



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113559363 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 31

(21) 申请号 202110642682.6

(22) 申请日 2014.02.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113559363 A

(43) 申请公布日 2021.10.29

(30) 优先权数据
61/804619 2013.03.22 US

(62) 分案原申请数据
201480017559.3 2014.02.21

(73) 专利权人 美国安进公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S.R. 吉布森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 危凯权 王丽辉

(51) Int.Cl.
A61M 5/24 (2006.01)
A61M 5/32 (2006.01)
B65B 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103930142 A, 2014.07.16
GB 722166 A, 1955.01.19
JP 特开2007-209675 A, 2007.08.23
CN 102458519 A, 2012.05.16
CN 102458524 A, 2012.05.16
WO 0154755 A1, 2001.08.02

审查员 黄静怡

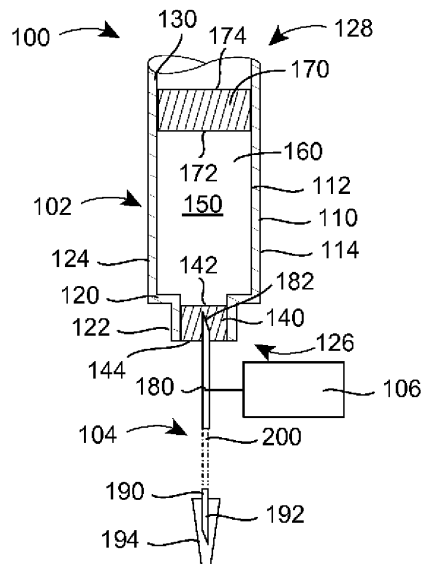
权利要求书2页 说明书19页 附图8页

(54) 发明名称

注射器及装配方法

(57) 摘要

一种注射器可包括具有壁的容器,壁具有内表面,该内表面限定填充药物产品的封闭无菌储器。该注射器还可包括流体输送系统,该流体输送系统包括无菌容器针,该无菌容器针在输送状态下与该容器流体连通,但在存储状态下可与容器流体连通或可不与容器流体连通。此外,该注射器可包括促动器,该促动器适于将容器针从存储状态移动至输送状态。



1. 一种装配注射器的方法,所述方法包括:

提供容器,所述容器包括具有内表面的壁和具有内表面的密封组件,所述壁和密封组件限定储器;

提供流体输送系统,所述流体输送系统包括具有尖的容器针;

提供注射部件,所述注射部件构造成经由所述流体输送系统的所述容器针与所述储器流体连通地连接;

在所述容器和所述流体输送系统彼此分开时对所述容器灭菌,其中,在第一装配空间中对所述容器灭菌;

在对所述容器灭菌之后,在第二装配空间中将所述流体输送系统附接到所述容器使得所述容器针的所述尖布置成穿透所述密封组件或部分地穿透所述密封组件以限定存储状态,其中,所述第一装配空间相比所述第二装配空间具有更高的免于污染的水平;以及

将所述流体输送系统联接到促动器,所述促动器适于将所述容器针从所述存储状态移动到输送状态,在所述输送状态中,所述容器针穿过所述密封组件布置到所述储器中,

其中,所述流体输送系统在附接到所述容器之前和在联接到所述促动器之前被布置成第一构造,并且所述流体输送系统在附接到所述容器之后和在联接到所述促动器之后被布置成第二构造,所述第二构造不同于所述第一构造。

2. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,将所述流体输送系统联接到所述促动器包括在所述流体输送系统附接到所述容器之后将所述流体输送系统联接到所述促动器。

3. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述流体输送系统包括至少一个柔性管路,所述至少一个柔性管路构造成在所述注射器的使用期间在所述容器针和所述注射部件之间提供流体连通。

4. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述促动器构造成(a)自动地将所述容器针从所述存储状态移动到所述输送状态,或(b)响应于从输入装置接收到的信号自动地将所述容器针从所述存储状态移动到所述输送状态。

5. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,包括在所述第二装配空间中时,在将所述流体输送系统附接到所述容器之前对将被所述容器针的所述尖穿透的所述密封组件的表面灭菌。

6. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器的壁限定具有第一端部和第二端部的孔,在所述孔的第一端部处在所述容器的壁中形成开口,所述密封组件越过所述开口布置并且固定地附接到所述容器的壁,并且所述容器包括布置在所述孔的第二端部内且可沿所述孔移动的阻塞件。

7. 根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述密封组件包括具有内表面的第一壁和第二壁,所述第一壁限定所述密封组件的内表面,所述第二壁布置在所述第一壁的外部以限定所述第一壁与第二壁之间的封闭空间,且所述容器针的所述尖在所述存储状态下穿过所述第二壁布置到所述封闭空间中。

8. 根据权利要求7所述的装配注射器的方法,其特征在于,在所述存储状态下,所述容器针的所述尖对准以穿透所述第一壁。

9. 根据权利要求7所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器的壁限定具有第一

端部和第二端部的孔,在所述孔的第一端部处在所述容器的壁中形成开口,所述密封组件的第一壁越过所述开口布置并且固定地附接到所述容器的壁,并且所述容器包括布置在所述孔的第二端部内且可沿所述孔移动的阻塞件。

10.根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述密封组件的内表面和所述容器的壁的内表面限定所述储器,并且所述容器针具有在所述存储状态下仅部分地穿过所述密封组件布置且在所述输送状态下穿过所述密封组件的内表面布置到所述储器中的尖。

11.根据权利要求10所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器的壁限定具有第一端部和第二端部的孔,在所述孔的第一端部处在所述容器的壁中形成开口,所述密封组件越过所述开口布置并且固定地附接到所述容器的壁,并且所述容器包括布置在所述孔的第二端部内且可沿所述孔移动的阻塞件。

12.根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述第一装配空间在无菌条件下操作。

13.根据权利要求1所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器针和所述注射部件是单独的针。

14.根据权利要求7所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器针和所述注射部件是单独的针。

15.根据权利要求10所述的装配注射器的方法,其特征在于,所述容器针和所述注射部件是单独的针。

注射器及装配方法

[0001] 本申请是2015年9月22日进入中国国家阶段的PCT申请“注射器及装配方法”(申请号:201480017559.3,申请人:安姆根有限公司)的分案申请。

技术领域

[0002] 本专利涉及注射器和装配注射器的方法,并且特别涉及预填充注射器和装配预填充注射器的方法。

背景技术

[0003] 注射器用于将医学流体(例如液体药物)输送给患者。特别地,注射器将通过针、插管或导管将该流体提供给患者,所述针、插管或导管限定进入患者内的流动通路。某些注射器具有由制造商装配的已连接到流动通路的储器。然而,这些储器一般由制造商空着提供给患者或医疗保健提供者(例如医生、护士、医疗保健助理等),并且随后储器在使用时进行填充。作为备选,注射器可与预填充地提供给患者或医疗保健提供者的储器组合使用。

[0004] 在任一情况下,注射器都必须在使用前进行准备。例如,如果储器空着提供,则储器必须被填充。为了实现这点,使注射筒填充有待输送的药物,并且随后将药物通过入口端口注射到储器内。在注射前,例如,入口端口必须通过用酒精棉擦拭外表面进行灭菌。类似地,在替代注射器中将预填充储器连接到流动通路前,匹配连接器必须通过用酒精棉擦拭表面进行灭菌。

[0005] 在任一情况下,注射器的使用都要求额外的材料和时间。

[0006] 如下文更详细地描述的,本公开内容阐述体现上文论述的常规装置和方法的有利替代物的改进的注射器。

发明内容

[0007] 根据本公开内容的一个方面,一种注射器可包括具有壁的容器,壁具有内表面,该内表面限定填充药物产品的封闭无菌储器。注射器还可包括无菌流体输送系统,其可在存储状态下与无菌储器流体连通或不与无菌储器流体连通,但在输送状态下与储器流体连通。注射器还包括与容器和针装配的其它洁净元件(例如,促动器)。

[0008] 该容器的壁可为刚性壁或柔性壁。

[0009] 如果流体输送系统在存储状态下并不流体连通,注射器可包括适于将流体输送系统的状态从存储状态变为输送状态的促动器。

[0010] 在此注射器中,促动器适于使流体输送系统的状态在存储状态与输送状态之间重复改变。

[0011] 在此注射器中,促动器可适于在接收到输入之后延迟将流体输送系统的状态从存储状态变为输送状态。

[0012] 在此注射器中,注射器可包括联接至促动器的机械、机电或电子输入装置。

[0013] 根据前述中的任何内容,药物产品可包括一定体积的下述项:红细胞生成刺激剂、

粒细胞集落刺激因子、TNF阻断剂、聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子、白细胞介素受体特异性抗体、IGF受体(胰岛素生长因子受体)特异性抗体、TGF特异性抗体或PCSK9(前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 9型)特异性抗体。

[0014] 根据本公开内容的另一个方面,一种装配注射器的方法可包括在无菌条件下用药物产品填充容器的无菌储器,该储器由容器的壁的内表面限定。该方法还可包括在无菌条件下将无菌流体输送系统附接至容器以限定存储状态和输送状态,在存储状态下流体输送系统可与无菌储器流体连通或不与无菌储器流体连通,且在输送状态下流体输送系统处于流体连通。该方法可包括在洁净室条件下装配注射器的其余部分。

[0015] 该方法还可包括在洁净室条件下将流体输送系统附接至促动器,该促动器适于将流体输送系统的状态从存储状态变为输送状态,其中流体输送系统与容器尤其是储器流体连通。

[0016] 根据这个方面,容器的壁可为刚性壁或柔性壁。

附图说明

[0017] 相信本公开内容从结合附图考虑的下述描述将得到更全面的理解。出于更清楚地显示其它元件的目的,附图中的一些可通过省略选定元件来简化。除了在相应书面描述中可明确叙述的以外,在一些附图中的此类元件省略不一定表示特定元件在其中任一示例性实施例中的存在或不存在。附图中没有图必须按比例绘制。

[0018] 图1是根据本公开内容的注射器的实施例的截面视图,其中容器针处于存储状态,其中针部分穿透容器的整体壁;

[0019] 图2是与图1的注射器容器一起使用的夹具的透视图,该夹具用以控制容器的柔性整体壁由容器针的穿透;

[0020] 图3是图1的注射器的截面视图,其中容器针处于输送状态,其中针穿透容器的整体壁使得它设置成穿过柔性壁的内表面进入无菌储器内;

[0021] 图4是根据本公开内容的可在其中填充和装配注射器的制造设施的示意图;

[0022] 图5是根据本公开内容的注射器的备选实施例的截面视图,其中容器针处于存储状态,其中针部分穿透容器的整体壁;

[0023] 图6是根据本公开内容的注射器的进一步的备选实施例的截面视图,其中容器针处于存储状态,其中针部分穿透容器的整体壁;

[0024] 图7是根据本公开内容的注射器的实施例的截面视图,其中容器针处于存储状态,其中针部分穿透密封组件的屏障而不是柔性壁;

[0025] 图8是根据本公开内容的注射器的备选实施例的截面视图,其中容器针处于存储状态,其中针部分穿透密封组件的屏障而不是柔性壁;

[0026] 图9是图8的实施例的变型的截面视图,该变型包括孔口以在相关的容器针在存储状态和输送状态之间移动时排空柔性壁和外部设置的屏障之间的空间;

[0027] 图10是图8的实施例的另外的变型的截面视图,该变型包括旁路以在相关的容器针在存储状态和输送状态之间移动时排空柔性壁和外部设置的屏障之间的空间;

[0028] 图11是处于中间状态的图10的容器的截面视图,其中旁路与限定在柔性壁和屏障之间的空间处于流体连通;

[0029] 图12是根据本公开内容的更进一步的实施例的注射器的截面视图,其中在储器中保持无菌条件直到将流体输送系统促动时;

[0030] 图13是图12中示出的注射器的变型的截面视图;

