



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103648547 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 19

(21) 申请号 201280033413. 9

代理人 葛飞

(22) 申请日 2012. 05. 04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 5/19 (2006. 01)

11165131. 1 2011. 05. 06 EP

A61M 5/20 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/058269 2012. 05. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/152706 EN 2012. 11. 15

(71) 申请人 赛诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 M. 霍尔特维克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

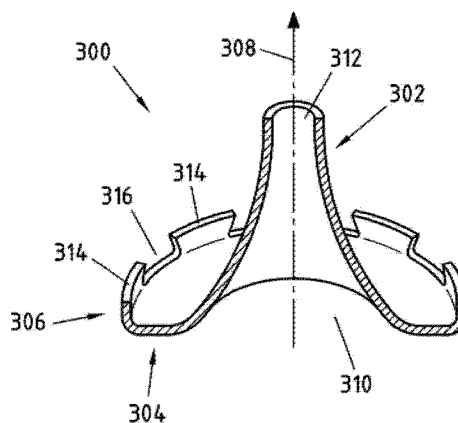
权利要求书1页 说明书14页 附图12页

(54) 发明名称

金属针导引器

(57) 摘要

本发明面临减少医疗装置的制造成本同时保证针由所述医疗装置安全、快速以及简单容纳的技术问题。该技术问题通过配置用于在针导引器的轴向方向上的第一开口(310)中容纳针(406)的针导引器(300)得以解决,该针导引器包括导引区(302)、法兰区(304)和连接区(306),所述导引区包括第一开口和第二开口(312),其中所述连接区配置用于不可拆地将所述针导引器连接于医疗装置并且其中所述针导引器由金属制成。该技术问题通过生产针导引器的方法进一步得到解决,其中所述针导引器包括导引区、法兰区和连接区,包括深冲压金属板从而生产导引区的步骤。



1. 一种针导引器(300),其配置用于容纳在针导引器(300)的轴向方向上的第一开口(310)中的针(406),其包括
 - 导引区(302),该导引区包括第一开口(310)和第二开口(312),
 - 法兰区(304)以及
 - 连接区(306),
 - 其中所述连接区(306)配置成不可拆卸地连接所述针导引器(300)与医疗装置,并且
 - 其中所述针导引器(300)由金属制成。
2. 根据权利要求1所述的针导引器(300),其中至少所述导引区(302)通过深冲压金属板制成。
3. 根据权利要求1或2中的任一项所述的针导引器(300),其中所述导引区(302)在轴向方向(308)上大致上是圆柱形的并且从导引区(302)的第一开口(310)至导引区(302)的第二开口(312)至少部分逐渐收缩。
4. 根据权利要求1至3中的任一项所述的针导引器(300),其中法兰区(304)与导引区(302)相邻,所述法兰区(304)大致上是圆形的并且所述法兰区(304)大致上垂直于轴向方向(308)延伸。
5. 根据权利要求1至4中的任一项所述的针导引器(300),其中所述连接区(306)大致上在轴向方向(308)上延伸到或者垂直于轴向方向(308)延伸。
6. 根据权利要求1至5所述的针导引器(300),其中所述连接区(306)包括多个由凹槽(316)隔开并且大致上在轴向方向(308)上突出的突出部(314)。
7. 根据权利要求6所述的针导引器(300),其中所述突出部(314)相比轴向方向(308)成角度。
8. 根据权利要求6或7中的任一项所述的针导引器(300),其中所述突出部(314)交替朝向导引区(302)以及远离导引区(302)相比于轴向方向(308)成角度。
9. 一种包括根据前述权利要求的任一项所述的针导引器(300)的仪器,其中所述仪器是配置用于喷出至少一种药物的医疗装置(10),或者是可附连于医疗装置(10)的配置用于喷出至少一种药物的分配接口(200)。
10. 一种用于制造根据权利要求1至8中的任一项所述的针导引器的方法,其中所述针导引器包括导引区、法兰区和连接区,该方法包括深冲压金属板从而制造导引区的步骤。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述导引区、所述法兰区和所述连接区至少部分由所述深冲压所述金属板的步骤制成。
12. 根据权利要求10或11中的任一项所述的方法,还包括将所述针导引器压入到医疗装置中的步骤。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述医疗装置是分配接口,特别是针座。

金属针导引器

技术领域

[0001] 本专利申请涉及用于从存贮器输送药剂的医疗装置。本专利申请还涉及从分开的存贮器输送至少两种药剂的医疗装置。该药剂可包括第一和第二药物。该医疗装置包括自动地或用户手动地输送药物的剂量设置机构。

背景技术

[0002] 药剂可被容纳在两个或更多个剂量存贮器、容器或包装中，每一个容纳独立的（单一药物化合物）或预先混合的（共同配制的多种药物化合物）药剂。

[0003] 有的疾病需要采用一种或多种不同药物治疗。一些药物化合物输送时需要互相具有特定关系，从而输送最佳药物剂量。本专利申请在需要结合治疗时具有特别的益处，但是在出于例如、但不限于稳定性、毒理学的原因的单一配制时是不可行的。

[0004] 例如，在一些情况下有益的是用长效胰岛素（也可以指的是第一或主药物）连同例如 GLP-1 或 GLP-1 类似物（也可以指的是第二药物或次级药物）的胰高血糖素样肽一起治疗糖尿病患者。

发明内容

[0005] 因此，需要提供一种在单一注射或输送步骤中输送两种或更多种药物的装置，该装置对于用户来说使用简单并且无需复杂的药物输送装置的物理操作。所提出的药物输送装置提供用于两种或更多种活性药剂的分开的容器或针筒保持器。然后，在单一输送过程中这些活性药剂仅被组合和 / 或输送到患者。这些活性药剂可以组合剂量的方式一起给药，或者可替代地，这些活性药剂可以顺次相继的方式组合。

[0006] 药物输送装置也可以改变药物量。例如，一种流体量可通过改变注射装置的特性（例如，设置用户可变剂量或者改变装置的“固定”剂量）来改变。第二药物量可通过制造多种二级药物容纳包装来改变，多种二级药物容纳包装的每一种变体容纳第二活性药剂的不同体积和 / 或浓度。

[0007] 药物输送装置可具有单一分配接口。该接口可配置为与容纳至少一种药剂的药物的主要存贮器和次级存贮器连通。药物分配接口可以是一种出口，允许两种或更多种药物离开系统并输送到患者。

[0008] 作为离散单元或作为混合单元的化合物的组合可通过双端针组件输送到人体。这会提供组合药物输送系统，从用户的角度来说，这会以一种与目前使用的利用标准针组件的注射装置紧密配合的方式实现。一种可能的输送过程可涉及以下步骤：

[0009] 1. 将分配接口附连于机电注射装置的远端。分配接口包括第一和第二近针。第一和第二针分别刺破容纳主化合物的第一存贮器和容纳次级化合物的第二存贮器。

[0010] 2. 将例如双端针组件的剂量分配器附连于分配接口的远端。以这种方式，针组件的近端与主化合物和次级化合物均流体连通。

[0011] 3. 通过例如图形用户界面 (GUI) 从注射装置拨选 / 设置所需主化合物的剂量。

[0012] 4. 用户设置主化合物的剂量后,微处理器控制的控制单元可确定或计算次级化合物的剂量并且可基于之前存储的治疗剂量方案优选地确定或计算该第二剂量。该计算过的药物的组合随后将由用户注射。治疗剂量方案可以是用户选择的。

[0013] 5. 可选择地,已经计算第二剂量之后,装置可处于一种待命状态。在这种可选的待命状态下,这可以通过按压和/或握持控制面板上的“OK”按钮来实现。这种状态可以在装置能够用于分配组合剂量之前提供比预定阶段更长的时间。

[0014] 6. 然后,用户将剂量分配器(例如,双端针组件)的远端插入或施加到所需注射位置中。通过激活注射用户界面(例如,注射按钮),施加主化合物和次级化合物(以及可能地第三种药物)的组的剂量。

[0015] 各药物都可通过一个注射针或剂量分配器并且在一个注射步骤中输送。这相比给予两次分开的注射来说,在减少用户步骤方面为用户提供了便利好处。

[0016] 特别是对于前述医疗装置的生产,例如输送装置、剂量分配器以及尤其是分配接口来说,重要的是提供在大规模生产中能经济生产的装置。

[0017] 例如,分配接口不应用在不同的输送装置上并且甚至对于单个注射装置都可能需要经常更换,以满足卫生标准。这使得这种医疗装置成为量产产品,需要实现简单高效的生产。

[0018] 还是出于卫生原因,对于喷射到所需注射位置的每一喷射过程来说,例如双端针组件的剂量分配器应当更换,产生例如剂量分配器和分配接口的不同的更换频率。这些不同的更换频率以及对于灵活地附连不同的例如剂量分配器、不同大小的针头的需求,导致了对于生产作为分开的可附连模块的相应模块的需求,例如针筒支持器、分配接口以及剂量分配器。

[0019] 特别地,需要容纳针的医疗装置的生产相对昂贵,这是由于需要设计能够牢靠地容纳针的开口,从而产生相比于装备的其余部分用于容纳开口的更加复杂的结构。

[0020] 本发明面临着减少医疗装置的制造成本而同时保证安全、快速并且简单地由所述医疗装置容纳针的技术问题。

[0021] 所述技术问题通过针导引器得以解决,针导引器配置用于在针导引器的轴向方向上的第一开口中容纳针,所述针导引器包括导引区、法兰区和连接区,导引区包括第一开口和第二开口,其中所述连接区配置为不可拆地连接所述针导引器与医疗装置并且其中所述针导引器由金属制成。

[0022] 通过提供针导引器,针导引器的生产可以从针导引器所附连的医疗装置的生产分离出来。这种分离促进了每个元件、医疗装置以及针导引器的经济生产。这里,针应当理解成任何类型的针或插管。

[0023] 医疗装置优选地可制成为塑料部件,例如通过注射模塑。所述医疗装置的生产现在可以不需要直接生产医疗装置和针导引器作为整合部分。通过这样,医疗装置的生产更加简单经济,因为针导引器的相对复杂的几何形状对于比如注射模塑的生产方式是特别不利的。

[0024] 通过提供导引区,针导引器允许针的安全简单的导引。优选地,针可以插入第一开口中或者在轴向方向上的针导引器的导引区的容纳开口,然后针至少朝向并且最好是通过针导引器的导引区的第二开口被导引。针导引器的导引区的设计可精确地指示针的位置,

同时针移动通过针导引器。这使得处理简单并且允许针快速插入针导引器。针的精确位置是重要的,因为医疗装置的静容积通常保持尽可能小,从而产生针所需要插入的小的流体通道。这样,精确定位可防止针碰撞通道,否则会导致根本无法建立流体连通。另外,精确定位可防止针碰撞流体通道并且导致由于通道损坏而产生的泄漏。

