекционное устройство содержит 40 мг антитела для подкожной инъекции. В одном варианте осуществления автоматическое инъекционное устройство по изобретению (или более конкретно шприц устройства) содержит состав адалимумаба, имеющий следующую формулу: адалимумаб, хлорид натрия, одноосновный фосфат натрия дигидрат,
- 35 двухосновный фосфат натрия дигидрат, цитрат натрия, лимонная кислота моногидрат, маннит, полисорбат 80 и вода, например, вода для инъекций. В другом варианте осуществления автоматическое инъекционное устройство содержит объем адалимумаба, включающий 40 мг адалимумаба, 4,93 мг хлорида натрия, 0,69 мг одноосновного фосфата натрия дигидрата, 1,22 мг двухосновного фосфата натрия дигидрата, 0,24 мг
- 40 цитрата натрия, 1,04 мг лимонной кислоты моногидрата, 9,6 мг маннита, 0,8 мг полисорбата 80 и воду, например, воду для инъекций. В одном варианте осуществления при необходимости добавляют гидроксид натрия для коррекции pH.

Доза ингибитора TNF $\alpha$  в автоматическом инъекционном устройстве может варьировать, в зависимости от нарушения, для лечения которого используют ингибитор

- 45 TNF $\alpha$ . В одном варианте осуществления изобретение включает автоматическое инъекционное устройство, содержащее дозу адалимумаба, составляющую приблизительно 20 мг адалимумаба; 40 мг адалимумаба; 80 мг адалимумаба; и 160 мг адалимумаба. Следует отметить, что для всех диапазонов, описанных в настоящем

описании, включая диапазоны доз, все числа между указанными величинами включены в изобретение, например, 36 мг адалимумаба, 48 мг адалимумаба и т.д. Кроме того, также включены диапазоны, указанные с использованием указанных чисел, например, от 40 до 80 мг адалимумаба. Подразумевают, что числа, приведенные в настоящем

5 описании, не ограничивают объем изобретения.

Антитела против TNF $\alpha$  и ингибиторы TNF $\alpha$ , используемые в изобретении, также можно вводить в форме составов кристаллов белка, которые включают комбинацию в виде кристаллов белка, инкапсулированных в полимерный носитель, с образованием покрытых частиц. Покрытые частицы состава кристаллов белка могут иметь

10 сферическую морфологию и могут представлять собой микросфера диаметром вплоть до 500 микрометров или они могут иметь некоторую другую морфологию и представлять собой микрочастицы. Увеличенная концентрация кристаллов белка позволяет подкожную доставку антитела по изобретению. В одном варианте осуществления антитела против TNF $\alpha$  по изобретению доставляют через систему для доставки белков,

15 где один или несколько составов или композиций кристаллов белка вводят пациенту со связанным с TNF $\alpha$  нарушением. Композиции и способы получения стабилизированных составов кристаллов целых антител или кристаллов фрагментов антител также описаны в WO 02/072636, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. В одном варианте осуществления используют состав, содержащий кристаллизованные фрагменты

20 антител, описанные в международной патентной заявке № PCT/IB03/04502 и публикации патента США № 2004/0033228, для лечения ревматоидного артрита с использованием способов по изобретению.

Также в композиции могут быть включены дополнительные активные соединения.

25 В определенных вариантах осуществления антитело или часть антитела для применения в способах по изобретению совместно включают в состав и/или совместно вводят с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, включая ингибитор или антагонист ревматоидного артрита. Например, антитело против hTNF $\alpha$  или часть антитела можно совместно включать в состав и/или совместно вводить с одним или несколькими дополнительными антителами, которые связывают другие

30 мишени, ассоциированные со связанными с TNF $\alpha$  нарушениями (например, с антителами, которые связывают другие цитокины или которые связывают молекулы клеточной поверхности), одним или несколькими цитокинами, растворимым рецептором TNF $\alpha$  (см., например, публикацию PCT № WO 94/06476) и/или одним или несколькими химическими средствами, которые ингибируют продуцирование или активность hTNF $\alpha$

35 (такими как производные циклогексанилден, как описано в публикации PCT № WO 93/19751), или любой их комбинацией. Более того, одно или несколько антител по изобретению можно использовать в комбинации с двумя или более из указанных выше лекарственных средств. В таких комбинированных способах терапии можно

40 преимущественно использовать более низкие дозировки вводимых лекарственных средства, таким образом, избегая возможных побочных эффектов, осложнений или низкого уровня ответа пациента, ассоциированных с различными способами монотерапии. Дополнительные средства, которые можно использовать в комбинации с антителом против TNF $\alpha$  или частью антитела, описаны в патентной заявке США № 11/800531, которая включена в включенный в настоящий документ в качестве ссылки

45 в полном объеме.

#### X. Включение в качестве ссылок

Содержание всех источников литературы, включая патенты и патентные заявки, цитированные на протяжении настоящей заявки, включено в настоящее описание в

качестве ссылки в полном объеме. Для изобретения и его вариантов осуществления можно выбирать соответствующие компоненты и способы этих ссылок. Более того, компоненты и способы, указанные в разделе "Уровень техники" являются частью этого описания и их можно использовать совместно с композициями и способами, описанными в других разделах описания, или заменить ими композиции и способы, описанные в других разделах описания, в пределах объема изобретения.

## XI. Эквиваленты

При описании иллюстративных вариантов осуществления для ясности используют конкретную терминологию. Для целей описания подразумеваются, что каждый конкретный термин включает по меньшей мере все технические и функциональные эквиваленты, которые функционируют аналогичным образом, для достижения сходной цели. Кроме того, в некоторых случаях, где конкретный иллюстративный вариант осуществления включает множество элементов систем и стадий способов, эти элементы или стадии могут быть заменены одним элементом или стадией. Аналогично, один элемент или стадия могут быть заменены множеством элементов или стадий, которые служат для той же цели. Кроме того, где для иллюстративных вариантов осуществления в настоящем описании указаны параметры различных свойств, эти параметры могут быть скорректированы в большую или меньшую сторону на 1/20, 1/10, 1/5, 1/3, ½, и т.д. или до их округленных приблизительных значений, если нет иных указаний. Более того, хотя иллюстративные варианты осуществления показаны и описаны с помощью их конкретных вариантов осуществления, специалисту в данной области будет понятно, что можно вносить различные замены и изменения в форму и детали без отклонения от объема изобретения. Более того, также в объеме изобретения находятся другие аспекты, функции и преимущества.

25

### Формула изобретения

1. Пусковая кнопка для автоматического инъекционного устройства, причем пусковая кнопка содержит:

внешнюю часть, которая выполнена для воздействия на нее пользователем автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении первого конца автоматического инъекционного устройства и

внутреннее кольцо, соединенное с внешней частью и расположенное вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном устройстве, причем

35 внутреннее кольцо выполнено с возможностью зацепления раздвоенного конца поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть, при этом внутреннее кольцо имеет внутренний диаметр в диапазоне 6,0 мм - 6,7 мм.

2. Пусковая кнопка по п.1, в которой внешняя часть выступает из второго конца автоматического инъекционного устройства.

40 3. Пусковая кнопка по п.1, в которой внешняя часть покрывает весь второй конец автоматического инъекционного устройства или часть его.

4. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,4 мм.

5. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутренний диаметр внутреннего кольца 45 составляет 6,5 мм.

6. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,6 мм.

7. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутренний диаметр внутреннего кольца

составляет 6,7 мм.

8. Пусковая кнопка по п.1, в котором длина внутреннего кольца составляет от 6,73 мм до 6,83 мм.

9. Пусковая кнопка по п.1, в которой длина внутреннего кольца составляет 6,73 мм.

5 10. Пусковая кнопка по п.1, в которой длина внутреннего кольца составляет 6,75 мм.

11. Пусковая кнопка по п.1, в которой длина внутреннего кольца составляет 6,80 мм.

12. Пусковая кнопка по п.1, в которой пусковая кнопка предотвращает пропуск

10 срабатывания автоматического инъекционного устройства, причем пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества.

13. Пусковая кнопка по п.12, в которой показателем задержки доставки инъецируемого вещества, вызываемой пропуском срабатывания, является задержка более трех секунд.

15 14. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутреннее кольцо изготовлено из термопластического материала или термоотверждающегося материала.

15 15. Пусковая кнопка по п.1, в которой внешняя часть содержит внешнюю трубкообразную стенку и

20 плоскую наружную стенку, соединенную с и проходящую по концевой части наружной трубкообразной стенки, причем плоская наружная стенка выполнена для воздействия на нее пользователем.

16. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутреннее кольцо содержит трубкообразную стенку с круглым поперечным сечением.

17. Пусковая кнопка по п.1, в которой внутреннее кольцо имеет толщину стенки, 25 подобранный так, чтобы минимизировать деформацию внутреннего кольца в процессе зацепления внутреннего кольца раздвоенным концом поршня.

18. Пусковая кнопка по п.17, в которой толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,6 мм до 2,0 мм.

19. Пусковая кнопка по п.17, в которой толщина стенки внутреннего кольца находится 30 в диапазоне от 0,8 до 2,0 мм.

20. Пусковая кнопка по п.17, в которой толщина стеки внутреннего кольца составляет 0,9 мм.

21. Пусковая кнопка по п.1, в которой раздвоенный конец поршня расположен на 35 поверхности пусковой части, и при этом зацепление внутреннего кольца с раздвоенным концом поршня высвобождает раздвоенный конец поршня от поверхности пусковой части.

22. Пусковая кнопка по п.21, в которой после высвобождения раздвоенного конца поршня от поверхности пусковой части поршень передает выталкивающее усилие на пробку, установленную с возможностью скольжения в шприце, причем выталкивающее 40 усилие продвигает пробку для выталкивания дозы из шприца.

23. Пусковая кнопка по п.1, в которой автоматическое инъекционное устройство содержит дозу ингибитора TNF $\alpha$ .

24. Пусковая кнопка по п.23, в которой ингибитор TNF $\alpha$  представляет собой антитело против TNF $\alpha$  человека или его антигенсвязывающую часть.

45 25. Пусковая кнопка по п.24, в которой антитело против TNF $\alpha$  человека или его антигенсвязывающая часть представляет собой адалимумаб или голимумаб.

26. Автоматическое инъекционное устройство, имеющее проксимальный конец, выполненный с возможностью подачи дозы лекарственного средства, и дистальный

конец, выполненный с возможностью управления пользователем, причем автоматическое инъекционное устройство содержит

пусковую часть, находящуюся на дистальном конце автоматического инъекционного устройства, причем пусковая часть содержит:

5 полый тубообразный элемент, имеющий канал, и радиальную поверхность, проходящую внутрь от дистальной части полого тубообразного элемента,

поршень, имеющий продольно расположенное плечо поршня и радиально расположенную ножку поршня, причем плечо поршня проходит через канал полого тубообразного элемента пусковой части, и ножка поршня расположена на радиальной 10 поверхности пусковой части и

кнопку пуска, находящуюся на дистальном конце автоматического инъекционного устройства, причем пусковая кнопка содержит

внутреннее кольцо, имеющее внутренний диаметр в диапазоне 6,0 мм - 6,7 мм, расположеннное вблизи ножки поршня, причем внутреннее кольцо выполнено с

15 возможностью контактирования с ножкой поршня и высвобождения ножки поршня от радиальной поверхности пусковой части, чтобы позволить поршню двигаться через канал полого тубообразного элемента пусковой части, когда пользователь активирует кнопку пуска.

27. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, которое дополнительно 20 содержит

корпус,

шприц, установленный с возможностью скольжения в корпусе, и

пробку, установленную с возможностью скольжения в шприце и перемещаемую для выталкивания дозы через иглу, расположенную на проксимальном конце шприца,

25 причем поршень выполнен с возможностью контактирования с пробкой и передачи на нее выталкивающего усилия.

28. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, которое дополнительно содержит приводной смещающий компонент, выполненный с возможностью перемещения высвобожденного поршня.

30 29. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, которое дополнительно содержит возвратный смещающий компонент, действующий между корпусом и дистальным концом шприца для удержания шприца в отведенном положении в корпусе до высвобождения приводного смещающего компонента.

30. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутренний диаметр 35 внутреннего кольца составляет 6,4 мм.

31. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,5 мм.

32. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,6 мм.

40 33. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,7 мм.

34. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,73 мм.

35. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего 45 кольца составляет более чем 6,73 мм.

36. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,75 мм.

37. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего

кольца составляет от 6,73 мм и 6,83 мм.

38. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,80 мм.

39. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором длина внутреннего кольца находится в диапазоне от 6,73 мм до 6,83 мм.

40. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо изготовлено из термопластичного материала или термоотверждающегося материала.

41. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором пусковая кнопка дополнительно содержит внешнюю часть, выполненную с возможностью воздействия на нее пользователем автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении проксимального конца автоматического инъекционного устройства.

42. Автоматическое инъекционное устройство по п.41, в котором внешняя часть выступает из дистального конца автоматического инъекционного устройства.

43. Автоматическое инъекционное устройство по п.41, в котором внешняя часть покрывает весь дистальный конец автоматического инъекционного устройства или часть его.

44. Автоматическое инъекционное устройство по п.41, в котором внешняя часть пусковой кнопки дополнительно содержит

наружную трубкообразную стенку и торцевую стенку, соединенную с концевой частью наружной трубкообразной стенки, причем торцевая стенка выполнена с возможностью воздействия на нее пользователем.

45. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо содержит трубкообразную стенку с круглым поперечным сечением.

46. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо изготовлено из термопластичного материала или термоотверждающегося материала.

47. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо имеет минимальную толщину стенки, подобранный так, чтобы минимизировать деформацию внутреннего кольца при зацеплении внутреннего кольца с ножкой поршня.

48. Автоматическое инъекционное устройство по п.47, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,6 мм до 2,0 мм.

49. Автоматическое инъекционное устройство по п.47, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,8 до 2,0 мм.

50. Автоматическое инъекционное устройство по п.47, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца составляет 0,9 мм.

51. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором пусковая кнопка предотвращает пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, причем пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества.

52. Автоматическое инъекционное устройство по п.51, в котором показателем задержки доставки инъецируемого вещества, вызываемой пропуском срабатывания, является задержка более трех секунд.

53. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором дополнительно содержит дозу ингибитора TNF $\alpha$ .

54. Автоматическое инъекционное устройство по п.53, в котором ингибитор TNF $\alpha$  представляет собой антитело против TNF $\alpha$  человека или его антигенсвязывающую часть.

55. Автоматическое инъекционное устройство по п.54, в котором антитело против

TNF $\alpha$  человека или его антигенсвязывающая часть представляет собой адалимумаб или голимумаб.

56. Пусковая кнопка для автоматического инъекционного устройства, причем кнопка содержит

5 внешнюю часть, выполненную с возможностью воздействия на нее пользователем автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на внешнюю часть в направлении первого конца автоматического инъекционного устройства и

внутреннее кольцо, соединенное с внешней частью и расположенное вблизи

10 раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном устройстве, причем внутреннее кольцо выполнено с возможностью зацепления раздвоенным концом поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю часть, причем внутреннее кольцо имеет минимальную толщину стенки, подобранную так, чтобы снизить деформацию внутреннего кольца, когда внутреннее кольцо зацепляется с раздвоенным концом

15 поршня,

при этом сниженная деформация пусковой кнопки предотвращает пропуск срабатывания автоматического инъекционного устройства, причем пропуск срабатывания вызывает задержанную доставку инъецируемого вещества.

57. Пусковая кнопка по п.56, в которой показателем задержки доставки

20 инъецируемого вещества, вызываемой пропуском срабатывания, является задержка более трех секунд.

58. Пусковая кнопка по п.56, в которой минимальная толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,6 мм до 2,0 мм.

59. Пусковая кнопка по п.56, в которой минимальная толщина стенки внутреннего

25 кольца находится в диапазоне от 0,8 мм до 2,0 мм.

60. Пусковая кнопка по п.56, в которой минимальная толщина стенки внутреннего кольца составляет 0,9 мм.

61. Пусковая кнопка по п.56, в которой внутренний диаметр внутреннего кольца находится в диапазоне от 6,0 мм до 6,7 мм.

30 62. Способ формирования пусковой кнопки для автоматического инъекционного устройства, предотвращающей пропуск его срабатывания, причем способ включает этапы:

формируют внешнюю часть пусковой кнопки для воздействия на нее пользователем автоматического инъекционного устройства, чтобы пользователь мог нажать на

35 внешнюю часть в направлении первого конца автоматического инъекционного устройства;

формируют внутреннее кольцо пусковой кнопки, имеющее внутренний диаметр в диапазоне 6,0 мм - 6,7 мм, причем внутреннее кольцо выполнено с возможностью зацепления раздвоенного конца поршня, когда пользователь нажимает на внешнюю

40 часть; и

устанавливают внутреннее кольцо пусковой кнопки вблизи раздвоенного конца поршня в автоматическом инъекционном устройстве.

63. Способ по п.62, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,4 мм.

45 64. Способ по п.62, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,5 мм.

65. Способ по п.62, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,6 мм.

66. Способ по п.62, в котором внутренний диаметр внутреннего кольца составляет 6,7 мм.

67. Способ по п.62, в котором длина внутреннего кольца превышает 6,73 мм.

68. Способ по п.62, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,73 мм.

5 69. Способ по п.62, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,75 мм.

70. Способ по п.62, в котором длина внутреннего кольца составляет от 6,73 мм до 6,83 мм.

71. Способ по п.70, в котором длина внутреннего кольца составляет 6,80 мм.

10 72. Способ по п.62, в котором формирование внешней части пусковой кнопки содержит этапы:

формируют наружную тубкообразную стенку,

формируют торцевую стенку, причем торцевая стенка выполнена с возможностью воздействия пользователем и

соединяют торцевую стенку с концевой частью наружной тубкообразной стенки.

15 73. Способ по п.62, который дополнительно включает компоновку внутреннего кольца с его минимальной толщиной стенки для минимизации деформации внутреннего кольца в ходе зацепления внутреннего кольца с раздвоенным концом поршня.

74. Способ по п.73, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,6 мм до 2,0 мм.

20 75. Способ по п.73, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца находится в диапазоне от 0,80 мм до 2,0 мм.

76. Способ по п.73, в котором минимальная толщина стенки внутреннего кольца составляет 0,9 мм.

25 77. Способ проведения автоматической инъекции с предотвращением пропуска срабатывания, причем способ включает этапы:

предоставляют пусковую часть на дистальном конце автоматического инъекционного устройства, причем пусковая часть содержит полый тубкообразный элемент, имеющий канал и радиальную поверхность, проходящую от дистальной части полого тубкообразного элемента,

30 помешают продольно проходящее плечо поршня в канал полого тубкообразного элемента пусковой части,

устанавливают ножку поршня, предоставленную на дистальном конце поршня, на радиальную поверхность пусковой части, и

35 обеспечивают пусковую кнопку на дистальном конце автоматического инъекционного устройства вблизи ножки поршня, причем пусковая кнопка содержит внутреннее кольцо, имеющее внутренний диаметр от 6,0 мм до 6,7 мм, причем внутреннее кольцо пусковой кнопки выполнено с возможностью контакта с ножкой поршня и высвобождения ножки поршня от радиальной поверхности пусковой части, чтобы позволить поршню продвигаться через канал полого тубкообразного элемента

40 пусковой части, когда пользователь активирует пусковую кнопку.

78. Способ подачи инъецируемого вещества посредством автоматического инъекционного устройства, причем способ включает этапы:

нажимают на пусковую кнопку, расположенную на дистальном конце автоматического инъекционного устройства,

45 вводят в зацепление внутреннее кольцо пусковой кнопки с ножкой поршня для высвобождения ножки поршня от поверхности пусковой части, причем внутреннее кольцо имеет внутренний диаметр в диапазоне от 6,0 мм до 6,7 мм,

перемещают поршень по каналу полого тубкообразного элемента пусковой части,

когда ножка поршня высвобождена от пусковой части,

передают выталкивающее усилие на пробку с использованием двигающегося поршня и

выталкивают дозу из шприца с использованием выталкивающего усилия,

5 прикладываемого к пробке.

79. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором поршень включает в себя первое и второе продольно продолжающиеся плечи поршня, причем каждое плечо поршня оканчивается в радиально располагающейся ножке поршня.

80. Автоматическое инъекционное устройство по п.79, в котором первая ножка

10 поршня имеет первую коническую поверхность и вторую коническую поверхность, и вторая ножка поршня имеет первую коническую поверхность и вторую коническую поверхность, причем первая коническая поверхность поршня образована первой конической поверхностью первой ножки поршня и первой конической поверхностью второй ножки поршня, причем вторая коническая поверхность поршня образована 15 второй конической поверхностью первой ножки поршня и второй конической поверхностью второй ножки поршня.

81. Автоматическое инъекционное устройство по п.80, в котором первая ножка поршня дополнительно включает третью коническую поверхность, вторая ножка поршня дополнительно включает третью коническую поверхность, и поршень

20 дополнительно включает третью коническую поверхность, образованную третьей конической поверхностью первой ножки поршня и третьей конической поверхностью второй ножки поршня.

82. Автоматическое инъекционное устройство по п.80, в котором внутреннее кольцо пусковой кнопки выполнено так, что, когда пользователь активирует пусковую кнопку,

25 первая контактная поверхность внутреннего кольца находится на дистальном конце первой конической поверхности.

83. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором пусковая кнопка смещается в направлении пусковой кнопки при активации пользователем.

