



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112351804 A

(43) 申请公布日 2021. 02. 09

(21) 申请号 201980044351.3

(22) 申请日 2019.07.23

(30) 优先权数据

62/702,641 2018.07.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/042942 2019.07.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/023451 EN 2020.01.30

(71) 申请人 安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·F·博亚瓦尔 B·史通西弗尔

A·郭 J·陈 L·纽金特

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 王思琪 王建秀

(51) Int.Cl.

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

A61M 5/32 (2006.01)

A61M 5/42 (2006.01)

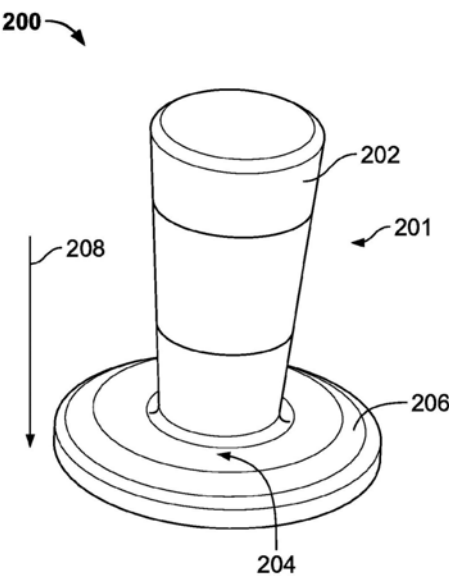
权利要求书2页 说明书18页 附图10页

(54) 发明名称

用于施用药物的输送装置

(57) 摘要

一种药物输送装置(200),包括具有针头的针筒组件。该药物输送装置包括手柄(202),该手柄承载该针筒组件并且包括第一部分、第二部分、锥形表面和窗口。该第一部分比该第二部分宽。该锥形表面从该第一部分延伸到该第二部分。该针筒组件的针头被适配成在注射程序期间从该第二部分附近延伸。该窗口定位在该第一部分与该第二部分之间并且被适配成允许查看该药物输送装置的内容物。该药物输送装置包括底座(204),该底座被适配成至少在该注射程序期间定位在该手柄的第二部分附近。该底座比该手柄的第二部分宽并且被适配成在该注射程序期间增加该药物输送装置的稳定性。



1. 一种药物输送装置,包括:

针筒组件,该针筒组件包括针头;

手柄,该手柄被适配成容纳该针筒组件的至少一部分,该手柄包括第一部分、第二部分、锥形表面和窗口,该第一部分比该第二部分宽,该锥形表面从该第一部分延伸到该第二部分,该针筒组件的针头被适配成在注射程序期间从该第二部分附近延伸,该窗口定位在该第一部分与该第二部分之间并且被适配成允许查看该药物输送装置的内容物;以及

底座,该底座至少在该注射程序期间定位在该手柄的第二部分附近,该底座比该手柄的第二部分宽并且被适配成在该注射程序期间增加该药物输送装置的稳定性。

2. 如权利要求1所述的药物输送装置,其中,该底座联接至该底座并且包括从该手柄的第二部分向外延伸的凸缘。

3. 如权利要求1至2中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括背朝该手柄的第二部分的吸盘。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括背朝该手柄的第二部分的凹形截面。

5. 如权利要求2至4中任一项所述的药物输送装置,其中,该凸缘包括被适配成允许通过该凸缘进行视觉观察的半透明弹性体。

6. 如权利要求2至5中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括定位在该凸缘的部分之间的密封件,该密封件为在该注射程序期间可由该针筒组件的针头刺穿或在进行该注射程序之前可移除中的至少一者。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的药物输送装置,其中,该手柄经由卡扣配合连接或螺纹连接可移除地联接至该底座。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括具有套环和凸缘的托架,该套环限定被适配成在该注射程序期间接纳该手柄的第二部分的孔。

9. 如权利要求8所述的药物输送装置,其中,该套环包括限定该孔的内部锥形表面。

10. 如权利要求8至9中任一项所述的药物输送装置,其中,该托架包括限定该孔的一部分的密封件。

11. 如权利要求10所述的药物输送装置,其中,该密封件为在该注射程序期间可由该针筒组件的针头刺穿或在进行该注射程序之前可移除中的至少一者。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的药物输送装置,其中,该手柄的第二部分包括针头护套。

13. 如权利要求1所述的药物输送装置,其中,该底座是在该注射程序之前覆盖该手柄的第一部分的盖。

14. 如权利要求13所述的药物输送装置,其中,该盖经由活动铰链联接至该手柄的第一部分,该活动铰链被适配成允许该盖从覆盖该手柄的第一部分的第一位置到第二位置移动大约180°,该手柄的第一部分和处于该第二位置的盖被适配成在该注射程序期间增加该药物输送装置的稳定性。

15. 如权利要求13至14中任一项所述的药物输送装置,其中,该盖的边缘包括低粘性粘合剂或防滑涂层。

16. 如权利要求13至15中任一项所述的药物输送装置,其中,该手柄具有椭圆形截面。

17. 如权利要求1所述的药物输送装置,其中,该底座包括从该手柄的第二部分延伸的可移动臂,这些臂从该手柄的第二部分向外锥形化,并且包括被适配成在该注射程序期间夹紧使用者的皮肤的部分。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座不包括粘合剂。

19. 一种药物输送装置,包括:

针筒组件,该针筒组件包括针头和致动器;

手柄,该手柄承载该针筒组件,该手柄具有基本上矩形的截面并且其高度小于该手柄的宽度,以及

底座,该底座联接至该手柄并且从该手柄向外延伸,该底座被适配成包裹在使用者周围以在注射程序期间固定该药物输送装置。

20. 如权利要求19所述的药物输送装置,进一步包括主体,该主体包括该底座,该主体限定被适配成可移除地接纳该手柄的空腔。

21. 如权利要求20所述的药物输送装置,其中,该主体限定孔口并且该针筒组件包括致动器,该致动器被适配成在该注射程序期间将该针头从缩回位置移动到伸出位置,该致动器通过该孔口是可触及的。

22. 如权利要求19至21中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座承载至少一个紧固件,该至少一个紧固件被适配成将该底座固定至该使用者。

23. 如权利要求19至22中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括钩环紧固件、夹子或自粘材料中的至少一者。

24. 如权利要求19至22中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括非粘性防滑涂层。

25. 如权利要求19至23中任一项所述的药物输送装置,其中,该底座包括臂带或腿带中的至少一者。

26. 如权利要求24所述的药物输送装置,其中,该臂带或该腿带中的该至少一者包括承载至少一个紧固件的部分,以允许该臂带或该腿带中的该至少一者的部分联接在一起。

用于施用药物的输送装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月24日提交的美国临时专利申请号62/702,641的优先权，该专利申请的全部内容通过援引并入本文。

技术领域

[0003] 本披露总体上涉及输送装置，具体地涉及用于施用药物的输送装置。

背景技术

[0004] 可以通过使用诸如自动注射器、随身注射器的药物输送装置来施用药物。可以使用自动注射器和随身注射器来帮助使注射和输送或施用过程自动化，从而对于无论是由于生理障碍还是心理障碍而不便使用针筒/药瓶组合或预填充针筒系统的某些患者群或子群而言简化了该过程。

[0005] 然而，即使在接受使用这种装置的特定培训之后，一些患者和/或护理人员在使用自动注射器和/或随身注射器时也可能遇到挑战。这种挑战可能涉及将装置放置在人身上、在注射操作期间握持装置和/或在使用之后移除装置。

[0006] 具体地，常规的自动注射器可以具有细长的、大轮廓的壳体，在整个注射操作过程中，使用者需要在没有额外辅助的情况下定位并握持该壳体。相反，常规的随身注射器可以具有小轮廓的壳体，其中粘合剂横跨该壳体的底表面延伸，使得该壳体可以被粘附到患者的皮肤上以用于免手持操作。