[0025] 法兰区对于针导引器与医疗装置的连接是特别有利的。通过提供法兰区,特别是与导引区的第一开口相邻的法兰区,针导引器与医疗装置的连接是方便的,这是因为施加到针导引器的法兰区以及针导引器的力可以压在医疗装置上从而有效地产生连接而不影响例如导引区的形状。在医疗装置的生产过程中,不可拆地连接针导引器与医疗装置也是可能的。例如,在注射模塑期间,医疗装置的连接区可以在注射过程之前被带入注射模具。

[0026] 针导引器的连接区和医疗装置之间的连接一般可通过形状配合、压配合以及粘合来实现。例如,可以提供销、弹簧锁、螺纹或任何类型的胶从而连接针导引器与医疗装置。

[0027] 优选地,连接区设计成分开的区域并且优选地与法兰区相邻,并且优选地提供比如螺纹、钩或销等连接方式。但是连接区也可以是法兰区本身,它粘合于例如医疗装置。

[0028] 因为针导引器本身一般不需要与医疗装置分开地更换,它不可拆地附连于医疗装置。因此使用用于不可拆卸连接的装置。

[0029] 另外,针导引器由金属制成,例如不锈钢、冷轧钢材或铝合金等。这是特别有利的,因为针可通过金属表面由于金属的硬度而有效地被导引。因为针通常由也由金属制成并且包括尖锐的边缘,它们不会像塑料针导引器那样意外地被卡在针导引器的表面中。这进一步提高了医疗装置的处理。

[0030] 此外,金属制成的针导引器可高效、经济地通过大规模生产制造,例如通过成型、模塑或深冲压。

[0031] 特别有利的是,针导引器由金属制成,如果医疗装置至少在连接的区域由塑料制成。这样针导引器可有效地永久固定。连接元件可以是销或者有倒刺的钩,能够通过简单地将其推动抵靠到医疗装置上而容易地插入医疗装置的塑料中。

[0032] 医疗装置通常可以是任何装置,针应当附连于该装置或应当插入该装置,特别是分配接口、针座或者任何它们的组合。

[0033] 另一有利之处在于,针导引器允许医疗装置中更大的空间。金属制成的针导引器比起具有较少材料的塑料可实现更好的稳定性和刚性。特别是在与塑料制成的分配接口的连接中,通过生产金属针导引器可减少在针座区域中不必要的塑料材料的使用,这是由诸如注射模塑的生产方式产生的。

[0034] 如果所述导引区由深冲压金属板制成的话,那是特别有利的。深冲压过程对于在批量生产中经济地生产像针导引器的小金属部件是有效的。通过深冲压生产针导引器还可包括预先清洁步骤或者比如金属表面处理、切削或成型的进一步处理。

[0035] 另外优选的是,所述导引区在轴向方向上大致上是圆柱形的并且从导引区的第一开口到导引区的第二开口是至少部分逐渐收缩的。在轴向方向上大致上是圆柱形是指针导引区的壁大致上是圆柱形并且假想圆柱体的轴线与轴向方向的轴线一致。由于逐渐收缩,导引区仅大致上是圆柱形的。这指的是第一开口大于第二开口。导引区的第一开口优选地邻近法兰区,而第二开口远离法兰区。逐渐收缩允许在针插入针导引器的针导引区时非常简单的处理操作。由于逐渐收缩,针被迫使插入医疗装置预定位置,而不需要用户特别注意

插入过程。

[0036] 导引区优选的是圆锥形地逐渐收缩,产生具有截头锥形端 (cut cone end) 的圆锥体形。用户仅需要将针插入较宽的第一开口,然后在较小的第二开口中针随着插入过程进一步进行自动定位。

[0037] 还有利的是,如果导引区的逐渐收缩的设计是抛物线形的。内壁是凸形,而朝向第二开口的曲率变小。这会使得针平滑插入针导引器的导引区中。另外,它可帮助用户在将针插入到针导引器时逐渐地使针从倾斜的位置移动到相对于轴向方向大致上平行的位置以及相对于例如流体通道大致上同心的位置。

[0038] 根据针导引器的另一实施方式,法兰区与导引区相邻,所述法兰区大致上是圆形的并且所述法兰区大致上垂直于轴向方向延伸。通过这样设计法兰区,针导引器与医疗装置的连接特别简单,节省了生产成本。法兰区作为表面,通过该表面力可在轴向方向上被施加于针导引器并且针导引器然后可以压在医疗装置上从而有效地产生连接,而不改变针导引器、特别是导引区的形状。

[0039] 如果所述连接区大致上延伸在轴向方向上,那么提供连接元件的简单方式,能够接合医疗装置从而通过形状配合、压配合或材料粘合提供连接。特别地,在与大致上垂直于轴向方向延伸的法兰区的连接中,在连接区中的连接元件能容易地接合医疗装置。

[0040] 根据针导引器的另一实施方式,所述连接区包括由大致上在轴向方向突出的凹槽隔开的多个突出部。这些突出部能接合医疗装置并且提供医疗装置和针导引器之间的永久连接。特别地,如果医疗装置在连接区由塑料制成,突出部可容易地插入医疗装置的塑料中。不需要准备医疗装置,接合塑料的突出部连接针导引器与医疗装置。

[0041] 突出部一般可通过深冲压过程提供,但是它们也可以卷曲,比如在深拉过程之后。如果针导引器由金属板制成,突出部能在深冲压导引区之前已经被切成金属板。也可以通过在连接区将凹槽切成卷边产生突出部,例如通过激光切割。

[0042] 另外优选的是如果凹槽在轴向方向上逐渐收缩。这类似于带倒刺的钩一样提供突出部,从而使得突出部可简单地插入医疗装置,但是在医疗装置处于接合状态时提供形状配合连接。不需要用其它固定方式,提供了一种非常节省成本的生产方式。通过突出部和凹槽的等距分布,可提供均匀的永久连接。

[0043] 根据针导引器的另一实施方式,所述突出部相对于轴向方向成角度。这还增加了针导引器和医疗装置之间的连接强度。这样成角度的突出部像定位销。在成角度的突出部与医疗装置的接合期间,该角度可增加并且防止针导引器从医疗装置移除或掉落。

[0044] 特别有利的是,如果所述突出部交替朝向导引区以及远离导引区相比于轴向方向成角度的话。这进一步增加了强度以及医疗装置和针导引器之间的安全连接。

[0045] 通过包括根据本发明所述的针导引器的仪器,技术问题也得到解决,其中所述仪器是配置用于注射至少一种药物的医疗装置,或是附连于医疗装置的配置用于注射至少一种药物的分配接口。

[0046] 所述技术问题还通过生产针导引器的方法得以解决,其中所述针导引器包括导引区、法兰区和连接区,包括深冲压金属板以产生导引区的步骤。通过深冲压金属板生产针导引器,针导引器的生产与应用该针导引器的医疗装置的生产分离。特别地,深冲压提供了大规模生产过程的经济方式并且相比于整合针导引器的医疗装置的生产来说是节省成本的。

通过使用深冲压的金属板,相比塑料针导引器来说,所提供的针导引器具有改进的刚性和稳定性。

[0047] 更加有利地是,如果所述导引区、所述法兰区和所述连接区至少部分由所述金属板的所述深冲压步骤制成的话。通过深冲压制造导引区、法兰区和连接区,由于最小的处理步骤,针导引器的生产被进一步简化。虽然针导引器的其它处理过程是可能的。这些处理步骤可包括卷边、机械切割、激光切合以及深冲压之前和 / 或之后的金属处理。优选地,所述法兰区和所述连接区完全通过所述金属板的所述深冲压步骤生产。

[0048] 根据所述方法的另一实施方式,所述方法还包括将所述针导引器压到医疗装置中的步骤。通过将针导引器压入医疗装置中,建立针导引器和医疗装置之间的不可拆卸的连接,而无需粘合或螺纹。该连接通过针导引器的连接区和医疗装置之间的形状配合和 / 或压配合实现。如果医疗装置至少在连接区域中是由塑料制成的话,那是特别有利的。这简化了连接区与医疗装置的接合。可使用根据本发明的针导引器的连接元件。

[0049] 根据本发明的另一实施方式,所述医疗装置是分配接口,特别是针座。特别有利的是将根据本发明所述的针导引器附连于分配接口。例如,分配接口用于提供包括两种流体、特别是药物的装置的单一出口。剂量分配器包括可连接于分配接口的针,例如双端针。剂量分配器需要用户经常更换,这使得提供针导引器是特别有利的,所述针导引器为用户提供了剂量分配器到分配接口的简单可靠的连接,而同时提供了针导引器以及进而分配接口的节省成本的生产方法。

[0050] 根据本发明所述的方法的其它设计和优势涉及根据本发明所述的针导引器的说明。

附图说明

[0051] 通过阅读以下详细描述,适当参考附图,对于本领域技术人员来说本发明的这些以及其它优势会更加明显,其中:

[0052] 图 1 是除去装置端盖的图 1a 和 1b 中所示的输送装置的透视图;

[0053] 图 2 是示出针筒的输送装置远端的透视图;

[0054] 图 3 是一个针筒保持器处于打开位置的图 1 中所示的针筒支持器的透视图;

[0055] 图 4 是可拆卸地安装在图 1 中所示的输送装置远端上的分配接口和剂量分配器;

[0056] 图 5 是安装在图 1 中所示的输送装置远端上的图 4 中所示的分配接口和剂量分配器;

[0057] 图 6 是可安装在输送装置远端上的剂量分配器的一布置;

[0058] 图 7 是图 4 中所示的分配接口的透视图;

[0059] 图 8 是图 4 中所示的分配接口的另一透视图;

[0060] 图 9 是图 4 中所示的分配接口的横截面视图;

[0061] 图 10 是图 4 中所示的分配接口的分解视图;

[0062] 图 11 是安装到药物输送装置、例如图 1 中所示的装置上的分配接口和剂量分配器的横截面视图;

[0063] 图 12 是根据本发明的针导引器的横截面图;

[0064] 图 13 是有代表性的针导引器的连接区的不同实施方式;

[0065] 图 14 是附连于分配接口的示例性针座和有代表性的分配接口的针导引器的实施方式横截面图；

[0066] 图 15 是附连于分配接口的示例性针座的针导引器的另一实施方式的横截面图。

具体实施方式

[0067] 如图 1 所示的药物输送装置包括从近端 16 延伸到远端 15 的主体 14。在远端 15 设有可拆卸端盖或端罩 18。该端盖 18 和主体 14 的远端 15 共同作用提供卡扣配合连接或形状配合连接,这样一旦罩 18 滑到主体 14 的远端上,盖和主体外表面 20 之间的这种摩擦配合防止盖不小心地从主体掉落。

[0068] 主体 14 包括微处理器控制单元、机电传动系统,以及至少两个药剂存贮器。当端盖或端罩 18 从装置 10 (如图 1 所示) 移除时,分配接口 200 安装于主体 14 的远端 15,剂量分配器 (例如,针组件) 附连于接口。药物输送装置 10 可用于通过单一针组件、例如双端针组件,施加经过计算的一定剂量的第二药物 (次级药物化合物) 和可变剂量的第一药物 (主药物化合物)。