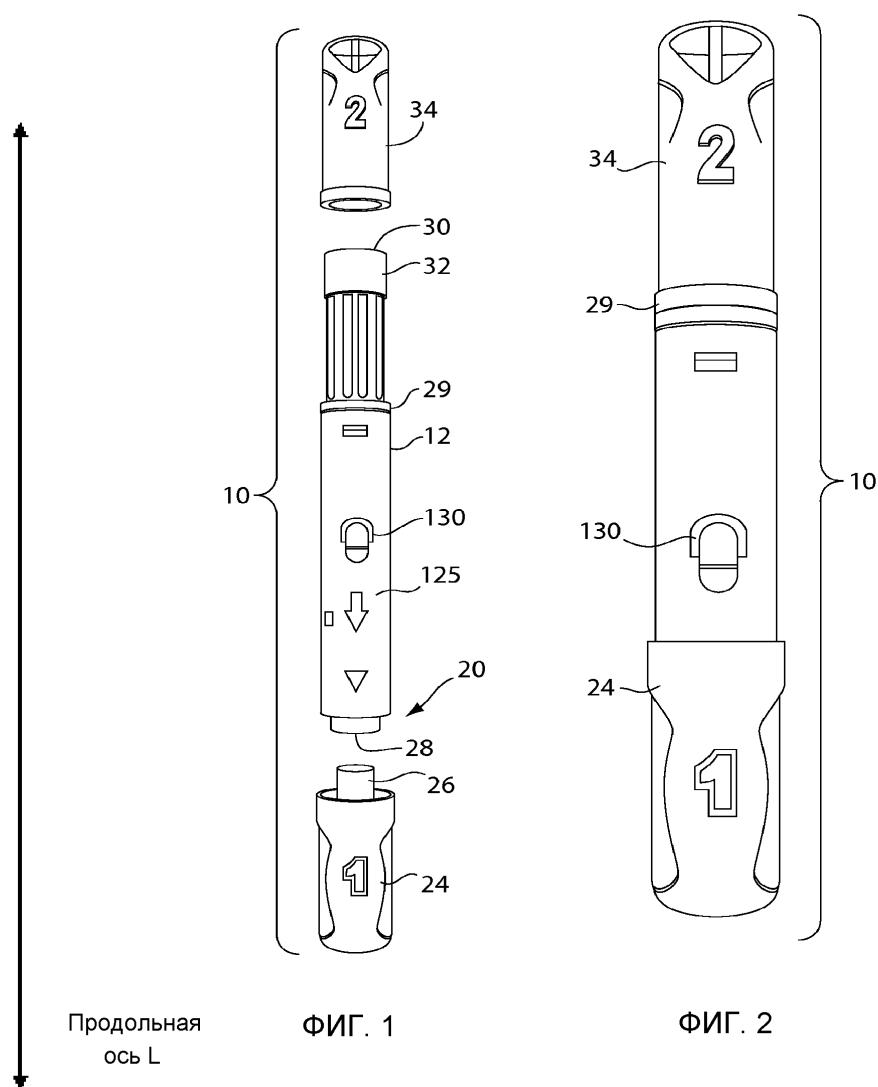
84. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором радиальная

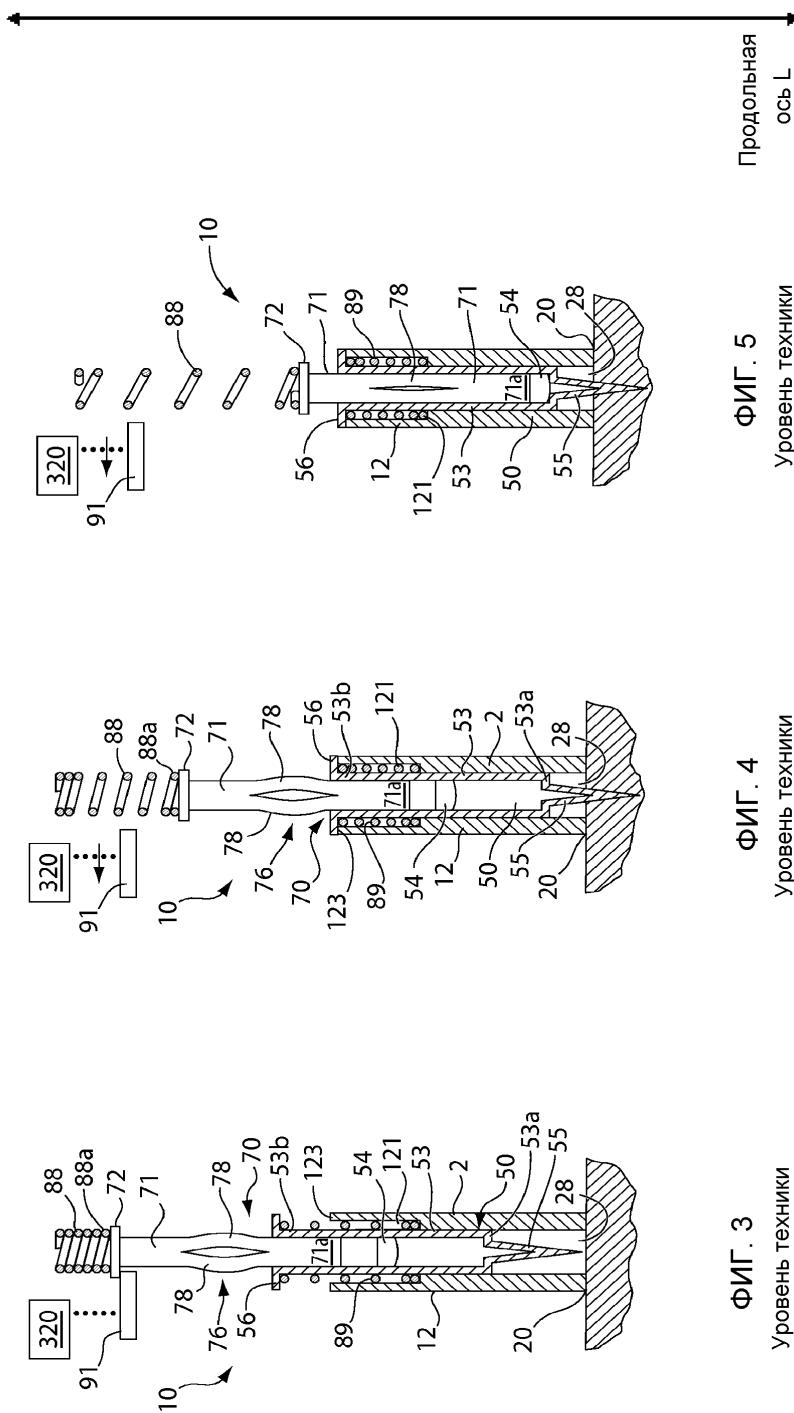
30 поверхность пусковой части представляет собой расположенную под углом поверхность.

85. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо пусковой кнопки выполнено с возможностью первоначального контакта с дистальной частью ножки поршня при инъекции.

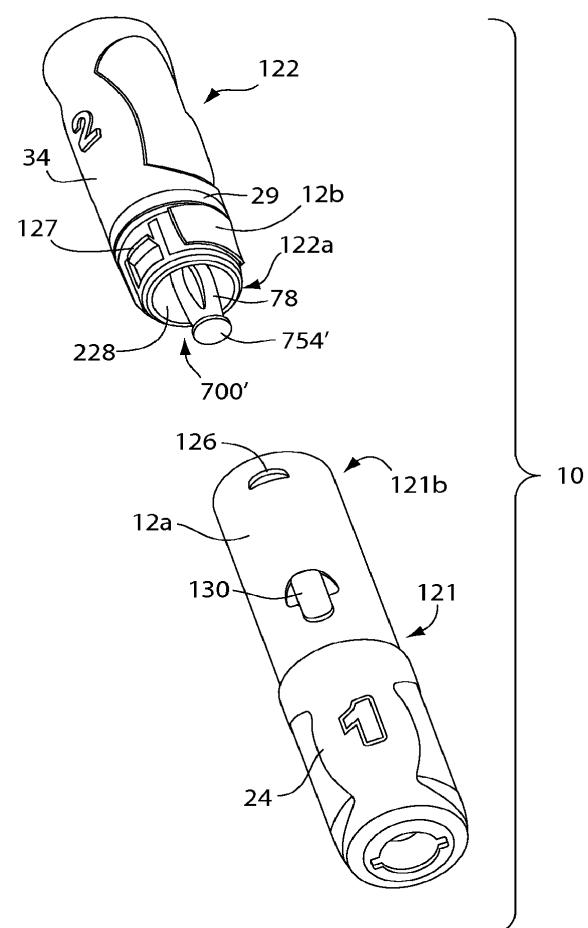
86. Автоматическое инъекционное устройство по п.26, в котором внутреннее кольцо

35 пусковой кнопки первоначально контактирует с ножкой поршня после того, как пусковая кнопка нажата на первое расстояние относительно пусковой части.