[0031] 图14是图12中示出的注射器的进一步的变型的截面视图;以及

[0032] 图15是示出装配根据本公开内容的注射器的方法的流程图。

具体实施方式

[0033] 尽管下述文本阐述本发明的不同实施例的详细描述,但应当理解,本发明的法律范围由在本专利的末尾处所述的权利要求的文字限定。还应当理解的是,除非用语在本专利中使用句子“如本文所使用,用语‘____’在此限定为意指”或类似句子明确限定,否则不预期明确或暗示限定该用语的含义超过其平常或普通含义,并且此类用语不应解释为限定于基于在本专利的任何部分中作出的任何陈述(除权利要求的语言外)的范围。就本专利的末尾处的权利要求中所述的任何用语来说,在本专利中以与单一含义一致的方式提及,这仅为清楚起见而完成,以便不使读者混乱,并且不意图使此类权利要求用语通过暗示或其它方式限定于该单一含义。最后,除非权利要求要素通过叙述词语“意指”且没有任何结构叙述的功能限定,否则不意图使任何权利要求要素的范围基于35 U.S.C. § 112第六段的应用来解释。

[0034] 该详细描述应认作仅是示例性的并且不描述本发明的每一个可能的实施例,因为描述每一个可能的实施例即使不是不可能的,也将是不实际的。许多备选实施例可使用当前技术或在本专利的提交日期之后开发的技术(其仍落入限定本发明的权利要求的范围内)实现。随后沿着这些思路,根据本公开内容的若干实施例在图1-图3和图5-图14中示出。

[0035] 在一般用语中,根据本公开内容的注射器包括容器、流体输送系统和促动器。虽然对注射器作出参考,其在一些情况下可指的是确保输送设定体积的药物产品的输送装置,但应当理解本公开内容还涵盖输注装置,所述输注装置在一些情况下可指的是确保实现特定输送率的输送装置。还应当理解,在参考本说明书中的实施例时,用语注射器和输注器可互换使用。

[0036] 如图1-图3和图5-图15所示,容器可包括具有内表面的壁和具有内表面的密封组件,壁和密封组件的内表面限定填充药物产品的封闭无菌储器。此外,在这些实施例中示出的流体输送系统可包括具有尖的无菌容器针,其也可可为无护套的,所述尖在存储状态下设置成仅部分穿过密封组件,并且在输送状态下设置成穿过密封组件的内表面进入无菌储器内。因此,在输送状态下针与容器流体连通,但在存储状态下不是。根据这些实施例,注射器可包括促动器,所述促动器适于将容器针从存储状态移动到输送状态,如下文更详细地论述的那样,这可涉及针相对于容器的移动或容器相对于针的移动。

[0037] 如图1、图3和图4-图6所示,密封组件可为具有内表面的柔性整体壁,所述柔性整体壁限定密封组件的内表面,并且容器针的尖可设置成部分进入整体壁内。作为备选,如图7-图11中所示,密封组件可包括具有内表面的柔性壁,所述柔性壁限定密封组件的内表面,并包括设置在柔性壁外的屏障以限定柔性壁和屏障之间的封闭的空间。根据此类实施例,在存储状态下容器针的尖设置成穿过屏障进入空间内。

[0038] 更进一步的备选方案在本文示出的各实施例的情境下论述。

[0039] 随后参考图1,在其中示出了注射器100。注射器100包括容器102、流体输送系统104和促动器106。

[0040] 容器102 (其在本文中还可被称为药筒)包括壁110,所述壁110具有内表面112和外表面114。虽然在图1中已示出限定内表面112和外表面114两者的整体(即整件)壁110,但应当理解,根据其它实施例,壁110可包括多个层,其中不同层限定内表面112和外表面114。

[0041] 根据本公开内容的某些实施例,壁110为刚性的。根据其它实施例,壁110可为柔性的,无论是根据限定壁的材料性质还是根据壁的结构(例如波纹管(bellow)构造)的性质。壁110可由例如玻璃、金属或聚合物制成。特别地,聚合物形式可由例如聚碳酸酯、聚丙烯、聚乙烯(例如高密度聚乙烯)、聚四氟乙烯、环状烯烃聚合物、环状烯烃共聚物、晶体Zenith烯烃聚合物(可从日本的Daikyo Seiko, Ltd.得到)、尼龙或工程树脂制成。关于柔性形式的壁110,可使用丁基橡胶、硅基橡胶、乳胶基橡胶、涂覆橡胶以及多层聚合物薄膜,例如可包括聚乙烯(例如低密度聚乙烯)和聚丙烯。

[0042] 壁110可具有大致圆柱形的形状,肩部120使具有第一截面直径的第一圆柱形区段122与具有第二截面直径的第二圆柱形区段124分开,第一截面直径小于第二截面直径。壁110还可限定两个相对的开放端部126、128。壁110或更具体地壁110的内表面112还可限定孔130。

[0043] 容器102可包括柔性整体壁140 (其还可被称为密封件或隔膜),柔性整体壁140具有内表面142和外表面144。壁140可设置在由壁110限定的第一开放端部126中,并且固定地附接至容器102的壁110,使得在壁140和壁110之间(例如跨过开放端部或开口126在壁140与壁110的附接点处)存在有限的相对移动。此外,壁110和柔性壁140的内表面112、142可至少部分地限定封闭无菌储器150,所述封闭无菌储器150填充有下文更详细描述的药物产品160。壁140可由例如溴化丁基橡胶、氯化丁基橡胶或氯化溴化丁基橡胶(chlorobromobutyl rubber)、氟聚合物橡胶、天然橡胶、硅基橡胶、硅或热塑性橡胶(santoprene)制成。

[0044] 容器102还可包括具有内表面172和外表面174的阻塞件或活塞170。活塞170可容纳在由壁110限定的端部128内,并且可在容器102的端部126、128之间沿孔130移动。根据此实施例,储器150可由壁110、140和活塞170的内表面112、142、172限定,药物产品160设置在储器150内。

[0045] 容器102可与流体输送系统104结合使用,所述流体输送系统104的有关部分在图1中示出。特别地,流体输送系统104可包括具有尖182的容器针180。如图所示,尖182在存储状态下设置成仅部分进入柔性壁140内。针180的尖182进入壁140内的穿透可通过许多方法和/或机构来控制。例如,图2示出了夹具,所述夹具可与容器102组合使用以控制尖182穿透壁140的深度。

[0046] 流体输送系统104还可包括具有尖192的注射针190。注射针190的尖192可由针护罩194覆盖以防止与尖192的接触和尖192的污染。容器针180和注射针190可通过插管或管200连接,根据本公开内容的某些实施例,所述插管或管200可为柔性插管。针190(比如针180)可由例如不锈钢制成。根据其它实施例,容器针180和注射针190可整体地形成(即,作为整件)。

[0047] 流体输送系统104可与促动器106结合使用,所述促动器106先前已提及并在图1中

示意性示出。促动器106可适于至少使容器针180在图1中所示的存储状态和图3中所示的输送状态之间移动,且因此使流体输送系统104在存储状态与输送状态之间移动。在输送状态下,容器针180设置成穿过柔性壁140的内表面142进入无菌储器150内并与储器150流体连通。

[0048] 针180在状态之间的移动可以多种方式发生。例如,针180可相对于注射器100的壳体保持固定,并且容器102可相对于针180和壳体移动。作为备选,容器102可相对于壳体保持固定,并且针180可相对于容器102和壳体移动。容器102和针180两者均相对于注射器100的壳体移动也是可能的。应当理解所有这些动作均可包含在下述陈述内:促动器106适于在存储状态和输送状态之间移动容器针180。

[0049] 促动器106可为机械、机电或电气的。例如,促动器106可包括螺线管、马达驱动杠杆、具有相关传动装置的马达等。甚至还可能提供附接到容器102或针180的凸片或按钮以容许使用者手动实现容器102和针180之间的相对运动。事实上,容器102可容纳在凸片或按钮内,当将注射器100促动以相对于(固定的)针180移动容器102时,所述凸片或按钮被压入壳体内。

[0050] 通过将针180从存储状态移动到输送状态,或通过针180从输送状态移动到存储状态,促动器106可在存储状态和输送状态之间移动容器针180。事实上,促动器可在存储状态和输送状态之间反复(即多次或重复)移动容器针180。此外,促动器106可在接受输入或信号(例如,如通过联接到促动器106的按钮、开关或其它输入装置的压下或操作产生的,所述按钮、开关或其它输入装置在本质上可为机械、机电或电气的)后立即移动容器针180,或者可在接受输入后一段时间延迟容器针180在存储状态和输送状态之间的移动。根据特定实施例,促动器106可延迟针180从存储状态到输送状态的移动直到此时间延迟之后。

[0051] 如先前所提及的,储器150和容器针180均被描述为无菌的,而输送装置的其余部分被描述为洁净的。这些用语描述储器150、针180或输送装置的其余部分由于其在确保指定的无污染水平的条件下的装配条件,其中无菌物体或装置应理解为具有比洁净物体或装置相对更高的无污染水平。作为非限制性的示例,无菌和洁净度的概念可参考图4的示意图进行论述,将认识到所述论述不仅应用于图1和图3所示的实施例,还应用于本文描述的所有实施例。

[0052] 图4示出了制造设施250,并且可用于论述在设施250内进行的制造过程。应当指出,设施250区分成多个空间252、254、256、258、260、262、264、266、268,所述区分可通过使用永久或半永久性壁或其它屏障来维持。可以理解,某些空间或区域可不用屏障或壁区分,而是可改为仅仅在组织性层次上分开。另外,应当了解,可使用更多或更少数目的空间或者备选布置的空间,空间的这种不同数目或布置可容易由本领域普通技术人员决定。

[0053] 容器102的部件(壁110、140和阻塞件/活塞170)和流体输送系统104将通过空间252进入设施250,其中部件使用例如电子束技术进行灭菌。在备选方案中,尽管容器102和流体输送系统104参照图1和图3的实施例限定为单独的结构,但还已知的是与产品一起使用本文所述的制造工艺,其中容器102在引入空间254(例如,容器102/流体输送系统104为注射器)之前附接至流体输送系统104,并对产品灭菌。另外在备选方案中,当构件在入口点252、264、266处进入设施250时,构件可通过其它目前已知的(例如用二氧化氯或蒸汽过氧化氢处理)或以后开发的灭菌操作进行灭菌。容器102和流体输送系统104随后将进入空

间254内用于填充药物产品。空间254可操作为消毒的100级洁净室。100级洁净室是其中每立方英尺空气允许的 $0.5\ \mu\text{m}$ 或更大尺寸的颗粒数目小于100的洁净室。一旦填充已执行并且阻塞件170已设置在容器102的端部128中,容器针180部分地插入壁/隔膜140中。由于容器针180并未穿透壁140,所以储器150和药物产品160保持无菌(即,在较高洁净度水平下)。此外,由于流体输送系统104是无菌的,且在无菌条件下装配至容器102,所以流体输送系统104被认为是保持无菌的,部分地由于容器针180的部分插入且部分地由于屏障194。

[0054] 与相关联的流体输送系统104组合的预填充的容器102(该组合可称为预填充的无菌容器组合,或在流体输送系统104和容器102彼此附接或整体形成(例如,注射器)的那些实施例中,容器102和流体输送系统104也可称为预填充的无菌注射器)然后在接收到存储空间258内之前移动通过转移空间256(同样操作为100级洁净室,其中某些实施例也是消毒的)。预填充的无菌容器组合从存储空间258移动到检查区260(在某些实施例中是消毒的)内,其中预填充的无菌容器组合在与促动器106和注射器100的其它元件装配前进行检查。因为药物产品160容纳在密封容器102内且在这里保持流体输送系统104的无菌性(即,容器针180插入壁140中且注射器针190用护罩194盖住),所以检查区可操作为10000级洁净室。一旦已检查,预填充的无菌容器组合可从检查空间260行进到装配空间262。