[0069] 控制面板区域 60 靠近主体 14 的近端设置。优选地,该控制面板区域 60 包括连同多个人机界面元件的数字显示 80,所述人机界面元件可被使用者操作,从而设置和注射组合的剂量。在这种布置中,控制面板区域包括第一剂量设置按钮 62、第二剂量设置按钮 64 和命名为符号“OK”的第三按钮 66。另外,沿着主体的最近端,还设有注射按钮 74 (在图 1 的透视图不可见)。

[0070] 针筒支持器 40 可拆卸地附连于主体 14 并且包括至少两个针筒保持器 50 和 52。每个保持器包括一个药物存贮器,例如玻璃针筒。优选地,每个针筒包括不同药物。

[0071] 另外,在针筒支持器 40 的远端,图 1 中所示的药物输送装置包括分配接口 200。如图 4 所示,在一布置中,该分配接口 200 包括可拆卸地附连于针筒外壳 40 的远端 42 的外部主体 212。从图 1 中可看出,分配接口 200 的远端 214 优选地包括针座 216。可配置该针座 216 从而允许剂量分配器、例如传统的笔式注射针组件,被可拆卸地安装到药物输送装置 10。

[0072] 一旦装置打开,图 1 所示的数字显示 80 照亮并且提供给使用者某些装置信息,优选地是涉及容纳在针筒支持器 40 中的药物的信息。例如,提供给使用者关于主药物 (药物 A) 以及次级药物 (药物 B) 的特定信息。

[0073] 如图 3 所示,第一和第二针筒保持器 50、52 包括铰链接合针筒保持器。这些铰链接合保持器允许使用者接近针筒。图 3 表示具有处在打开位置的第一铰链接合针筒保持器 50 的在图 1 中所示的针筒支持器 40 的透视图。图 3 表示使用者如何能接近第一针筒 90,即通过打开第一保持器 50 并且进而接近第一针筒 90。

[0074] 如讨论图 1 时所述的那样,分配接口 200 联接于针筒 40 的远端。图 4 表示未连接于针筒支持器 40 远端的分配接口 200。可与接口 200 一起使用的剂量分配器或针组件也被示出并且设置在防护外盖 420 中。

[0075] 在图 5 中,图 4 中所示的分配接口 200 联接于针筒支持器 400。分配接口 200 和针筒支持器 40 之间的轴向附连手段可以是本领域技术人员了解的任何轴向附连手段,包括弹簧锁、卡扣配合、扣环、键槽以及这些连接的组合。分配接口和针筒支持器之间的连接或

附连也可包括确保特定针座仅附连于匹配的药物输送装置的额外特征（未示出），例如连接器、止动器、花键、肋、槽、突起、夹子等设计特征。这些额外的特征会防止不合适的二级针筒插入到不匹配的注射装置中。

[0076] 图 5 还表示连接到分配接口 200 的远端的针组件 400 和防护罩 420，分配接口 200 可旋拧到接口 200 的针座上。图 6 表示安装在图 5 中的分配接口 200 上的双端针组件 402 的横截面图。

[0077] 图 6 中所示的针组件 400 包括双端针 406 和针座 401。双端针或插管 406 固定地安装在针座 401 上。该针座 401 包括具有沿着其外围的圆周悬垂套管 403 的圆盘形元件。沿着该针座构件 2401 的内壁设有螺纹 404。该螺纹 404 允许针座 401 旋到分配接口 200 上，在一优选的布置中所述分配接口沿着远侧针座设有相应的外螺纹。在针座元件 401 的中部有突出部 402。该突出部 402 以套管构件的相反方向从针座突出。双端针 406 经过突出部 402 和针座 401 居中地安装。该双端针 406 这样安装，从而使得双端针的第一或远侧穿刺端 405 形成用于穿刺注射位置（例如，使用者的皮肤）的注射部分。

[0078] 类似地，针组件 400 的第二或近侧穿刺端 406 从圆盘的相反侧突出从而使得它被套管 403 同心地环绕。在一针组件布置中，第二或近侧穿刺端 406 可比套管 403 短，使得该套管某种程度上保护后部套管的尖端。图 4 和 5 中所示的针罩盖 420 绕针座 401 的外表面 403 提供形状配合。

[0079] 参考图 4 至 11，现将讨论该接口 200 的一个优选布置。在这个优选布置中，该接口 200 包括：

- [0080] a. 外部主体 210，
- [0081] b. 第一内部体 220，
- [0082] c. 第二内部体 230，
- [0083] d. 第一穿刺针 240，
- [0084] e. 第二穿刺针 250，
- [0085] f. 阀密封件 260，以及
- [0086] g. 隔片 270。

[0087] 外部主体 210 包括主体近端 212 和主体远端 214。在外部体 210 的近端 212 配置连接构件，从而允许分配接口 200 附连于针筒支持器 40 的远端。优选地，配置连接构件，从而允许分配接口 200 可拆卸地连接于针筒支持器 40。在一种优选的接口布置中，接口 200 的近端配置有向上延伸的壁 218，所述向上延伸的壁至少有一个凹槽。例如，从图 8 中可以看出，向上延伸的壁 218 至少包括第一凹槽 217 和第二凹槽 219。

[0088] 优选地，第一和第二凹槽 217、219 置于外部主体壁中从而与靠近药物输送装置 10 的针筒外壳 40 的远端的向外突出的构件协作。例如，从图 4 和 5 可见针筒外壳的这个向外突出的构件 48。第二相似的突出的构件设在针筒外壳的相对侧上。这样，当接口 200 轴向地在针筒外壳 40 的远端上滑动时，向外突出的构件将与第一和第二凹槽 217、219 协作从而形成干涉配合、形状配合或卡接锁定。可替代地，并且本领域技术人员将认识到，也可以使用允许分配接口和针筒外壳 40 轴向联接的任何其它类似的连接机构。

[0089] 外部主体 210 和针筒支持器 40 运作从而形成轴向接合的弹簧锁或卡扣配合布置，能够轴向地滑到针筒外壳的远端上。在一个可替代的布置中，分配接口 200 可设有编码特

征,从而防止无意的分配接口的交叉使用。也就是,针座的内部体可以从几何学上配置,从而防止一个或多个分配接口的无意的交叉使用。

[0090] 安装针座设在分配接口 200 的外部主体 210 的远端。这样的安装针座可配置成可松脱地连接于针组件。仅作为一个实例来说,该连接装置 216 可包括接合沿着针组件的针座内壁表面提供的内螺纹的外螺纹,例如图 6 中所示的针组件 400。也可以提供可替代的可松脱的连接器,例如弹簧锁、通过螺纹释放的弹簧锁、卡口锁、形状配合、或其它类似的连接布置。

[0091] 分配接口 200 还包括第一内部体 220。该内部体的一些细节如图 8 至 11 中所示。优选地,该第一内部体 220 联接于外部主体 210 的延伸壁 218 的内表面 215。更优选地,该第一内部体 220 通过肋或槽形状配合布置的方式联接于外部体 210 的内表面。例如,从图 9 中可看出,外部主体 210 的延伸壁 218 设有第一肋部 213a 和第二肋部 213b。第一肋部 213a 也表示在图 10 中。这些肋部 213a 和 213b 沿着外部体 210 的壁 218 的内表面 215 设置并且与协作的第一内部体 220 的槽 224a 和 224b 形成形状配合或弹簧锁接合。在优选的布置中,这些协作的槽 224a 和 224b 沿着第一内部体 220 的外表面 222 设置。

[0092] 另外,如图 8 至 10 中所示,靠近第一内部体 220 的近端的近端表面 226 可至少设有第一近置穿刺针 240,其包括近穿刺端部 244。类似地,第一内部体 220 配置有第二近置穿刺针 250,其包括近穿刺端部 254。第一和第二针 240、250 牢固安装在第一内部体 220 的近表面 226 上。

[0093] 优选地,该分配接口 200 还包括阀布置。这种阀布置的建立能防止分别容纳在第一和第二存贮器中的第一和第二药物的交叉污染。也可以配置优选的阀布置,从而防止第一和第二药物的回流和交叉污染。

[0094] 在一优选的系统中,分配接口 200 包括以阀密封件 260 形式的阀布置。这种阀密封件 260 可设在由第二内部体 230 限定的腔 231 中,从而形成保持室 280。优选地,腔 231 处于沿着第二内部体 230 的上表面。该阀密封件包括限定第一流动槽 264 和第二流动槽 266 的上表面。例如,图 9 表示阀密封件 260 的位置,安装在第一内部体 220 和第二内部体 230 之间。在注射步骤期间,该密封阀 260 帮助防止第一路径中的主药物移到第二路径中的次级药物,同时也防止第二路径中的次级药物移到第一路径中的主药物。优选地,该密封阀 260 包括第一止逆阀 262 和第二止逆阀 268。这样,第一止逆阀 262 防止沿第一流体路径 264 (例如密封阀 260 中的槽) 转移的流体返回到路径 264 中。类似地,第二止逆阀 268 防止沿着第二流体路径转移的流体返回到该路径 266 中。

[0095] 共同地,第一和第二槽 267、266 分别向止逆阀 262、268 会聚,从而提供输出流体通路或保持室 280。该保持室 280 由内室限定,该内室由第二内部体的远端、第一和第二止逆阀 262 连同可穿刺的隔片 270 限定。如图所示,该可穿刺的隔片 270 位于第二内部体 230 的远端部分和由外部主体 210 的针座所限定的内表面之间。

[0096] 保持室 280 在接口 200 的排出口终止。该排出口 290 优选地位于接口 200 的针座中心并且帮助可穿刺密封件 270 维持在固定位置。可是,可观察到的是针导引器 292 占据了排出口 290 和针座 216 的相当大部分的空间。这样,当双端针组件附连于接口的针座时 (例如图 6 所示的双端针),输出流体通路允许两种药物与所附连的针组件流体连通。

[0097] 针座接口 200 还包括第二内部体 230。从图 9 可以看出,该第二内部体 230 具有有限

定凹槽的上表面,阀密封件 260 置于该凹槽中。因此,当接口 200 如图 9 所示装配时,第二内部体 230 将置于第一内部体 220 和外部体 210 的远端之间。合起来地,第二内部体 230 和外部主体将隔片 270 保持到位。内部体 230 的远端也可形成可以配置为与阀密封件的第一槽 264 和第二槽 266 流体连通的腔或保持室。

[0098] 将外部主体 210 轴向地滑到药物输送装置的远端上,使分配接口 200 附连于多次使用装置。这样,可创造出分别具有第一针筒的主药物和第二针筒的次级药物的第一针 240 和第二针 250 之间的流体连通。

[0099] 图 11 表示已经安装到如图 1 所示的药物输送装置 10 的针筒支持器 40 的远端上的分配接口 200。双端针 400 也安装到该接口的远端。针筒支持器 40 表示为具有容纳第一药物的第一针筒和容纳第二药物的第二针筒。