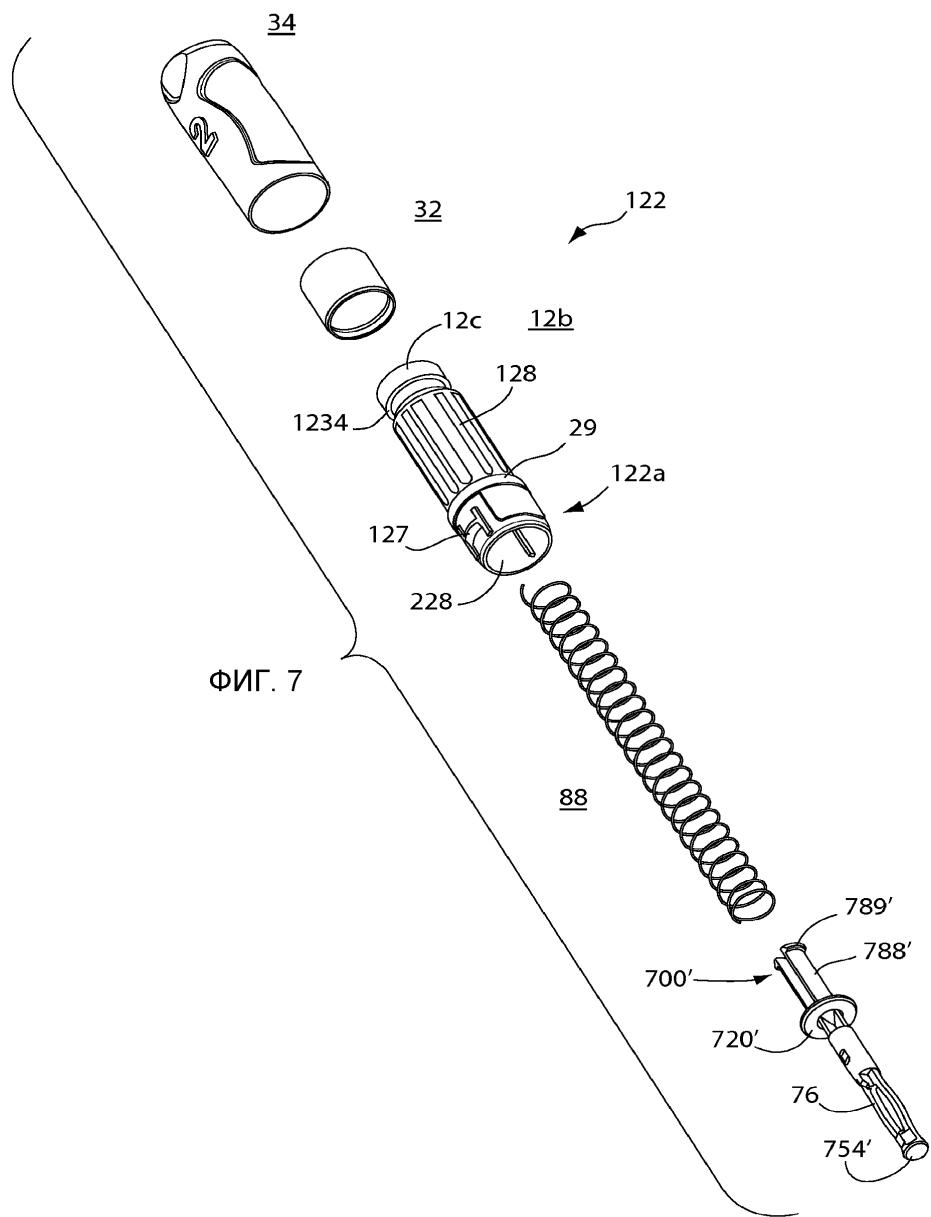


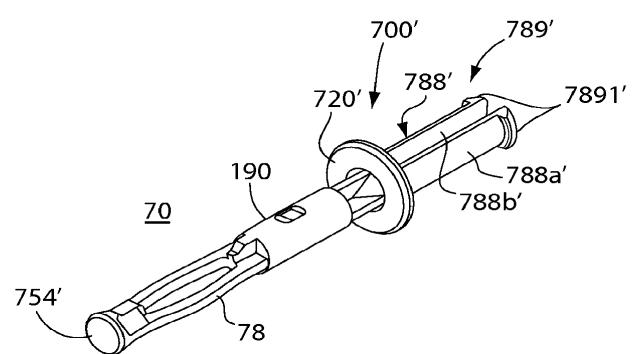


3/77

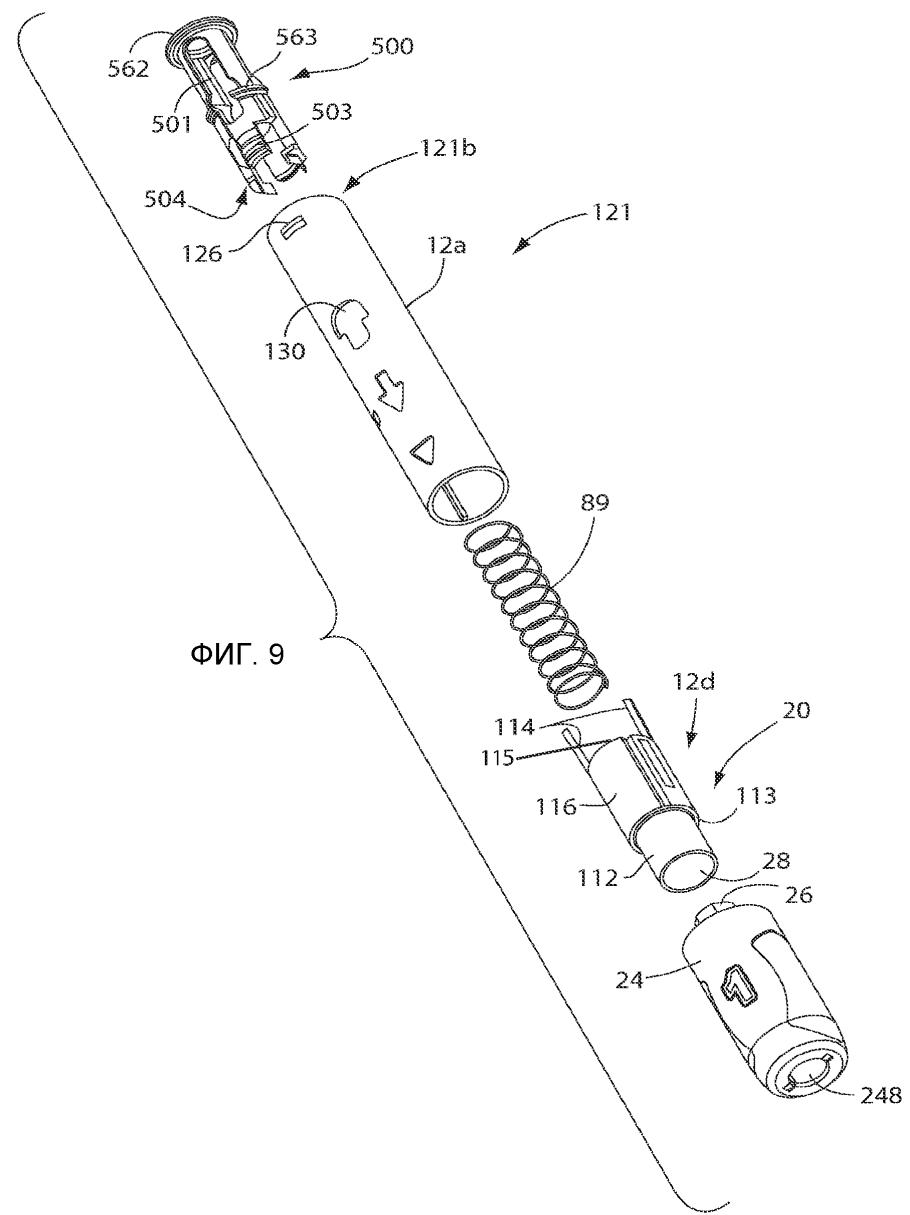


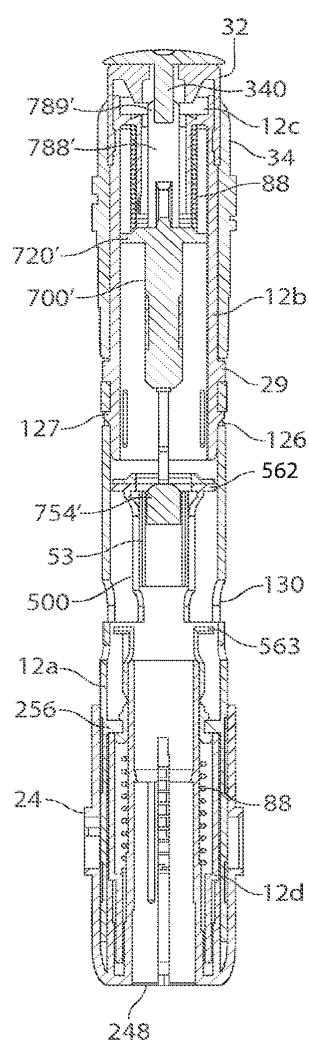
ФИГ. 6



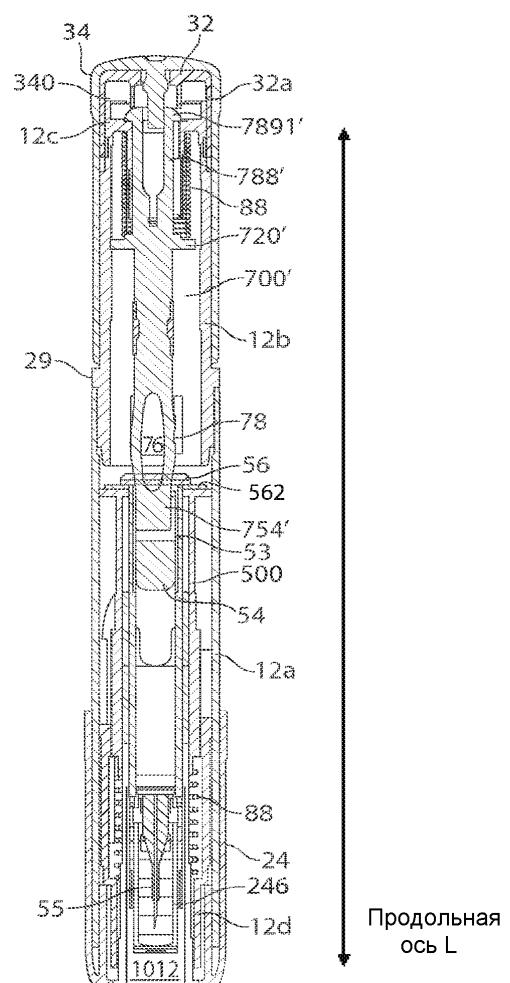


ФИГ. 8

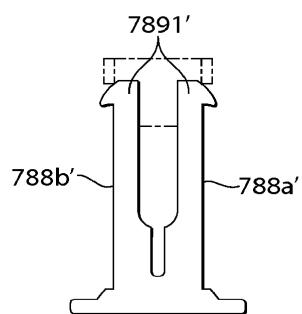




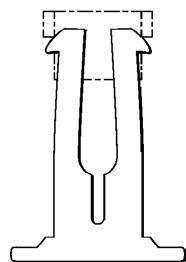
ФИГ. 10А



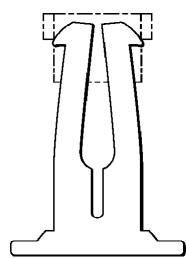
ФИГ. 10В



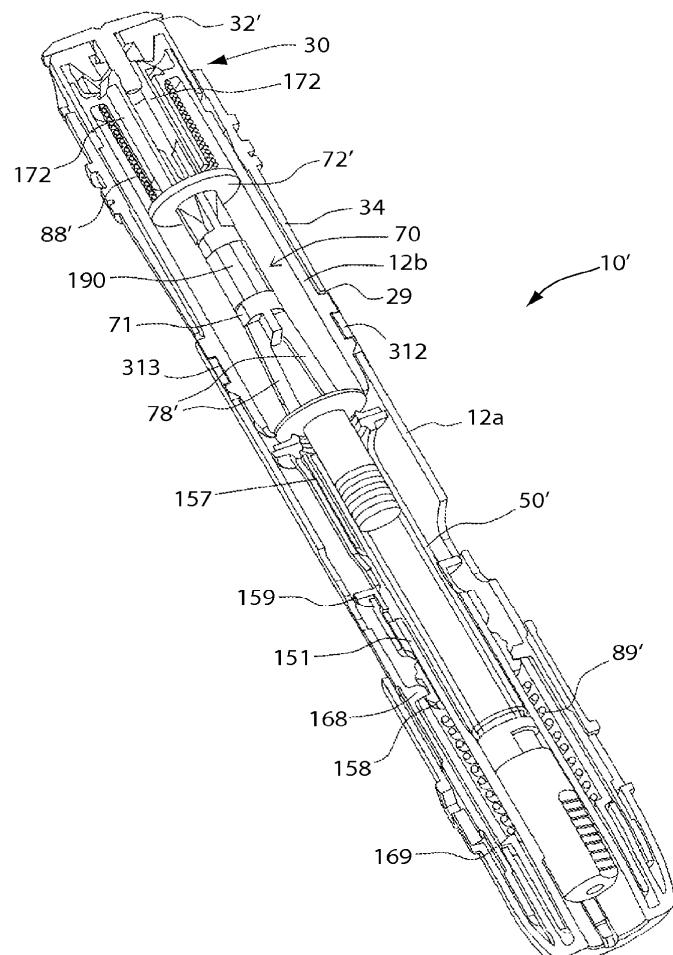
ФИГ. 11А



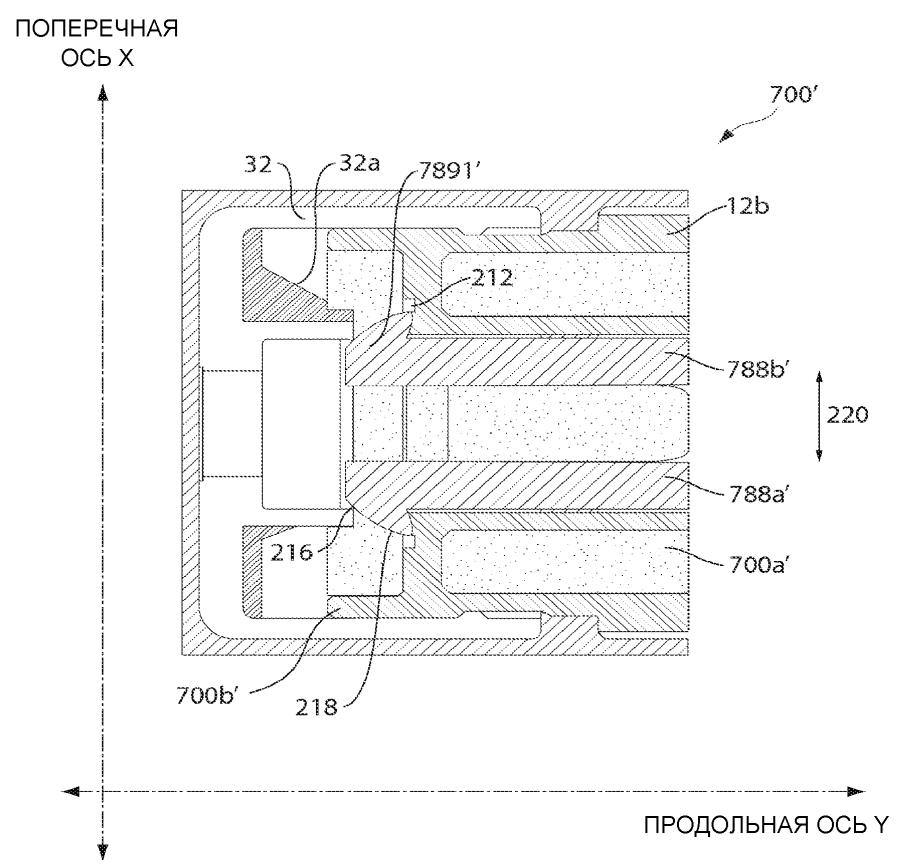
ФИГ. 11В

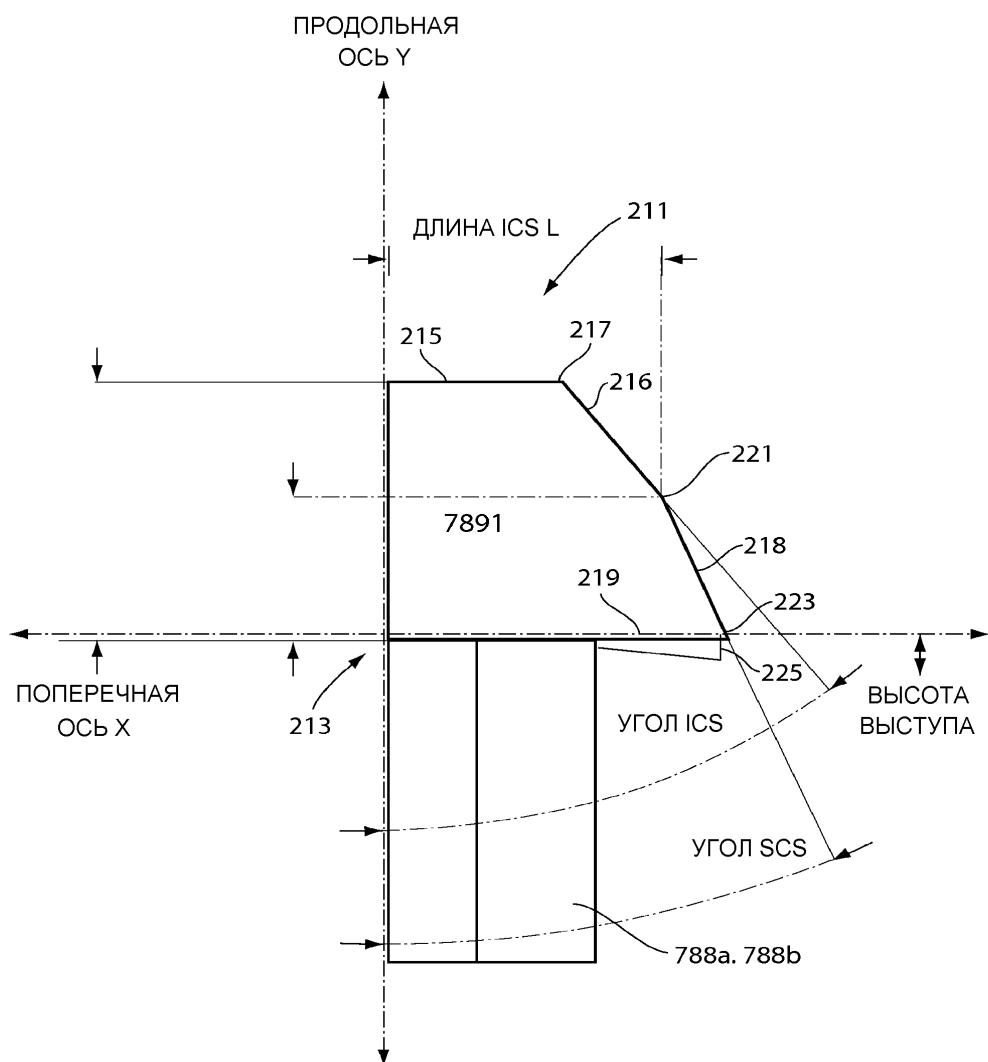


ФИГ. 11С



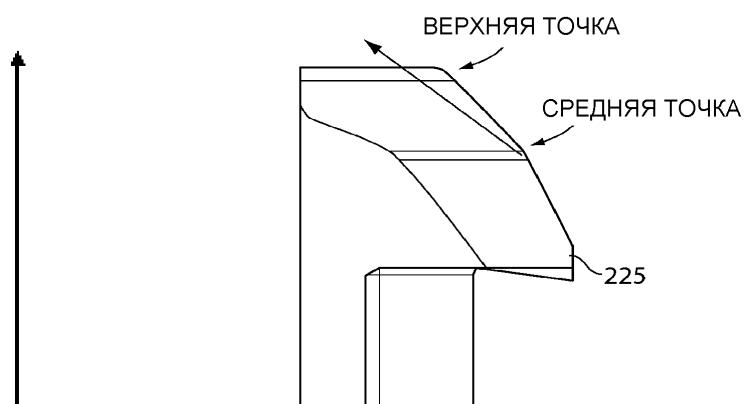
ФИГ. 12





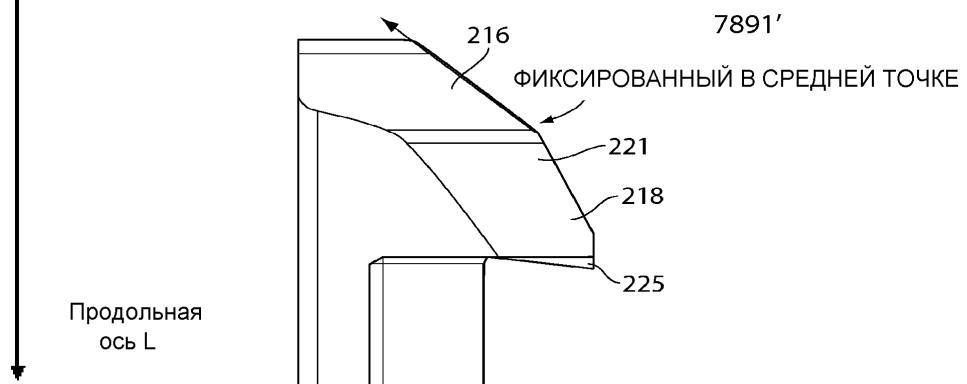
ФИГ. 14

КОНТРОЛЬ (ICS=38°)



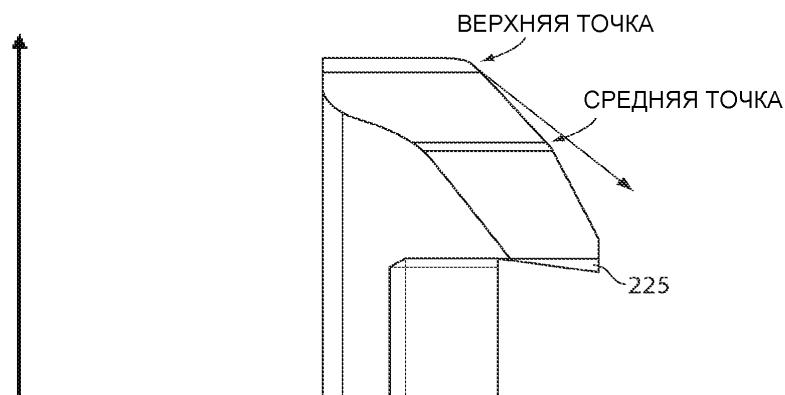
ФИГ. 15А

ICS=48° (ФИКСИРОВАННЫЙ В СРЕДНЕЙ ТОЧКЕ)



ФИГ. 15В

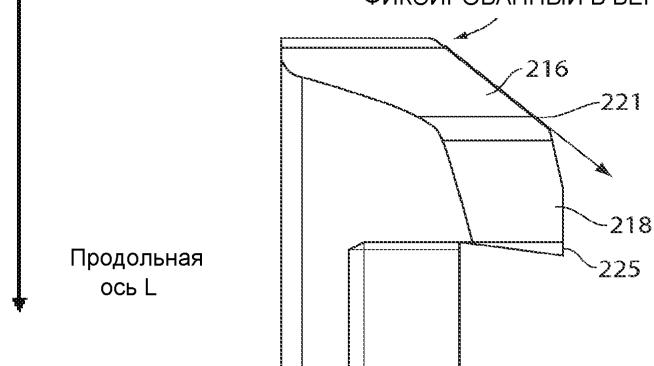
КОНТРОЛЬ (ICS=38°)



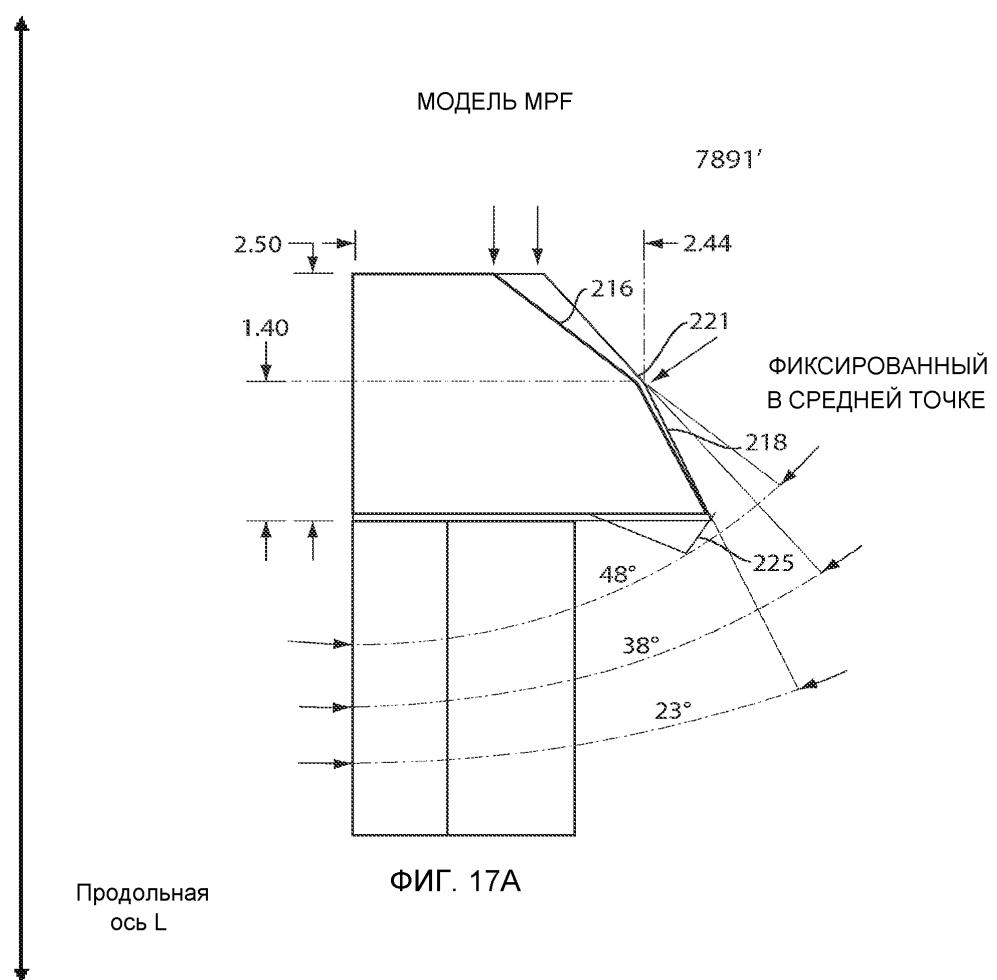
ФИГ. 16А

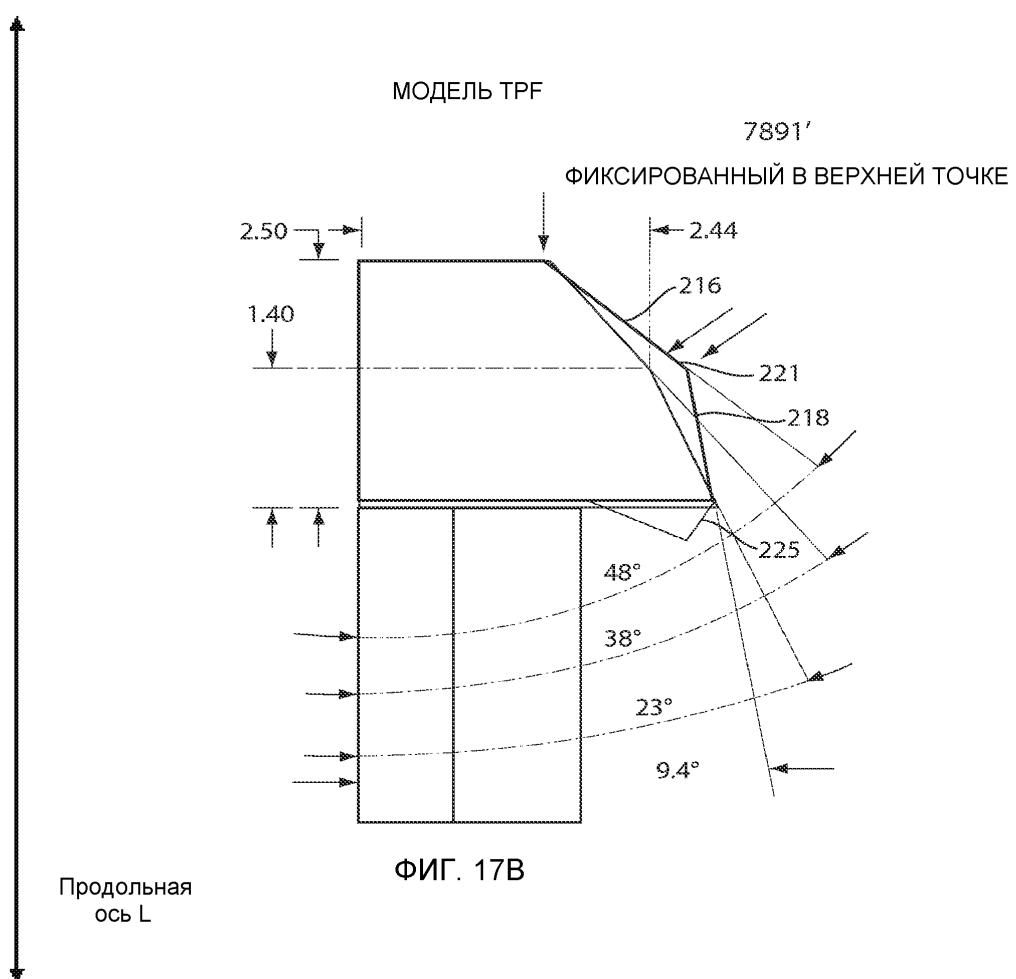
ICS=48° (ФИКСИРОВАННЫЙ В ВЕРХНЕЙ ТОЧКЕ)

ФИКСИРОВАННЫЙ В ВЕРХНЕЙ ТОЧКЕ  
7891'

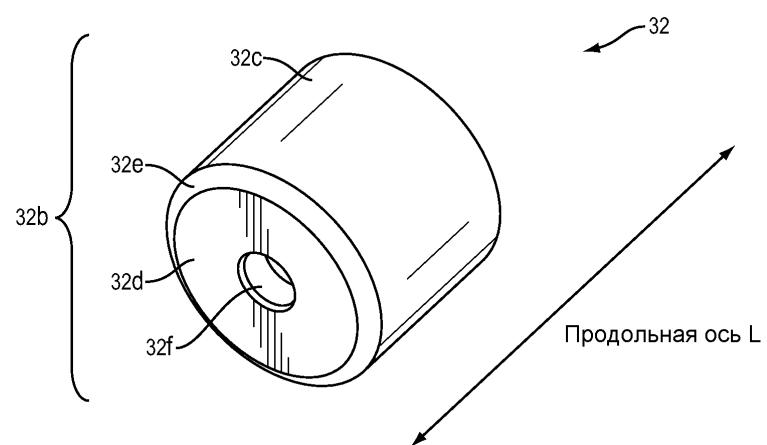


ФИГ. 16В

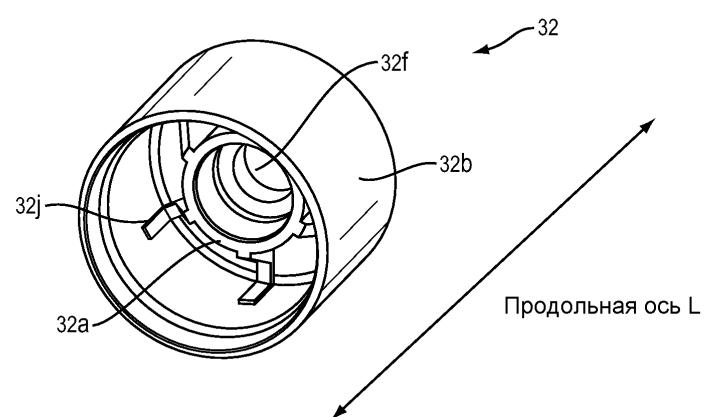




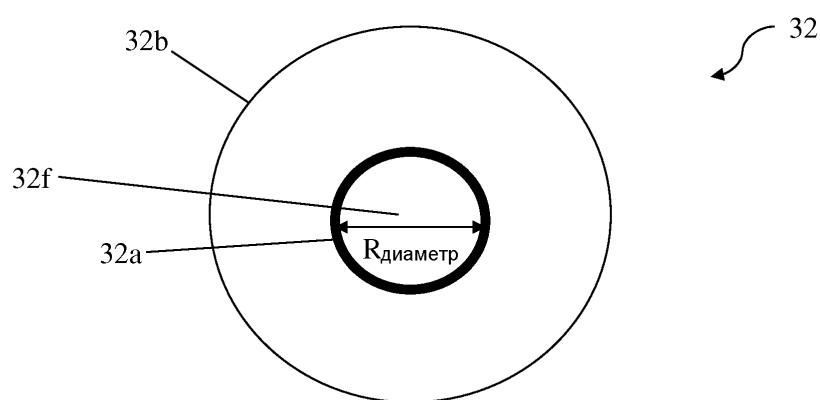
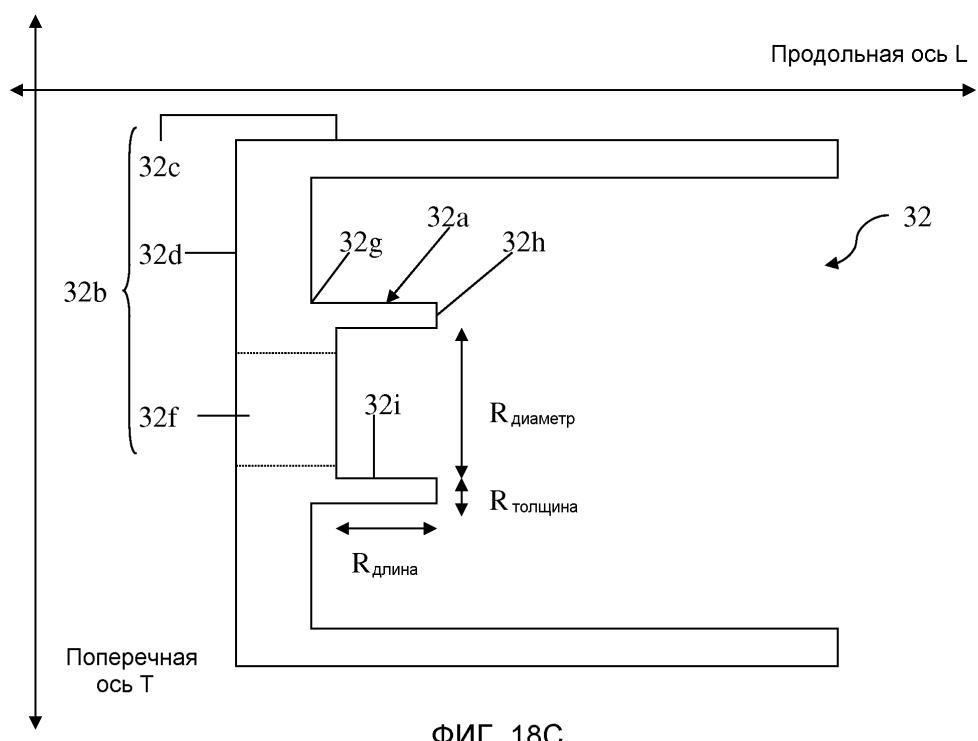
16/77