发明内容

[0007] 根据第一示例，一种药物输送装置包括针筒组件，该针筒组件包括针头。该药物输送装置包括手柄，该手柄被适配成容纳该针筒组件的至少一部分。该手柄包括第一部分、第二部分、锥形表面和窗口。该第一部分比该第二部分宽。该锥形表面从该第一部分延伸到该第二部分。该针筒组件的针头被适配成在注射程序期间从该第二部分附近延伸。该窗口定位在该第一部分与该第二部分之间并且被适配成允许查看该药物输送装置的内容物。该药物输送装置包括底座，该底座至少在该注射程序期间定位在该手柄的第二部分附近。该底座比该手柄的第二部分宽并且被适配成在该注射程序期间增加该药物输送装置的稳定性。

[0008] 根据第二示例，一种药物输送装置包括针筒组件，该针筒组件包括针头和致动器。该药物输送装置包括承载该针筒组件的手柄。该手柄具有基本上矩形的截面并且其高度小于该手柄的宽度。该药物输送装置包括底座，该底座联接至该手柄并且从该手柄向外延伸。该底座被适配成包裹在使用者周围以在注射程序期间固定该药物输送装置。

[0009] 进一步根据前述第一和/或第二示例，一种设备可以进一步包括以下各项中的任何一者或更多者：

[0010] 根据一个示例，该底座联接至该底座并且包括从该手柄的第二部分向外延伸的凸缘。

- [0011] 根据另一个示例,该底座包括背朝该手柄的第二部分的吸盘。
- [0012] 根据另一个示例,该底座包括背朝该手柄的第二部分的凹形截面。
- [0013] 根据另一个示例,该凸缘包括被适配成允许通过该凸缘进行视觉观察的半透明弹性体。
- [0014] 根据另一个示例,该底座包括定位在该凸缘的部分之间的密封件。该密封件为在该注射程序期间可由该针筒组件的针头刺穿或在进行该注射程序之前可移除中的至少一者。
- [0015] 根据另一个示例,该手柄经由卡扣配合连接或螺纹连接可移除地联接至该底座。
- [0016] 根据另一个示例,该底座包括具有套环和凸缘的托架。该套环限定被适配成在该注射程序期间接收该手柄的第二部分的孔。
- [0017] 根据另一个示例,该套环包括限定该孔的内部锥形表面。
- [0018] 根据另一个示例,该托架包括限定该孔的一部分的密封件。
- [0019] 根据另一个示例,该密封件为在该注射程序期间可由该针筒组件的针头刺穿或在进行该注射程序之前可移除中的至少一者。
- [0020] 根据另一个示例,该手柄的第二部分包括针头护套。
- [0021] 根据另一个示例,该底座是在该注射程序之前覆盖该手柄的第一部分的盖。
- [0022] 根据另一个示例,该盖经由活动铰链联接至该手柄的第一部分,该活动铰链被适配成允许该盖从覆盖该手柄的第一部分的第一位置到第二位置移动大约180°。该手柄的第一部分和处于该第二位置的盖被适配成在该注射程序期间增加该药物输送装置的稳定性。
- [0023] 根据另一个示例,该盖的边缘包括低粘性粘合剂或防滑涂层。
- [0024] 根据另一个示例,该手柄具有椭圆形截面。
- [0025] 根据另一个示例,该底座包括从该手柄的第二部分延伸的可移动臂。这些臂从该手柄的第二部分向外锥形化,并且包括被适配成在该注射程序期间夹紧使用者的皮肤的部分。
- [0026] 根据另一个示例,该底座不包括粘合剂。
- [0027] 根据另一个示例,进一步包括具有该底座的主体。该主体限定被适配成可移除地接收该手柄的空腔。
- [0028] 根据另一个示例,该主体限定孔口并且该针筒组件包括致动器,该致动器被适配成在该注射程序期间将该针头从缩回位置移动到伸出位置。该致动器通过该孔口是可触及的。
- [0029] 根据另一个示例,该底座携带至少一个紧固件。该至少一个紧固件被适配成将该底座固定至该使用者。
- [0030] 根据另一个示例,该底座包括钩环紧固件、夹子(clap)或自粘材料中的至少一者。
- [0031] 根据另一个示例,该底座包括非粘性防滑涂层。
- [0032] 根据另一个示例,该底座包括臂带或腿带中的至少一者。
- [0033] 根据另一个示例,该臂带或该腿带中的至少一者包括承载至少一个紧固件的部分,以允许该臂带或该腿带中的至少一者的这些部分联接在一起。

附图说明

[0034] 通过提供以下详细描述中所描述的、特别是结合附图进行研究的示例,至少部分地满足了上述需求,在附图中:

[0035] 图1是可以用于实现所披露的示例的示例自动注射器药物输送装置的图解视图。

[0036] 图2展示了根据本披露的传授内容的示例输送装置的等距视图。

[0037] 图3展示了图2的输送装置的侧视图。

[0038] 图4展示了被构造成接纳在示例托架中的另一个示例输送装置的等距视图。

[0039] 图5展示了正在注射程序期间使用的图4的示例输送装置和托架。

[0040] 图6展示了另一个示例输送装置的等距视图,该输送装置包括被构造成在注射程序期间提供增加的稳定性的示例支撑件。

[0041] 图7展示了另一个示例输送装置的等距视图,该输送装置类似于图6的输送装置,不同之处在于图7的输送装置的支撑件在不同位置联接至图7的输送装置的主体。

[0042] 图8展示了正在注射程序期间使用的图7的示例输送装置。

[0043] 图9展示了可以用于实现本披露的传授内容的另一个示例输送装置,其中图9的输送装置包括被构造成在注射程序期间夹紧注射区域附近的皮肤的示例可移动臂。

[0044] 图10展示了正在注射程序期间使用的图9的示例输送装置。

[0045] 图11是可以用于实现所披露的示例的示例随身注射器药物输送装置的图解视图。

[0046] 图12展示了可以用于实现本披露的传授内容的另一个示例输送装置,其中图12的输送装置包括被构造成在注射程序期间将输送装置联接至皮肤附近的示例包裹物。

[0047] 图13展示了沿着线A-A截取的图12的输送装置的截面图。

[0048] 图14展示了可以用于实现本披露的传授内容的示例输送装置的示例底座。

[0049] 图15展示了被构造成将由图14的示例底座接纳的示例输送装置的示例手柄。

具体实施方式

[0050] 本文披露的示例涉及被称为自动注射器或混合自动注射器的输送装置,这些输送装置被构造成比一些已知和常规的自动注射器或可穿戴式随身注射器装置更好地适合使用者的生活方式。这样,基于所披露的输送装置的结构,使用者可以选择他们与对于他们方便的输送装置进行的交互。例如,使用者可以通过将输送装置暂时稳定至其身体上或以可能仍需要一定的手动握持装置的辅助方式,使用免手持的示例输送装置来执行注射程序。替代性地,当正在执行注射程序时,使用者可以选择完全依靠手动握持输送装置。在一些示例中,当正在执行注射程序时,为了使输送装置相对于身体稳定,输送装置包括联接至身体和/或联接在身体周围的稳定器,诸如吸盘、托架、粘合剂和/或包裹物。因此,在一些示例中,稳定器被实现为使输送装置相对于使用者临时紧固和/或以其他方式稳定的紧固件。