[0100] 当接口 200 首先安装到针筒支持器 40 上时,第一穿刺针 240 的近穿刺端 244 刺破第一针筒 90 的隔片,并且从而与第一针筒 90 的主药物 92 存在流体连通。第一穿刺针 240 的远端也将与由阀密封件 260 所限定的第一流体通路槽 264 流体连通。

[0101] 类似地,第二穿刺针 250 的近穿刺端 254 刺破第二针筒 100 的隔片,并且从而与第二针筒 100 的次级药物 102 存在流体连通。该第二穿刺针 150 的远端也将与由阀密封件 260 所限定的第二流体通路槽 266 流体连通。

[0102] 图 11 表示联接到药物输送装置 10 的主体 14 远端 15 的这种分配接口 200 的优选布置。优选地,这种分配接口 200 可拆卸地联接于药物输送装置 10 的针筒支持器 40。

[0103] 如图 11 所示,分配接口 200 联接于针筒外壳 40 的远端。该针筒支持器 40 表示为容纳第一针筒 90 和第二针筒 100,第一针筒 90 容纳主药物 92,第二针筒 200 容纳次级药物 102。一旦联接于针筒外壳 40,分配接口 200 基本上提供一机构,其用于提供从第一和第二针筒 90、100 到共同的保持室 280 的流体连通通路。该保持室 280 表示为与剂量分配器流体连通。如图所示,在此该剂量分配器包括双端针组件 400。如图所示,双端针组件的近端与室 280 流体连通。

[0104] 在一优选的布置中,分配接口这样配置,从而使其仅在一个方位上附连于主体,并且仅仅是单向的。例如如图 11 所示,一旦分配接口 200 附连于针筒支持器 40,初级针 240 只能用来与第一针筒 90 的主药物 92 流体连通,并且接口 200 会被阻止与支持器 40 再附连,从而使得初级针 240 现在可用来与第二针筒 100 的次级药物 102 流体连通。这种单向的连接机构可帮助减少两种药物 92 和 102 之间可能的交叉污染。

[0105] 图 12 表示根据本发明所述的针导引器 300 的实施方式的横截面透视图。针导引器 300 包括导引区 302、法兰区 304 和连接区 306。可以看出,导引区在轴向方向上延伸,如箭头 308 所示。导引区还包括第一开口 310 和第二开口 312。第一开口 310 可容纳针 406。然后导引区 302 在针 406 在轴向方向 308 上移动时将针引导至第二开口 312。如果针 406 不是同轴地插入针导引器 300,导引区 302 的几何形状引导针 406 至与针 406 具有相似直径的第二开口 312,使针 406 的轴线大致上与箭头 308 一致。导引区 302 的抛物线形特别平滑地引导针 406,也可能是其它形状比如圆锥形、圆柱形、凹形、凸形等。

[0106] 从图 12 可以进一步看出,法兰区 304 大致上垂直于轴向方向 308 延伸。这样提供了将针导引器 300 压入医疗装置的区域。

[0107] 连接区 306 还包括多个在轴向方向 308 上延伸的突出部 314。突出部 314 用作连

接元件并且可接合例如塑料制成的医疗装置,比如分配接口 200。当足够压力施加到法兰区 304 上时,突出部 314 被迫使进入医疗装置 314 中。单个突出部 314 由凹槽 316 隔开。凹槽 316 减少了推压医疗装置中针导引器 300 的突出部 314 所需的力。凹槽 316 在轴向方向上逐渐收缩,提供了具有带倒刺的钩或定位销形状的凹槽 316,有利地影响针导引器 300 和医疗装置之间连接的耐久性。突出部 314 的其它形状、例如销或叶片,也是可能的。如图 12 中所示的针导引器 300 可通过深冲压金属板特别经济地制成。

[0108] 图 13 表示示例性的针导引器 300 的连接区 306 的不同实施方式。图 13a 表示图 12 所示的连接区 306 的放大过的侧视图。可以清楚看出突出部 314 之间凹槽 316 的逐渐收缩。

[0109] 图 13b 表示垂直于法兰区 304 延伸的连接区 306 的另一实施方式。这里,突出部 314 具有矩形并且凹槽 316 不是逐渐收缩的。可以看出,突出部 314 交替朝向导引区 302 以及远离导引区 302 相对于轴向方向 308 成角度。在图 13c 中交替成角度的突出部 314 可以从图 13b 的连接区 306 的横截面图中看到。交替突出部 314 在防止针导引器 300 从医疗装置移除方面特别有效。

[0110] 图 14 表示附连于分配接口 200 的示例性针座 216 和示例性剂量分配器 400 的针导引器 300 的实施方式的横截面图。剂量分配器 400 与图 6 中所示的相似。剂量分配器 400 包括双端针 406。双端针或插管 406 固定地安装在突出部分 402 中。剂量分配器 400 包括圆盘形元件,具有沿其外围的圆周套管 403。沿着剂量分配器 400 的内壁提供螺纹 404。该螺纹 404 允许剂量分配器 400 旋到分配接口 200 的针座 216 上,在一优选的布置中,其设有沿着针座 216 的相应的外螺纹。双端针 406 这样安装,使得双端针的第一或远穿刺端 405 形成用于刺破注射位置(例如用户的皮肤)的注射部分。

[0111] 针或插管 406 的第二端 407 由针导引器 300 导引到药物输送装置的针座 216 中,例如图 7 或 8 所示的剂量分配器 200。当然,针导引器 300 也可与药物输送装置或分配接口使用,其配置用于喷射单一药物或液体。可以看出,针导引器的连接区 306 不可拆地连接于针座 216。如果针 406 与轴向方向 308 一致的轴线具有偏移,针 406 由导引区 302 导引从而使得针 406 的轴线与同轴向方向 308 相一致的轴线一致。然后针 406 可精确地刺破一个或多个隔片,在此例中所述隔片密封保持腔 280。两个隔片通过夹子 318 固定。

[0112] 此外,可以看出,相比图 9 所示的针导引器 292,针导引器 300 占用更少的空间。这允许更多元件在分配接口 200 中运行或者允许分配接口 200 的更轻更小的设计。

[0113] 图 15 表示附连于分配接口 200 的示例性针座 216 的针导引器 300 的另一实施方式的横截面图。图 15 所示的实施方式与图 14 所示的实施方式不同之处在于隔片 270 和针导引器 300 在保持腔 280 的区域通过卷边夹子 320 不可拆地附连于分配接口 200。卷边夹子 320 包住隔片 270、针导引器 300 和分配接口 200 的一部分。在此例中分配接口 200 提供适合的凹槽,卷边夹子 320 可与该凹槽接合从而固定地安装在分配接口 200 上。卷边夹子 320 的卷边原则上不可逆转或者仅在付出巨大努力和/或损坏特定部件的情况下可逆转。

[0114] 图 15 所示的针导引器 300 与图 12 所示的针导引器 300 特别不同之处在于法兰区 304 与连接区 306 同时。法兰和连接区 304、306 位于第二开口 312 处的导引区 302 的相反端。法兰和连接区 304、306 通过圆柱形裙部 322 连接于导引区 302。

[0115] 卷边夹子 320 被卷曲之后,使用压入和/或形状配合,法兰和连接区 304、306 紧密

放置在卷边夹子和隔片之间并且因此不可拆地连接于分配接口 200。

[0116] 图 15 中的针导引器 300 也由金属制成。这种针导引器 300 的生产可特别通过深冲压过程生产针导引器 300 而得到易化。

[0117] 本文中所使用的术语“药物”或者“药剂”意指含有至少一种药学活性的化合物的药物配制剂，

[0118] 其中在一个实施方式中，所述药学活性化合物具有最多至 1500Da 的分子量并且 / 或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸，或是上述药学活性化合物的混合物，

[0119] 其中在一个进一步的实施方式中，所述药学活性化合物对于治疗和 / 或预防糖尿病或与糖尿病关联的并发症，如糖尿病性视网膜病 (diabetic retinopathy)、血栓栓塞病症 (thromboembolism disorders) 如深静脉或肺的血栓栓塞、急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性 (macular degeneration)、炎症、枯草热、动脉粥样硬化、和 / 或类风湿关节炎有用，

[0120] 其中在一个进一步的实施方式中所述药学活性化合物包括至少一种用于治疗 and / 或预防糖尿病或与糖尿病关联的并发症 (如糖尿病性视网膜病) 的肽，

[0121] 其中在一个进一步的实施方式中所述药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide, GLP-1) 或其类似物或衍生物、或者毒蜥外泌肽 -3(exedin-3) 或毒蜥外泌肽 -4(exedin-4) 或毒蜥外泌肽 -3 或毒蜥外泌肽 -4 的类似物或衍生物。

[0122] 胰岛素类似物例如 Gly (A21)、Arg (B31)、Arg (B32) 人胰岛素 ;Lys (B3)、Glu (B29) 人胰岛素 ;Lys (B28)、Pro (B29) 人胰岛素 ;Asp (B28) 人胰岛素 ;人胰岛素，其中 B28 位的脯氨酸被替换为 Asp, Lys, Leu, Val 或 Ala 并且其中 B29 位的赖氨酸可以替换为 Pro ;Ala (B26) 人胰岛素 ;Des (B28-B30) 人胰岛素 ;Des (B27) 人胰岛素 ;和 Des (B30) 人胰岛素。

[0123] 胰岛素衍生物例如 B29-N- 肉豆蔻酰 -des (B30) 人胰岛素 ;B29-N- 棕榈酰 -des (B30) 人胰岛素 ;B29-N- 肉豆蔻酰人胰岛素 ;B29-N- 棕榈酰人胰岛素 ;B28-N- 肉豆蔻酰 LysB28ProB29 人胰岛素 ;B28-N- 棕榈酰 -LysB28ProB29 人胰岛素 ;B30-N- 肉豆蔻酰 -ThrB29LysB30 人胰岛素 ;B30-N- 棕榈酰 -ThrB29LysB30 人胰岛素 ;B29-N-(N- 棕榈酰 - γ - 谷氨酰) -des (B30) 人胰岛素 ;B29-N-(N- 石胆酰 - γ - 谷氨酰) -des (B30) 人胰岛素 ;B29-N-(ω - 羧基十七酰) -des (B30) 人胰岛素和 B29-N-(ω - 羧基十七酰) 人胰岛素。

[0124] 毒蜥外泌肽 -4 意指例如毒蜥外泌肽 -4(1-39)，其是具有以下序列的肽 :HHis-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0125] 毒蜥外泌肽 -4 衍生物例如选自以下化合物列表：