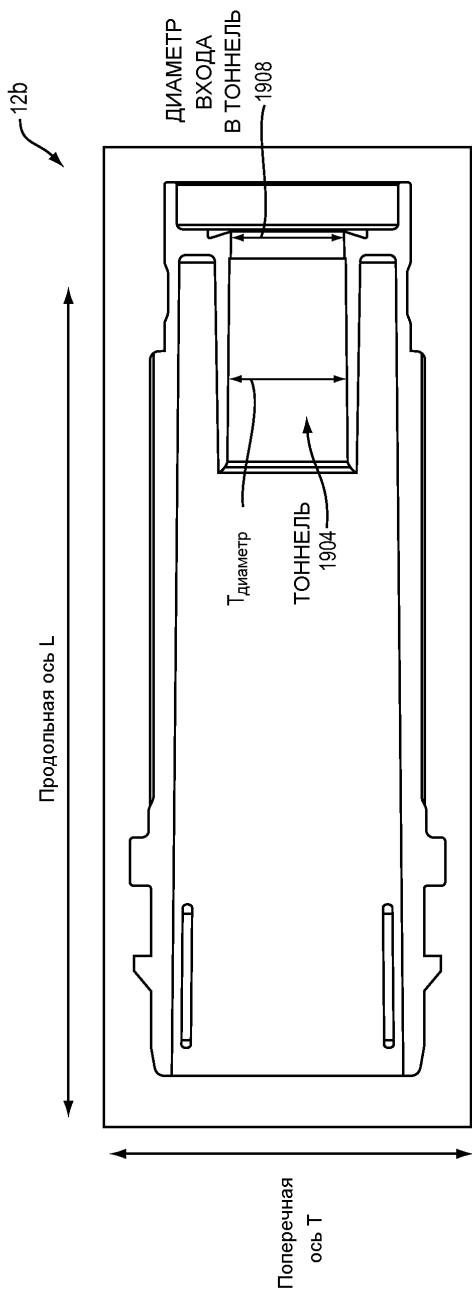


ФИГ. 18А

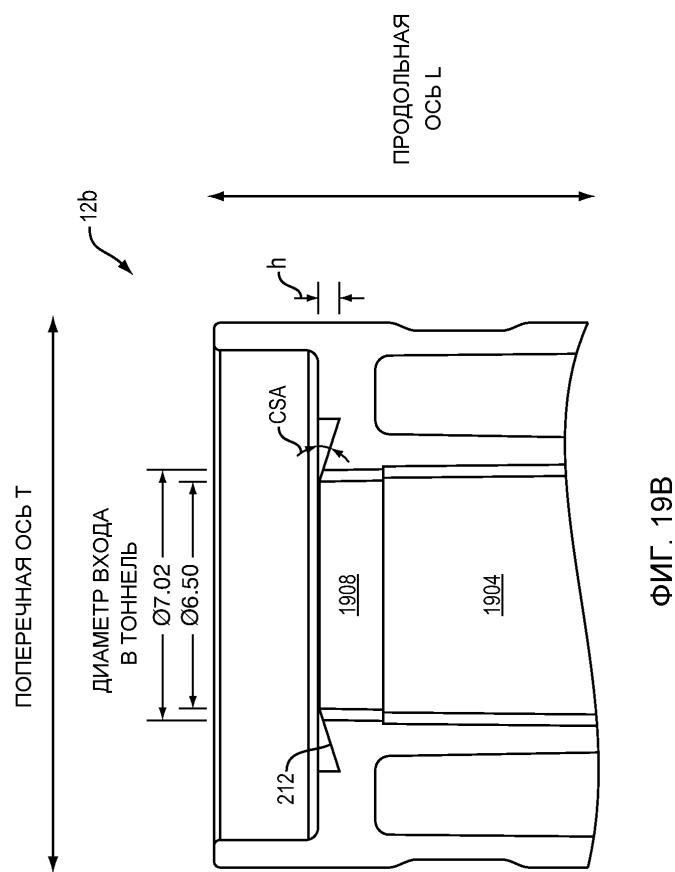


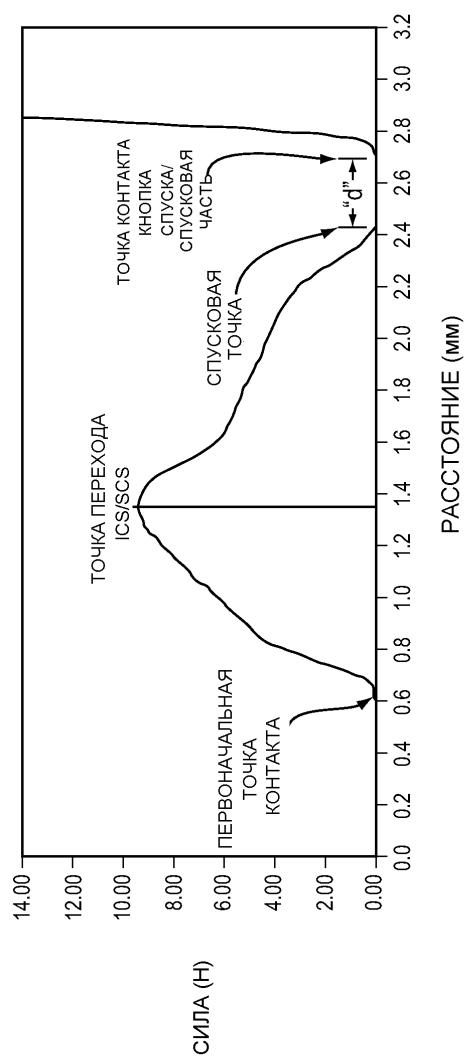
ФИГ. 18В



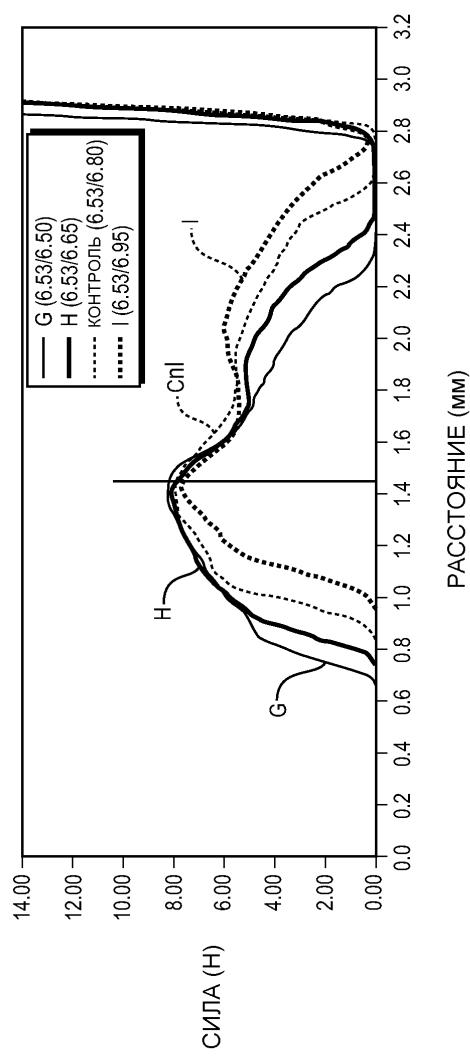


ФИГ. 19А

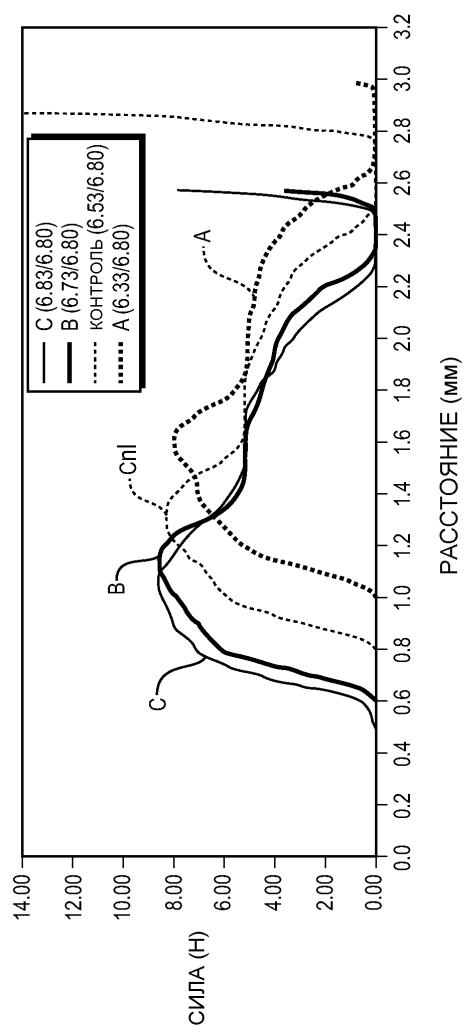




ФИГ. 20

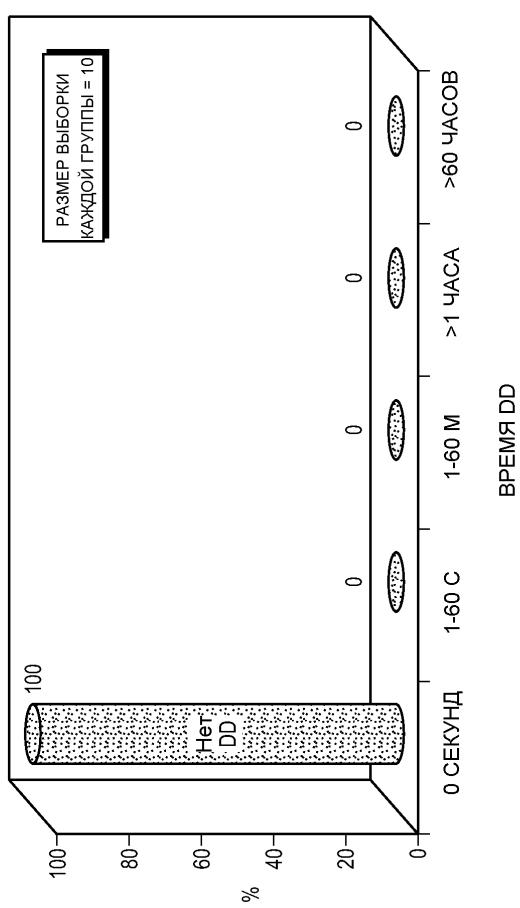


ФИГ. 21



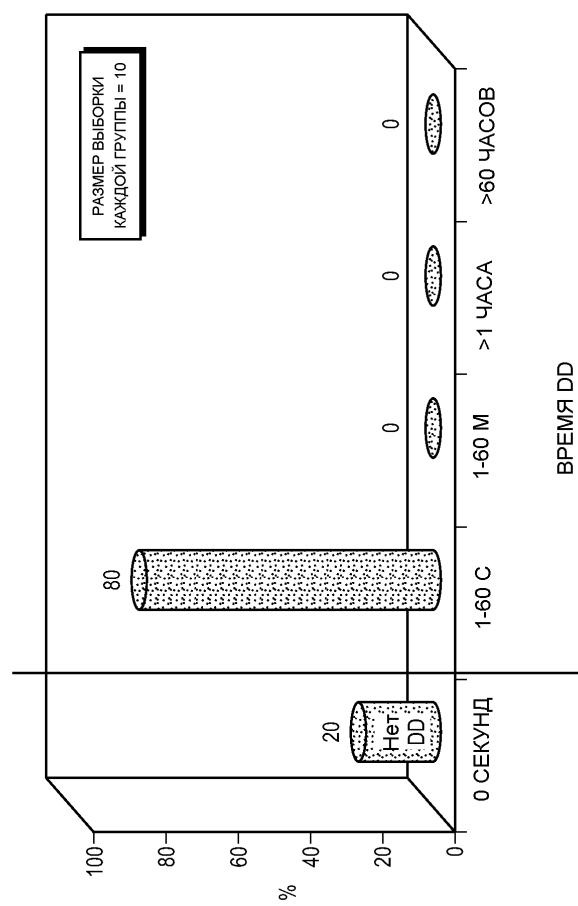
ФИГ. 22

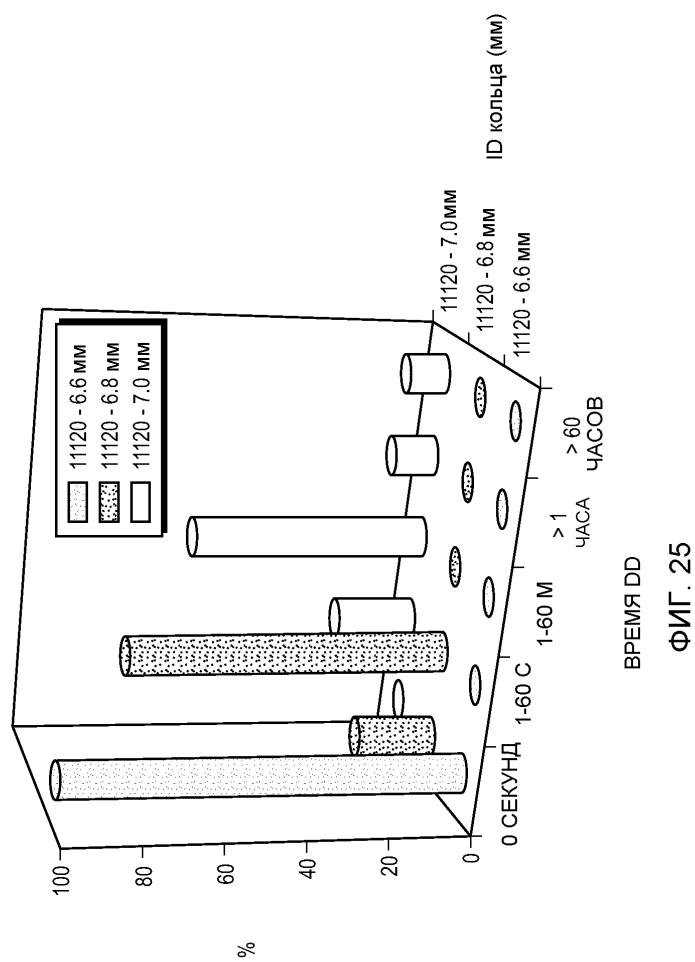
23/77



ФИГ. 23

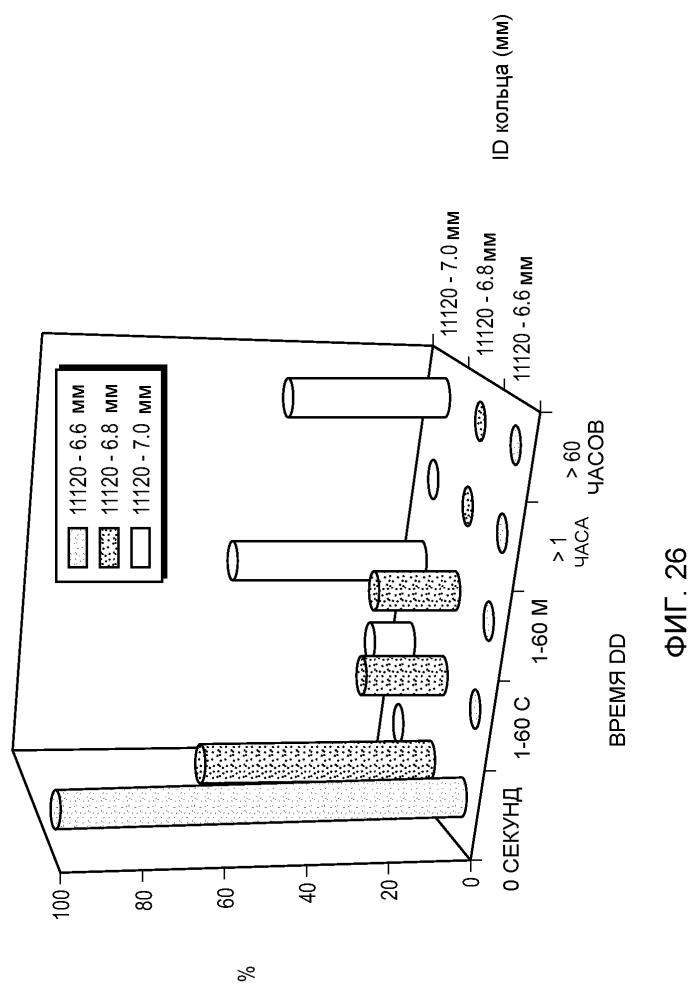
24/77



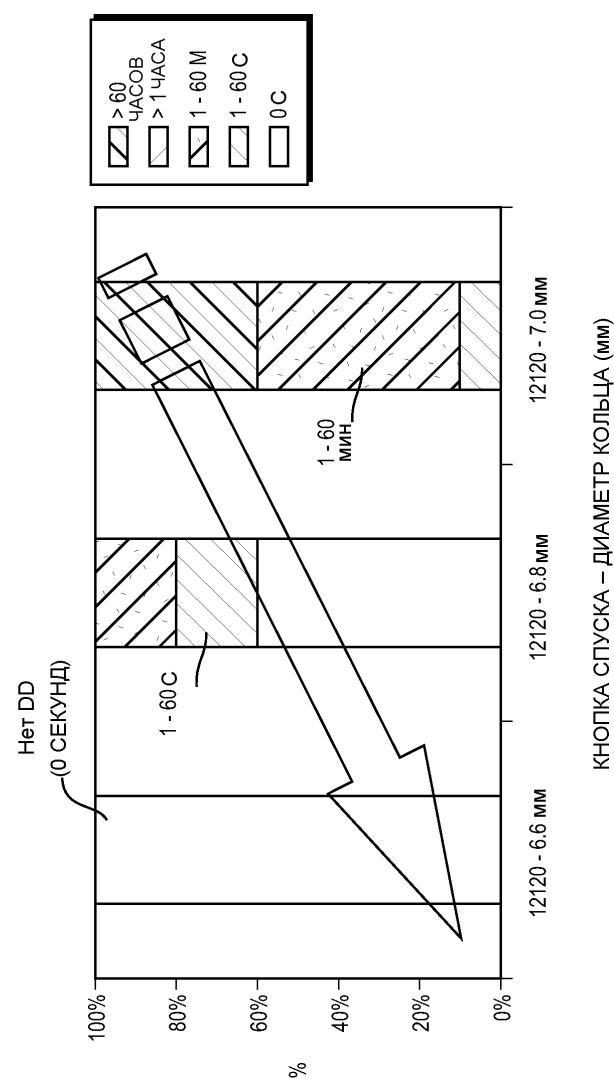


ФИГ. 25

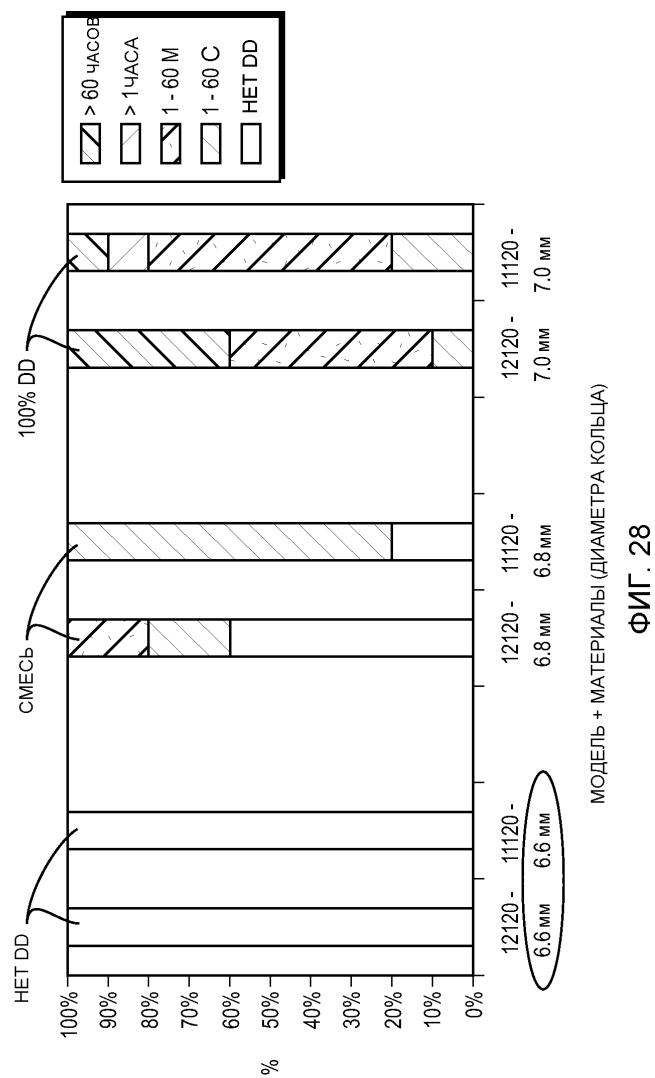
ВРЕМЯ DD



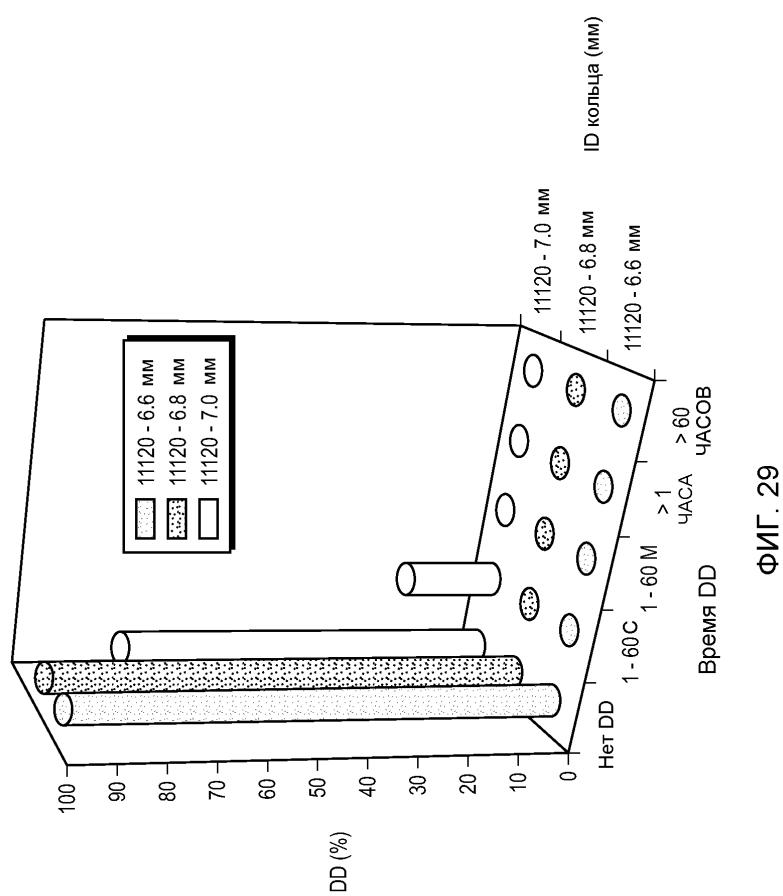
ФИГ. 26

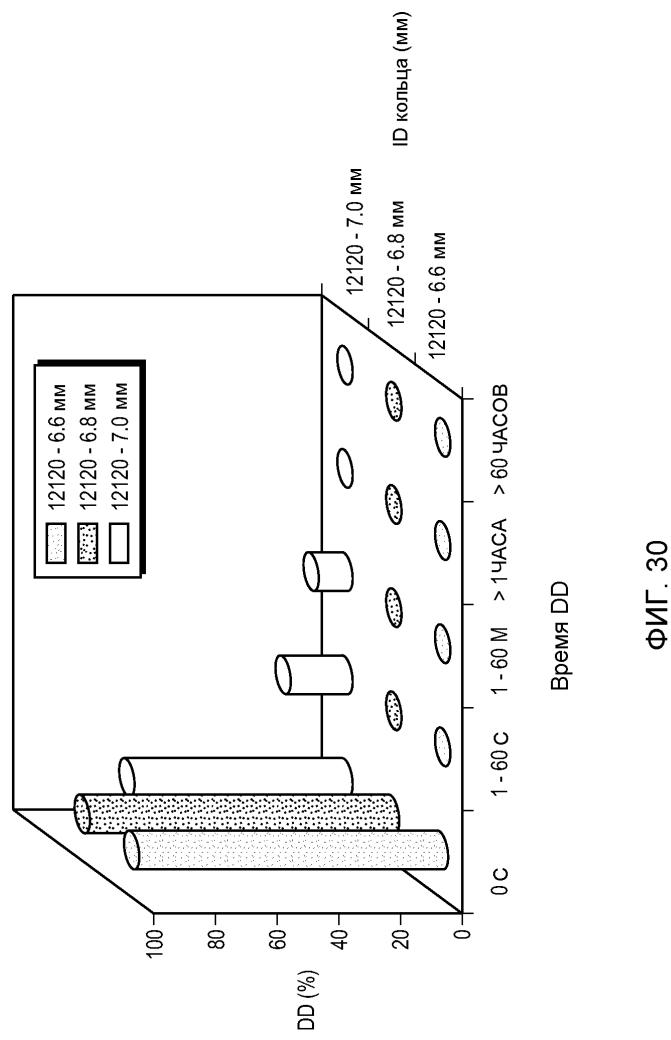


ФИГ. 27

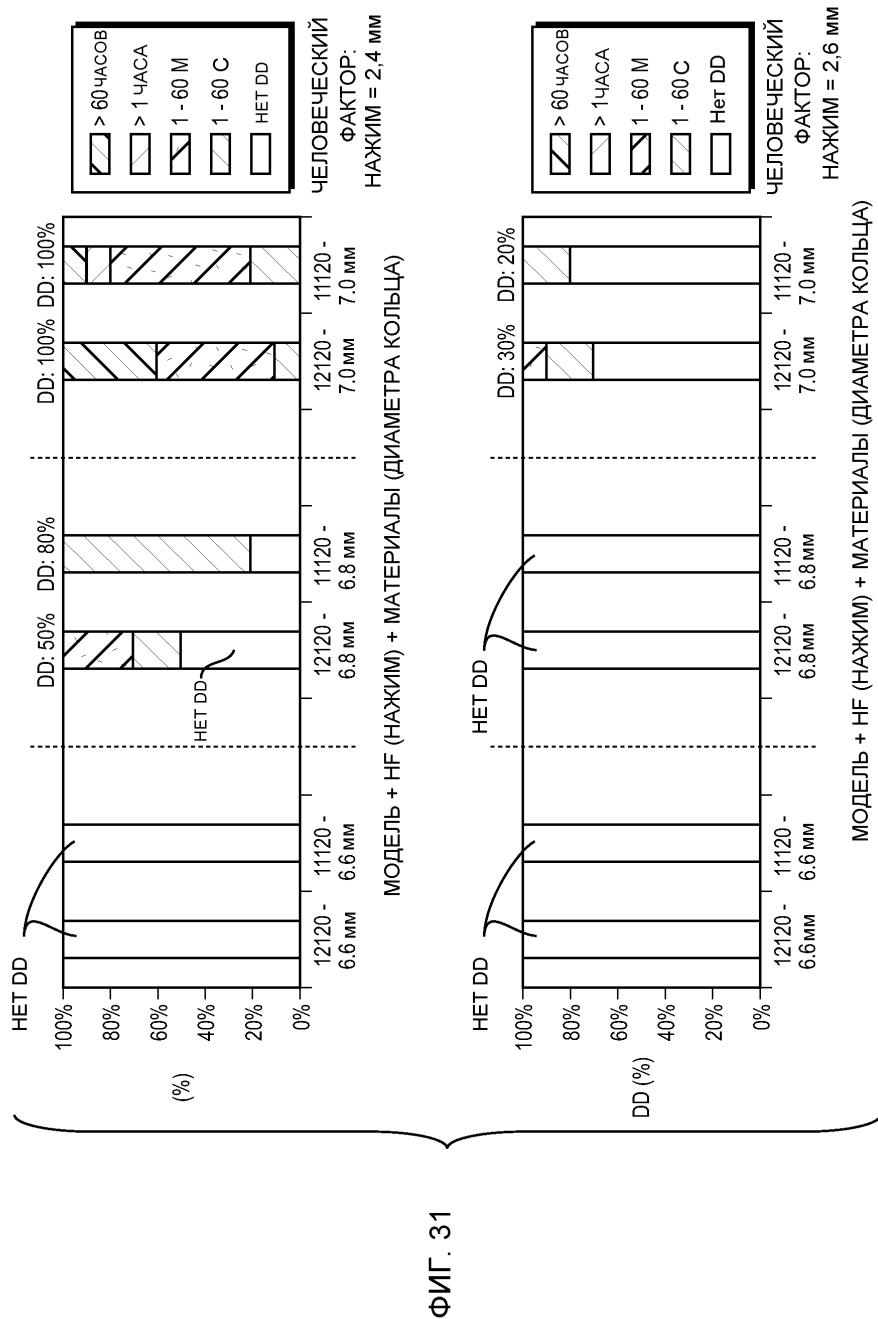


ФИГ. 28

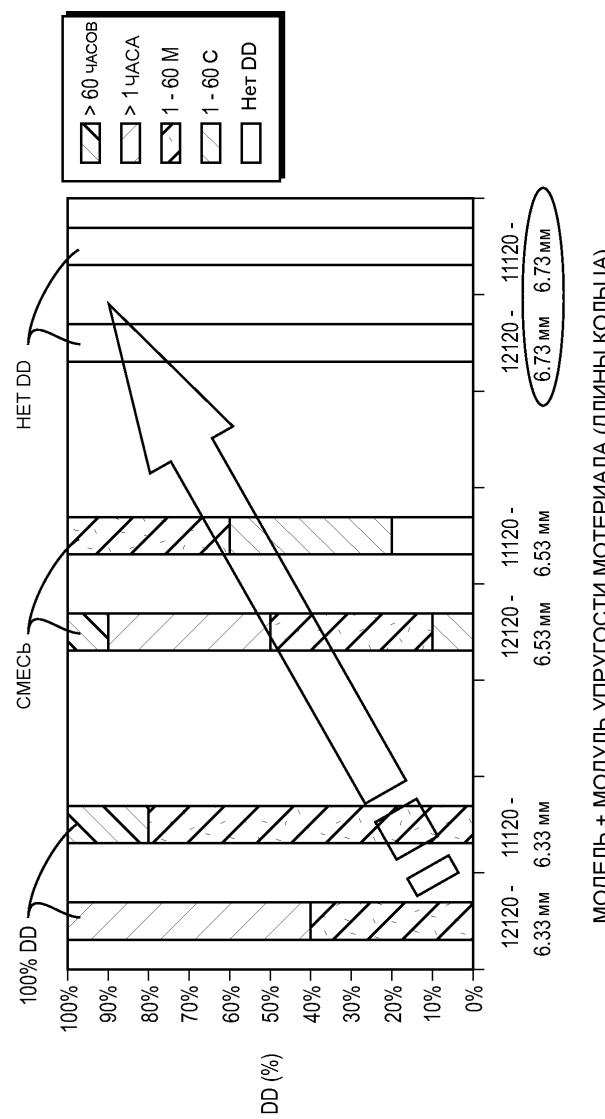




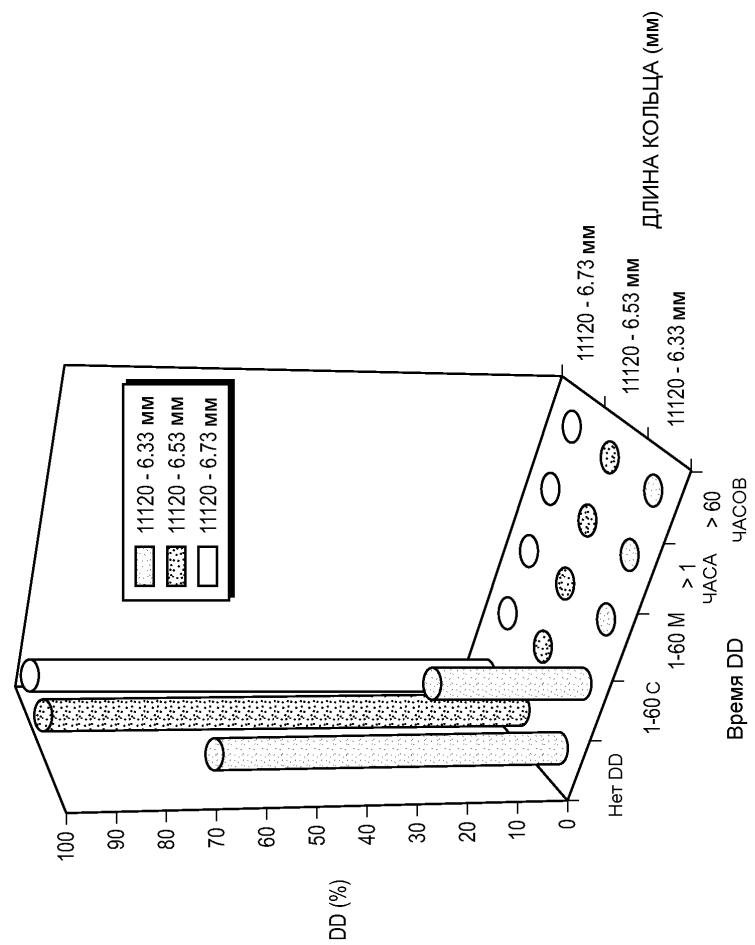
ФИГ. 30



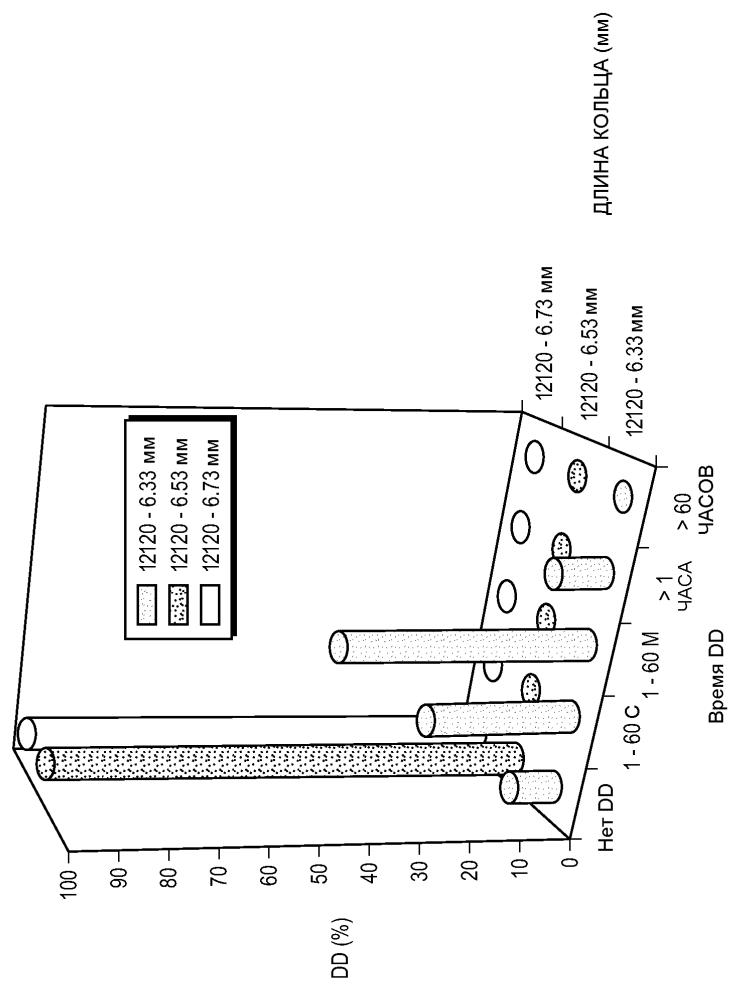
ФИГ. 31



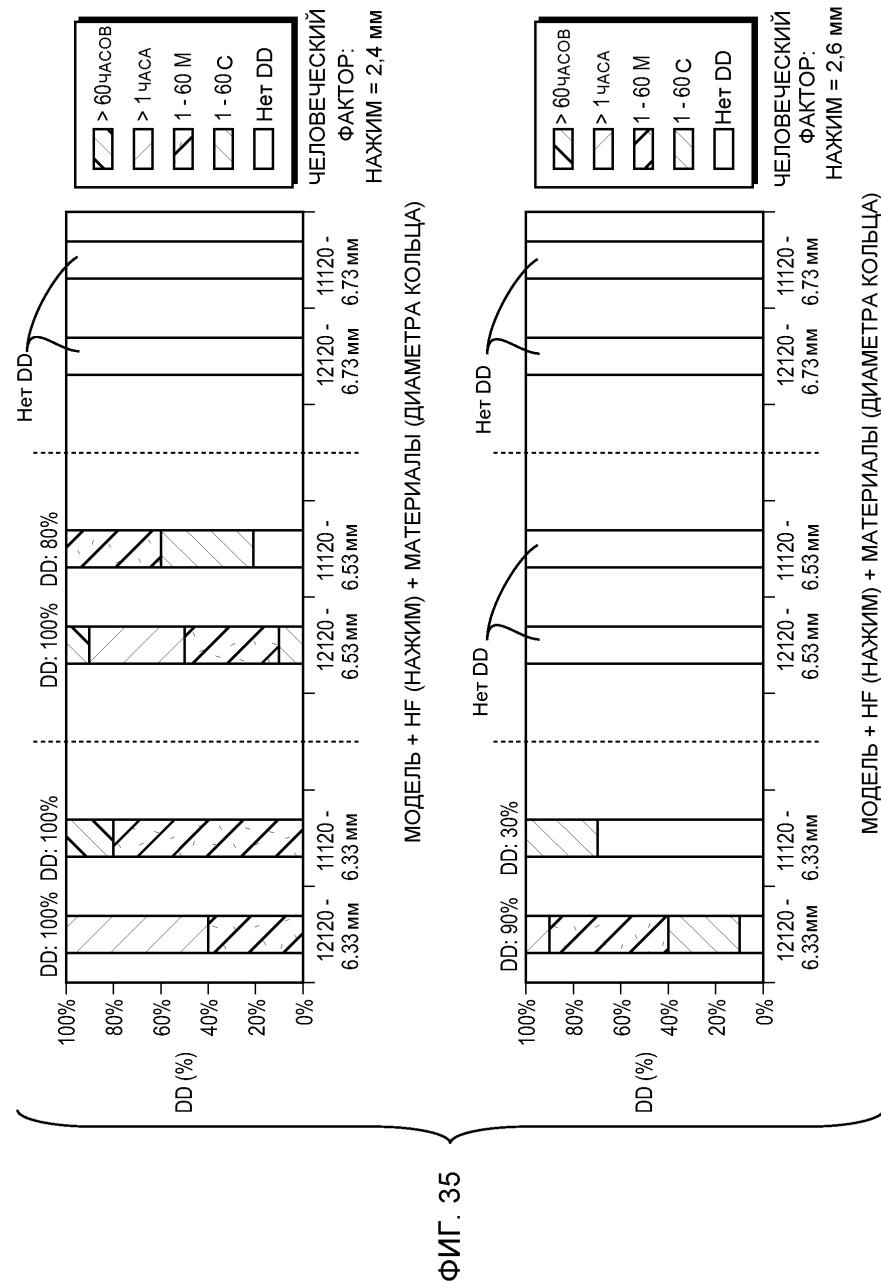
ФИГ. 32

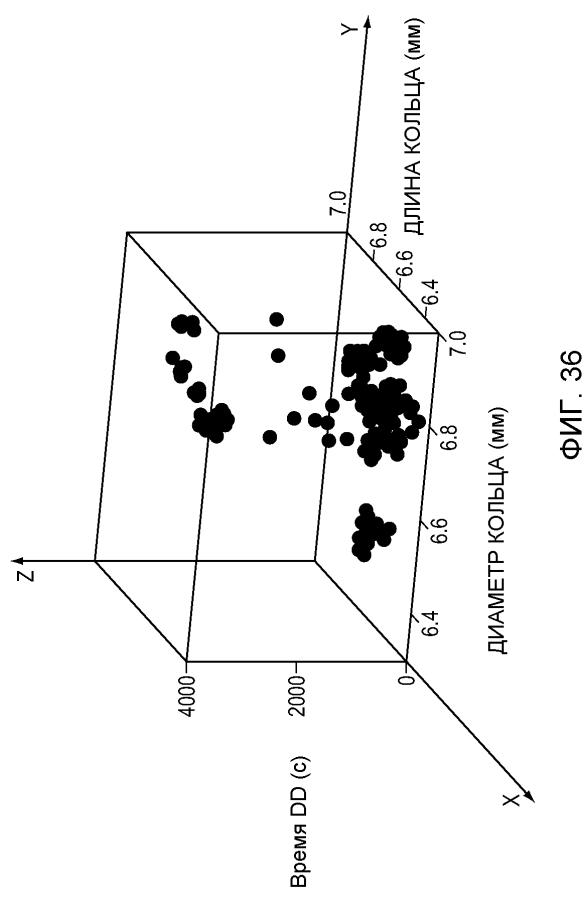


ФИГ. 33



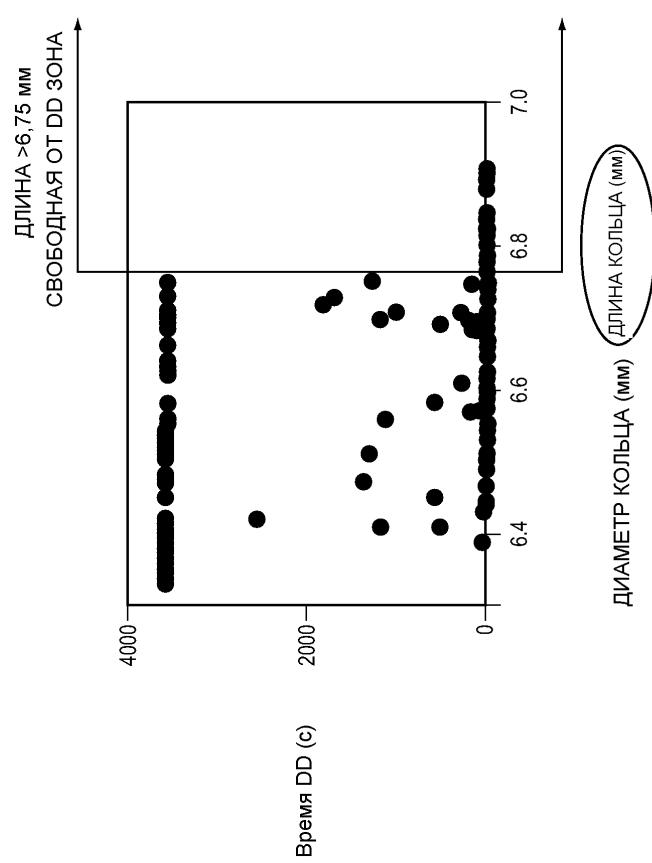
ФИГ. 34





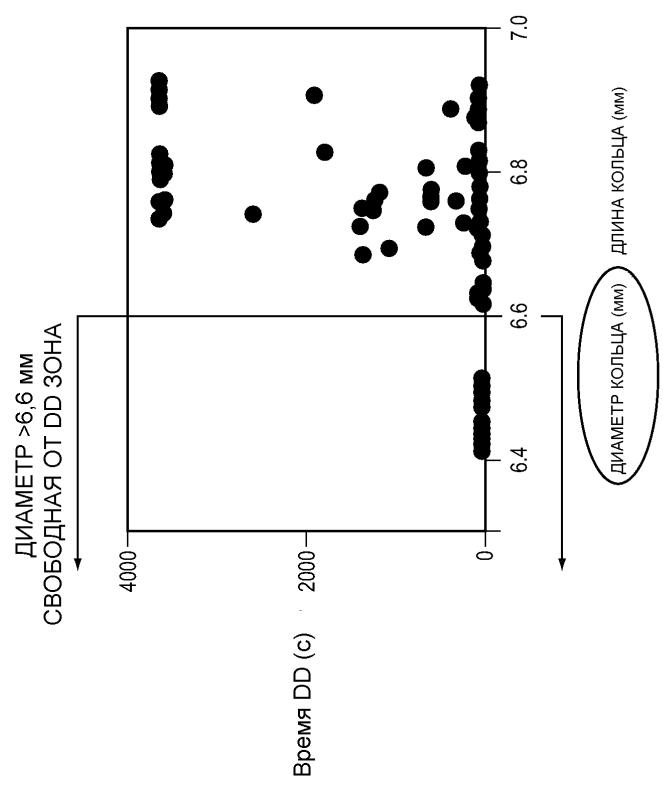
ФИГ. 36

37/77

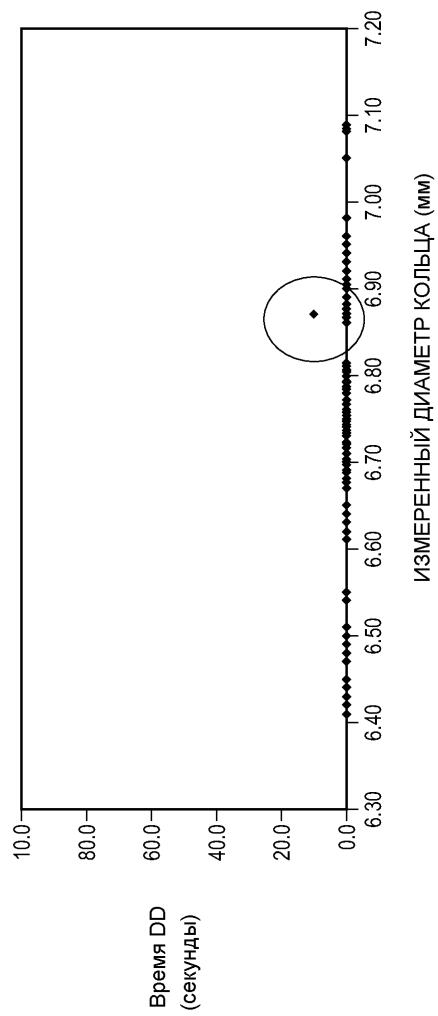


ФИГ. 37

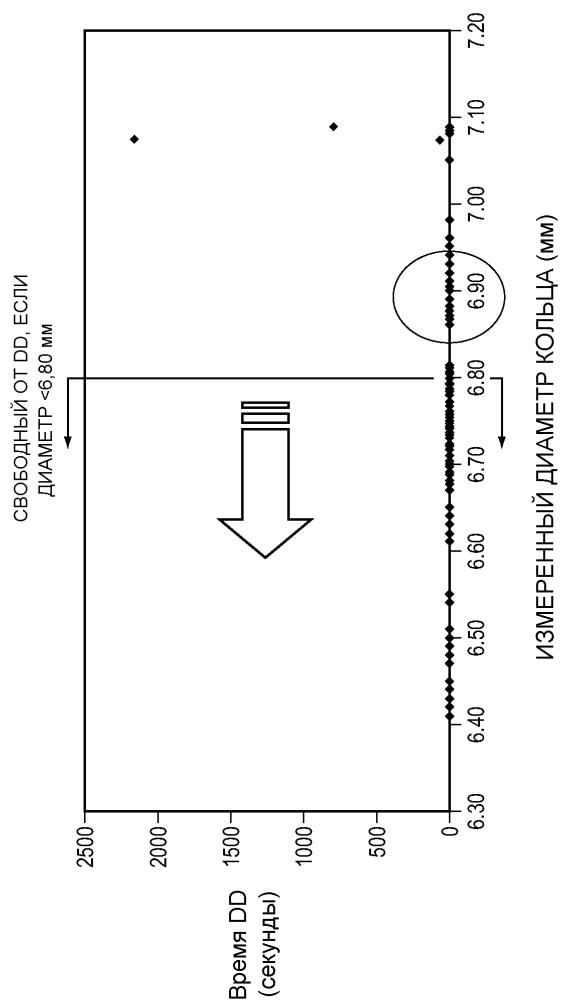
38/77



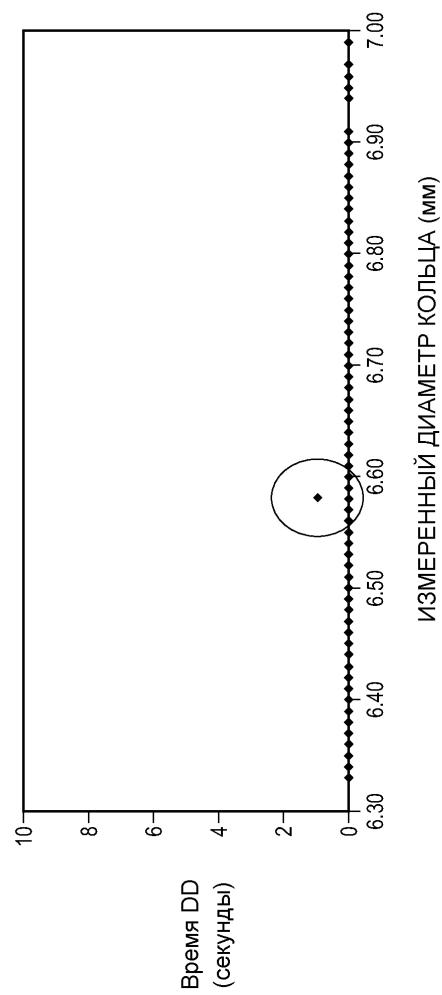
ФИГ. 38



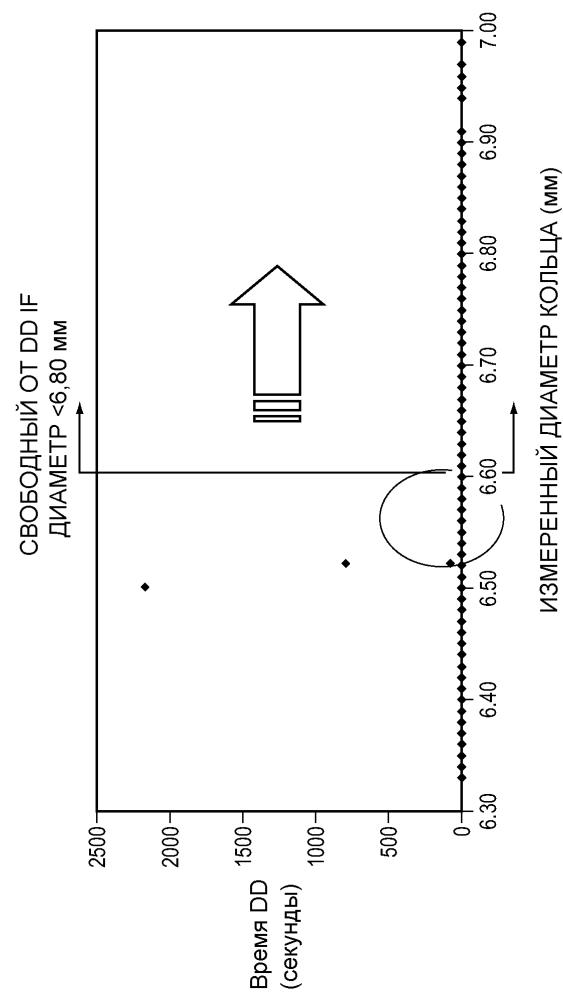
ФИГ. 39



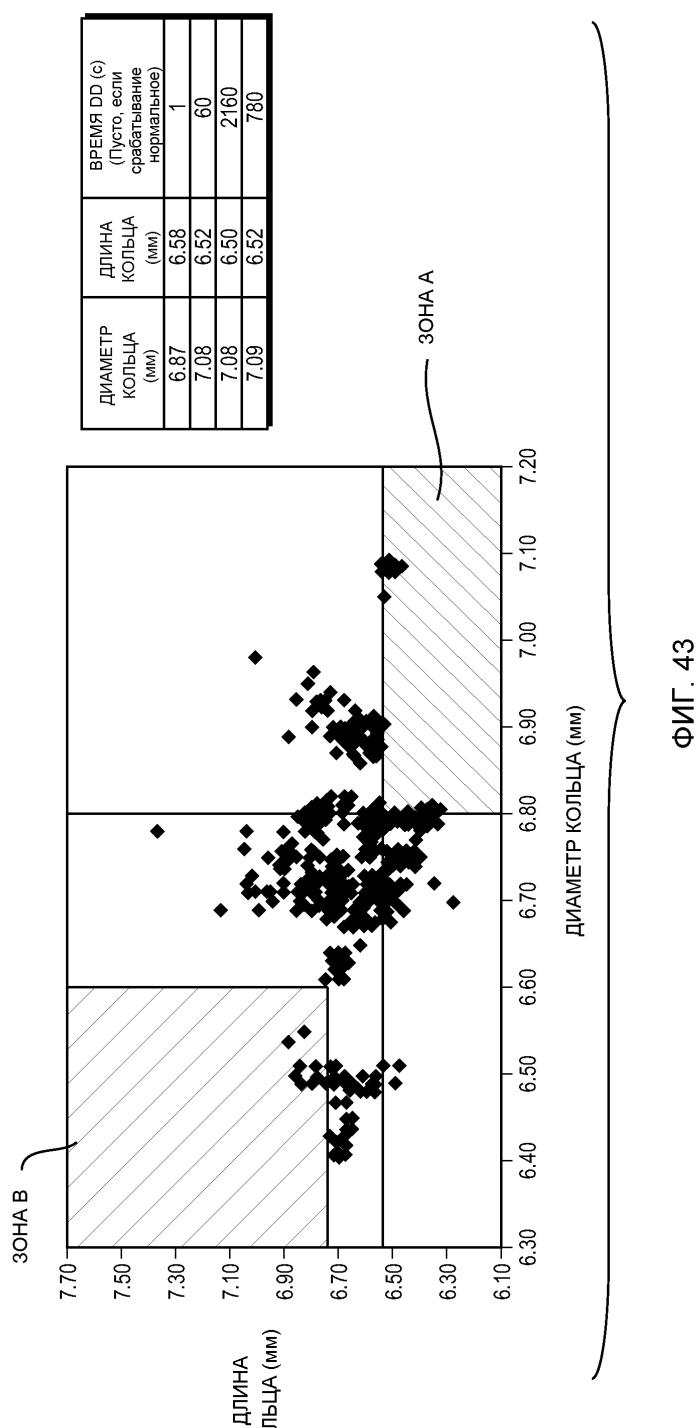
41/77



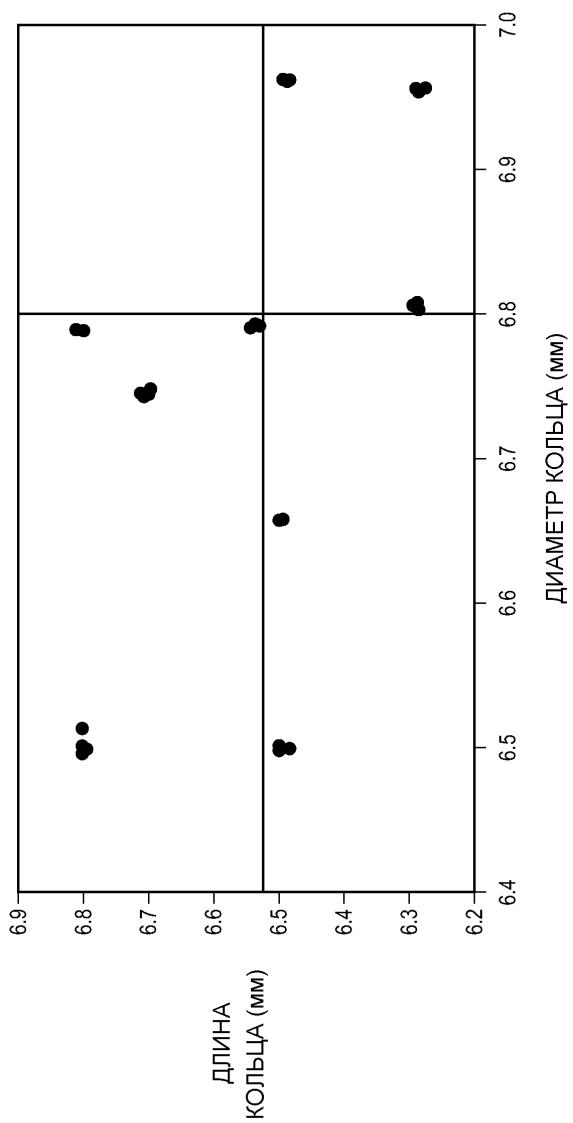
ФИГ. 41



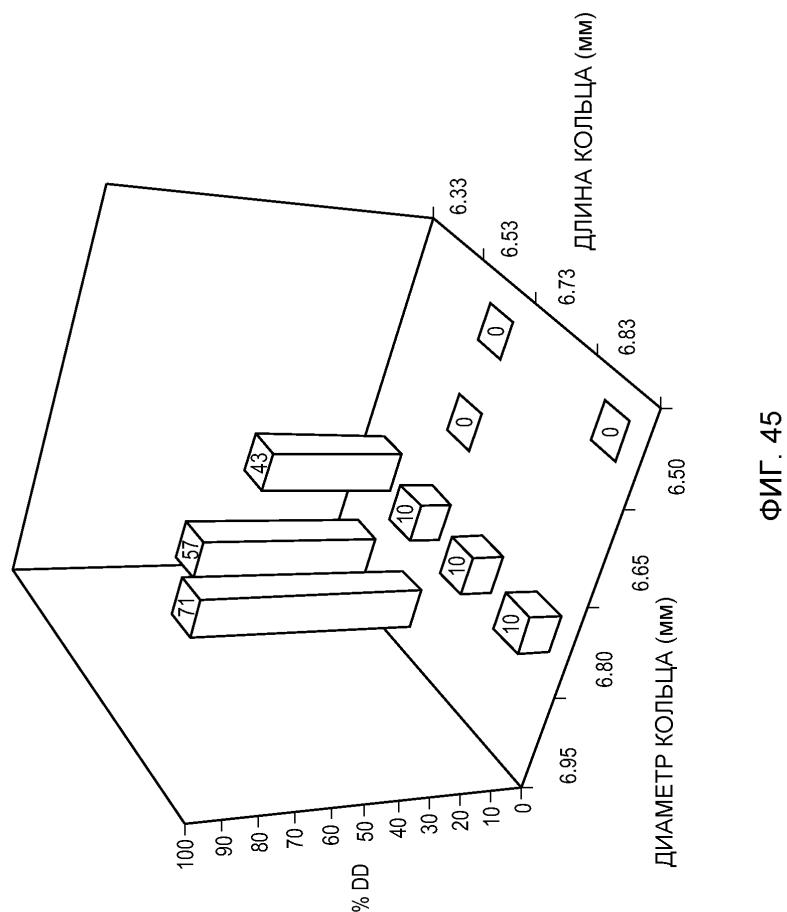
ΦΙΓ. 42



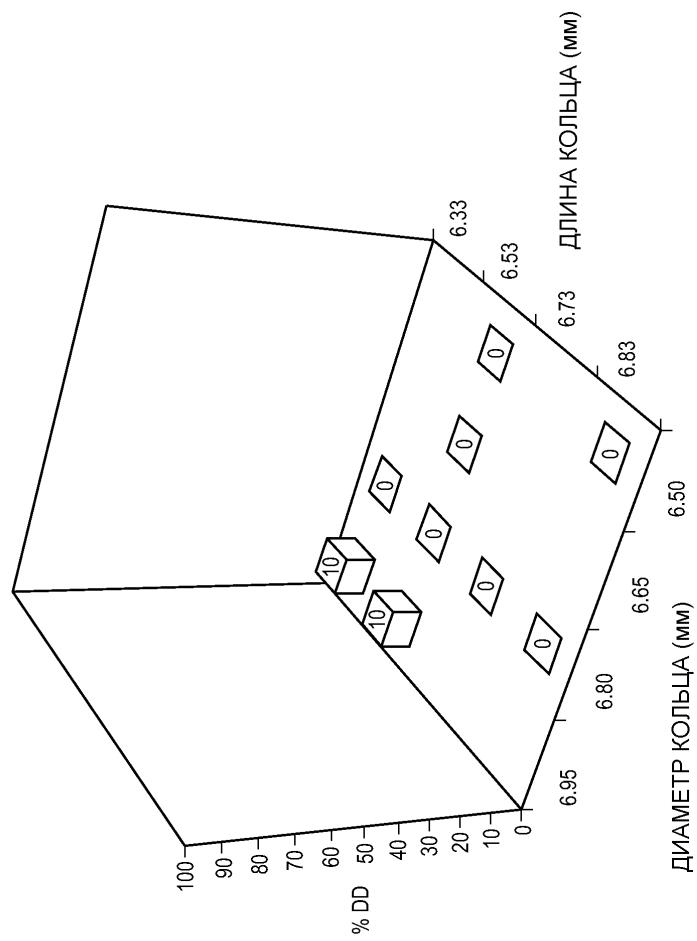
44/77



ФИГ. 44

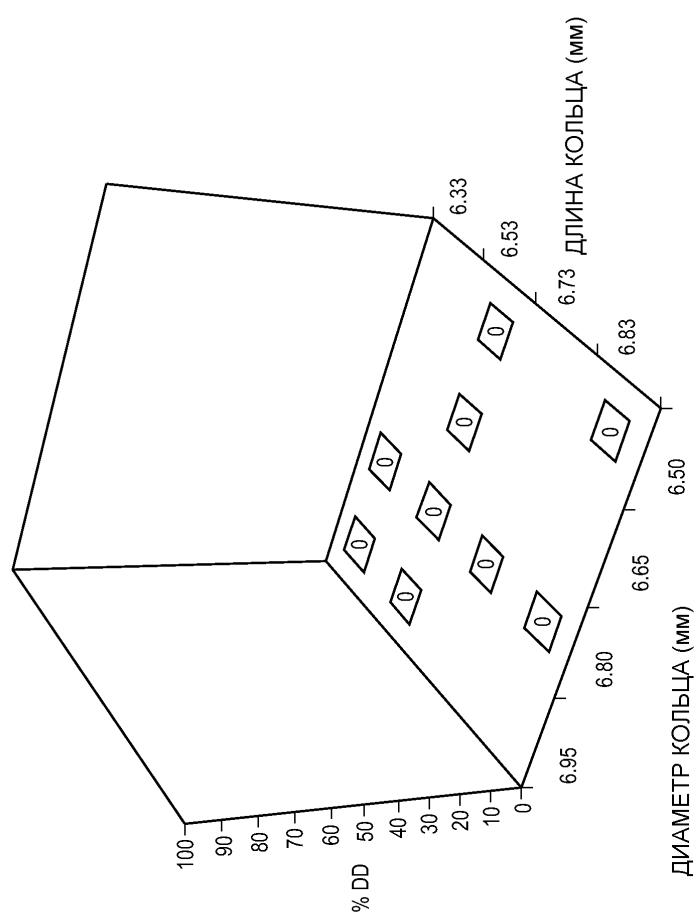


46/77

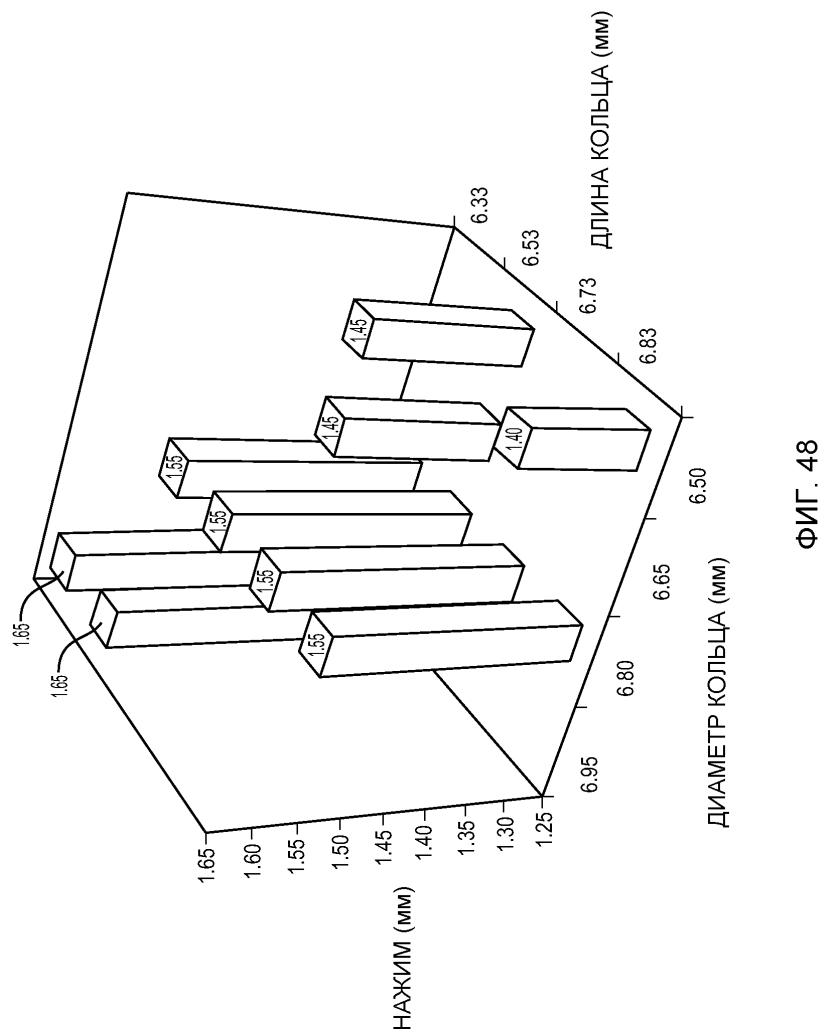


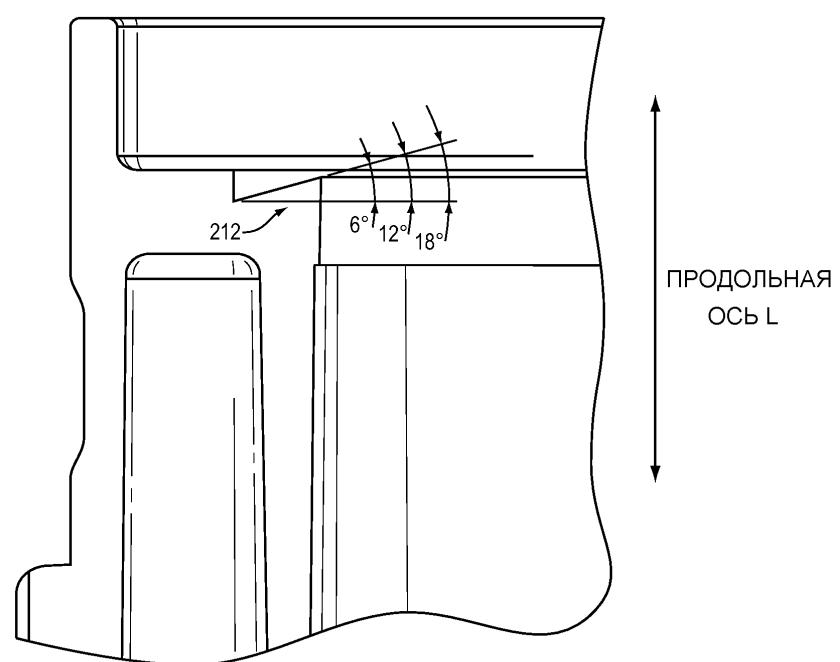
ФИГ. 46

47/77

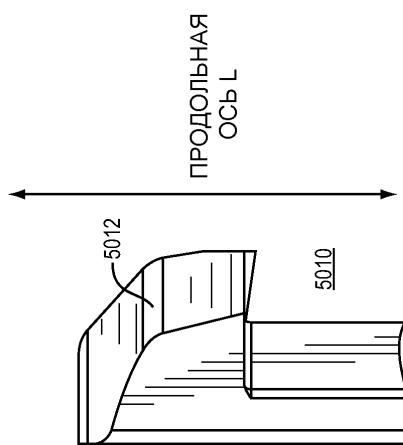


ФИГ. 47

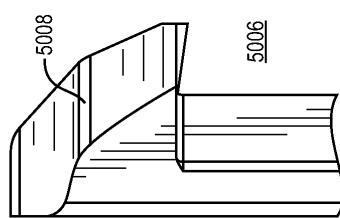




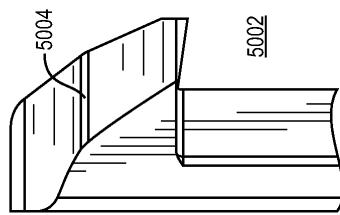
ФИГ. 49



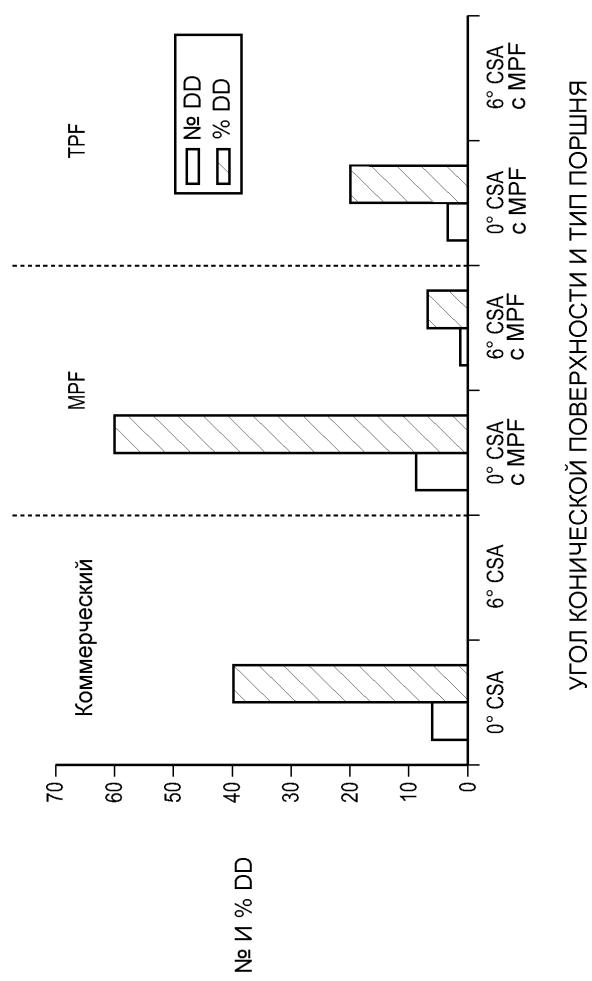
ФИГ. 50С



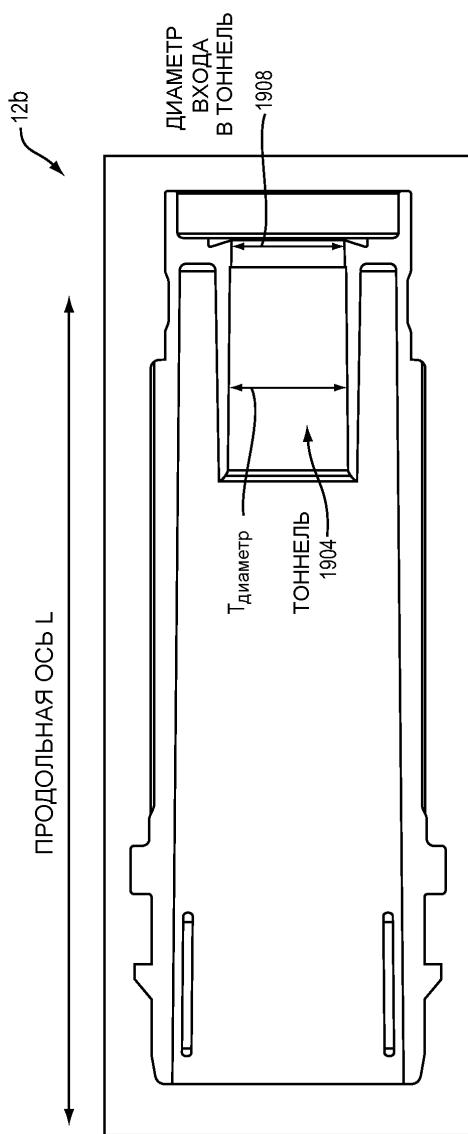
ФИГ. 50В



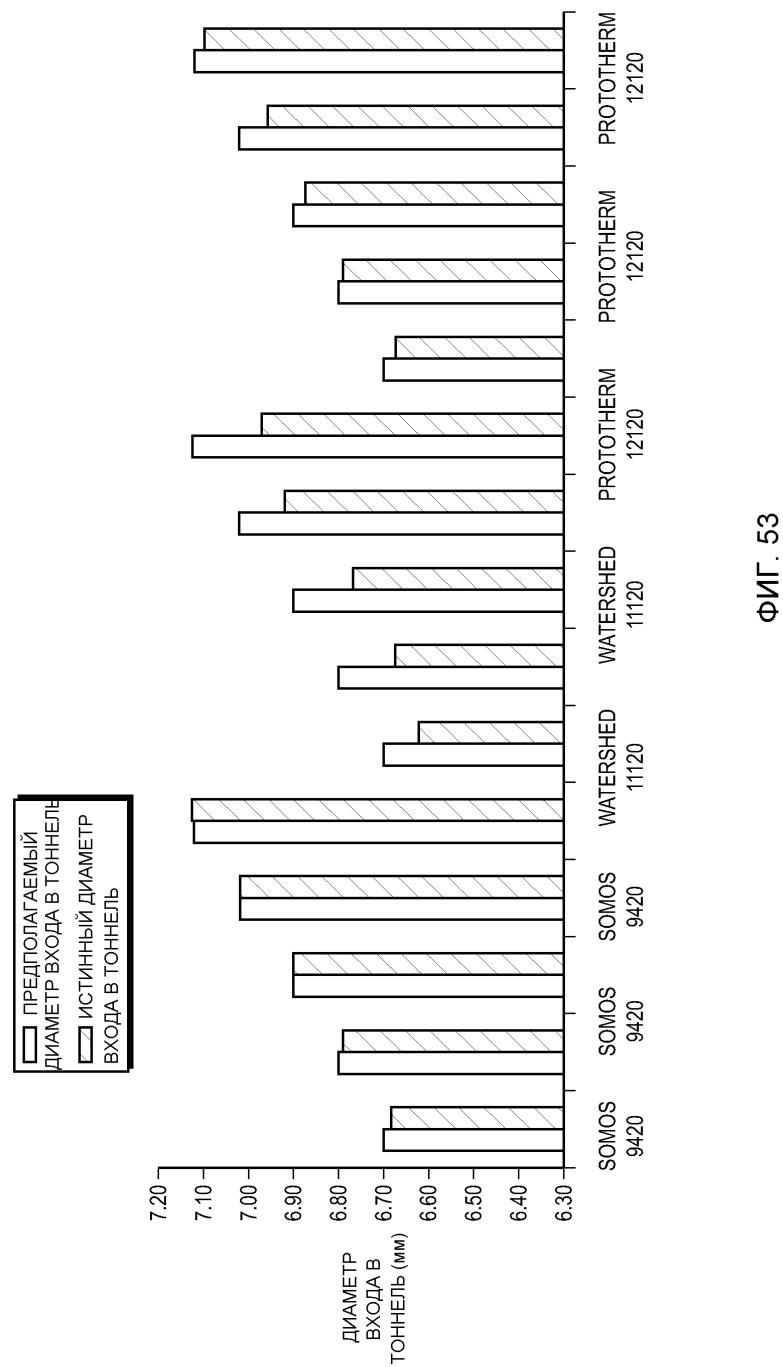
ФИГ. 50А

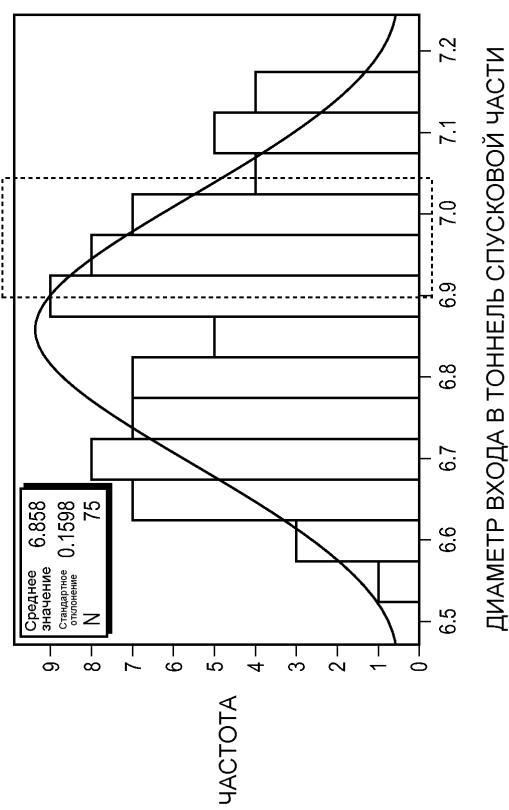


ФИГ. 51

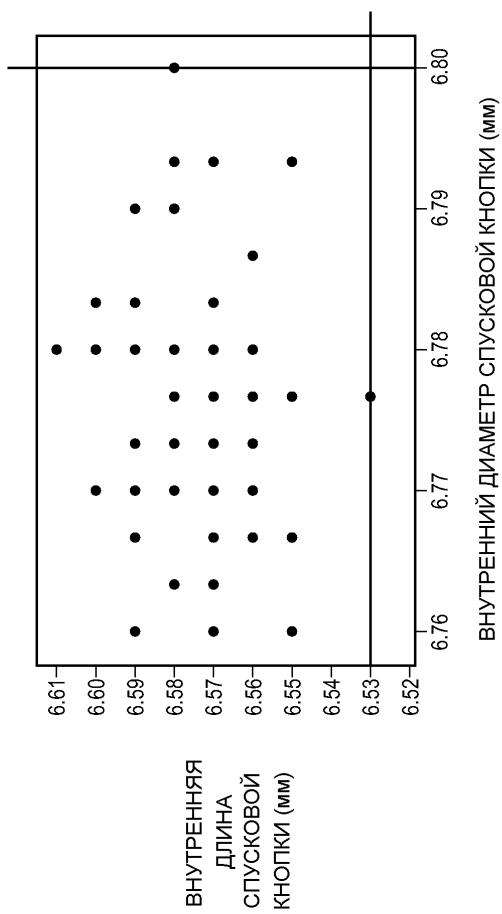


ФИГ. 52

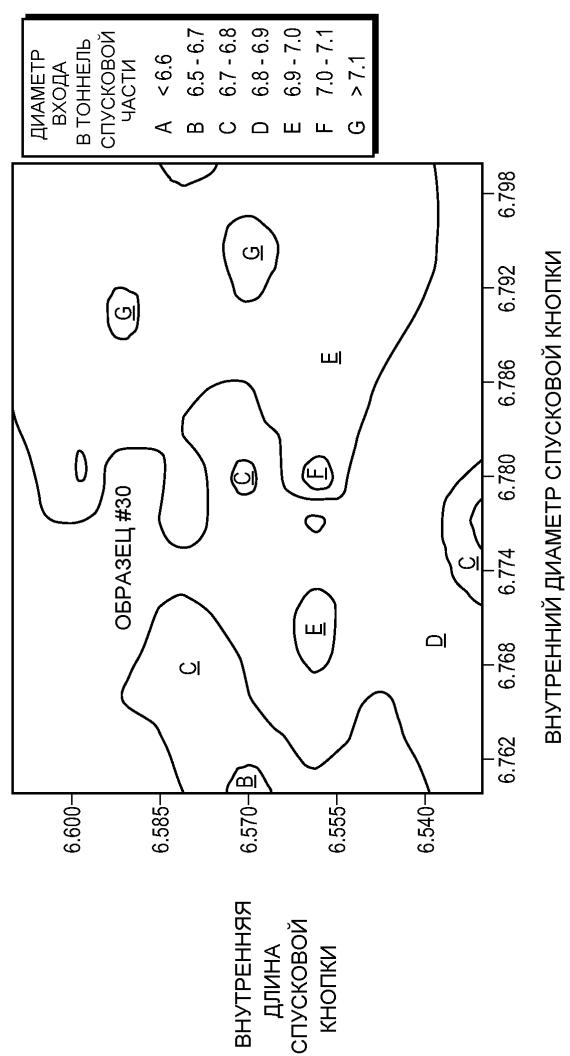


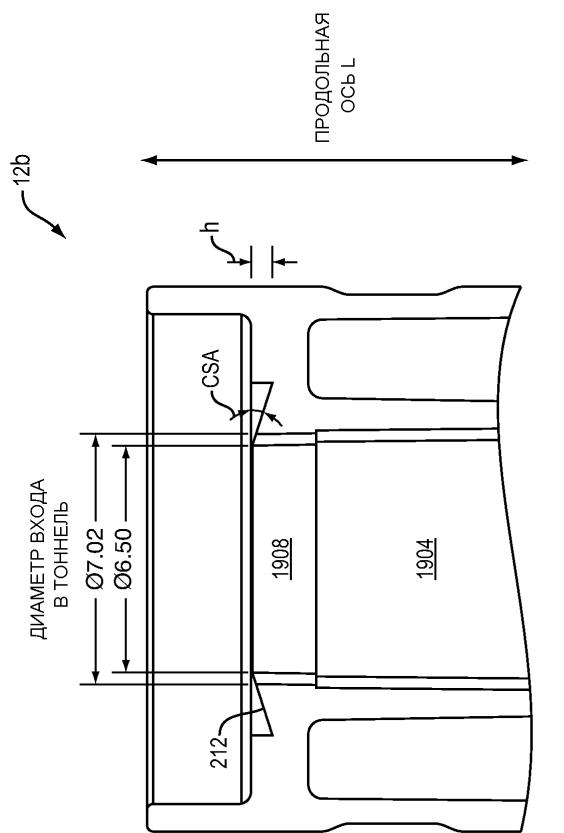


ФИГ. 54

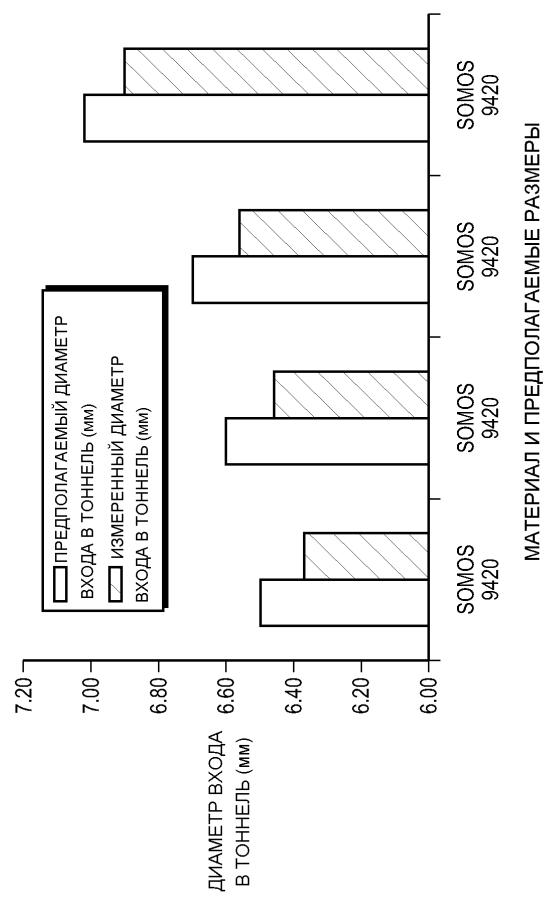


ФИГ. 55

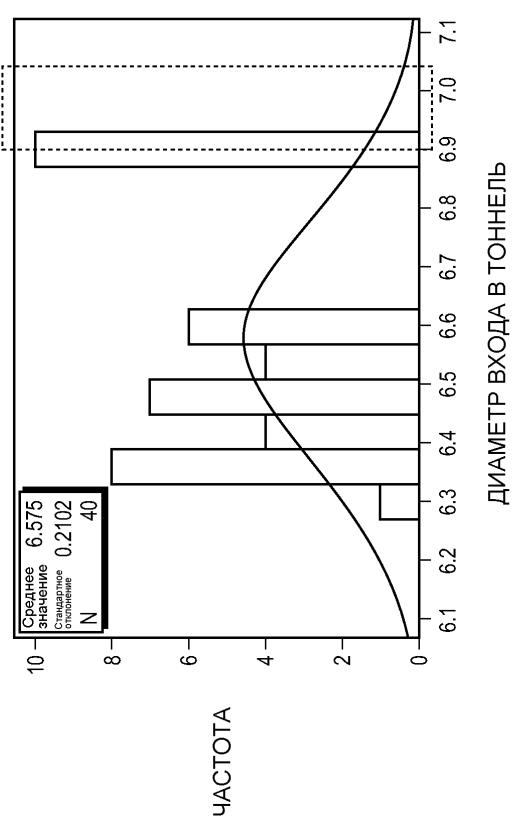


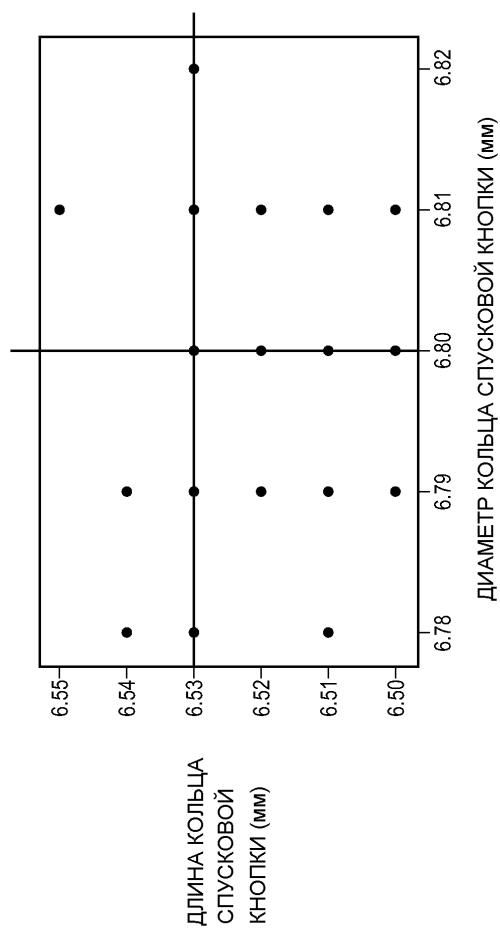


ФИГ. 57

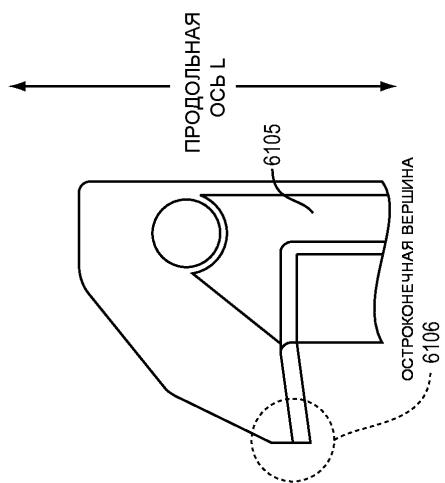