[0055] 类似于检查空间260,装配空间262可操作为消毒的10000级洁净室,或者甚至100000级洁净室。从空间264、266行进到洁净室内的材料可处于无菌条件,或可使用例如电子束技术进行灭菌。在装配空间262内,在注射器100进入包装空间268之前可将注射器100的其余部分(例如,促动器106)装配(即,容器102和流体输送系统104可设置在注射器100的其余部分中)。

[0056] 除装配之外的其它过程可在这里发生。根据某些实施例,可能期望在与注射器100的其余部分装配之前将流体输送系统104布置在一个构造中,例如,为了便于运输,但一旦装配在注射器100中就使流体输送系统104采用不同构造。例如,可能期望容器针180与注射器针190之间的流体通路在与注射器的其余部分装配之前具有直的构造,但在与注射器100的其余部分装配时采用曲形、弯曲(例如,60度、90度等)或其它不直的构造。通过将流体输送系统104保持为直的构造,用于运输预填充无菌容器组合的托盘或其它支座中的预填充无菌容器组合之间的间距可尽可能大,因为可避免容纳曲形、弯曲或其它不直的构造所需的额外空间。这还可具有对填充容器102的成本的影响,其中各个托盘可容纳较大数目的容器102/流体输送系统104组合,且因此可限制行进穿过空间254的托盘的数目。例如,构造的改变可在装配空间262中执行,以使得在设施250中的其他地方容纳曲形、弯曲或其它不直的流体输送系统104的需要尽可能小。

[0057] 可以理解,图1和图3中所示的注射器100的实施例仅是根据本公开内容的示例性实施例。为此,图5和图6示出了图1和图3中所示的注射器的变型。

[0058] 根据图5的实施例,注射器300包括容器302、流体输送装置304和促动器306。类似于图1和图3的实施例,容器302包括具有内表面312和外表面314的壁310。此外,壁310可具有两个相对的端部320、322,其中壁310的内表面312限定相对的端部320、322之间的孔324。

[0059] 然而,与容器102不同,容器302具有将端部320封闭的固定塞326。此外,虽然容器203具有柔性整体壁330,所述柔性整体壁330具有内表面332和外表面334,但壁330设置在容器302的端部322内,并且因此执行容器102中的阻塞件/活塞170的作用。因此,壁330可在

相对的端部320、322之间沿孔324移动。此外，壁310、330的内表面312、332限定无菌储器340，药物产品350设置在无菌储器340中。

[0060] 根据这个实施例，流体输送装置304可包括具有尖362的无菌容器针360。在存储状态下针360的尖362(如同针180的尖182)设置成仅部分进入柔性壁330内，其中促动器306引起尖362在存储状态和输送状态之间移动，在输送状态下，尖362设置成穿过柔性壁330的内表面332进入无菌储器340内。例如，容器针360可通过容纳在活塞杆382内的插管380与注射针370流体连通，所述注射针370具有由护罩374覆盖的尖372，所述杆382可用于在容器302的端部320、322之间移动阻塞件/活塞330。

[0061] 图6显示了图5中所示的变型的紧密相关的变型。根据图6中所示的变型，容器具有壁390，所述壁390具有内表面392和外表面394。然而，与先前论述的容器不同，壁390限定封闭端部396和开放端部398。该容器还包括柔性壁400，如同图5的实施例的壁330，所述壁400可在开放端部398和封闭端部396之间在容器内移动。根据这个实施例，不需要单独的结构来封闭端部396、398中的一者，因为壁390自身已限定封闭端部396。就此而言，封闭端部396可调整大小使得它径向地大于图6中所示的。

[0062] 因此已论述了其中密封组件仅包括柔性整体壁的多个实施例，进一步的多个实施例将参考图7-图11进行论述，其中密封组件包括多个壁和/或密封件。这种结构还可称为分隔密封件(或参考图7为隔膜，或参考图8-图11为阻塞件)。

[0063] 首先参考图7，注射器450包括容器452、流体输送系统454和促动器456。

[0064] 容器452包括壁460，所述壁460具有内表面462和外表面464。如同图1和图2的容器，壁460可具有大致圆柱形的形状，其中肩部470使具有第一截面直径的第一圆柱形区段472与具有第二截面直径的第二圆柱形区段474分开，所述第一截面直径小于所述第二截面直径。壁460还可限定两个相对的开放端部476、478。壁460或更具体地壁460的内表面462还可限定孔480。

[0065] 与图1和图3的容器102不同，图7的容器452具有包括不止单个整体壁的密封组件。容器452的密封组件包括柔性壁490和屏障492。柔性壁490具有内表面494和外表面496，而屏障492具有内表面498和外表面500。壁460和柔性壁490的内表面462、494限定填充药物产品520的封闭无菌储器510。另一方面，屏障492设置在柔性壁490的外部以限定柔性壁490和屏障492之间的封闭空间530。空间530可由壁460的内表面462、柔性壁490的外表面496和屏障492的内表面498限定。

[0066] 如图所示，容器452还可包括具有内表面542和外表面544的阻塞件或活塞540。活塞540可容纳在由壁460限定的端部478内，并且可在容器452的端部476、478之间沿孔480移动。根据此实施例，储器510可由壁460、490和活塞540的内表面462、494、542限定，药物产品520设置在储器510内。

[0067] 图7的实施例还包括流体输送系统454，所述流体输送系统454包括具有尖552的无菌容器针550，所述尖552在存储状态下设置成穿过屏障492进入空间530内，并且在输送状态下设置成穿过柔性壁490的内表面494进入无菌储器510内。在这个意义上，容器针550仅部分穿透密封组件。流体输送系统454还可包括具有尖562的注射针560，所述尖562至少最初利用针护罩564覆盖以防止与尖562的接触和尖562的污染。容器针550和注射针560可通过插管或管570连接，根据本公开内容的某些实施例，所述插管或管570可为柔性插管。

[0068] 与图1和图3的实施例的情况一样,本公开内容包括对于图7中所示实施例的多个变型,所述变型在图8-图11中示出。

[0069] 图8的实施例类似于图7的实施例,其方式与图5的实施例类似于图1和图3的实施例一样。特别地,根据图8的实施例的注射器600的密封组件设置在容器602中,代替相对于容器452示出的阻塞件/活塞540。即,容器602包括限定孔606的壁604以及柔性壁608和屏障610,柔性壁608和屏障610各自限定可沿孔606移动的阻塞件。虽然容器602的壁604不限定所示实施例中的相对的开放端部和封闭端部,但此备选方案根据类似于图6的公开内容是可能的。

[0070] 图9-图11示出了图8中所示的实施例的变型,所述变型包括额外的特征以允许柔性壁和屏障之间的空间或区域被抽空或排空。这些额外的特征可被称为孔口、阀或旁路,但当促动器将相关联的容器针从存储状态移动到输送状态时,所有这些结构都允许气体从柔性壁和屏障之间的空间或区域逸出。这并非暗示内壁和外部屏障不能保持分离,根据本公开内容的其它实施例,例如通过使用一个或多个间隔物。然而,图9-图11的备选方案示出了关于其中内壁和外部屏障结合在一起的那些实施例用于将空间抽空的选项。然而,可以理解的是,孔口、阀和旁路将保持空间内的无菌条件直到空间抽空或排空。

[0071] 在图9中示出了包括壁652和密封组件的容器650,该组件包括柔性壁654和屏障656。柔性壁654具有内表面658和外表面660,而屏障654具有内表面662和外表面664。壁652的内表面668和柔性壁654的内表面658限定填充药物产品680的封闭无菌储器670。屏障656设置在柔性壁654的外部以限定柔性壁654和屏障656之间的封闭空间690。空间690可由壁652的内表面668、柔性壁652的外表面660和屏障656的内表面662限定。

[0072] 如也在图10中示出的那样,包括容器针702的流体输送系统700与密封组件结合使用。容器针702示为在存储状态下,其中容器针702设置成穿过屏障656,使得针702的尖704设置在空间690中。尖704在输送状态下穿透柔性壁654且悬垂到(depend into)储器670中(未示出)。可以理解,针702不是按比例绘制,特别是关于其长度,这也适用这里示出的其它实施例。

[0073] 与先前论述的实施例相比较,图9中所示的容器650包括至少一个孔口710。孔口710与在屏障656和柔性壁654之间的空间690流体连通。当密封组件在示出的存储状态和输送状态(其中屏障656沿柔性壁654的方向行进以允许容器针702的尖704穿透通过壁654)之间移动时,孔口710选择性地促动以允许截留在屏障656和柔性壁654之间的气体通过孔口710逸出。然而,孔口710可相对于环境处于密封条件,直到例如通过空间690内的压力的变化而促动为止。

[0074] 如图所示,孔口710设置在屏障656内,并且在屏障656的内表面662和外表面664之间延伸。挡板712覆盖靠近外表面664的孔口710的端部,并且由此密封孔口710的端部直到将孔口促动,从而保持屏障656和柔性壁654之间的空间690的无菌性。作为备选,孔口710可例如布置在容器650的壁652中。

[0075] 图10和图11示出了关于图8的系统的进一步的变型,其中容器720包括壁722和密封组件,该组件包括柔性壁724和屏障726。柔性壁724具有内表面728和外表面730,而屏障726具有内表面732和外表面734。壁722的内表面738和柔性壁724的内表面728限定填充药物产品750的封闭无菌储器740。屏障726设置在柔性壁724的外部以限定柔性壁724和屏障

726之间的封闭空间760。空间760可由壁722的内表面738、柔性壁722的外表面730和屏障726的内表面732限定。

[0076] 如也在图10中示出的那样,包括容器针772的流体输送系统770与密封组件结合使用。容器针772示为在存储状态下,其中容器针772设置成穿过屏障726,使得针772的尖774设置在空间760中。尖774在输送状态下将穿透柔性壁724且悬垂到储器740内(未示出)。

[0077] 与先前论述的实施例相比较,图10中所示的容器720包括至少一个旁路或孔口780。旁路780与储器740流体连通。当密封组件在示出的存储状态和输送状态之间移动时,旁路780选择性地促动以允许截留在屏障726和柔性壁724之间的气体通过旁路780逸出到储器740中,其中在输送状态下屏障726沿柔性壁724的方向行进以允许容器针772的尖774穿透通过壁724。

[0078] 然而,旁路780不与空间760流体连通,直到柔性壁724已从图10中所示的存储状态移动到图11中所示的中间状态为止。如图10和图11中所示,旁路780可限定在壁722的内表面738中,并且如图所示可采取在壁722中形成的凹槽782的形式。凹槽782可具有远端784和近端786。将认识到,直到柔性壁724的外表面730移动经过凹槽782的远端784为止,储器740都相对于空间760处于密封条件。然而,一旦柔性壁724的外表面730移动经过凹槽782的远端784,截留在屏障726和柔性壁724之间的气体可排出到储器740中。这可促进屏障726和针770朝向柔性壁724的移动。

[0079] 虽然前述实施例全部都不同程度地集中于设置成部分穿过密封组件的流体输送系统,但存在其中容器针不设置成穿过密封组件或其中容器针设置成完全穿过密封组件的其它备选方案。两个此类备选方案在图12和图13中示出。

[0080] 图12和图13示出了其中容器针设置成穿过柔性壁(限定阻塞件或隔膜),并且阀用于使储器与注射针密封的实施例。阀还可用于控制药物产品从容器中的储器的流动。以这种方式,阀可用于计量来自储器的药物产品的量,或延迟药物产品的流动,直到相对于例如从输入装置(例如按钮或开关)接受输入的时间延迟已过去。

[0081] 因而,图12示出了注射器850,所述注射器850具有容器852、流体输送系统854和促动器856。容器852包括至少柔性壁860,所述柔性壁860可为根据所示实施例的隔膜的形式。柔性壁860具有内表面862和外表面864。另外,流体输送系统854包括容器针866、注射针868以及连接容器针866和注射针868的柔性插管或管道870。注射针868可容纳在保持针868的无菌性的盖872内。