[0126] H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,

[0127] H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,

[0128] des Pro36[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),

[0129] des Pro36[IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),

[0130] des Pro36[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),

[0131] des Pro36[Met(0)14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),

- [0132] des Pro36[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0133] des Pro36[Trp(02)25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0134] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0135] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39); 或
- [0136] des Pro36[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0137] des Pro36[IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0138] des Pro36[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0139] des Pro36[Met(0)14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0140] des Pro36[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0141] des Pro36[Trp(02)25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0142] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0143] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0144] 其中 -Lys6-NH₂ 基团可以结合于毒蜥外泌肽 -4 的衍生物的 C 端;
- [0145] 或以下序列的毒蜥外泌肽 -4 衍生物
- [0146] H-(Lys)6-des Pro36[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0147] des Asp28Pro36, Pro37, Pro38 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0148] H-(Lys)6-des Pro36, Pro38[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0149] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0150] des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0151] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0152] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0153] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0154] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0155] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0156] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0157] des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0158] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0159] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp(02)25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0160] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0161] des Met(0)14Asp28Pro36, Pro37, Pro38 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0162] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0163] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,
- [0164] des Pro36, Pro37, Pro38[Met(0)14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0165] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒 蜥 外 泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0166] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒 蜥 外 泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0167] H-Lys6-des Pro36 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH₂,

[0168] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25] 毒 蜥 外 泌肽 -4(1-39)-NH₂,

[0169] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,

[0170] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH₂,

[0171] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0172] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌肽 -4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0173] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH₂;

[0174] 或前述任一种毒蜥外泌肽 -4 衍生物的药学可接受的盐或溶剂合物。

[0175] 激素例如在 Rote Liste, ed. 2008, 第 50 章中列出的垂体激素 (hypophysis hormones) 或下丘脑激素 (hypothalamus hormones) 或调节性活性肽 (regulatory active peptides) 和它们的拮抗剂, 如促性腺激素 (促滤泡素 (Follitropin)、促黄体激素 (Lutropin)、绒毛膜促性腺激素 (Choriongonadotropin)、绝经促性素 (Menotropin))、Somatropine (生长激素 (Somatropin))、去氨加压素 (Desmopressin)、特利加压素 (Terlipressin)、戈那瑞林 (Gonadorelin)、曲普瑞林 (Triptorelin)、亮丙瑞林 (Leuprorelin)、布舍瑞林 (Buserelin)、那法瑞林 (Nafarelin)、戈舍瑞林 (Goserelin)。

[0176] 多糖例如葡糖胺聚糖 (glucosaminoglycane), 透明质酸 (hyaluronic acid), 肝素, 低分子量肝素或超低分子量肝素或其衍生物, 或前述多糖的硫酸化, 例如多硫酸化的形式, 和 / 或其药学可接受的盐。多硫酸化低分子量肝素的药学可接受的盐的一个实例是依诺肝素钠 (enoxaparin sodium)。

[0177] 抗体是球状血浆蛋白质 (~ 150kDa), 也称为免疫球蛋白, 其共有一种基础结构。由于它们具有添加至氨基酸残基的糖链, 它们是糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白 (Ig) 单体 (仅含有一个 Ig 单元); 分泌的抗体也可以是具有两个 Ig 单元的二聚体如 IgA、具有四个 Ig 单元的四聚体如硬骨鱼 (teleost fish) 的 IgM、或具有五个 Ig 单元的五聚体如哺乳动物的 IgM。

[0178] Ig 单体是“Y”- 状的分子, 其由四个多肽链组成; 两个相同的重链和两个相同的轻链, 它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每个重链长约 440 个氨基酸; 每个轻链长约 220 个氨基酸。每个重链和轻链都含有链内二硫键, 链内二硫键稳定它们的折叠。每个链都由称为 Ig 域的结构域构成。这些域含有大约 70-110 个氨基酸, 并根据它们的大小和功能分类被归入不同的类别 (例如, 可变或 V、恒定或 C)。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠,

其中两个 β 折叠片形成一种“三明治”形状,该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0179] 哺乳动物 Ig 重链有五种,表示为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。存在的重链的种类决定了抗体的同种型;这些链分别可以在 IgA、IgD、IgE、IgG、和 IgM 抗体中找到。

[0180] 不同的重链的大小和组成是不同的: α 和 γ 含有大约 450 个氨基酸, δ 含有大约 500 个氨基酸,而 μ 和 ϵ 有大约 550 个氨基酸。每个重链具有两个区域,恒定区 (CH) 和可变区 (VH)。在一个物种中,恒定区在同一同种型的所有抗体中是基本上相同的,但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链 γ , α 和 δ 具有包含三个串联的 Ig 域恒定区,和用于增加柔性的铰链区;重链 μ 和 ϵ 具有包含四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同 B 细胞所产生的抗体中是不同的,但其对于由单个 B 细胞或单个 B 细胞克隆所产生的所有抗体而言是相同的。每个重链的可变区为大约 110 氨基酸长并包含单个 Ig 域。

[0181] 在哺乳动物中,有两种免疫球蛋白轻链,表示为 λ 和 κ 。轻链具有两个连续的域:一个恒定域 (CL) 和一个可变域 (VL)。轻链长约 211 到 217 个氨基酸。每个抗体含有两个轻链,它们总是相同的;在哺乳动物中每个抗体仅存在一种轻链,或是 κ 或是 λ 。

[0182] 如上面所详述的,虽然所有抗体的大致结构非常相似,但是特定抗体的独特性质是由可变 (V) 区决定的。更具体地说,可变环—其在每个轻链 (VL) 上和每个重链 (VH) 上各有三个—负责结合抗原,即负责抗原特异性。这些环被称为互补决定区 (Complementarity Determining Regions, CDRs)。因为来自 VH 域和 VL 域的 CDR 都对抗原结合位点有贡献,所以是重链和轻链的组合,而不是其中单独一个,决定了最终抗原特异性。

[0183] “抗体片段”含有如上所定义的至少一个抗原结合片段,并呈现与抗体片段所来源的完整抗体基本上相同的功能与特异性。以木瓜蛋白酶 (papain) 限制性的蛋白水解消化将 Ig 原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段 (Fab),每个片段含有一个完整 L 链和大约一半 H 链。第三个片段是可结晶片段 (Fc),其大小相似但包含的是两个重链的羧基末端的那一半,并具备链间二硫键。Fc 含有糖、补体结合位点、以及 FcR 结合位点。限制性的胃蛋白酶 (pepsin) 消化产生含有两条 Fab 和铰链区的单一 $F(ab')_2$ 片段,其包括 H-H 链间二硫键。 $F(ab')_2$ 对于抗原结合而言是二价的。 $F(ab')_2$ 的二硫键可以裂解以获得 Fab'。此外,可将重链的可变区与轻链融合到一起以形成单链可变片段 (scFv)。

[0184] 药学可接受的盐有例如酸加成盐和碱性盐 (basic salt)。酸加成盐是例如 HCl 或 HBr 盐。碱性盐是例如具有选自碱或碱土的阳离子,例如 Na^+ , 或 K^+ , 或 Ca^{2+} , 或铵离子 $N^+(R1)(R2)(R3)(R4)$ 的盐,其中 R1 至 R4 彼此独立地为:氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C6-C10 芳基、或任选取代的 C6-C10 杂芳基。药学可接受的盐的更多实例在 “Remington's Pharmaceutical Sciences” 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U. S. A., 1985 中、和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 中描述。