ФИГ. 58

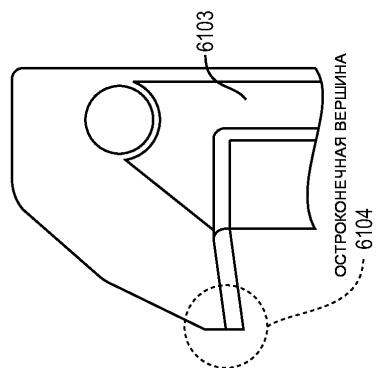




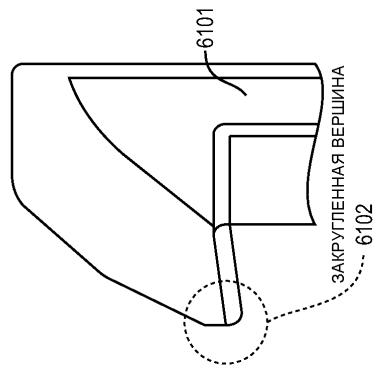
ФИГ. 60



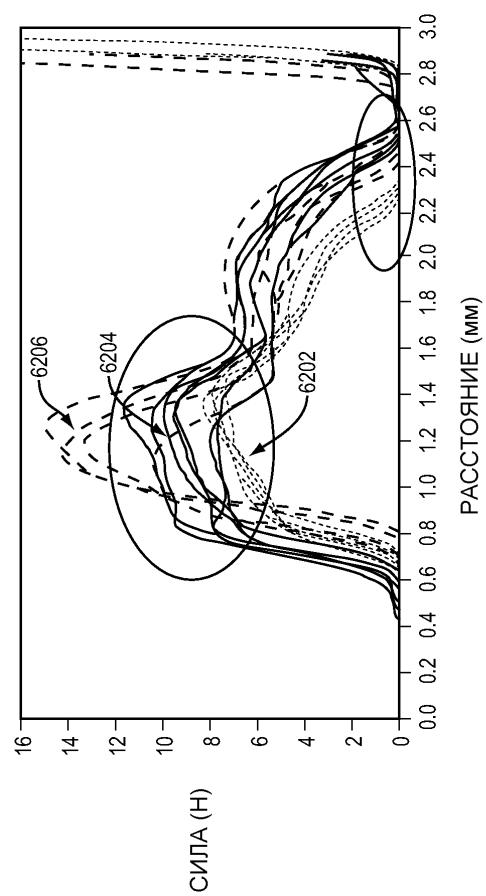
ФИГ. 61С



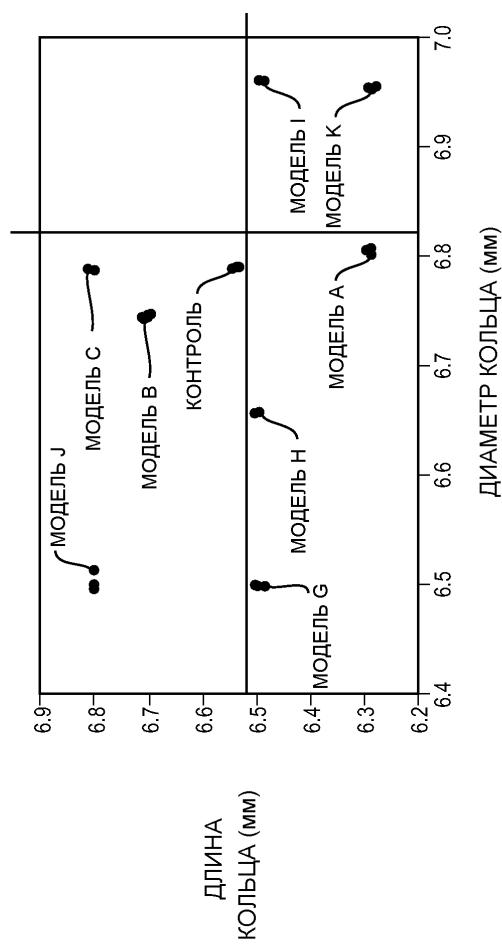
ФИГ. 61В



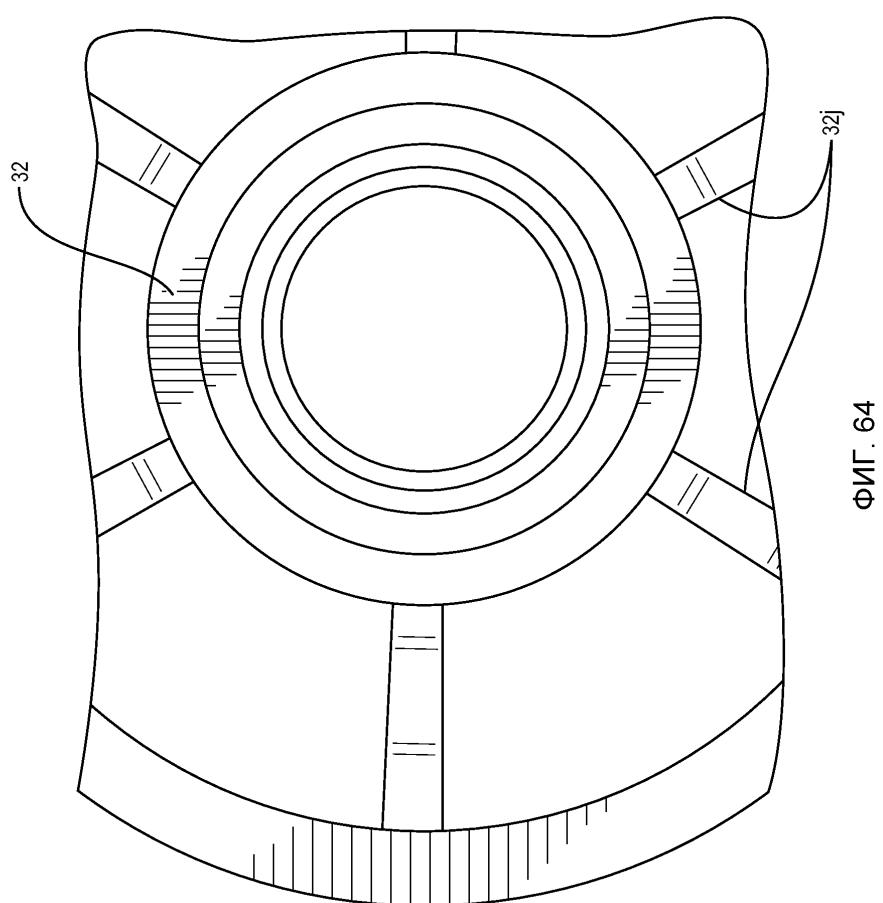
ФИГ. 61А

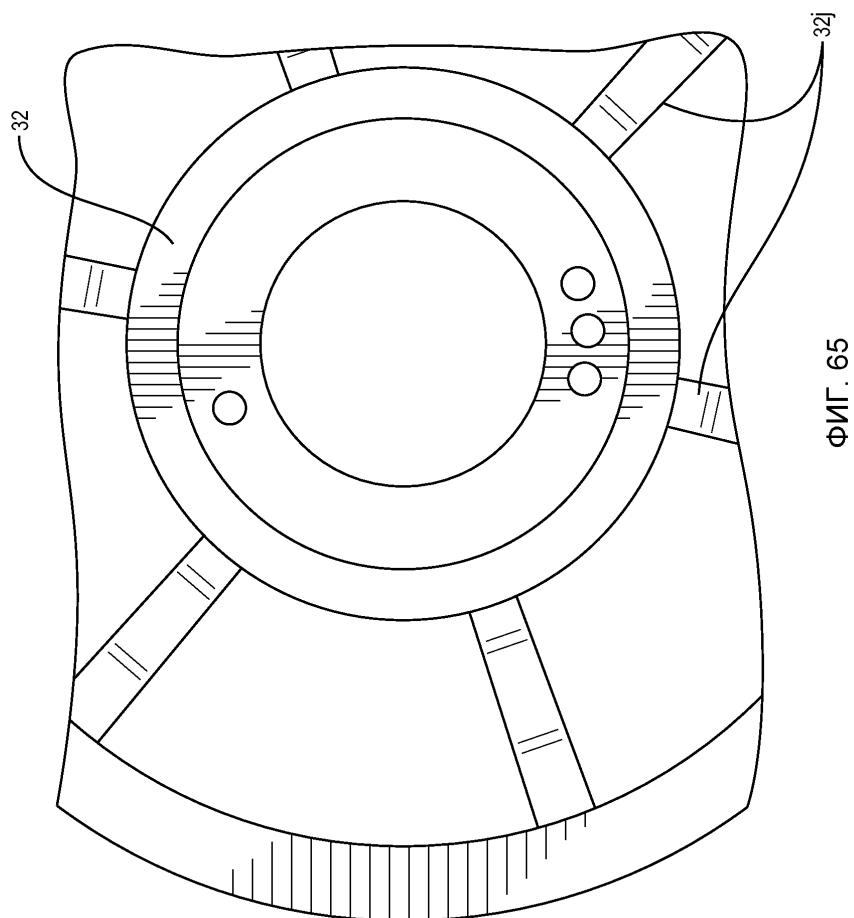


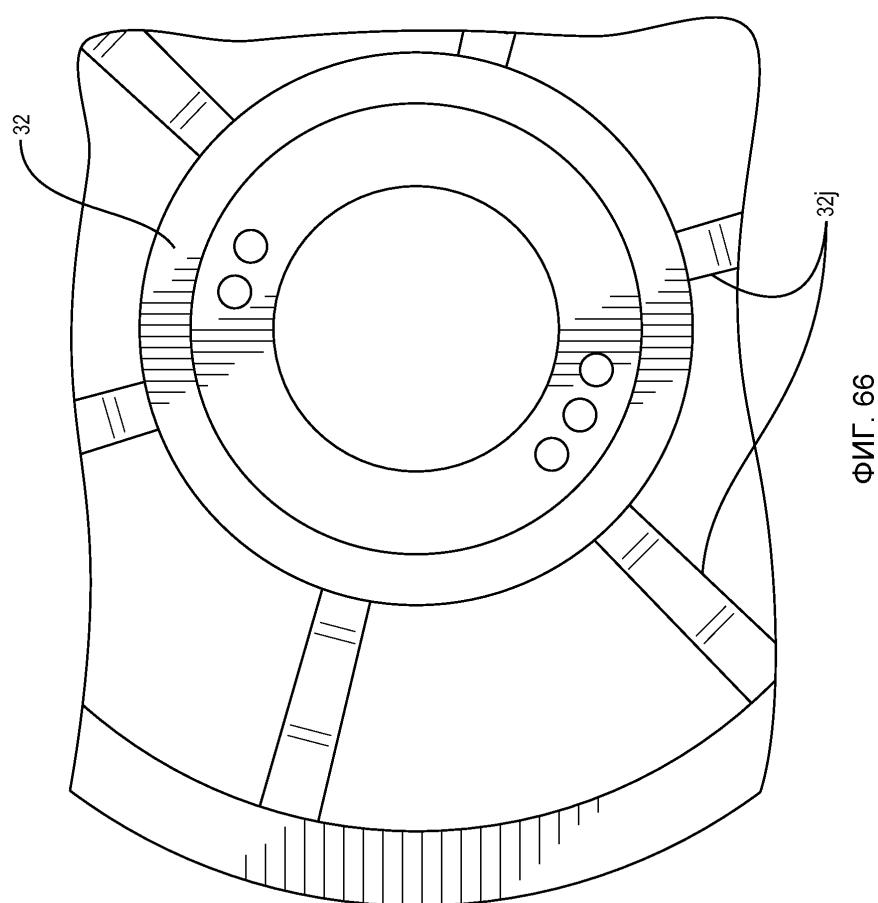
ФИГ. 62

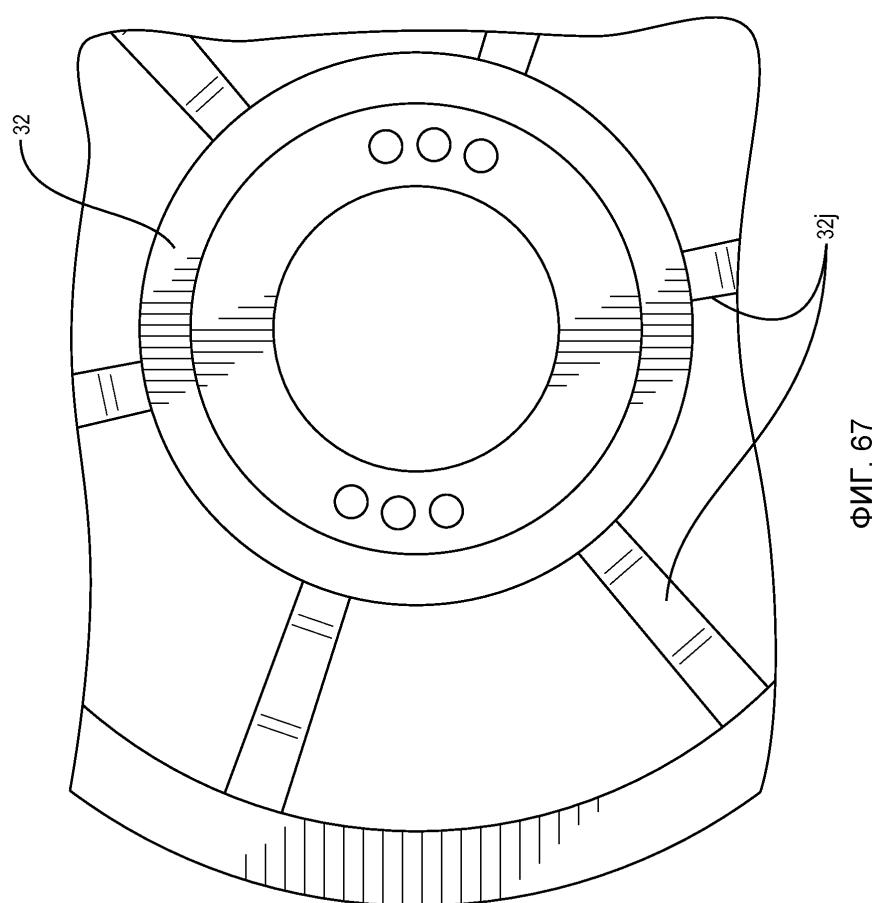


ФИГ. 63

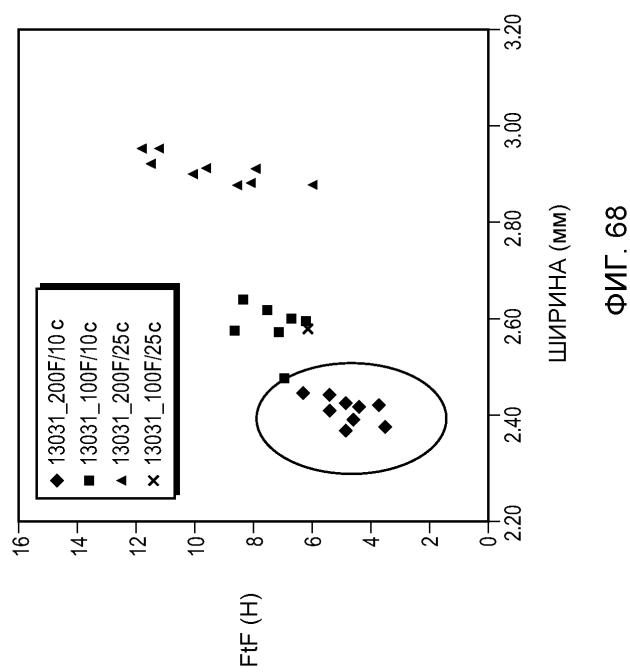




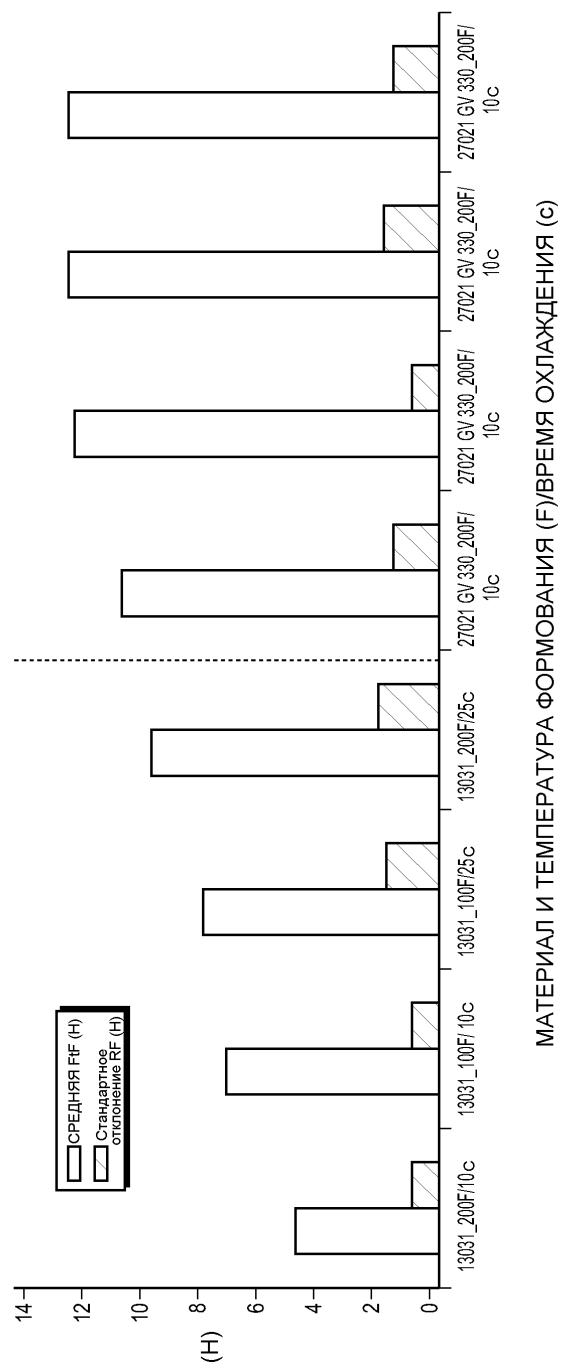




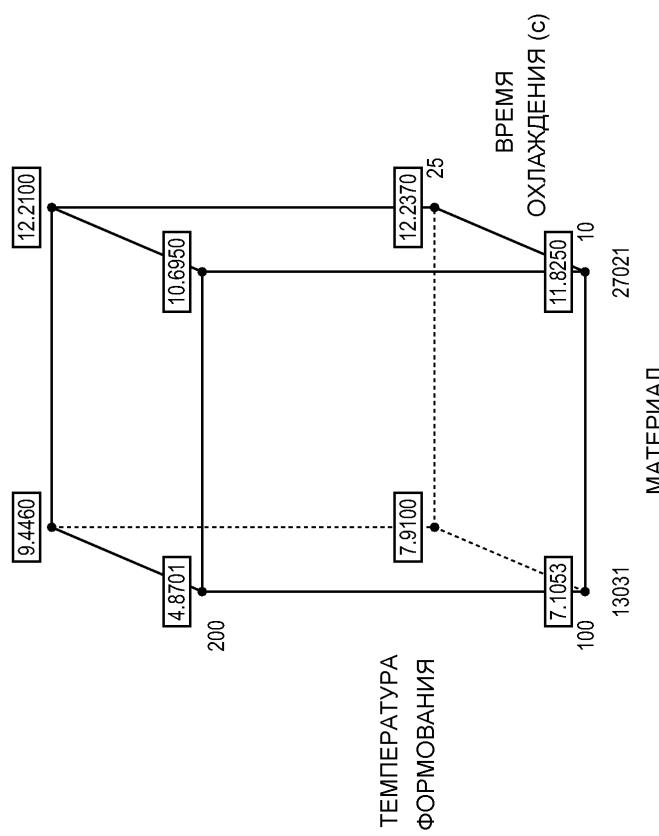
ФИГ. 67



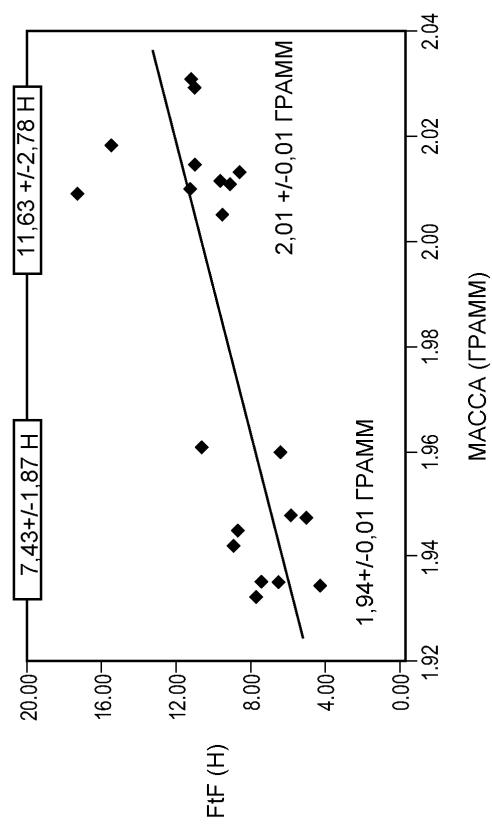
ФИГ. 68



ФИГ. 69

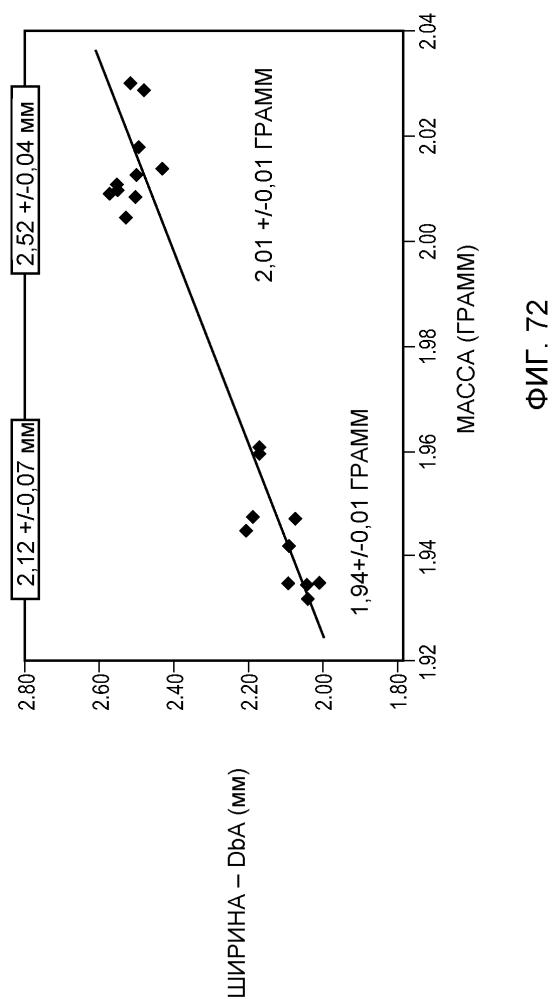


ФИГ. 70



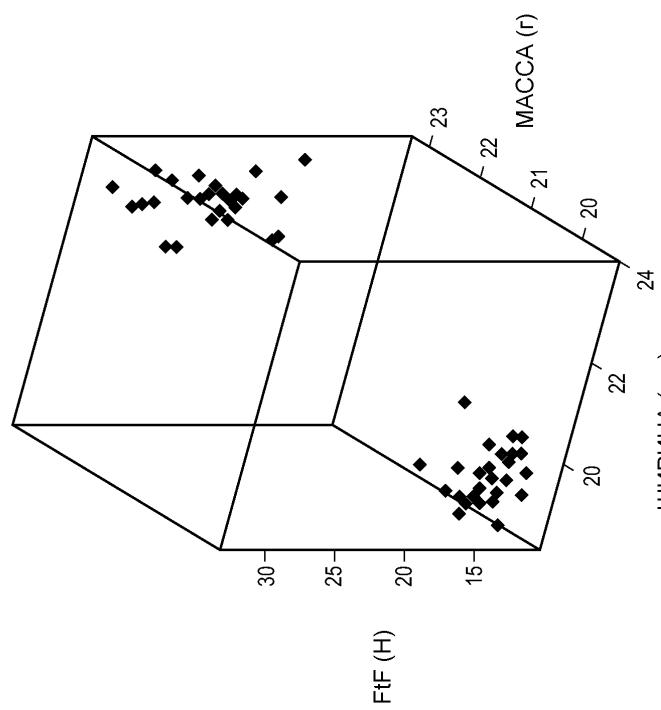
ФИГ. 71

72/77



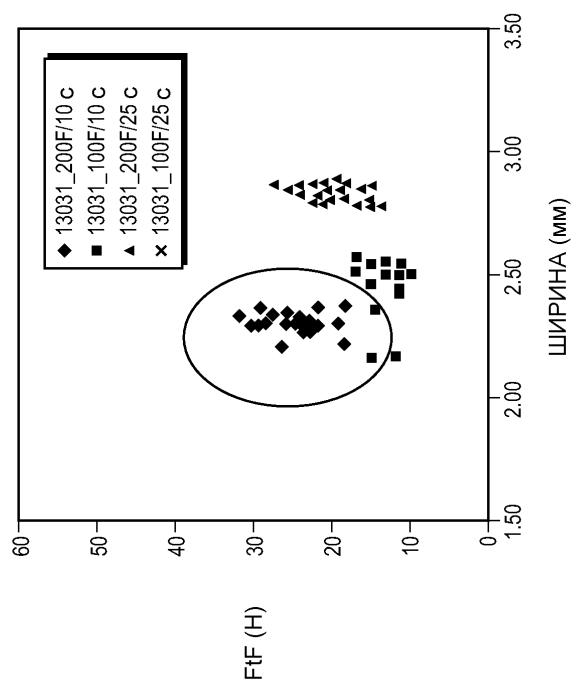
ФИГ. 72

73/77

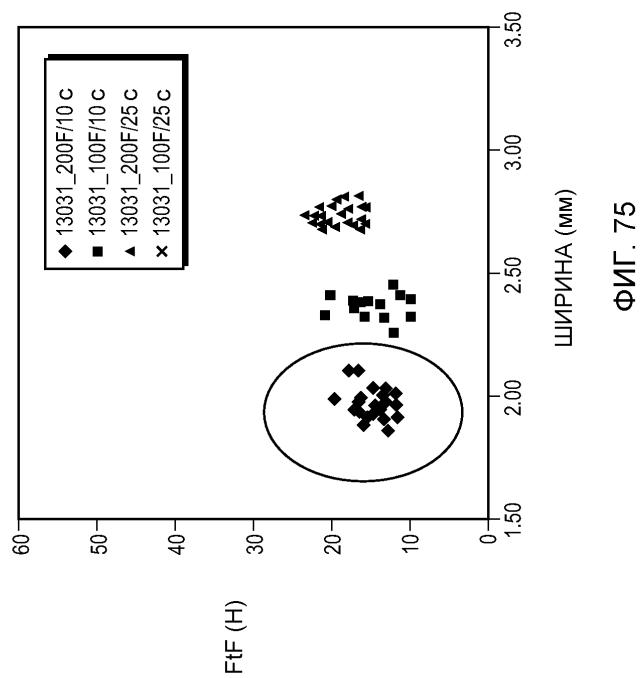


ФИГ. 73

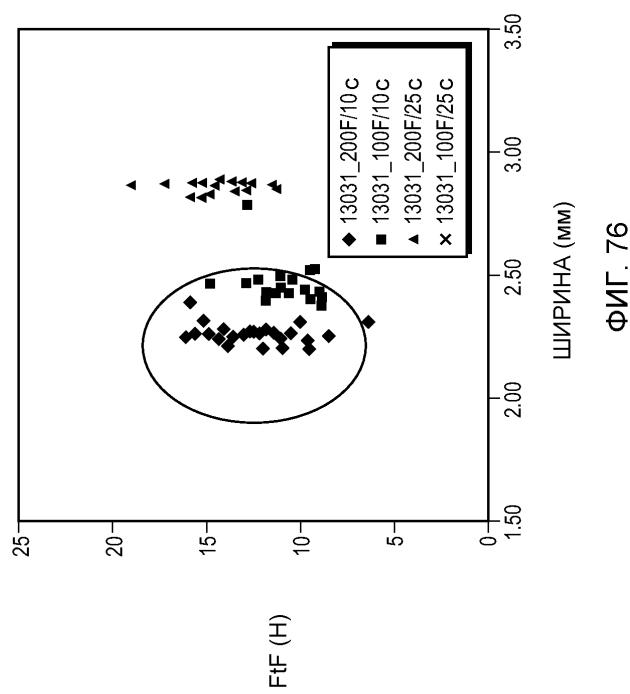
74/77



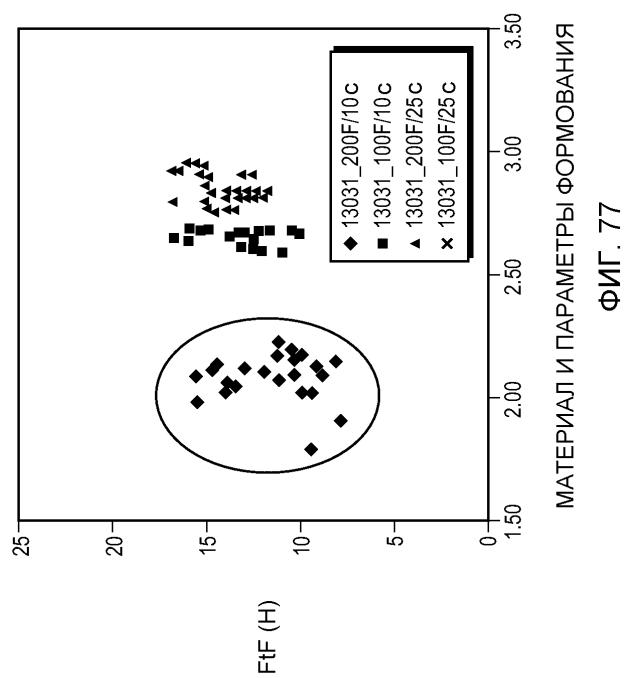
ФИГ. 74



76/77



77/77



МАТЕРИАЛ И ПАРАМЕТРЫ ФОРМСОВАНИЯ

ФИГ. 77

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

&lt;110&gt; Abbott Biotechnology Ltd.

<120> УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ПУСКОВАЯ КНОПКА ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО  
ИНЪЕКЦИОННОГО УСТРОЙСТВА

&lt;130&gt; 117813-88520

<140> Concurrently herewith  
<141> Concurrently herewith<150> US 61/286760  
<151> 2009-12-15<150> US 61/286771  
<151> 2009-12-15

&lt;160&gt; 37

&lt;170&gt; FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1  
<211> 107  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственный<220>  
<223> Вариабельная область легкой цепи D2E7

<400> 1			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser	Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr			
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 2  
<211> 121  
<212> БЕЛОК  
<213> Искусственный<220>  
<223> Вариабельная область тяжелой цепи D2E7

<400> 2			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr			
20	25	30	
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 3  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи D2E7

<221> ВАРИАНТ  
 <222> 9  
 <223> Xaa = Любая аминокислота  
  
 <400> 3  
 Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa  
 1 5

<210> 4  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи D2E7  
  
 <221> ВАРИАНТ  