[0082] 另一方面,容器针866(且特别是容器针866的尖874)设置成穿过柔性壁860穿过内表面862。针866因此与无菌储器880和设置在储器880内的药物产品890流体连通。容器针866和注射针868之间的流体连通被阀900中断,所述阀900设置在柔性管道870中或沿柔性管道870设置。因此,与上文关于图1-图11论述的其它实施例不同,注射器850的促动器856不用于相对于柔性壁860移动容器针866,而是在闭合状态和开放状态之间操作阀,在闭合状态下流体连通在针866、868之间中断,在开放状态下容器针866与注射针868流体连通。

[0083] 将认识到阀900可采取多种形状和形式,其中两种在图12和图13中示出。特别地,图12示出了注射器850的实施例,其中可旋转阀900设置在柔性管道870中,或具有与限定在容器针866和注射针868之间的流体流动通路处于流体连通的内部阀构件。相比之下,图13示出了注射器的实施例,其中节流阀902沿柔性管道870设置,并且因此与管道870的外表面

协作以中断容器针866和注射针868之间的流体连通。

[0084] 诸如如图12和图13中所示的实施例还将与具有持久附接的针的容器一起良好工作,使得容器为例如注射筒的形式。为此,关于图4描述的方法将与上文提到的任何实施例一起良好工作,以及与如同图12和图13中示出的其中没有使用阀的实施例一起良好工作,但注射器(即,具有持久附接的针的容器)具有注射针,其由屏障覆盖以保持其无菌性,如上文所述的那样。

[0085] 还将理解图12和图13中示出的实施例还可更改为包括密封组件,所述密封组件包括多个壁和/或密封件,例如,如图7中所示的那样。图14示出了这样的实施例。

[0086] 特别地,图14示出了注射器920,所述注射器920具有容器922、流体输送系统924、促动器926和密封组件928。流体输送系统924可包括容器针930、注射针932以及连接容器针930和注射针932的柔性插管或管道934。注射针932可容纳在盖936内,盖936保持针932的无菌性。针932还可经由设置在柔性管道934中或沿柔性管道934设置的阀944与无菌储器940和设置在储器940内的药物产品942选择性流体连通。在这点上,注射器920类似于图12和图13中所示的那些。

[0087] 然而,注射器920的密封组件928还具有柔性壁950和屏障952。柔性壁950和屏障952各自具有内表面和外表面,其中柔性壁950的内表面部分地限定封闭无菌储器940。另一方面,屏障952设置在柔性壁950的外部以限定柔性壁950和屏障952之间的封闭空间954,容器针930的尖956可设置在空间954中。

[0088] 在这点上,图14的实施例具有两个可能的屏障:一个为阀944的形式以及第二个为尖956放置在空间954内的形式。事实上,在已使容器针930穿透通过柔性壁950进入储器940内之后,可控制阀944以提供药物产品942的注射的延迟。

[0089] 如将认识到的,根据本公开内容的装置可具有相对于常规技术的一个或多个优点,所述优点中的任何一个或多个可根据包括在特定实施例中的本公开内容的特征出现在该实施例中。作为一个示例,这些实施例保持药物产品的无菌直到使用时为止。作为另一个示例,对于混合药物产品的可能性在使用时间之前是受限的或排除的。作为更进一步的示例,在使用时间之前限制或避免了药物产品的非预期输送。

[0090] 仅为了说明性目的,图15提供了用于装配根据上文公开的实施例中的任一实施例的输送装置的进一步的方法1000。该方法1000遵循上文关于图4概述的一般工艺流程。然而,不是参考根据美国联邦标准209E的洁净室分类,而是参考根据GMP EU标准的洁净室分类。此外,方法1000提供了可在输送装置的装配中遵循的额外可选路径(表示为左分支或右分支)。因此,图15的方法1000可视为上文关于图4的论述的补充。

[0091] 用于装配输送装置的方法1000在方框1002处开始。在该装置中使用的容器最初存储于密封桶中。如上所述,这些容器在一些点时可被灭菌或可为已经灭菌的。在方框1002处,桶在C级洁净室中例如使用自动化除袋机除袋。在方框1004处,剥掉(例如由机械人)和去除泰维克(Tyvek)密封条,例如在操作为A级洁净室的空间中,可能在另外地操作的C级洁净室的空间中的隔离器内。

[0092] 在方框1006处,将容器填充,并附接阻塞件和流体系统,并且随后将容器在开放桶中再嵌套(re-nested),在操作为A级洁净室的空间中,可能在另外操作的C级洁净室的空间中的隔离器内。从这个点开始,两个不同的备选路径或分支是可能的。

[0093] 在方框1008处可将填充的容器留在开放桶中。在方框1010处可将桶输送和载运到存储空间(例如冷室)。

[0094] 如果遵循方框1008、1010的路线,则该方法1000可继续在方框1012处将桶转移到检查室用于处理。随后在方框1014处将填充的容器从开放桶中去嵌套(denested),并且在方框1016处供应给自动检查机。在方框1016处发生填充的容器的自动检查,随后是在方框1018处的可选的、额外的半自动或手动检查。

[0095] 作为备选,在方框1020处可将桶再密封、再装袋且标记。例如,在方框1020处可在C级洁净室中用Tyvek(例如使用Bausch+Strobel桶密封器)将桶再密封、再装袋且随后标记。随后在方框1022、1024处可根据需要将桶存储或者甚至运送。

[0096] 一旦存储或运输完成,在方框1026处使用例如自动化除袋机将桶除袋。在方框1028处,将Tyvek密封条剥掉且去除。随后在方框1030处可将填充的容器去嵌套以用于检查。方框1026、1028、1030处的操作在C级洁净室中执行。随后在方框1032处可使用设计用于在C级洁净室中操作的目视检查机器进行自动检查。

[0097] 遵循任一过程,随后在方框1034处可将填充的检查过的容器转移到回旋托盘(rondo tray)。

[0098] 根据第一过程,在方框1036处可将回旋托盘直接发送至存储。如果遵循方框1036的路线,则在方框1038处将回旋托盘转移到装置装配室以用于处理。在方框1040处将容器去嵌套,并且在方框1042处与输送装置的其它元件装配以限定装配的输送装置(例如注射器或输注器)。

[0099] 作为备选,在方框1044处可将容器移动到桶内,所述桶被密封、装袋且标记。例如,可在C级洁净室中用Tyvek将桶再密封、装袋且随后标记。随后在方框1046、1048处可根据需要将桶存储或者甚至运送以用于进一步处理。一旦存储或运输完成,在方框1050处使用例如自动化除袋机将桶除袋。在方框1052处,将Tyvek密封条剥掉且去除,并且将容器去嵌套。随后在方框1054处可将填充的容器与输送装置的其它元件装配。方框1050、1052、1054处的动作均可在C级洁净室中发生。

[0100] 在任一情况下,在方框1056处将装配的装置包装,并且随后在方框1058处将包装好的装配的装置存储。最后,在方框1060处将包装好的装配的装置运输给经销商和/或用于其它分销动作。

[0101] 本文未具体列出的其它优点同样也可认识到。此外,另外其它变型和备选方案是可能的。

[0102] 作为示例,虽然促动器的操作已关于前述实施例描述为例如将容器针从存储状态移动到输送状态,但应当理解促动器还可将容器针从输送状态移动到存储状态。例如,如果待输送的药物产品的剂量小于储器的体积(例如可为这样的情况:其中注射器设计为按程序工作以根据患者需要(例如儿科患者相对于成人患者)输送可调节的剂量),则促动器可在输送剂量前将容器针从存储状态移动到输送状态,并且在输送剂量后将容器针从输送状态移动到存储状态。从输送状态到存储状态的移动实际上使容器再密封且关闭到患者的流体通路。存储状态和输送状态之间的这个移动顺序可重复。如上文所提到的,保持关闭的流体通路直到输送起始时是有利的,因为关于药物产品到患者的非预期输送和/或药物产品与患者的体液混合的机会减少。

[0103] 根据本公开内容的注射器可与多种药物产品一起使用,所述药物产品包括菌落刺激因子,例如粒细胞菌落刺激因子(G-CSF),可施用以增加在骨髓或周边血液中出现的免疫细胞(例如白细胞)数目。此类G-CSF试剂包括但不限于Neupogen[®](非格司亭)和Neulasta[®](聚乙二醇非格司亭)。

[0104] 在其它实施例中,注射器可与多种其它产品一起使用,所述其它产品包括例如可为液体或冻干形式的红细胞生成刺激剂(ESA)。ESA是刺激红细胞生成的任何分子,例如Epogen[®](依泊汀 α)、Aranesp[®](达依泊汀 α)、Dynepo[®](依泊汀 δ)、Mircera[®](甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β)、Hematide[®]、MKK-2578、INS-22、Retacrit[®](依泊汀 ζ)、Neorecormon[®](依泊汀 β)、Silapo[®](依泊汀 ζ)、Binocrit[®](依泊汀 α)、依泊汀 α 磺基水杨酸乌洛托品、Abseamed[®](依泊汀 α)、Ratioepo[®](依泊汀 θ)、Eporatio[®](依泊汀 θ)、Biopoin[®](依泊汀 θ)、依泊汀 α 、依泊汀 β 、依泊汀 ζ 、依泊汀 θ 和依泊汀 δ ,以及如下述专利或专利申请中公开的分子或其变型或类似物,所述专利或专利申请各自以引用的方式整体并入本文:美国专利号4703008;5441868;5547933;5618698;5621080;5756349;5767078;5773569;5955422;5986047;6583272;7084245;和7271689;以及 PCT 公开号W091/05867;W095/05465;W096/40772;W000/24893;W001/81405;和W02007/136752。

[0105] ESA可为红细胞生成刺激蛋白质。如本文使用的,“红细胞生成刺激蛋白质”意指直接或间接引起促红细胞生成素受体的活化(例如通过与受体结合和引起受体二聚化)的任何蛋白质。红细胞生成刺激蛋白质包括:促红细胞生成素及其变型、类似物或派生物,所述变型、类似物或衍生物与促红细胞生成素受体结合并使促红细胞生成素受体活化;与促红细胞生成素受体结合并使受体活化的抗体;或与促红细胞生成素受体结合并使促红细胞生成素受体活化的肽。红细胞生成刺激蛋白质包括但不限于依泊汀 α 、依泊汀 β 、依泊汀 δ 、依泊汀 ω 、依泊汀 ι 、依泊汀 ζ 及其类似物,聚乙二醇化促红细胞生成素、氨甲酰化促红细胞生成素、类肽(包括EMP1/培尼沙肽(hematide))和类抗体。示例性红细胞生成刺激蛋白质包括促红细胞生成素、达依泊汀(darbepoetin)、促红细胞生成素激动剂变型以及结合并活化促红细胞生成素受体的肽或抗体(并且包括美国公开号2003/0215444和2006/0040858中公布的化合物,所述公开各自的公开内容以引用的方式整体并入本文),以及如下述专利或专利申请(所述专利或专利申请各自以引用的方式整体并入本文)中公开的促红细胞生成素分子或其变型或类似物:美国专利号4703008;5441868;5547933;5618698;5621080;5756349;5767078;5773569;5955422;5830851;5856298;5986047;6030086;6310078;6391633;6583272;6586398;6900292;6750369;7030226;7084245;和7217689;美国公开号2002/0155998;2003/0077753;2003/0082749;2003/0143202;2004/0009902;2004/0071694;2004/0091961;2004/0143857;2004/0157293;2004/0175379;2004/0175824;2004/0229318;2004/0248815;2004/0266690;2005/0019914;2005/0026834;2005/0096461;2005/0107297;2005/0107591;2005/0124045;2005/0124564;2005/0137329;2005/0142642;2005/0143292;2005/0153879;2005/0158822;2005/0158832;2005/0170457;2005/0181359;2005/0181482;2005/0192211;2005/0202538;2005/0227289;2005/0244409;2006/0088906;和 2006/0111279;以及 PCT公开号W091/05867;W095/05465;W099/66054;W000/24893;W001/81405;W000/61637;W001/36489;W002/014356;W002/19963;W002/20034;W002/49673;W002/085940;W003/029291;W02003/055526;W02003/