[0051] 在输送装置在注射程序期间由使用者握持的示例中,示例输送装置被构造成易于由具有灵活性或力量挑战的使用者握持,以通过增加输送装置的抓握力和/或手柄大小来基本上确保注射成功完成。换句话说,所披露的输送装置的形状因数被构造成在注射程序期间易于抵靠皮肤保持在适当位置。此外,因为所披露示例的形状因数与一些已知的输送装置不同,所以使用者可能会感觉到使用示例装置不太舒服,因为这些输送装置可能不太容易识别为药物输送装置。

[0052] 另外或替代性地,示例输送装置被构造成在注射程序期间增加覆盖区域和/或增加与使用者的皮肤相互作用的表面积以增加输送装置的稳定性。这样,当使输送装置相对于皮肤稳定时,本文披露的示例使得能够使用较少的粘合剂、强度降低的粘合剂和/或不使用粘合剂。减少和/或消除粘合剂的使用对于皮肤较薄或具有其他皮肤问题的使用者特别有益,在这些情况下,粘合剂可能会引起不良反应(例如,疼痛、皮疹)。

[0053] 图1展示了示例输送装置100(诸如自动注射器)具有竖直定向的配置,其中一些或全部药物输送部件沿着纵轴L以堆叠关系设置在装置100的壳体101内。更具体地,在一些示例中,装置100可以被配置成利用总体上垂直于使用者的皮肤表面定向的装置100进行操作和对使用者注射。药物输送部件(例如,针筒组件)可以包括:其中容纳药物/治疗剂104的贮器102、设置在贮器102内并且在该贮器中沿着纵轴L可滑动地移动的塞子106、联接至柱塞110以驱动塞子106穿过贮器102的驱动机构108、沿着纵轴L定向的针头112、将贮器102流体地联接至针头112的流动路径114、以及被配置成将针头112插入到使用者体内所需皮下深度的针头插入机构116。通过一些方法,针头插入机构116可以暴露针头112的可缩回的针头护套或使针头纵向移动所需距离的驱动机构。例如,驱动机构108可以被配置成通过使贮器102、流动路径114和针头112中的一些或全部进行移动来驱动塞子106和针头112两者移动。如通常所配置的,装置100的部件中的一个或多个(诸如驱动机构108和针头插入机构116)可以响应于对在壳体101的外部可触及的用户输入装置118进行致动而可操作。合适的驱动机构包括但不限于弹簧、气体源、相变材料、电机或其他机电系统。据此,装置100可以包括用于控制药物输送部件中的一个或多个的操作的电子部件,诸如控制器119。将理解的是,尽管图1示出了沿着纵轴L居中的部件,但是这些部件中的一个或多个可以在壳体101内相对于纵轴L偏离中心地设置并且仍被认为是堆叠关系。在一个示例中,具有处于堆叠关系的药物输送部件的自动注射器药物输送装置对应于与针头112同轴对准的贮器102。在于2017年1月17日提交的美国序列号62/447,174中描述了示例自动注射器装置,该专利通过引用并入本文。

[0054] 图2展示了根据本披露的传授内容的可以用于实施注射的示例输送装置200的等距视图。在所展示的示例中,输送装置200包括具有非圆柱形形状的主体201,并且具体地,被示出为具有蘑菇形截面。如图所示,主体201包括示例手柄202和具有示例凸缘206的示例底座204。

[0055] 为了减少当使用者正在接受注射时输送装置200被无意移动的可能性,凸缘206和/或底座204被构造成当压力沿大致由箭头208指示的方向施加到输送装置200上时,在使用者的皮肤与底座204之间形成真空或吸力。例如,底座204和/或凸缘206可以包括具有凹形截面的吸盘,该吸盘由弹性体、橡胶和/或另一种软质材料形成,当力施加到手柄202上时,该材料弯曲和/或以其他方式适形于皮肤的轮廓。为了使使用者能够查看将要进行注射的区域和/或以其他方式为用户提供通过凸缘206的视觉观察,在一些示例中,底座204和/或凸缘206是半透明的。虽然示出了包括吸盘的底座204被携带和/或永久地固定到输送装置200,但是在其他示例中,底座204使用紧固件可移除地联接至手柄202,使得使用者可以选择是否使用底座204。该紧固件可以实现为卡扣配合连接、螺纹连接等。

[0056] 图3展示了图2的示例输送装置200的侧视图。如图所示,手柄202的端部301包括和/或携带示例致动器302,该示例致动器是可按压的,以致使内部机构实现将针头插入到

患者体内并随后进行药物输送,使得装置200的使用者接受注射。虽然可以以不同的方式来实现致动器302,但是在这个示例中,致动器302被实现为按钮,例如像用户输入装置118。还如图所示,手柄202的外表面303朝向底座204锥形化并且包括示例窗口304,该示例窗口使得能够查看输送装置200的内容物。在一些示例中,可见的内容物包括容纳在贮器102中的液体。为了在窗口304与手柄202的周围表面308之间提供相对平滑的过渡,示例的倒角表面310被示出为定位在窗口304与周围表面308之间。为了防止污染物和/或碎屑在运输中进入输送装置200的药物输送部件(参见图1),例如,在这个示例中,底座204的底表面312形成密封件,该密封件在注射程序期间可被药物输送部件的示例针头112(参见图1)刺穿。在其他示例中并且为了防止发生针头112的堵塞,例如,可移除的衬套覆盖由底表面312限定的孔口,针头112将延伸穿过该孔口。在此类示例中,在进行注射程序之前将衬套移除。

[0057] 图4展示了根据本披露的传授内容的可以用于实施注射的另一个示例输送装置400的等距视图。与结合图2披露的输送装置200相比,图4的输送装置400包括限定托架402的底座。如图所示,托架402包括由套环407的锥形表面406限定的孔/孔口404,该孔/孔口被构造成在注射程序期间朝向托架402的底壁410引导输送装置400。还如图所示,托架402包括具有示例密封件412和示例凸缘414的底壁410。在这个示例中,密封件412被构造成当进行注射程序时可被药物输送部件的针头112(参见图1)刺穿,并且凸缘414被构造成由使用者抵靠皮肤松散地握持。在其他示例中,托架402不包括粘合剂并且不包括密封件。在一些此类示例中,托架402由粘性更大的材料形成,该材料阻止托架402在注射程序期间移动。替代性地,密封件412可以实现为可移除的衬套,该衬套覆盖由底壁410限定的孔口,针头112将延伸穿过该孔口。在此类示例中,在进行注射程序之前将密封件412移除。

[0058] 在一些示例中,当正在进行注射程序时,凸缘414阻止托架402和/或输送装置400倾斜。托架402可以由任何合适的材料制成,例如像能够通过托架402进行视觉观察的半透明材料。另外或替代性地,在一些示例中,托架402的底壁410被构造成当底壁410被压靠在使用者的皮肤上时形成真空和/或吸力,以阻止输送装置400在正在实施注射时移动。另外或替代性地,在一些示例中,托架402的底壁410包括低粘性粘合剂和/或防滑涂层,以在注射程序期间协助相对于皮肤定位托架和/或阻止输送装置400在正在实施注射时移动。

[0059] 在所展示的示例中,输送装置400包括具有非圆柱形形状的主体415。如图所示,主体415包括具有第一窗口417和第二窗口418的示例手柄416以及示例针头护套420。在这个示例中,针头护套420可从大致由线422表示的第一和/或伸出位置和大致由线424表示的第二和/或缩回位置移动。例如,在一些示例中,针头护套420触发和/或实施致动器302以启动注射程序。在一些示例中,输送装置400包括弹簧,该弹簧使针头护套420朝向伸出位置偏置。