 <222> 12  
 <223> Xaa = Любая аминокислота  
  
 <400> 4  
 Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa  
 1 5 10

<210> 5  
 <211> 7  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR2 вариабельной области легкой цепи D2E7  
  
 <400> 5  
 Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 6  
 <211> 17  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR2 вариабельной области тяжелой цепи D2E7

<400> 6  
 Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 7  
 <211> 11  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
 <220>  
 <223> CDR1 вариабельной области легкой цепи D2E7

<400> 7  
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 8  
 <211> 5  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
 <220>  
 <223> CDR1 вариабельной области тяжелой цепи D2E7

<400> 8  
 Asp Tyr Ala Met His  
 1 5

<210> 9  
 <211> 107  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
 <220>  
 <223> Вариабельная область легкой цепи 2SD4

<400> 9  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr  
 85 90 95  
 Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 10  
 <211> 121  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Вариабельная область тяжелой цепи 2SD4

&lt;400&gt; 10

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1							5		10				15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
								20		25			30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val
								35		40			45		
Ser	Ala	Ile	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	His	Ile	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
								50		55			60		
Glu	Gly	Arg	Phe	Ala	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ala	Leu	Tyr
								65		70			75		80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
								85		90			95		
Thr	Lys	Ala	Ser	Tyr	Leu	Ser	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly	
								100		105			110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
								115		120					

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственный

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CDR3 вариабельной области легкой цепи 2SD4

&lt;400&gt; 11

Gln	Lys	Tyr	Asn	Ser	Ala	Pro	Tyr	Ala
1						5		

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственный

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CDR3 вариабельной области легкой цепи EP B12