[0185] 药学可接受的溶剂合物有例如水合物。

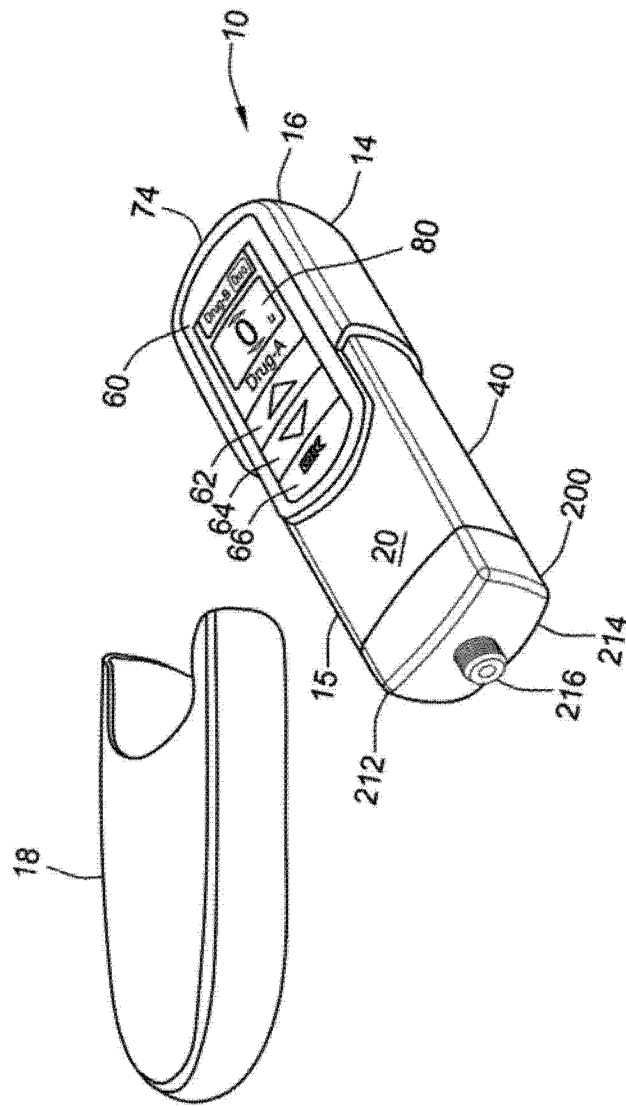


图 1

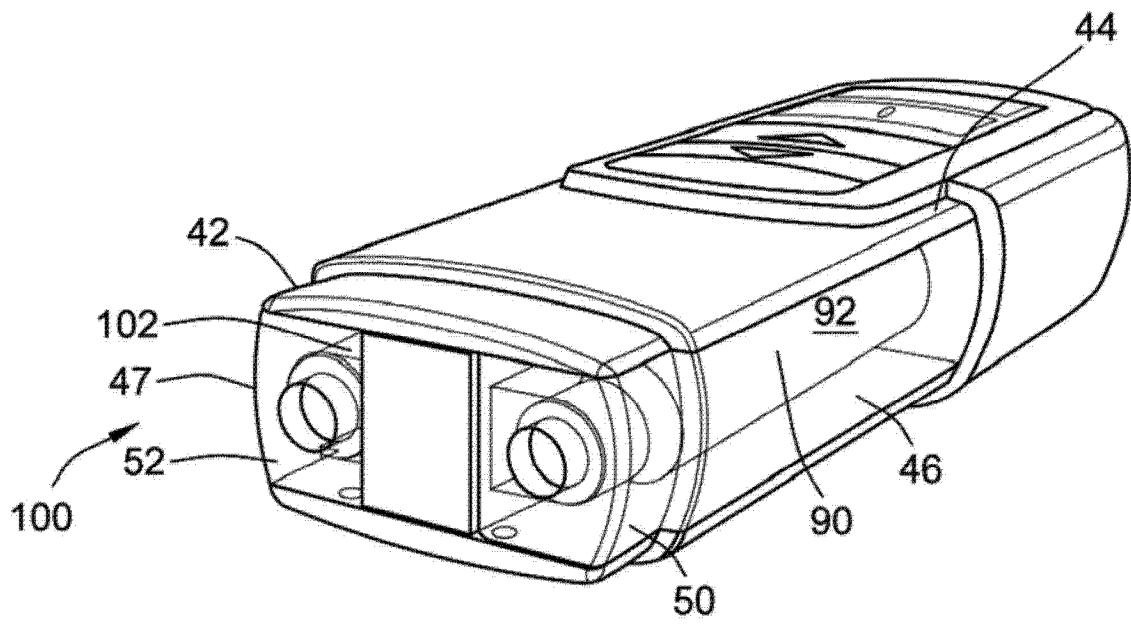


图 2

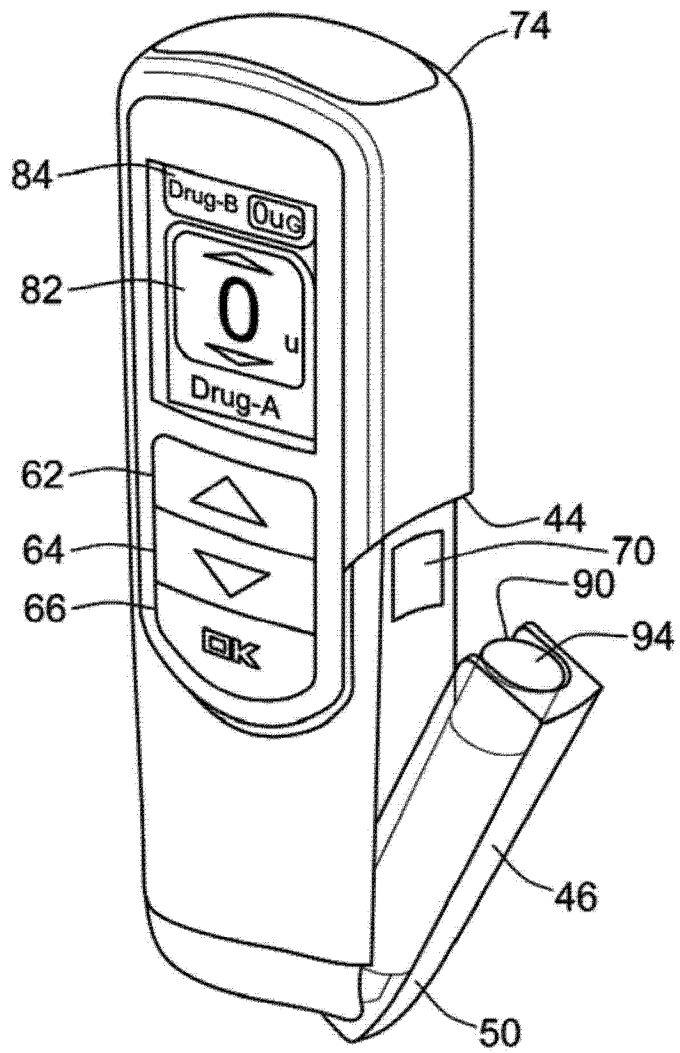


图 3

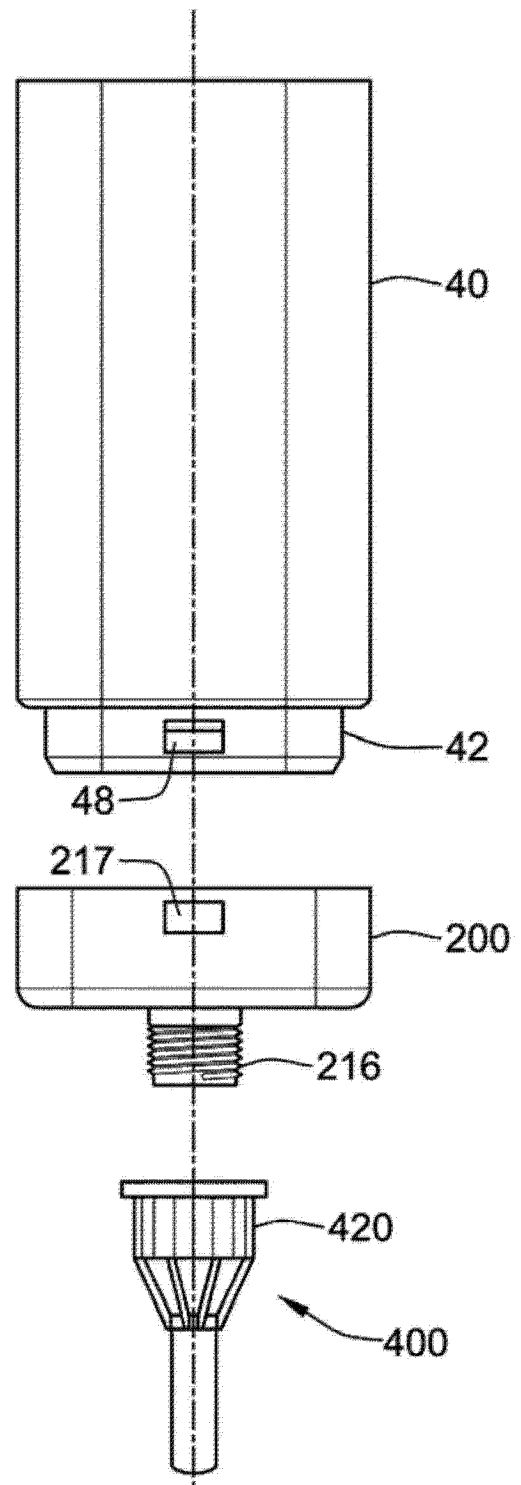


图 4

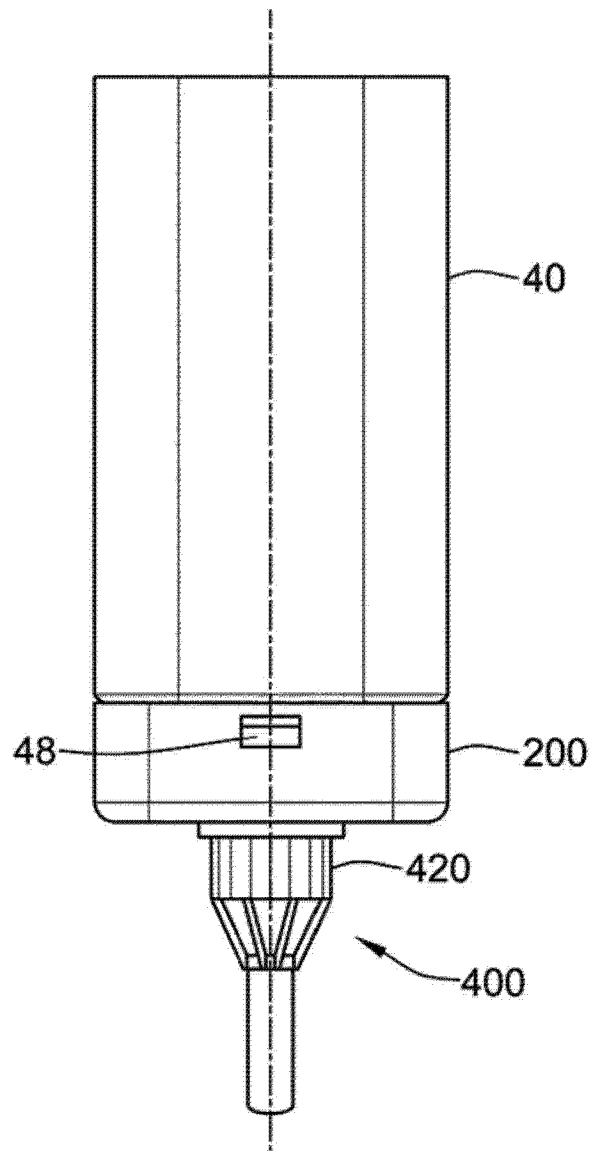


图 5