[0060] 如图5所示,为了实施注射,使用者500将托架402放置在其皮肤502附近,并且引导输送装置400进入孔口404并朝向托架402的底壁410。为了协助将输送装置400朝向预注射位置引导,在所展示的示例中,输送装置400的外表面504的轮廓和/或锥度对应于限定孔口404的锥形表面406。为了展开针头112,使用者500沿大致由箭头506指示的方向在托架402内移动输送装置400以使针头护套420缩回,以使得针头112能够刺穿底壁410的密封件412(如果之前未移除密封件412)并用于实施注射。为了在注射程序期间将针头护套420保持在缩回位置,在一些示例中,针头护套420和手柄416的内表面的大小被确定成接合和/或形成

过盈配合。

[0061] 图6展示了根据本披露的传授内容的可以用于实施注射的又一个示例输送装置600的侧视图。在所展示的示例中,输送装置600包括具有非圆柱形形状的主体602。在这个示例中,主体602包括限定示例窗口606的示例手柄604和在输送装置600的端部610处携带的示例针头护套608。如图所示,主体602具有包括椭圆形截面的圆锥形形状,并且针头护套608具有弧形的侧面轮廓。

[0062] 为了增加当使用者正在接受注射时主体602的稳定性和/或使得能够实现主体602与使用者之间的相对角度,在这个示例中,主体602包括示例支撑件/底座612。如图所示,支撑件612通过活动铰链613联接至主体602,该活动铰链在主体602的第一侧614附近。虽然示出了支撑件612通过活动铰链613联接至主体602,但是在其他示例中,支撑件612可以以增加输送装置600在注射程序期间的稳定性的任何其他方式联接至主体602。例如,支撑件612可以使用卡扣连接而联接至主体602,使得支撑件612的表面和/或边缘615面向大致由箭头616指示的方向。在一些示例中,支撑件612的边缘615包括低粘性粘合剂或防滑涂层,以进一步阻止输送装置600在注射程序期间的移动。

[0063] 在这个示例中,支撑件612由盖实现,该盖被构造成在使用之前覆盖输送装置600的端部610,并且在进行注射程序时相对于主体602定位成大约180°。如图所示,支撑件612和主体602的外表面618、620具有对应的轮廓和/或活动铰链613的尺寸被确定成使得当输送装置600的端部610接合使用者的皮肤时,外表面618、620和/或活动铰链613相互作用以使得能够满足输送装置与皮肤之间的阈值角度。在一些示例中,阈值角度为大约90°。然而,阈值角度可以是任何其他角度。

[0064] 图7展示了类似于图6的输送装置600的示例输送装置700。与图6的输送装置600相比,支撑件612在与主体602的第一侧614不同的主体602的第二侧704处经由示例活动铰链702联接至图7的输送装置700。

[0065] 如图8所示,为了实施注射,使用者500沿大致由箭头706(图7)表示的方向移动支撑件612,使其不覆盖主体602的端部610,以使得相应的外表面618、620能够相互作用并提供更大的有效表面积802,从而将输送装置700稳定在使用者500上。为了展开针头112,使用者500沿大致由箭头804指示的方向移动输送装置700,以缩回针头护套608并使得针头112能够实施注射。

[0066] 图9展示了根据本披露的传授内容的可以用于实施注射的另一个示例输送装置900的等距视图。在所展示的示例中,输送装置900包括具有非圆柱形形状的主体902。在这个示例中,主体902包括示例手柄904和具有可移动臂906的底座,该可移动臂被构造成在使用者接受注射之前沿大致由箭头908指示的方向移动以夹紧皮肤。如图所示,手柄904包括外表面910,该外表面从手柄904的第二端部912朝向主体902的输送端部913向内渐缩。为了使得可移动臂906能够夹紧皮肤,臂906延伸超过输送装置900的输送端部913一段距离914。在这个示例中,可移动臂906被实现为柔性、弹性和/或可变形的突出部和/或延伸部。为了进一步鼓励臂906夹紧皮肤,在一些示例中,这些端部是弧形的和/或具有低粘性的粘合剂或防滑涂层以增强位置保持性。另外,在一些示例中,可移动臂906实施致动器302,该致动器致使输送设备900的使用者在臂906移动了阈值量之后接受注射。

[0067] 如图10所示,为了实施注射,使用者1001通过挤压或夹紧使可移动臂906沿大致由

箭头1002、1004表示的方向向内移动,以使得可移动臂906将皮肤1006夹紧在输送端部913的正下方。在一些示例中,致动臂906展开和/或暴露针头112和/或启动注射程序。

[0068] 图11展示了示例输送装置1100(诸如随身注射器),该输送装置可以具有水平定向的配置,其中药物输送部件沿着水平平面P大致设置在装置1100的壳体1101内。在图11中所展示的装置1100的情况下,壳体1101具有低轮廓,其宽度大于高度,使得当使用者将壳体1101定位在皮肤上时,各部件分散在皮肤的区域之上,而不是如上述示例那样堆叠。药物输送部件可以包括:其中包含药物1104的贮器1102、设置在贮器1102内并且可在该贮器中沿着水平平面P可滑动地移动的塞子1106、联接至柱塞1110以驱动塞子1106穿过贮器1102的驱动机构1108、沿着总体上垂直于水平平面P延伸的轴线X定向的针头1112、将贮器1102流体地联接至针头1112的流动路径1114、以及被配置成将针头1112插入到使用者体内所需皮下深度的针头插入机构1116。如通常所配置的,装置1100的部件中的一个或多个(诸如驱动机构1108和针头插入机构1116)可以响应于对在壳体1101的外部可触及的用户输入装置1118进行致动而可操作。据此,装置1100可以包括用于控制药物输送部件中的一个或多个的操作的电子部件,诸如控制器1119。当然,将理解的是,一些部件可以部分地或全部地设置在总体上居中地延伸穿过壳体1101的水平平面P上方或下方,并且仍然被认为具有水平定向的配置。合适的驱动机构包括但不限于弹簧、气体源、相变材料、电机或其他机电系统。在于2017年7月25日提交的美国序列号62/536,911中描述了示例随身注射器装置,该专利通过引用并入本文。

[0069] 考虑到部件的分散的水平取向和壳体1101的低轮廓性质,这些版本的装置1100具有相对较大的皮肤接触区域,常规的装置将该区域用于粘合剂以将随身注射器粘附到使用者的皮肤上以用于随后的免手持操作。有利地,本文披露的装置具有混合功能,该混合功能可选地通过粘性接触表面为使用者提供帮助,使得这些装置抓握使用者的皮肤和/或通过使用例如紧固件将其固定在使用者的附加物周围。这为灵活性有限的使用者提供了帮助而无需求助于免手持操作,这些使用者在注射操作期间可能无法定位和握持装置1100。

[0070] 图12展示了根据本披露的传授内容的可以用于实施注射的又一个示例输送装置1200的等距视图。在所展示的示例中,输送装置1200包括具有非圆柱形形状的主体1202,其具有示例底座1204和由底座1204接纳的示例手柄1302(图13)。如图13的截面图所示,主体1202承载致动器302并限定空腔1304,该空腔容纳或以其他方式接纳手柄1302和药物输送部件(参见图11)。换句话说,在一些示例中,手柄1302和主体1202可移除地联接。虽然在一些示例中手柄1302和药物输送部件被嵌入空腔1304中,但是在其他示例中,手柄和药物输送部件可以被选择性地接纳在空腔1304中,使得主体1202可以在不同的注射程序期间重复使用。

[0071] 与所披露的一些其他示例相比,图12和图13的输送装置1200被构造成在注射程序期间由使用者佩戴。这样,底座1204包括从空腔1304延伸的第一包裹物1208和第二包裹物1210。为了使得输送装置1200能够联接至使用者的附属物和/或另一部分,示例包裹物1208、1210包括一个或多个紧固件1212、1214。在一些示例中,紧固件1212、1214由钩环紧固件、扣环和/或自粘材料实现。当然,紧固件1212、1214可以以任何其他方式实现。