&lt;400&gt; 12

Gln	Lys	Tyr	Asn	Arg	Ala	Pro	Tyr	Ala
1						5		

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; БЕЛОК

&lt;213&gt; Искусственный

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; CDR3 вариабельной области легкой цепи VL10E4

&lt;400&gt; 13

Gln	Lys	Tyr	Gln	Arg	Ala	Pro	Tyr	Thr
1						5		

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 9

<212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VL100A9  
  
 <400> 14  
 Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 15  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLL100D2  
  
 <400> 15  
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 16  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLL0F4  
  
 <400> 16  
 Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 17  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи LOE5  
  
 <400> 17  
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr  
 1 5  
  
 <210> 18  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOG7  
  
 <400> 18  
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn  
 1 5  
  
 <210> 19

<211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOG9  
  
 <400> 19  
 Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 20  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOH1  
  
 <400> 20  
 Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn  
 1 5  
  
 <210> 21  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VLLOH10  
  
 <400> 21  
 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser  
 1 5  
  
 <210> 22  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VL1B7  
  
 <400> 22  
 Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr  
 1 5  
  
 <210> 23  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VL1C1  
  
 <400> 23  
 Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 24  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VL0.1F4  
  
 <400> 24  
 Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 25  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи VL0.1H8  
  
 <400> 25  
 Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 26  
 <211> 9  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области легкой цепи LOE7.A  
  
 <400> 26  
 Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala  
 1 5  
  