084477;W02003/094858;W02004/002417;W02004/002424;W02004/009627;W02004/024761;W02004/033651;W02004/035603;W02004/043382;W02004/101600;W02004/101606;W02004/101611;W02004/106373;W02004/018667;W02005/001025;W02005/001136;W02005/021579;W02005/025606;W02005/032460;W02005/051327;W02005/063808;W02005/063809;W02005/070451;W02005/081687;W02005/084711;W02005/103076;W02005/100403;W02005/092369;W02006/50959;W02006/02646;和W02006/29094。

[0106] 用于与该装置一起使用的其它药物产品的示例可包括但不限于:抗体,例如Vectibix[®] (帕木单抗)、Xgeva[™] (地诺单抗)和Prolia[™] (迪诺苏单抗);其它生物制剂,例如Enbrel[®] (依那西普、TNF受体/Fc融合蛋白、TNF阻断剂)、Neulasta[®] (聚乙二醇非格司亭、聚乙二醇化非格司亭、聚乙二醇化G-CSF、聚乙二醇化hu-Met-G-CSF)、Neupogen[®] (非格司亭、G-CSF、hu-MetG-csF)和Nplate[®] (罗米司亭);小分子药物,例如Sensipar[®] (西那卡塞)。该装置还可与治疗抗体、多肽、蛋白质或其它化学品(例如铁)、菲立莫妥(ferumoxytol)、右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁和铁基蔗糖一起使用。药物产品可为液体形式,或由冻干形式再造。

[0107] 在特定的说明性蛋白质中阐释了下文所述的特殊蛋白质,包括其合成物、片段、类似物、变型或衍生物:

[0108] OPGL特异性抗体、肽体和相关的蛋白质等等(也称为RANKL特异性抗体、肽体等等),包括全人化和人体OPGL特异性抗体,特别是全人化单克隆抗体,包括但不限于PCT公开号W003/002713中所述的抗体,所述公开关于 OPGL特异性抗体和抗体相关的蛋白质整体并入本文,特别是具有其中所述序列的那些,特别是但不限于其中指出的那些:9H7;18B2;2D8;2E11;16E1;和22B3,包括具有如其中在图2中所述的SEQ ID NO:2的轻链和/或如其中在图4中所述的SEQ ID NO:4的重链的OPGL特异性抗体,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述公开中公开的那样整体并入本文;

[0109] 肌肉生长抑制素结合蛋白、肽体和相关蛋白质等等,包括肌肉生长抑制素特异性肽体,特别是美国公开号2004/0181033和PCT公开号W02004/058988中所述的那些,所述公开特别在有关下述项的部分中以引用的方式整体并入本文:肌肉生长抑制素特异性肽体,包括但不限于mTN8-19族的肽体,包括具有SEQ ID NO:305-351的那些,包括TN8-19-1到TN8-19-40、TN8-19 con1和TN8-19 con2;具有SEQ ID NO:357-383的mL2族的肽体;具有SEQ ID NO:384-409的 mL15族;具有SEQ ID NO:410-438的mL17族;具有SEQ ID NO:439-446 的mL20族;具有SEQ ID NO:447-452的 mL21族;具有SEQ ID NO:453-454的mL24族;以及具有SEQ ID NO:615-631的那些,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述公开中公开的那样整体并入本文;

[0110] IL-4受体特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,特别是抑制由IL-4和/或IL-13与受体结合介导的活性的那些,包括PCT公开号W02005/047331或PCT申请号PCT/US2004/03742和美国公开号2005/112694中所述的那些,所述公开特别在有关下述项的部分中以引用的方式整体并入本文:IL-4受体特异性抗体,特别是如其中所述的此类抗体,特别是但不限于其中指定的那些:L1H1;L1H2;L1H3;L1H4;L1H5;L1H6;L1H7;L1H8;L1H9;L1H10;L1H11;L2H1;L2H2;L2H3;L2H4;L2H5;L2H6;L2H7;L2H8;L2H9;L2H10;L2H11;L2H12;L2H13;L2H14;L3H1;L4H1;L5H1;L6H1,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述公开中公

开的那样整体并入本文；

[0111] 白细胞介素1-受体1 (“IL1-R1”)特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,包括但不限于美国公开号2004/097712A1中所述的那些,所述公开在有关下述项的部分中以引用的方式整体并入本文:IL1-R1特异性结合蛋白,特别是单克隆抗体,尤其是但不限于其中指定的那些:15CA、26F5、27F2、24E12和10H7,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述美国公开中公开的那样整体并入本文；

[0112] Ang2特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,包括但不限于PCT公开号W003/057134和美国公开号2003/0229023中所述的那些,所述公开各自特别在有关下述项的部分中以引用的方式整体并入本文:Ang2特异性抗体和肽体等等,尤其是具有其中所述序列的那些,并且包括但不限于:L1 (N);L1 (N) WT;L1 (N) 1K WT;2xL1 (N);2xL1 (N) WT;Con4 (N), Con4 (N) 1KWT,2xCon4 (N) 1K;L1C;L1C 1K;2xL1C;Con4C;Con4C 1K;2xCon4C 1K;Con4-L1 (N);Con4-L1C;TN-12-9 (N);C17 (N);TN8-8 (N);TN8-14 (N);Con 1 (N),还包括抗Ang2 抗体和例如 PCT公开号W02003/030833中所述的那些的剂型,所述公开关于此以引用的方式整体并入本文,尤其是:Ab526;Ab528;Ab531;Ab533;Ab535;Ab536;Ab537;Ab540;Ab543;Ab544;Ab545;Ab546;A551;Ab553;Ab555;Ab558;Ab559;Ab565;AbF1AbFD;AbFE;AbFJ;AbFK;AbG1D4;AbGC1E8;AbH1C12;Ab1A1;Ab1F;Ab1K;Ab1P;和Ab1P(以它们如其中所述的多种排列),其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述公开中公开的那样整体并入本文。

[0113] NGF特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,尤其是包括但不限于美国公开号2005/0074821和美国专利号6919426中所述的那些,所述公开尤其关于下述项以引用的方式整体并入本文:在这方面的NGF特异性抗体和相关蛋白质,尤其是包括但不限于其中指定4D4、4G6、6H9、7H2、14D10和14D11的NGF特异性抗体,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述公开中公开的那样整体并入本文；

[0114] CD22特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,例如美国专利号5789554中所述的那些,所述专利关于下述项以引用的方式整体并入本文:CD22特异性抗体和相关蛋白质,特别是人体CD22特异性抗体,例如但不限于人化和全人体抗体,包括但不限于人化和全人体单克隆抗体,特别是包括但不限于人体CD22特异性IgG抗体,例如与人-鼠单克隆hLL2 κ 链连接的人-鼠单克隆hLL2 γ 链二硫化物的二聚体,包括但不限于例如在依帕珠单抗(CAS登记号501423-23-0)中的人体CD 22特异性全人化抗体；

[0115] IGF-1受体特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,例如PCT公开号W006/069202中所述的那些,所述公开关于下述项以引用的方式整体并入本文:IGF-1受体特异性抗体和相关蛋白质,包括但不限于其中指定下述项的IGF-1特异性抗体:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、L27H27、L28H28、L29H29、L30H30、L31H31、L32H32、L33H33、L34H34、L35H35、L36H36、L37H37、L38H38、L39H39、L40H40、L41H41、L42H42、L43H43、L44H44、L45H45、L46H46、L47H47、L48H48、L49H49、L50H50、L51H51、L52H52及其IGF-1R-结合片段和派生物,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述国际公开中公开的那样整体并入本文；

[0116] 还在用于在本发明的方法和合成物中使用的抗IGF-1R抗体的非限制性示例之中

的有下述项中所述那些中的每个和全部:

[0117] (i) 美国公开号 2006/0040358 (2006 年 2 月 23 日公开)、2005/0008642 (2005 年 1 月 13 日公开)、2004/0228859 (2004 年 11 月 18 日公开), 包括但不限于例如如其中所述的抗体 1A (DSMZ 保藏号 DSMACC 2586)、抗体 8 (DSMZ 保藏号 DSM ACC 2589)、抗体 23 (DSMZ 保藏号 DSM ACC 2588) 和抗体 18;

[0118] (ii) PCT 公开号 W006/138729 (2006 年 12 月 28 日公开) 和 W005/016970 (2005 年 2 月 24 日公开), 和 Lu 等人在 2004 年的 *J Biol. Chem.* 279:2856-65, 包括但不限于如其中所述的抗体 2F8、A12 和 IMC-A12;

[0119] (iii) PCT 公开号 W007/012614 (2007 年 2 月 1 日公开)、W007/000328 (2007 年 1 月 4 日公开)、W006/013472 (2006 年 2 月 9 日公开)、W005/058967 (2005 年 6 月 30 日公开) 和 W003/059951 (2003 年 7 月 24 日公开);

[0120] (iv) 美国公开号 2005/0084906 (2005 年 4 月 21 日公开), 包括但不限于如其中所述的抗体 7C10、嵌合抗体 C7C10、抗体 h7C10、抗体 7H2M、嵌合抗体 *7C10、抗体 GM607、人化抗体 7C10 变体 1、人化抗体 7C10 变体 2、人化抗体 7C10 变体 3 和抗体 7H2HM;

[0121] (v) 美国公开号 2005/0249728 (2005 年 11 月 10 日公开)、2005/0186203 (2005 年 8 月 25 日公开)、2004/0265307 (2004 年 12 月 30 日公开) 和 2003/0235582 (2003 年 12 月 25 日公开) 以及 Maloney 等人在 2003 年的 *Cancer Res.* 63:5073-83, 包括但不限于如其中所述的抗体 EM164、表面重塑的 EM164、人化 EM164、huEM164 v1.0、huEM164 v1.1、huEM164 v1.2 和 huEM164 v1.3;

[0122] (vi) 美国专利号 7037498 (2006 年 5 月 2 日授权)、美国公开号 2005/0244408 (2005 年 11 月 30 日公开) 和 2004/0086503 (2004 年 5 月 6 日公开), 以及 Cohen 等人在 2005 年的 *Clinical Cancer Res.* 11:2063-73, 例如抗体 CP-751,871, 包括但不限于由杂交瘤产生的抗体中的每个, 所述杂交瘤具有 ATCC 登记号 PTA-2792、PTA-2788、PTA-2790、PTA-2791、PTA-2789、PTA-2793, 以及如其中所述的抗体 2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2 和 4.17.3;

[0123] (vii) 美国公开号 2005/0136063 (2005 年 6 月 23 日公开) 和 2004/0018191 (2004 年 1 月 29 日公开), 包括但不限于如其中所述的抗体 19D12 和这样的抗体, 所述抗体包含由在编号 PTA-5214 下保藏于 ATCC 的质粒 15H12/19D12 HCA (γ 4) 中的多核苷酸编码的重链, 以及由在编号 PTA-5220 下保藏于 ATCC 的质粒 15H12/19D12 LCF (κ) 中的多核苷酸编码的轻链; 以及

[0124] (viii) 美国公开号 2004/0202655 (2004 年 10 月 14 日公开), 包括但不限于如其中所述的抗体 PINT-6A1、PINT-7A2、PINT-7A4、PINT-7A5、PINT-7A6、PINT-8A1、PINT-9A2、PINT-11A1、PINT-11A2、PINT-11A3、PINT-11A4、PINT-11A5、PINT-11A7、PINT-11A12、PINT-12A1、PINT-12A2、PINT-12A3、PINT-12A4 和 PINT-12A5; 其中的每个和全部均特别关于靶向 IGF-1 受体的上述抗体、肽体和相关蛋白质等等以引用的方式整体并入本文;