[0072] 图14和图15展示了类似于图12和图13的输送装置1200的又一个示例输送装置1400的等距视图。如图所示,图14展示了示例底座1401,该示例底座包括第一包裹物1402和

第二包裹物1404以及示例孔口1406,以使得能够触及图15所示的手柄的按钮、检查窗口和/或灯。

[0073] 图15展示了示例输送装置1400的示例手柄1500,该手柄承载药物输送部件(图1)并且包括示例显示器或按钮1502。在一些示例中,按钮1502是延伸到孔口1406中的突起,使得当手柄1500被底座1401接纳时,按钮1502的顶表面和底座1401的周围表面基本上齐平。在这个示例中,手柄1500被构造成由图14的包裹物1402、1404的空腔接纳。因为底座1401和手柄1500被示出为单独的装置,所以使用者可以在不同的注射程序期间再次使用底座1401。

[0074] 本文披露的示例涉及用于施用药物的示例输送装置,这些输送装置所具有的示例形状因子被构造成改善使用者在阈值时间量内紧靠皮肤抓握和握持该装置的能力。此类形状因子即使在用户有灵活性挑战时也增加了易用性。在一些示例中,输送装置被实现为自动注射器(例如,混合自动注射器),其被构造成当正在执行注射时手持和/或当正在执行注射时固定到例如身体的附属物上。

[0075] 与常规装置相比,本文披露的药物输送装置提供了混合形式,其有利地为使用者提供了附加的功能。在一些示例中,药物输送装置具有同轴的药物输送部件,使得药物贮器、柱塞机构和/或针头轴向对准。本文披露的药物输送装置提供典型地与低轮廓药物输送装置相关联的稳定性、抓握和/或粘附功能,以帮助使用者在注射操作期间定向和/或支撑该装置。

[0076] 当输送装置被实现为示例性手持装置时,在一些示例中,输送装置包括示例手柄和底座,该底座包括凸缘,该凸缘被构造成在没有粘合剂或具有有限量的粘合剂的情况下在皮肤上产生吸力。在输送装置与皮肤之间产生吸力降低了在实施注射时输送装置移动的可能性。为了能够在皮肤上产生吸力,在一些示例中,凸缘具有凹形截面,并且由橡胶、软质材料和/或弹性体制成。在一些示例中,为了使得能够视觉上观察皮肤上的注射区域,底座是半透明的。然而,输送装置的底座和/或主体可以具有任何其他颜色和/或可以包括任何一种或多种材料。为了防止污染输送装置(例如,针头)的内容物,在一些示例中,输送装置的底座包括密封件,当激活输送装置和/或进行注射程序时,该密封件是可破裂的和/或可穿透的。替代性地,可以在进行注射之前将密封件移除。

[0077] 在其他示例中,手持式输送装置被构造成由示例托架接纳,该示例托架由使用者使用例如托架的凸缘抵靠皮肤握持。然而,可以以任何其他方式将托架保持在适当的位置。例如,托架可以包括粘合剂和/或可以被构造成与皮肤形成真空和/或吸力连接。无论在注射程序期间托架如何被保持在适当的位置,托架都可以由半透明材料、橡胶、弹性体和/或另一种软质材料制成。如同一些其他披露的示例,托架可以包括密封件,该密封件在注射程序发生之前可移除(例如,剥离衬套)和/或在注射程序期间可被针头穿透。

[0078] 为了使用示例托架来引导输送装置的位置,在一些示例中,托架的大小和/或形状被确定成当输送装置的端部朝向皮肤移动时由注射的实施者(例如,使用者)松散地握持。例如,托架可以限定具有圆锥形壁的孔口,该圆锥形壁鼓励和/或引导输送装置朝向皮肤上的输送部位。为了使得能够视觉上观察输送装置的内容物,在一些示例中,输送装置的手柄包括相对于手柄的周围部分凹进的窗口。该窗口与手柄的周围部分之间的界面可以是倒角的。

[0079] 在其他示例中,手持式输送装置包括示例盖,该示例盖被构造成在注射程序期间协助相对于皮肤定位输送装置和/或被构造成增加输送装置与注射区域之间的有效接触面积。在一些示例中,该盖经由示例活动铰链附接至输送装置的主体。活动铰链的大小可以被确定成使得盖能够旋转大约 180° ,并为输送装置的主体提供支撑,以阻止输送装置在注射程序期间移动和/或摆动。例如,输送装置的盖和/或主体可以被构造成相互作用以相对于皮肤以大约 90° 角度定位输送装置。如本文所阐述,短语“大约 90° ”表示 90° 的 $\pm 5^{\circ}$ 。虽然提到了在实施注射时输送装置相对于皮肤以大约 90° 定位,但是输送装置可以定位在任何其他位置。

[0080] 在其他示例中,输送装置的盖和/或主体被构造成在进行注射程序时使用紧固件联接至输送装置。紧固件可以是卡扣连接或任何其他类型的紧固件(例如,粘合剂、钩环紧固件)。为了进一步减少当正在实施注射时输送装置移动和/或摆动的可能性,在一些示例中,输送装置的盖和/或主体可以包括粘合剂或非粘性防滑涂层(例如,流道、弹性体、硅酮等)。

[0081] 在其他示例中,该示例手持式输送装置包括示例侧面,该示例侧面被构造成在进行注射之前夹紧注射区域附近的皮肤。为了进一步鼓励输送装置的侧面夹紧皮肤,输送装置的面向内的表面和/或端部/臂可以包括粘合剂和/或防滑涂层。在一些此类示例中,输送装置的侧面是柔性的,以使得这些侧面能够从非夹紧位置移动到夹紧位置。虽然臂可以向内移动任何距离,但是在一些示例中,这些臂中的一个在非夹紧位置与夹紧位置之间移动的距离在约0.5厘米(cm)与约3cm之间。另外,在一些示例中,将臂从非夹紧位置移动到夹紧位置会致动致动器,该致动器致使示例针头从输送装置的底部延伸和/或使输送装置的内容物(例如,药物)通过针头分配。

[0082] 在输送装置被构造成在注射程序期间由身体(例如,在腿上)携带的示例中,输送装置被构造成被容纳在示例带中。该带可以被构造为臂带、腿带等。在一些此类示例中,该带是包括用于接纳示例针筒组件的空腔的臂带。虽然可以以任何合适的方式将该带联接至身体,但是在一些示例中,使用例如像钩环紧固件、扣环和/或自粘包裹材料的紧固件来联接该带。

[0083] 在一些示例中,不管输送装置具有的形状因子如何,输送装置都包括示例针筒组件,该示例针筒组件具有接纳柱塞的示例套筒。在一些示例中,输送装置包括示例第一驱动器,该第一驱动器被构造成使柱塞移动以分配套筒的内容物。在一些示例中,第一驱动器和/或另一个驱动器被构造成使针筒组件的针头从缩回位置移动到展开位置。第一驱动器和/或第二驱动器可以以不同的方式被致动。例如,输送装置可以带有由使用者按压的按钮,和/或当在输送装置的底座处施加阈值量的压力时和/或当向输送装置的侧面施加阈值量的压力时可以激活驱动器。

[0084] 在其他示例中,针头护套可从针头护套覆盖针头的伸出位置移动到需要护套露出和/或暴露针头的缩回位置。当阈值量的力施加到针头护套上时,针头护套可以从伸出位置移动到缩回位置。套筒可以被称为容器和/或贮器。针头可以与套管相关联。

[0085] 将理解,图中的元件是为了简单和清楚而展示的,并不一定按比例绘制。例如,图中一些元件的尺寸和/或相对位置可能相对于其他元件被放大,以帮助改善对本发明的多个不同的实施例的理解。而且,通常没有绘出在商业上可行的实施例中可用或必需的常用