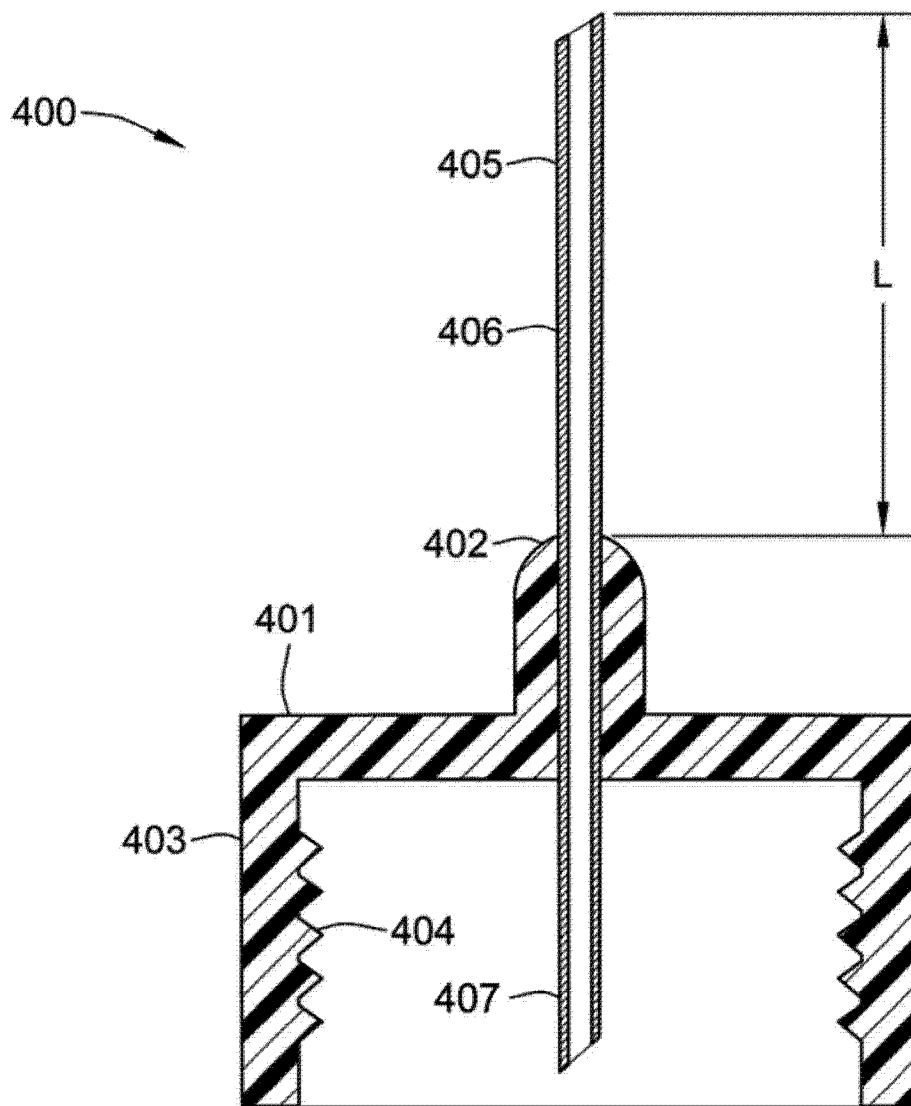


图 6

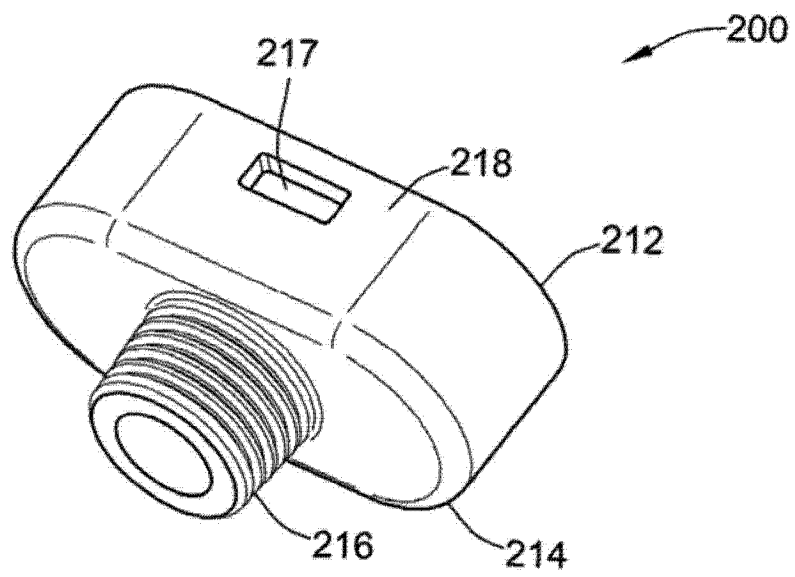


图 7

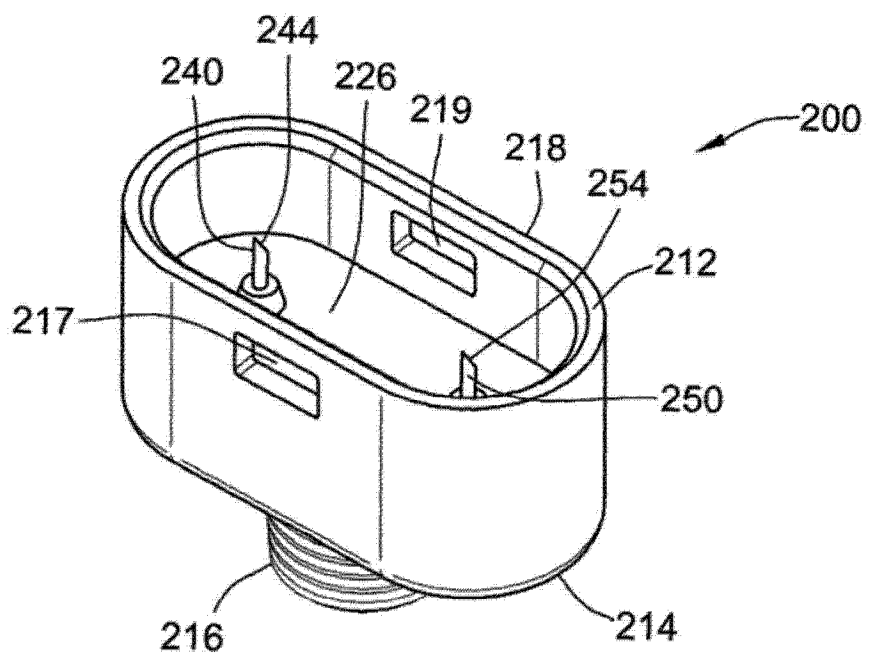


图 8

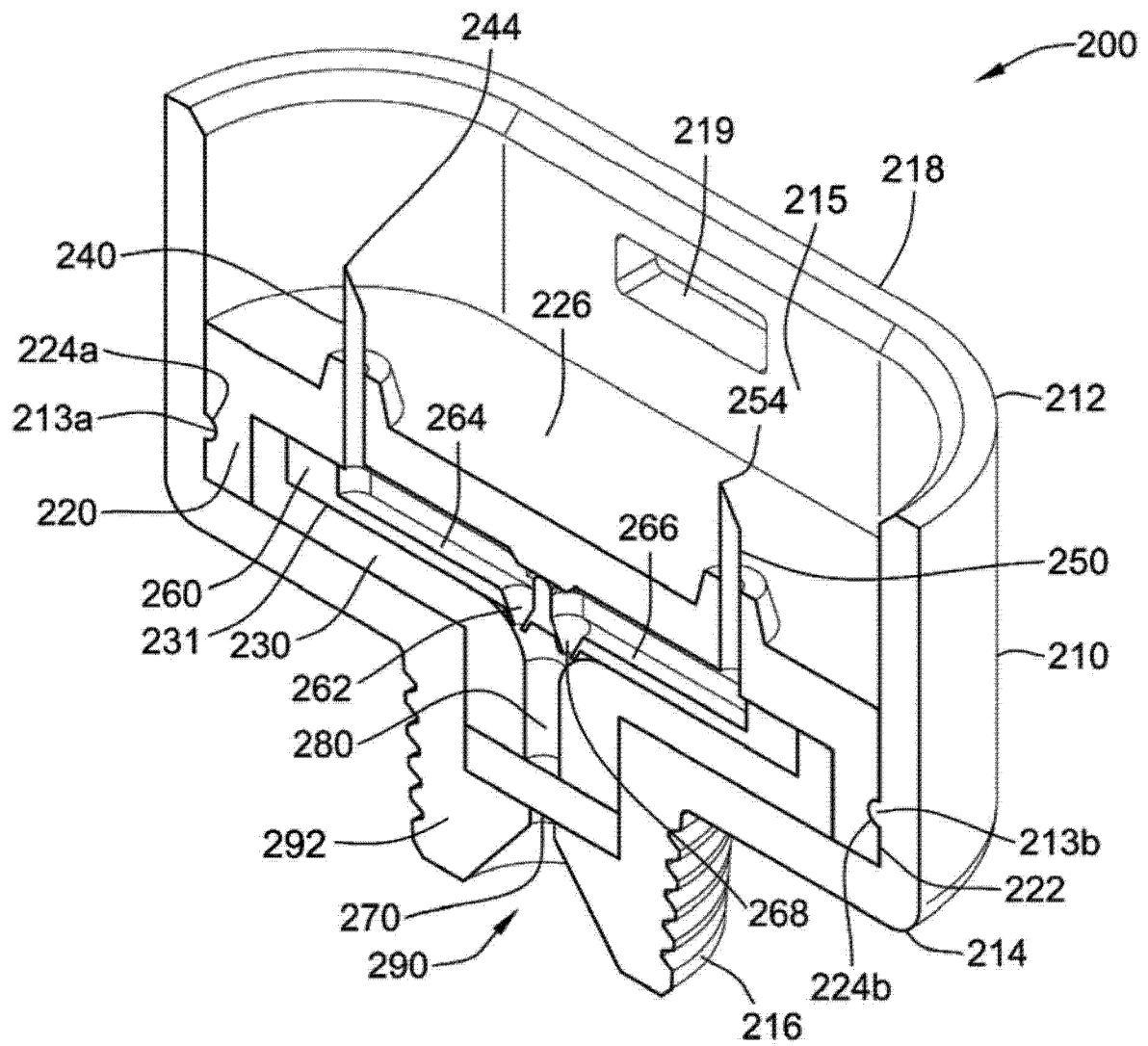


图 9

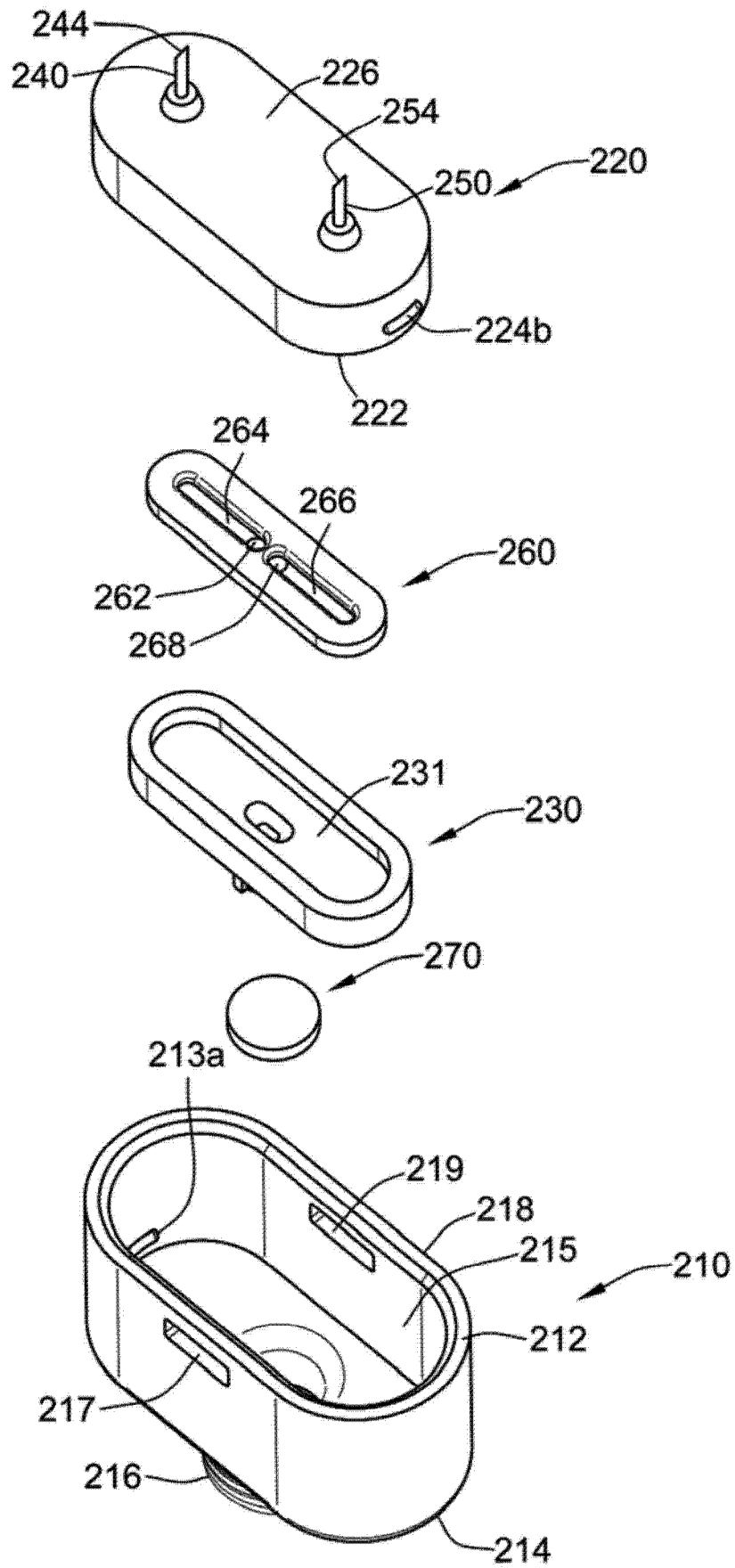


图 10

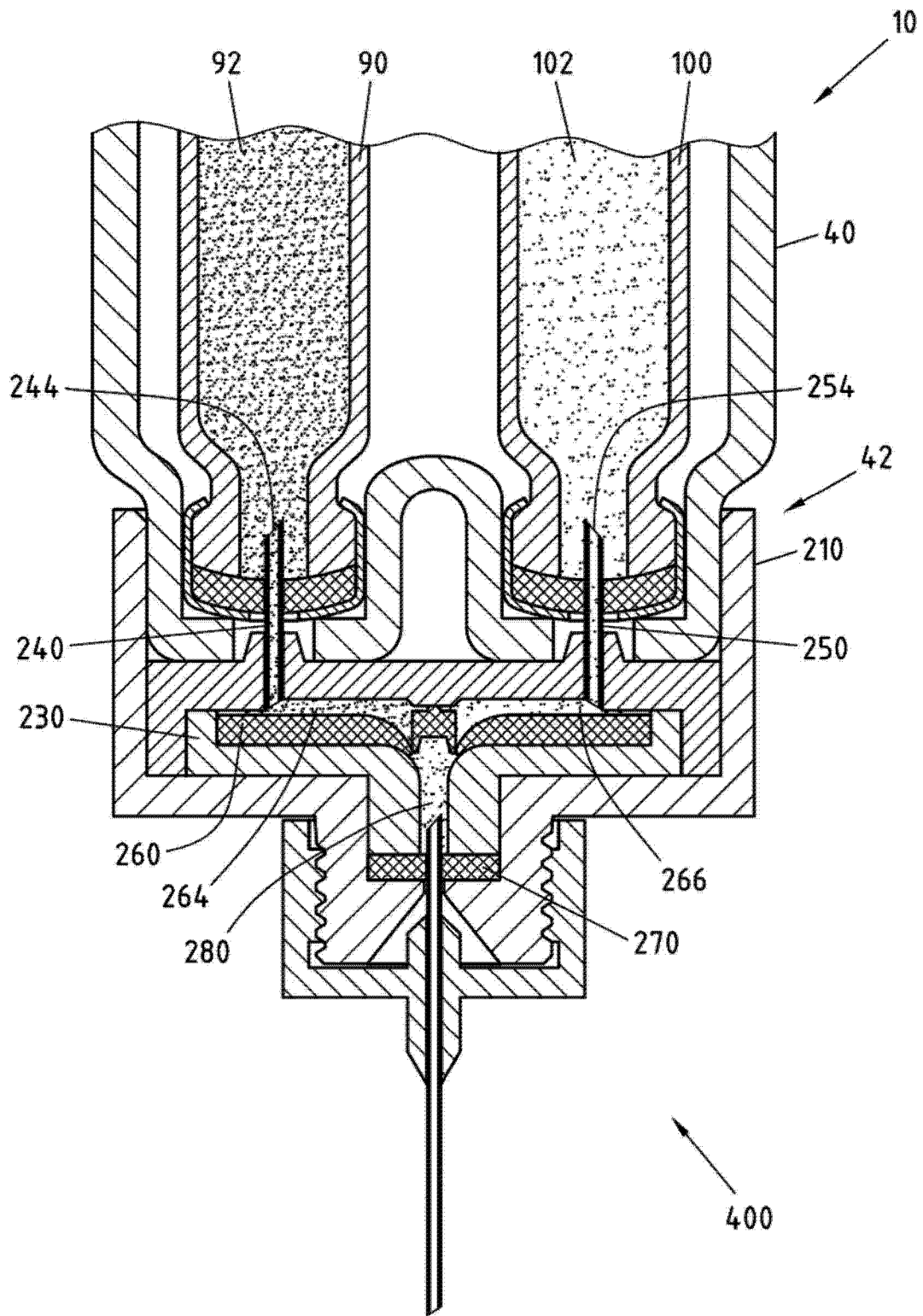


图 11