 <210> 27  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи 2SD4  
  
 <400> 27  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn  
 1 5 10  
  
 <210> 28  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный  
  
 <220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1B11  
  
 <400> 28  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1D8

<400> 29  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 30  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1A11

<400> 30  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp  
 1 5 10

<210> 31  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1B12

<400> 31  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 32  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1E4

<400> 32  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr  
 1 5 10

<210> 33  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1F6

<400> 33

Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr  
 1 5 10

<210> 34  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи 3С-Н2

<400> 34  
 Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr  
 1 5 10

<210> 35  
 <211> 12  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> CDR3 вариабельной области тяжелой цепи VH1-D2.N

<400> 35  
 Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn  
 1 5 10

<210> 36  
 <211> 321  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> Вариабельная область легкой цепи D2E7

<400> 36  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttagggga cagagtcacc 60  
 atcacttgc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctggtatca gcaaaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180  
 cgttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctacagcct 240  
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 37  
 <211> 363  
 <212> ДНК  
 <213> Искусственный

<220>  
 <223> Вариабельная область тяжелой цепи D2E7

<400> 37  
 gaggtgcagc tggtgagtc tgggggaggc ttggtagcgc cccgcaggc cctgagactc 60  
 tcctgtgcgg cctctggatt caccttgcatt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120  
 ccagggaaagg gccttggatg ggtctcagct atcacttggaa atagtggtca catagactat 180  
 gccgactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgaa agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300  
 taccttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggc caccgtctcg 360  
 agt 363