但易于理解的元件,以利于较少阻碍地查看这些不同的实施例。相同的附图标记可以用于描述相同或相似的部分。进一步地,虽然本文已经披露了几个示例,但是来自任何示例的任何特征都可以与来自其他示例的其他特征组合或被其他特征替代。此外,虽然本文已经披露了几个示例,但是在不脱离权利要求的范围的情况下,可以对所披露的示例进行改变。

[0086] 以上描述对用于药物输送装置的不同的组件、装置和方法进行了描述。应当清楚的是,这些组件、药物输送装置或方法可以进一步包括使用下文列出的药剂,但需要注意的是,以下列表既不应被视为包括所有药物,也不应被视为具有限制性。药剂将会包含在贮器中。在一些情况下,贮器是主容器,该主容器用药剂进行填充或预填充以用于治疗。该主容器可以是药筒或预填充针筒。

[0087] 例如,药物输送装置或更具体地该装置的贮器可以填充有集落刺激因子,诸如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。此类G-CSF剂包括但不限于Neupogen®(非格司亭)和Neulasta®(培非格司亭)。在各种其他实施例中,药物输送装置可以与各种药学产品(诸如红细胞生成刺激剂(ESA))一起使用,这些药学产品可以呈液体或冻干形式。ESA是刺激红细胞生成的任何分子,诸如Epogen®(依伯汀(epoetin)α)、Aranesp®(达贝泊汀(darbepoetin)α)、Dynepo®(依伯汀δ)、Mircera®(甲氧基聚乙二醇-依伯汀β)、Hematide®、MRK-2578、INS-22、Retacrit®(依伯汀ζ)、Neorecormon®(依伯汀β)、Silapo®(依伯汀ζ)、Binocrit®(依伯汀α)、依伯汀αHexal、Abseamed®(依伯汀α)、Ratioepo®(依伯汀θ)、Eporatio®(依伯汀θ)、Biopoin®(依伯汀θ)、依伯汀α、依伯汀β、依伯汀ζ、依伯汀θ和依伯汀δ、以及以下专利或专利申请(将其中每一个通过引用以其全文并入本文)中披露的分子或其变体或类似物:美国专利号4,703,008、5,441,868、5,547,933、5,618,698、5,621,080、5,756,349、5,767,078、5,773,569、5,955,422、5,986,047、6,583,272、7,084,245、和7,271,689;以及PCT公开号WO 91/05867、WO 95/05465、WO 96/40772、WO 00/24893、WO 01/81405、和WO 2007/136752。

[0088] ESA可以是红细胞生成刺激蛋白。如本文所用,“红细胞生成刺激蛋白”意指任何直接或间接引起促红细胞生成素受体激活(例如,通过结合并引起受体的二聚化)的蛋白质。红细胞生成刺激蛋白包括结合并激活促红细胞生成素受体的促红细胞生成素及其变体、类似物或衍生物;与促红细胞生成素受体结合并激活该受体的抗体;或结合并激活促红细胞生成素受体的肽。红细胞生成刺激蛋白包括但不限于依伯汀α、依伯汀β、依伯汀δ、依伯汀ω、依伯汀ι、依伯汀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,模拟肽(包括EMP1/hematide)以及模拟抗体。示例性红细胞生成刺激蛋白包括结合并激活促红细胞生成素受体的促红细胞生成素、达贝泊汀、促红细胞生成素激动剂变体、和肽或抗体(并且包括美国公开号2003/0215444和2006/0040858中报道的化合物,将其中每一个的披露内容通过引用以其全文并入本文),以及如以下专利或专利申请(将这些专利或专利申请各自通过引用以其全文并入本文)中披露的促红细胞生成素分子或其变体或类似物:美国专利号4,703,008、5,441,868、5,547,933、5,618,698、5,621,080、5,756,349、5,767,078、5,773,569、5,955,422、5,830,851、5,856,298、5,986,047、6,030,086、6,310,078、6,391,633、6,583,272、6,586,398、6,900,292、6,750,369、7,030,226、7,084,245、和7,217,

689;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WO 91/05867、WO 95/05465、WO 99/66054、WO 00/24893、WO 01/81405、WO 00/61637、WO 01/36489、WO 02/014356、WO 02/19963、WO 02/20034、WO 02/49673、WO 02/085940、WO 03/029291、WO 2003/055526、WO 2003/084477、WO 2003/094858、WO 2004/002417、WO 2004/002424、WO 2004/009627、WO 2004/024761、WO 2004/033651、WO 2004/035603、WO 2004/043382、WO 2004/101600、WO 2004/101606、WO 2004/101611、WO 2004/106373、WO 2004/018667、WO 2005/001025、WO 2005/001136、WO 2005/021579、WO 2005/025606、WO 2005/032460、WO 2005/051327、WO 2005/063808、WO 2005/063809、WO 2005/070451、WO 2005/081687、WO 2005/084711、WO 2005/103076、WO 2005/100403、WO 2005/092369、WO 2006/50959、WO 2006/02646、和WO 2006/29094。

[0089] 用于与该装置一起使用的其他医药产品的示例可包括但不限于抗体,例如Vectibix®(帕尼单抗)、Xgeva™(狄诺塞麦)和Prolia™(denosamab);其他生物制剂,例如Enbrel®(依那西普,TNF受体/Fc融合蛋白,TNF阻断剂)、Neulasta®(培非格司亭、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(romiplostim));小分子药物,例如Sensipar®(西那卡塞)。该装置还可以与治疗性抗体、多肽、蛋白质或其他化学物质(诸如铁,例如纳米氧化铁(ferumoxytol)、右旋糖酐铁、葡糖酸铁和蔗糖铁)一起使用。药学产品可以呈液体形式,或可以由冻干形式重构。

[0090] 具体的说明性蛋白质是下文阐述的特定蛋白质,包括其融合物、片段、类似物、变体或衍生物:

[0091] OPGL特异性抗体、肽体和相关蛋白等(也称为RANKL特异性抗体、肽体等),包括完全人源化OPGL特异性抗体和人OPGL特异性抗体,特别是完全人源化单克隆抗体,包括但不限于PCT公开号WO 03/002713中所描述的抗体(将该专利关于OPGL特异性抗体和抗体相关蛋白的方面以其全文并入本文),特别是具有其中所阐述的序列的那些,特别是但不限于其中指明的那些:9H7、18B2、2D8、2E11、16E1、和22B3,包括具有如图2中所示的SEQ ID NO:2的轻链和/或如图4中所示的SEQ ID NO:4的重链的OPGL特异性抗体,将它们各自如在上述公开物中所披露的那样通过引用以其全部整体单独地和具体地并入本文;

[0092] 肌生成抑制蛋白结合蛋白、肽体和相关蛋白等,包括肌生成抑制蛋白特异性肽体,特别是在美国公开号2004/0181033和PCT公开号WO 2004/058988(将其通过引用以其全文并入本文)中特别是在与肌生成抑制蛋白特异性肽体相关的部分中所描述的那些,包括但不限于mTN8-19家族的肽体,包括具有SEQ ID NOS:305-351的那些,包括TN8-19-1至TN8-19-40、TN8-19 con1和TN8-19 con2;SEQ ID NOS:357-383的mL2家族的肽体;SEQ ID NOS:

384-409的mL15家族;SEQ ID NOS:410-438的mL17家族;SEQ ID NOS:439-446的mL20家族;SEQ ID NOS:447-452的mL21家族;SEQ ID NOS:453-454的mL24家族;以及具有SEQ ID NOS:615-631的那些,将它们各自如在上述公开物中所披露的那样通过引用以其全部整体单独地和具体地并入本文;