[0125] B-7 相关蛋白质 1 特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等 (“B7RP-1”, 在文献中也称为 B7H2、ICOSL、B7h 和 CD275), 特别是 B7RP 特异性全人体单克隆 IgG2 抗体, 特别是结合 B7RP-1 的第一免疫球蛋白样结构域中的表位的全人体 IgG2 单克隆抗体, 尤其是抑制 B7RP-1 与其在活化 T 细胞上的天然受体 ICOS 的相互作用的那些, 尤其是在前述方面的全部中, 公开于美国

公开号2008/0166352和PCT公开号W007/011941中的那些,所述公开关于下述项以引用的方式整体并入本文:此类抗体和相关蛋白质,包括但不限于其中如下指定的抗体:16H(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:7);5D(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:9);2H(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:10);43H(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:14);41H(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:13);和15H(分别具有其中的轻链可变和重链可变序列SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:12),其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述美国公开中公开的那样整体并入本文;

[0126] IL-15特异性抗体、肽体和 Related 蛋白质等等,例如特别是人化单克隆抗体,特别是例如公开于美国公开号2003/0138421、2003/023586和2004/0071702以及美国专利号7153507中的抗体,所述公开中的每个关于下述项以引用的方式整体并入本文:IL-15特异性抗体和相关蛋白质,包括肽体,例如特别是包括但不限于HuMax IL-15抗体和相关蛋白质,例如146B7;

[0127] IFN γ 特异性抗体、肽体和 Related 蛋白质等等,尤其是人体IFN γ 特异性抗体,特别是全人体IFN γ 抗体,例如美国公开号2005/0004353中所述的那些,所述公开关于下述项以引用的方式整体并入本文:IFN γ 特异性抗体,特别是例如其中指定1118、1118*、1119、1121和1121*的抗体。这些抗体各自的重链和轻链的完整序列,以及其重链和轻链可变区以及互补决定区的序列,各自单独且特别地以引用的方式完全如同前述美国公开中和Thakur等人在Mol. Immunol. 36:1107-1115(1999)中公开的那样整体并入本文。此外,前述美国公开中提供的这些抗体的性质的描述也以引用的方式整体并入本文。特异性抗体包括具有SEQ ID NO:17的重链和SEQ ID NO:18的轻链的抗体;具有SEQ ID NO:6的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区的抗体;具有SEQ ID NO:19的重链和SEQ ID NO:20的轻链的抗体;具有SEQ ID NO:10的重链可变区和SEQ ID NO:12的轻链可变区的抗体;具有SEQ ID NO:32的重链和SEQ ID NO:20的轻链的抗体;具有SEQ ID NO:30的重链可变区和SEQ ID NO:12的轻链可变区的抗体;具有SEQ ID NO:21的重链和SEQ ID NO:22的轻链的抗体;具有SEQ ID NO:14的重链可变区和SEQ ID NO:16的轻链可变区的抗体;具有SEQ ID NO:21的重链和SEQ ID NO:33的轻链的抗体;以及具有SEQ ID NO:14的重链可变区和SEQ ID NO:31的轻链可变区的抗体,如前述美国公开中公开的那样。期望的特定抗体是如前述美国公开中公开的抗体1119,并且具有如其中公开的SEQ ID NO:17的完整重链和具有如其中公开的SEQ ID NO:18的完整轻链。

[0128] TALL-1特异性抗体、肽体和 Related 蛋白质等等,及其它TALL特异性结合蛋白,例如美国公开号2003/0195156和2006/0135431中所述的那些,所述公开各自关于下述项以引用的方式整体并入本文:TALL-1结合蛋白,特别是表4和表5B的分子,其中的每个均单独且特别地以引用的方式完全如同前述美国公开中公开的那样整体并入本文;

[0129] 甲状旁腺激素(“PTH”)特异性抗体、肽体和 Related 蛋白质等等,例如美国专利号6756480中所述的那些,所述专利特别在有关结合PTH的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0130] 血小板生成素受体(“TPO-R”)特异性抗体、肽体和 Related 蛋白质等等,例如美国专利

号6835809中所述的那些,所述专利特别在有关结合TPO-R的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0131] 肝细胞生长因子(“HGF”)特异性抗体、肽体和相关蛋白质等等,包括靶向HGF/SF:cMet轴(HGF/SF:c-Met)的那些,例如美国公开号2005/0118643和PCT公开号W02005/017107中所述的中和肝细胞生长因子/离散(HGF/SF)的全人体单克隆抗体,美国专利号7220410中所述的huL2G7,和美国专利号5686292与6468529中以及PCT公开号W096/38557中所述的0A-5d5,所述专利各自特别在有关结合HGF的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0132] TRAIL-R2特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,例如美国专利号7521048中所述的那些,所述专利特别在有关结合TRAIL-R2的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0133] 激活素A特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于美国公开号2009/0234106中所述的那些,所述公开特别在有关结合激活素A的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0134] PCSK9(前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin)特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于美国专利号8030457、W011/0027287和W009/026558中所述的那些,所述专利特别在有关结合PCSK9的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0135] TGF- β 特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于美国专利号6803453和美国公开号2007/0110747中所述的那些,所述专利各自特别在有关结合TGF- β 的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0136] 淀粉状蛋白- β 蛋白质特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于PCT公开号W02006/081171中所述的那些,所述公开特别在有关结合淀粉状蛋白- β 蛋白质的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文。期望的一种抗体是如公开于国际公开中的具有包含SEQ ID NO:8的重链可变区和具有SEQ ID NO:6的轻链可变区的抗体;

[0137] C-Kit特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于公开号2007/0253951中所述的那些,所述公开特别在有关结合C-Kit和/或其它干细胞因子受体的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;

[0138] OX40L特异性抗体、肽体、相关蛋白质等等,包括但不限于美国申请号11/086289(对应美国公开号2006/0002929)中所述的那些,所述申请特别在有关结合OX40L和/或OX040受体的其它配体的蛋白质的部分中以引用的方式整体并入本文;以及

[0139] 其它示例性蛋白质可包括Activase[®](阿替普酶,tPA);Aranesp[®](达依泊汀 α);Epogen[®](依泊汀 α 或促红细胞生成素);Avonex[®](干扰素 β -1a);Bexxar[®](托西莫单抗,抗CD22单克隆抗体);Betaseron[®](干扰素- β);Campath[®](阿仑珠单抗,抗CD52单克隆抗体);Dynepo[®](依泊汀 δ);Velcade[®](硼替佐米);MLN0002(抗 α 4 β 7mAb);MLN1202(抗CCR2趋化因子受体mAb);Enbrel[®](依那西普,TNF受体/Fc合成蛋白,TNF阻断剂);Eprex[®](依泊汀 α);Erbix[®](西妥昔单抗,抗EGFR/HER1/c-ErbB-1);Genotropin[®](促生长激素,人体生长激素);Herceptin[®](曲妥珠单抗,抗HER2/neu(erbB2)受体mAb);Humatrope[®](促生长激素,人体生长激素);Humira[®](阿达木单抗);胰岛素溶液;Infergen[®](干扰素 α con-1);Natreacor[®](奈西立肽;重组人体B-型利钠肽(hBNP));Kineret[®](阿那白滞素);Leukine[®](沙格司亭,rhuGM-CSF);LymphoCide[®](依帕珠单抗,抗CD22mAb);Benlysta[™](贝利单抗B,贝利木单抗,抗BlyS mAb);Metylyse[®](替奈

普酶,t-PA类似物);Mircera® (甲氧基聚乙二醇-依泊汀β);Mylotarg® (吉妥珠单抗奥佐米星);Raptiva® (依法珠单抗);Cimzia® (赛妥珠单抗,CDP 870);Soliris™(依库珠单抗);培克珠单抗(抗C5补体);Numax® (MEDI-524);Lucentis® (雷珠单抗);Panorex® (17-1A,依决洛单抗);Trabio® (乐德木单抗);TheraCim hr3(尼妥珠单抗);Omnitarg(培妥珠单抗,2C4);Osidem® (IDM-1);OvaRex® (B 43.13);Nuvion® (维西珠单抗);美坎珠单抗(huC242-DM1);NeoRecormon® (依泊汀β);Neumega® (奥普瑞白介素,人体白细胞介素-11);Neulasta® (聚乙二醇化非格司亭,聚乙二醇化G-CSF,聚乙二醇化hu-MetG-CSF);Neupogen® (非格司亭,G-CSF,hu-MetG-CSF);Orthoclone OKT3® (莫罗单抗-CD3,抗CD3单克隆抗体);Procrit® (依泊汀α);Remicade® (英夫利昔单抗,抗TNFα单克隆抗体);Reopro® (阿昔单抗,抗GP 1Ib/IIa受体单克隆抗体);Actemra® (抗IL6受体mAb);Avastin® (贝伐珠单抗)、HuMax-CD4(扎木单抗);Rituxan® (利妥昔单抗,抗CD20mAb);Tarceva® (埃罗替尼);Roferon-A® (干扰素α-2a);Simulect® (巴利昔单抗);Prexige® (鲁米考昔);Synagis® (帕利珠单抗);146B7-CHO(抗IL15抗体,参见美国专利号7153507);Tysabri® (邵他珠单抗,抗α4整联蛋白mAb);Valortim® (MDX-1303,抗炭疽杆菌(B.anthraxis)保护性抗原mAb);ABthrax™;Vectibix® (帕木单抗);Xolair® (奥马珠单抗);ETI211(抗MRSAmAb);IL-1拮(人体IgG1的Fc部分和两种IL-1受体组分(I型受体和受体辅助蛋白)的细胞外结构域);VEGF拮(与IgG1 Fc合成的VEGFR1的Ig结构域);Zenapax® (达克珠单抗);Zenapax® (达克珠单抗,抗IL-2Rα mAb);Zevalin® (替伊莫单抗);Zetia® (依泽替米);Orencia® (阿塞西普,TAC1-1g);抗CD80单克隆抗体(加利昔单抗);抗CD23 mAb(鲁昔单抗);BR2-Fc(huBR3/huFc合成蛋白,可溶性BAFF拮抗剂);CNT0 148(戈利木单抗,抗TNF αmAb);HGS-ETR1(马帕木单抗;人体抗TRAIL受体-1 mAb);HuMax-CD20(奥瑞珠单抗,抗CD 20人体mAb);HuMax-EGFR(扎鲁木单抗);M200(伏洛昔单抗,抗α5β1整联蛋白 mAb);MDX-010(易普单抗,抗CTLA-4mAb和VEGFR-1(IMC-18F1);抗BR3 mAb;抗C.顽固(C.difficile)毒素A和毒素B C mAb MDX-066(CDA-1)和MDX-1388);抗CD22dsFv-PE38缀合物(CAT-3888和CAT-8015);抗CD25 mAb(HuMax-TAC);抗CD3 mAb(N1-0401);阿德木单抗;抗CD30 mAb(MDX-060);MDX-1333(抗IFNAR);抗CD38 mAb(HuMax CD38);抗CD40L mAb;抗Cripto mAb;抗CTGF特发性肺纤维化I期纤维蛋白原(FG-3019);抗CTLA4 mAb;抗嗜酸性粒细胞活化趋化因子1mAb(CAT-213);抗FGF8mAb;抗神经节苷脂GD2 mAb;抗神经节苷脂GM2 mAb;抗GDF-8 人体mAb(MY0-029);抗GM-CSF受体mAb(CAM-3001);抗HepC mAb(HuMax HepC);抗IFNα mAb(MEDI-545,MDX-1103);抗IGF1R mAb;抗IGF-1R mAb(HuMax-Inflam);抗IL12 mAb(ABT-874);抗IL12/IL23 mAb(CNT0 1275);抗IL13 mAb(CAT-354);抗IL2Ra mAb(HuMax-TAC);抗IL5受体mAb;抗整联蛋白受体mAb(MDX-018,CNT095);抗IP10溃疡性结肠炎 mAb(MDX-1100);抗LLY抗体;BMS-66513;抗甘露糖受体/hCGβ mAb(MDX-1307);抗间皮素 dsFv-PE38 缀合物(CAT-5001);抗PD1mAb(MDX-1106(ONO-4538));抗PDGFRα抗体(IMC-3G3);抗TGFβmAb(GC-1008);抗TRAIL受体-2 人体mAb(HGS-ETR2);抗TWEAK mAb;抗VEGFR/Flt-1 mAb;抗ZP3mAb(HuMax-ZP3);NVS抗体#1;和NVS抗体#2。