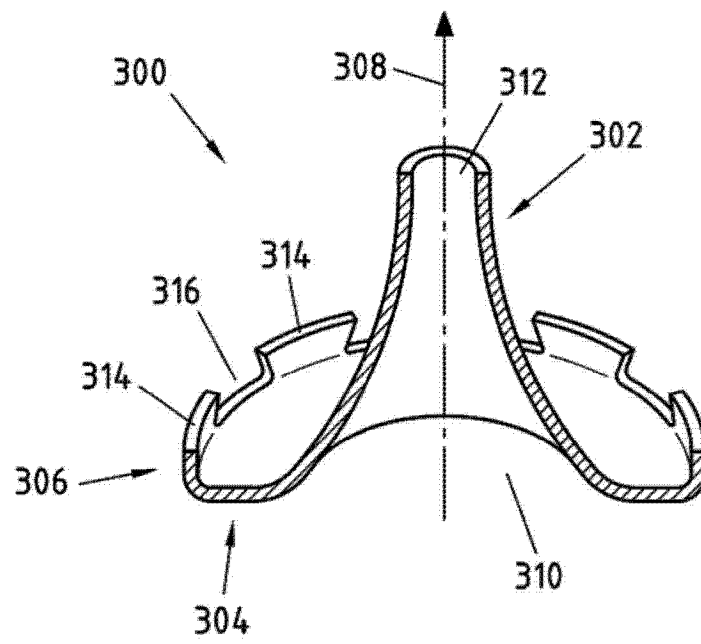


图 12

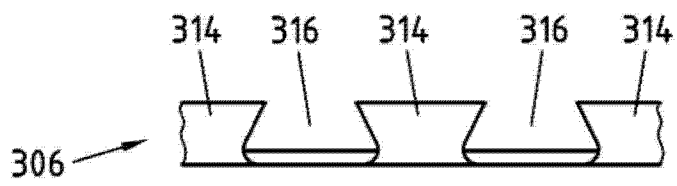


图 13a

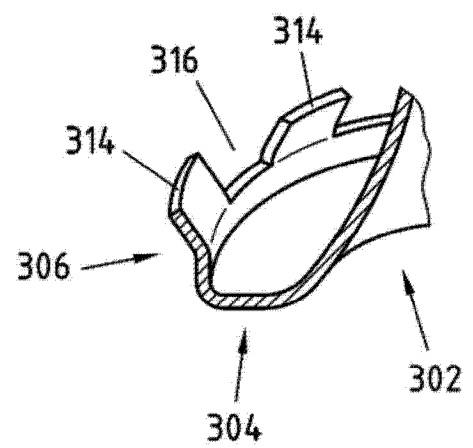


图 13b

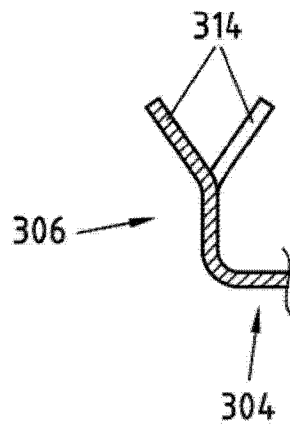


图 13c

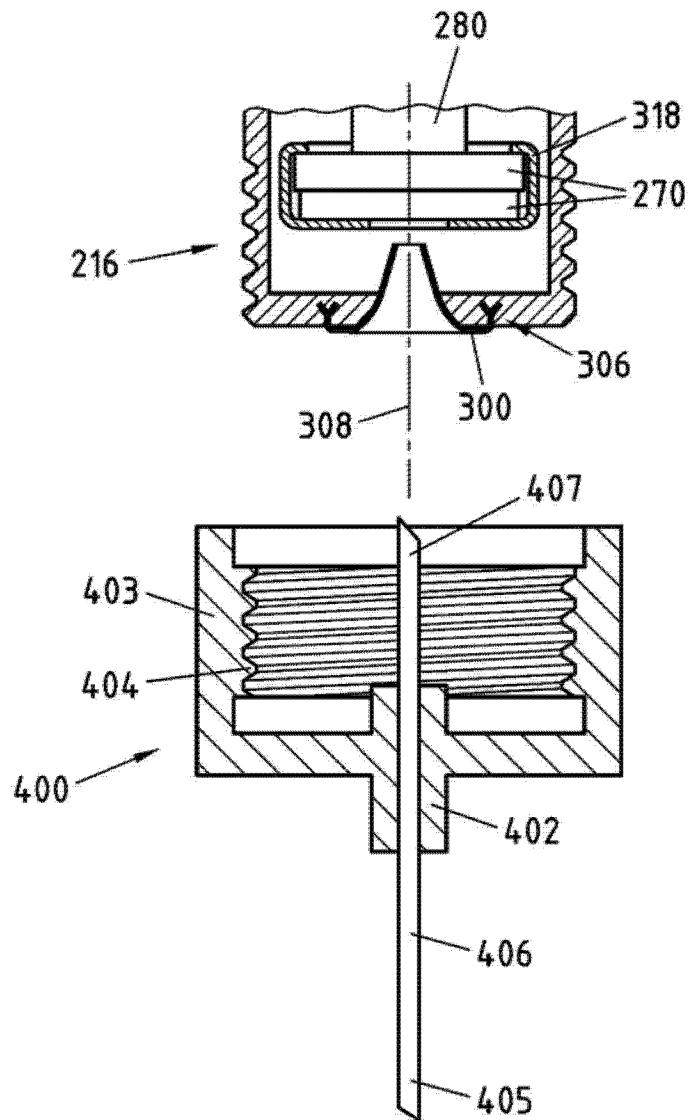


图 14

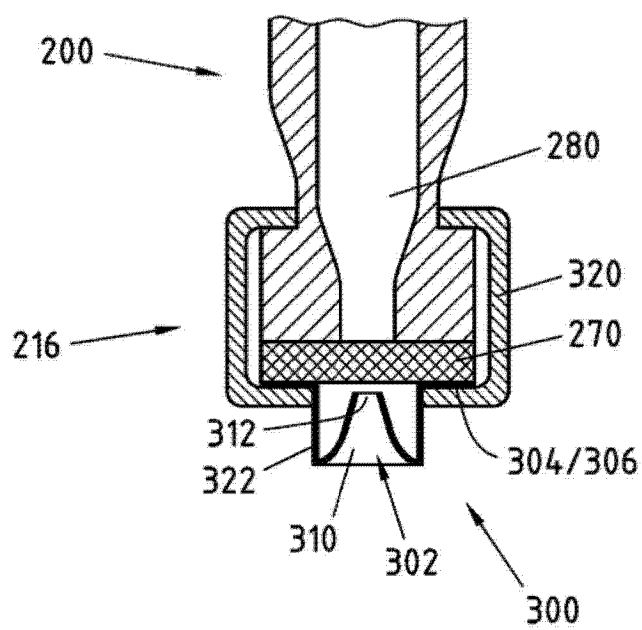


图 15