[0093] IL-4受体特异性抗体、肽体和相关蛋白等,特别是抑制由IL-4和/或IL-13与受体的结合介导的活性的那些,包括PCT公开号W0 2005/047331或PCT申请号PCT/US2004/37242和美国公开号2005/112694中所描述的那些(将这些专利通过引用以其全文、特别是以与IL-4受体特异性抗体相关的部分并入本文),特别是如其中所述的抗体,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,将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0094] 白介素1-受体1(“IL1-R1”)特异性抗体、肽体和相关蛋白等,包括但不限于美国公开号2004/097712中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、以与IL1-R1特异性结合蛋白相关的部分并入本文),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,将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0095] Ang2特异性抗体、肽体和相关蛋白等,包括但不限于PCT公开号W0 03/057134和美国公开号2003/0229023中所描述的那些(将这些专利中的每一个通过引用以其全文、特别是以与Ang2特异性抗体和肽体等相关的部分并入本文),尤其是具有其中所描述的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)1K WT、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Ang 2抗体和制剂,例如在PCT公开号W0 2003/030833(将其通过引用以其全文按原样并入本文)中所描述的那些,特别是处于其中所述的各种排列形式(permutation)的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,呈它们在其中所描述的各种排列,将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0096] NGF特异性抗体、肽体和相关蛋白等,特别地包括但不限于美国公开号2005/0074821和美国专利号6,919,426中所描述的那些(将这些专利特别是关于NGF特异性抗体和相关蛋白的方面通过引用以其全文并入本文),就这一点而言特别地包括但不限于其中指定为4D4、4G6、6H9、7H2、14D10和14D11的NGF特异性抗体,将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0097] CD22特异性抗体、肽体和相关蛋白等,诸如美国专利号5,789,554中所描述的那些(将该专利关于CD22特异性抗体和相关蛋白的方面通过引用以其全文并入本文),特别是人CD22特异性抗体,诸如但不限于人源化和完全人抗体,包括但不限于人源化和完全人单克隆抗体,特别地包括但不限于人CD22特异性IgG抗体,例如像人-小鼠单克隆hLL2 γ -链与人-小鼠单克隆hLL2 κ 链进行二硫化物连接的二聚体,包括但不限于例如依帕珠单抗

(Epratuzumab) 中的人CD22特异性完全人源化抗体, CAS登记号501423-23-0;

[0098] IGF-1受体特异性抗体、肽体和相关蛋白等, 诸如PCT公开号W0 06/069202中所描述的那些(将该专利关于IGF-1受体特异性抗体和相关蛋白的方面通过引用以其全文并入本文), 包括但不限于其中指定为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的IGF-1特异性抗体, 以及IGF-1R结合片段及其衍生物, 将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0099] 在用于本发明的方法和组合物中的抗IGF-1R抗体的非限制性示例中, 还有以下所述的每一种和所有抗体:

[0100] (i) 美国公开号2006/0040358 (2006年2月23日公布)、2005/0008642 (2005年1月13日公布)、2004/0228859 (2004年11月18日公布), 包括但不限于例如其中所述的抗体1A (DSMZ保藏号DSM ACC 2586)、抗体8 (DSMZ保藏号DSM ACC2589)、抗体23 (DSMZ保藏号DSM ACC 2588) 和抗体18;

[0101] (ii) PCT公开号W0 06/138729 (2006年12月28日公布) 和W0 05/016970 (2005年2月24日公布)、以及Lu等人 (2004), J. Biol. Chem. [生物化学杂志] 279:2856-2865, 包括但不限于如其中所述的抗体2F8、A12和IMC-A12;

[0102] (iii) PCT公开号W0 07/012614 (2007年2月1日公布)、W0 07/000328 (2007年1月4日公布)、W0 06/013472 (2006年2月9日公布)、W0 05/058967 (2005年6月30日公布) 和W0 03/059951 (2003年7月24日公布);

[0103] (iv) 美国公开号2005/0084906 (2005年4月21日公布), 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GM 607、人源化抗体7C10变体1、人源化抗体7C10变体2、人源化抗体7C10变体3和抗体7H2HM;

[0104] (v) 美国公开号2005/0249728 (2005年11月10日公布)、2005/0186203 (2005年8月25日公布)、2004/0265307 (2004年12月30日公布) 和2003/0235582 (2003年12月25日公布) 以及Maloney等人 (2003), Cancer Res. [癌症研究] 63:5073-5083, 包括但不限于如其中所述的抗体EM164、表面重塑EM164、人源化EM164、huEM164v1.0、huEM164 v1.1、huEM164 v1.2 和huEM164 v1.3;

[0105] (vi) 美国专利号7,037,498 (2006年5月2日发布)、美国公开号2005/0244408 (2005年11月30日公布) 和2004/0086503 (2004年5月6日公布)、以及Cohen等人 (2005), Clinical Cancer Res. [临床癌症研究] 11:2063-2073, 例如抗体CP-751,871, 包括但不限于如其中所述的由具有ATCC登录号PTA-2792、PTA-2788、PTA-2790、PTA-2791、PTA-2789、PTA-2793的杂交瘤产生的每种抗体, 以及抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2和4.17.3;

[0106] (vii) 美国公开号2005/0136063 (2005年6月23日公布) 和2004/0018191 (2004年1月29日公布), 包括但不限于如其中所述的抗体19D12和以下抗体, 该抗体包含由质粒15H12/19D12 HCA (γ 4) (以编号PTA-5214保藏在ATCC) 中的多核苷酸编码的重链以及由质粒15H12/19D12 LCF (κ) (以编号PTA-5220保藏在ATCC) 中的多核苷酸编码的轻链; 以及

[0107] (viii) 美国公开号2004/0202655 (2004年10月14日公布), 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; 将它们中的每一个和所有特别是关于靶向IGF-1受体的前述抗体、肽体和相关蛋白等的方面通过引用以其全文并入本文;

[0108] B-7相关蛋白1特异性抗体、肽体、相关蛋白等 (“B7RP-1”, 在文献中也称为B7H2、ICOSL、B7h和CD275), 特别是B7RP特异性完全人单克隆IgG2抗体, 特别是结合B7RP-1的第一个免疫球蛋白样结构域中的表位的完全人IgG2单克隆抗体, 尤其是抑制B7RP-1与活化的T细胞上的其天然受体ICOS的相互作用的那些, 特别是在所有上述方面, 在美国公开号2008/0166352和PCT公开号WO 07/011941 (将其通过引用以其全文并入本文) 中关于此类抗体和相关蛋白所披露的那些, 包括但不限于其中指定的如下抗体: 16H (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:7); 5D (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:9); 2H (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:10); 43H (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:14); 41H (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:13); 和15H (其中分别具有轻链可变序列和重链可变序列SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:12), 将它们各自如在上述公开物中所披露的那样通过引用以其全部整体单独地和具体地并入本文;

[0109] IL-15特异性抗体、肽体和相关蛋白等, 诸如特别是人源化单克隆抗体, 特别是诸如美国公开号2003/0138421、2003/023586、和2004/0071702; 以及美国专利号7,153,507中所披露的那些抗体 (将这些专利中的每一个关于IL-15特异性抗体和相关蛋白 (包括肽体) 的方面通过引用以其全文并入本文), 特别是包括例如但不限于HuMax IL-15抗体和相关蛋白, 例如像146B7;