[0140] 除任何前述内容外,示例性抗体还可包括sclerostin抗体,例如但不限于 romosozumab、blosozumab或BPS804(Novartis)。还可包括治疗物,例如rilotumumab、

bixalomer、trebananib、ganitumab、conatumumab、motesanib diphosphate、brodalumab、vidupiprant、panitumumab、denosumab、NPLATE、PROLIA、VECTIBIX或XGEVA。此外,单克隆抗体(IgG)可包括在装置中,其结合人体蛋白质转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 9型(PCSK9),例如,美国专利号8030547、美国公开号13/469032,或任何下列PCT公开号W02008/057457、W02008/057458、W02008/057459、W02008/063382、W02008/133647、W02009/100297、W02009/100318、W02011/037791、W02011/053759、W02011/053783、W02008/125623、W02011/072263、W02009/055783、W02012/0544438、W02010/029513、W02011/111007、W02010/077854、W02012/088313、W02012/101251、W02012/101252、W02012/101253、W02012/109530和 W02001/031007,其中各个(美国专利和PCT)在此通过引用以其整体并入本文中,特别是关于结合PCSK9的蛋白质的部分。

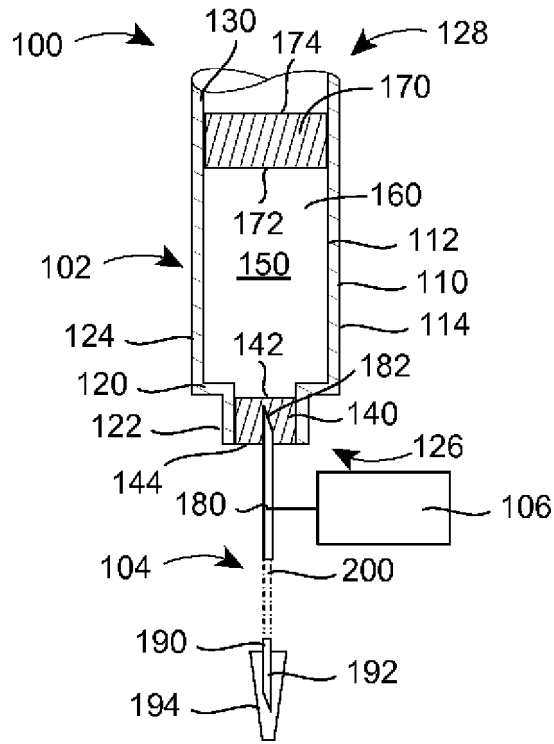


图 1

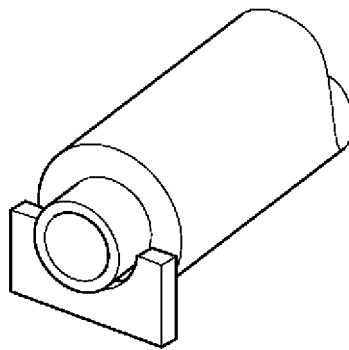


图 2

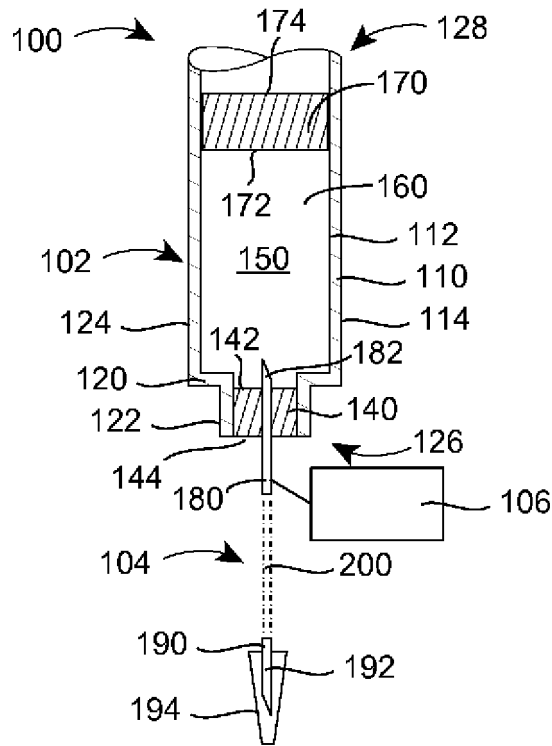


图 3

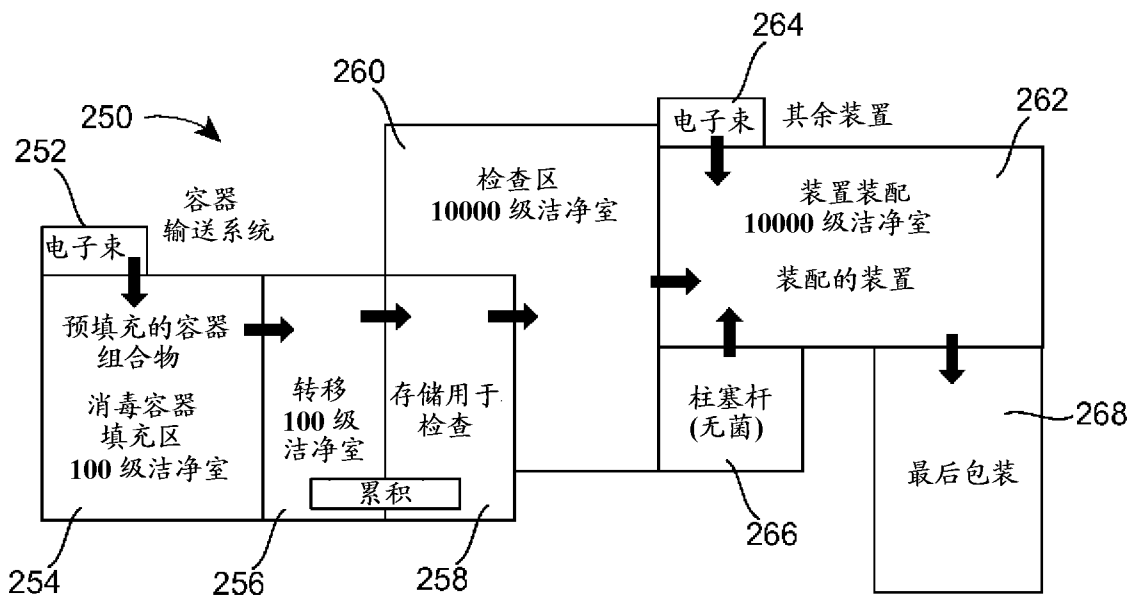


图 4

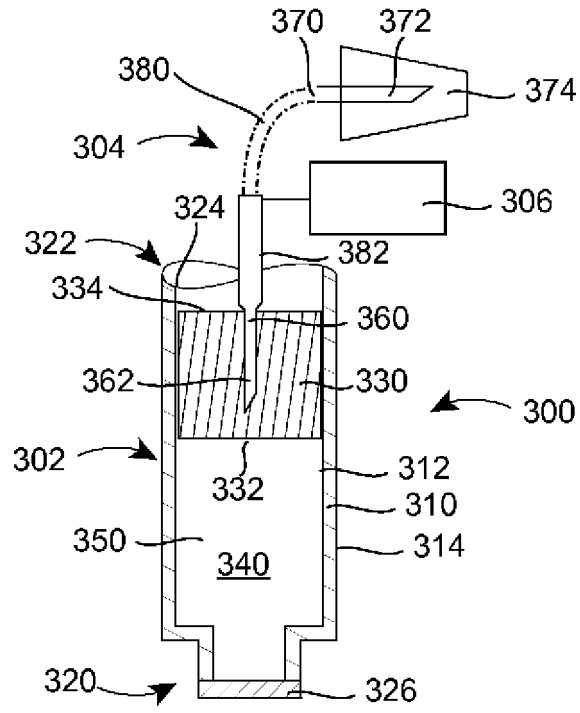


图 5

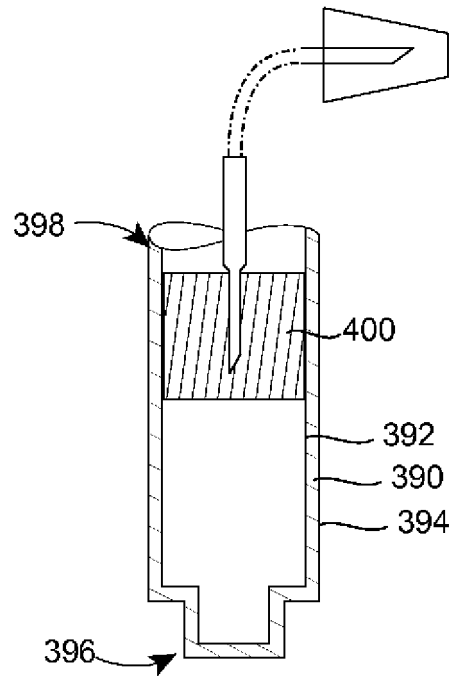


图 6

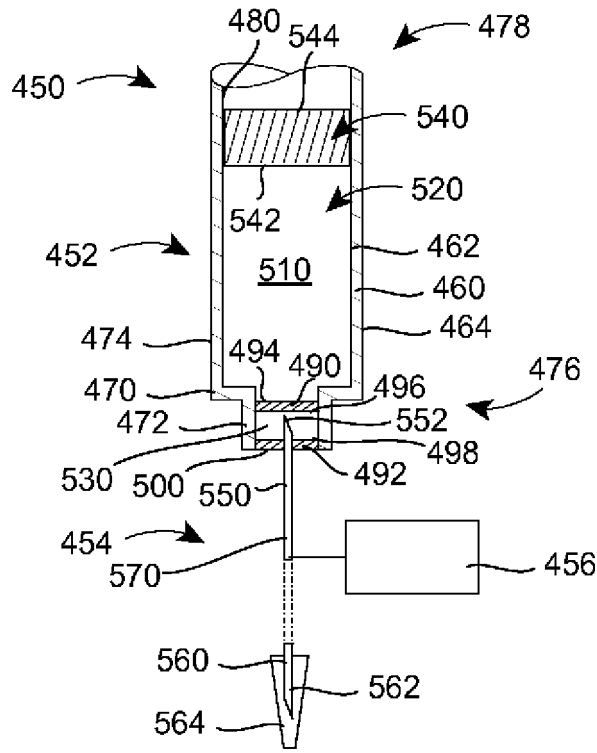


图 7

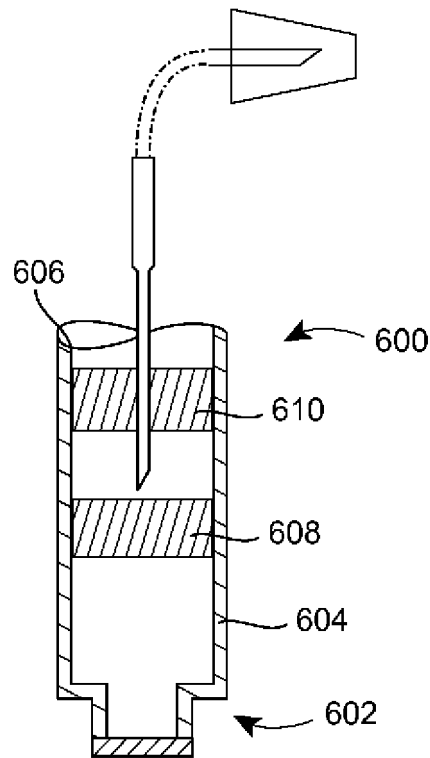


图 8

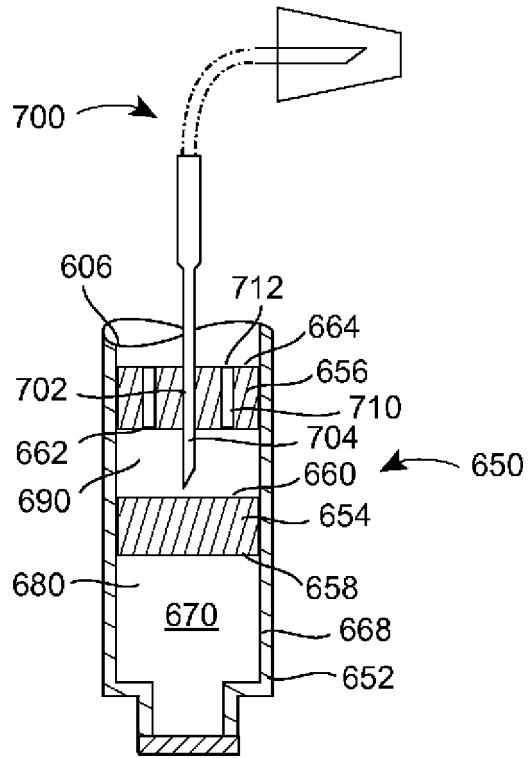


图 9

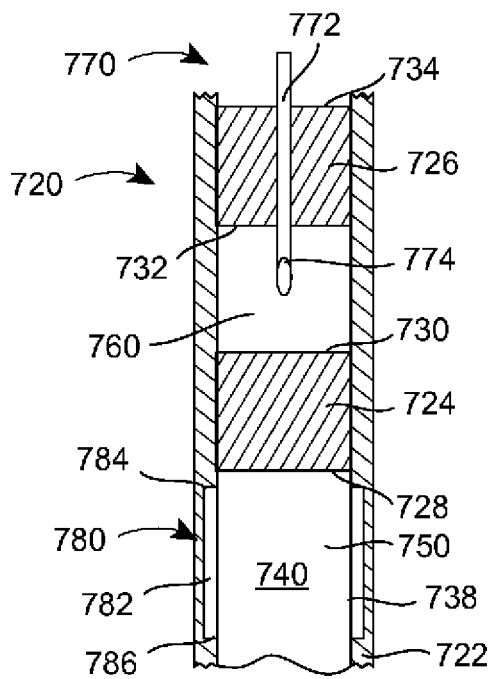


图 10

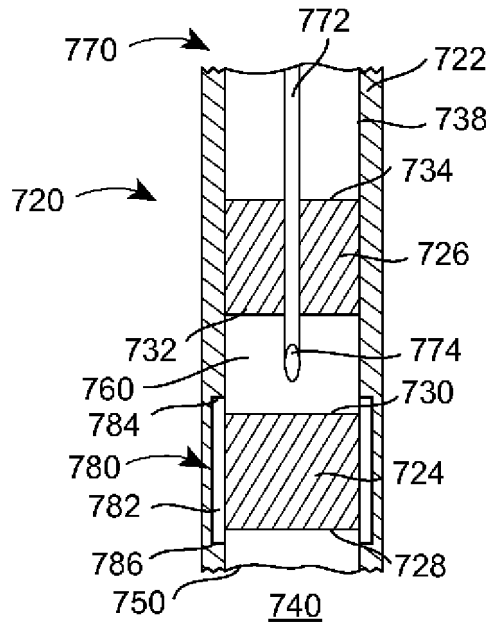


图 11

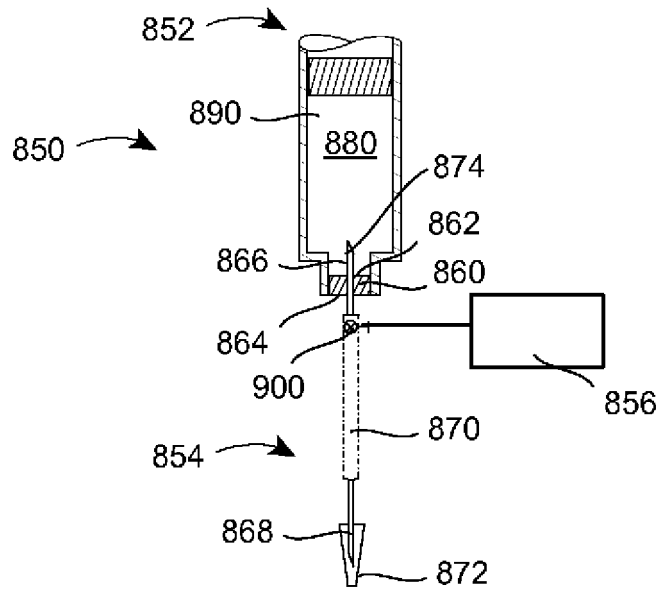


图 12

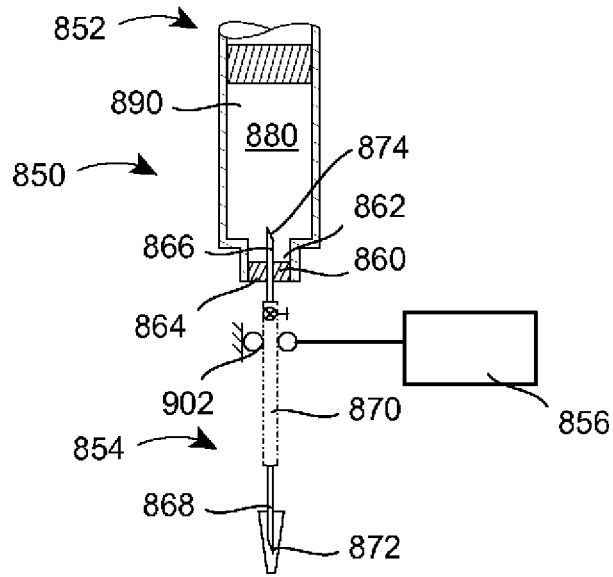


图 13

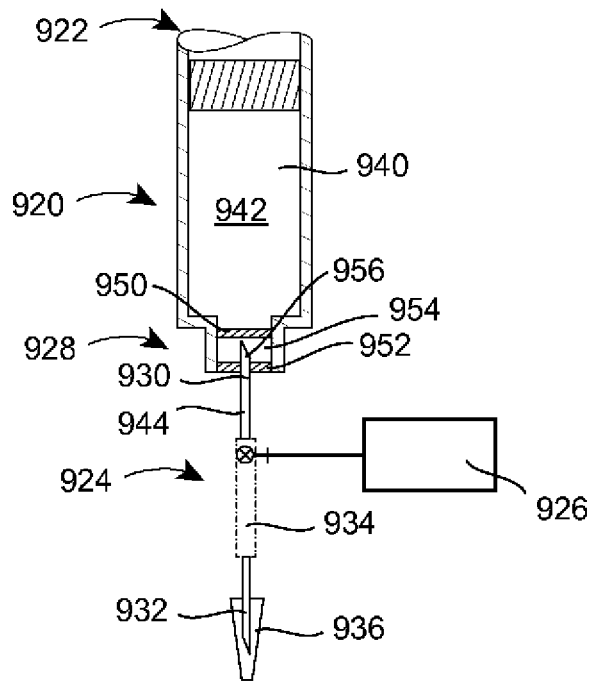


图 14

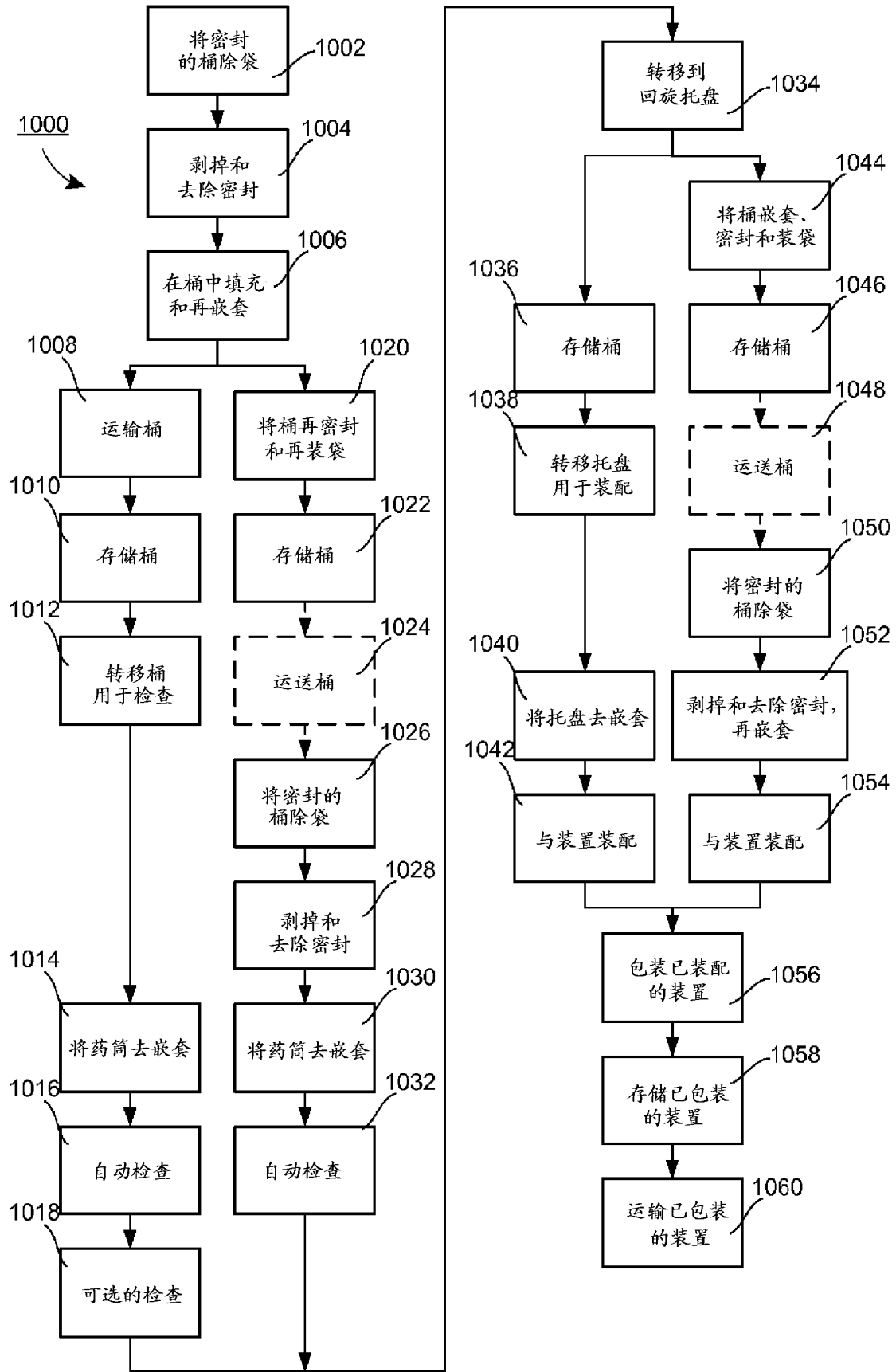


图 15