[0110] IFN γ 特异性抗体、肽体和相关蛋白等, 尤其是人IFN γ 特异性抗体, 特别是完全人抗IFN γ 抗体, 例如像美国公开号2005/0004353中所描述的那些 (将该专利关于IFN γ 特异性抗体的方面通过引用以其全文并入本文), 特别是例如其中指定为1118、1118*、1119、1121、和1121*的抗体。将这些抗体中的每一种的重链和轻链的完整序列、以及它们的重链和轻链可变区和互补决定区的序列各自完全如在前述公开物和Thakur等人 (1999), Mol. Immunol. [分子免疫学] 36:1107-1115中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文。此外, 对前述公开物中提供的这些抗体的特性的描述也通过引用以其全文并入本文。特异性抗体包括具有SEQ ID NO:17的重链和SEQ ID NO:18的轻链的那些; 具有SEQ ID NO:6的重链可变区和SEQ ID NO:8的轻链可变区的那些; 具有SEQ ID NO:19的重链和SEQ ID NO:20的轻链的那些; 具有SEQ ID NO:10的重链可变区和SEQ ID NO:12的轻链可变区的那些; 具有SEQ ID NO:32的重链和SEQ ID NO:20的轻链的那些; 具有SEQ ID NO:30的重链可变区和SEQ ID NO:12的轻链可变区的那些; 具有SEQ ID NO:21的重链序列和SEQ ID NO:22的轻链序列的那些; 具有SEQ ID NO:14的重链可变区和SEQ ID NO:16的轻链可变区的那些; 具有SEQ ID NO:21的重链和SEQ ID NO:33的轻链的那些; 以及具有SEQ ID NO:14的重链可变区和SEQ ID NO:31的轻链可变区的那些, 如在上述公开物中所披露的。预期的特异性抗体是如前述美国公开物中所披露的抗体1119, 其具有如其中所披露的SEQ ID

NO:17的完整重链,并具有如其中所披露的SEQ ID NO:18的完整轻链;

[0111] TALL-1特异性抗体、肽体和相关蛋白等,以及其他TALL特异性结合蛋白,诸如美国公开号2003/0195156和2006/0135431中所描述的那些(将这些专利中的每一个关于TALL-1结合蛋白的方面通过引用以其全文并入本文),特别是表4和表5B中的分子,将它们中的每一种完全如在前述公开物中所披露的那样通过引用以其全文单独地且具体地并入本文;

[0112] 甲状旁腺激素(“PTH”)特异性抗体、肽体和相关蛋白等,诸如美国专利号6,756,480中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合PTH的蛋白质相关的部分并入本文);

[0113] 促血小板生成素受体(“TPO-R”)特异性抗体、肽体和相关蛋白等,诸如美国专利号6,835,809中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合TPO-R的蛋白质相关的部分并入本文);

[0114] 肝细胞生长因子(“HGF”)特异性抗体、肽体和相关蛋白等,包括靶向HGF/SF:cMet轴线(HGF/SF:c-Met)的那些,诸如美国公开号2005/0118643和PCT公开号W0 2005/017107中所描述的中和肝细胞生长因子/分散子(HGF/SF)的完全人单克隆抗体、美国专利号7,220,410中所描述的huL2G7、以及美国专利号5,686,292和6,468,529和PCT公开号W0 96/38557中所描述的0A-5d5,将这些专利中的每一个通过引用以其全文、特别是以与结合HGF的蛋白质相关的部分并入本文;

[0115] TRAIL-R2特异性抗体、肽体、相关蛋白等,诸如美国专利号7,521,048中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合TRAIL-R2的蛋白质相关的部分并入本文);

[0116] 激活素A特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于美国公开号2009/0234106中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合激活素A的蛋白质相关的部分并入本文);

[0117] TGF- β 特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于美国专利号6,803,453和美国公开号2007/0110747中所描述的那些(将这些专利中的每一个通过引用以其全文、特别是以与结合TGF- β 的蛋白质相关的部分并入本文);

[0118] 淀粉样蛋白- β 蛋白特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于PCT公开号W0 2006/081171中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合淀粉样蛋白- β 蛋白的蛋白质相关的部分并入本文)。预期的一种抗体是如在上述公开物中所披露的具有包含SEQ ID NO:8的重链可变区和包含SEQ ID NO:6的轻链可变区的抗体;

[0119] c-Kit特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于美国公开号2007/0253951中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合c-Kit和/或其他干细胞因子受体的蛋白质相关的部分并入本文);

[0120] OX40L特异性抗体、肽体、相关蛋白等,包括但不限于美国公开号2006/0002929中所描述的那些(将该专利通过引用以其全文、特别是以与结合OX40L和/或OX40受体的其他配体的蛋白质相关的部分并入本文);以及

[0121] 其他示例性蛋白质,包括Activase®(阿替普酶,tPA);Aranesp®(达贝泊汀 α);Epogen®(依泊汀 α ,或促红细胞生成素);GLP-1,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®** (阿仑单抗,抗CD52单克隆抗体); **Dynepo®** (依伯汀δ); **Velcade®** (硼替佐米); MLN0002 (抗α4β7mAb); MLN1202 (抗CCR2趋化因子受体mAb); **Enbrel®** (依那西普, TNF受体/Fc融合蛋白, TNF阻断剂); **Eprex®** (依伯汀α); **Erbix®** (西妥昔单抗, 抗EGFR/HER1/c-ErbB-1); **Genotropin®** (生长激素, 人生长激素); **Herceptin®** (曲妥珠单抗, 抗HER2/neu(erbB2)受体mAb); **Humatrope®** (生长激素, 人生长激素); **Humira®** (阿达木单抗); 溶液中的胰岛素; **Infergen®** (干扰素α-1); **Natreacor®** (奈西立肽(nesiritide)); 重组人类B型利尿钠肽(hBNP); **Kineret®** (阿那白滞素); **Leukine®** (沙格司亭, rhuGM-CSF); **LymphoCide®** (依帕珠单抗, 抗CD22 mAb); Benlysta™(lymphostat B, 贝利单抗, 抗BlyS mAb); **Metalyse®** (替奈普酶, t-PA类似物); **Mircera®** (甲氧基聚乙二醇-依伯汀β); **Mylotarg®** (吉妥珠单抗奥佐米星); **Raptiva®** (依法利珠单抗); **Cimzia®** (塞妥珠单抗, CDP 870); Soliris™(依库丽单抗); 培克珠单抗(抗C5补体); **Numax®** (MEDI-524); **Lucentis®** (兰尼单抗); **Panorex®** (17-1A, 依决洛单抗); **Trabio®** (乐地单抗(lerdelimumab)); TheraCim hr3 (尼妥珠单抗); Omnitarg (帕妥珠单抗, 2C4); **Osidem®** (IDM-1); **OvaRex®** (B43.13); **Nuvion®** (维西珠单抗); 莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine) (huC242-DM1); **NeoRecormon®** (依伯汀β); **Neumega®** (奥普瑞白介素, 人白细胞介素-11); **Neulasta®** (聚乙二醇化非格司亭, 聚乙二醇化G-CSF, 聚乙二醇化hu-Met-G-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®** (依伯汀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®** (贝伐单抗), HuMax-CD4 (扎木单抗(zanolimumab)); **Rituxan®** (利妥昔单抗, 抗CD20 mAb); **Tarceva®** (埃罗替尼); **Roferon-A®** (干扰素α-2a); **Simulect®** (巴利昔单抗); **Prexige®** (罗美昔布); **Synagis®** (帕利珠单抗); 146B7-CHO (抗IL15抗体, 参见美国专利号7,153,507); **Tysabri®** (那他珠单抗, 抗α4整合素mAb); **Valortim®** (MDX-1303, 抗炭疽杆菌保护性抗原mAb); ABthrax™; **Vectibix®** (帕尼单抗); **Xolair®** (奥马珠单抗); ETI211 (抗MRSA mAb); IL-1trap (人IgG1的Fc部分和IL-1受体组分(I型受体和受体辅助蛋白)的胞外结构域); VEGF trap (与IgG1 Fc融合的VEGFR1的Ig结构域); **Zenapax®** (达利珠单抗); **Zenapax®** (达利珠单抗, 抗IL-2RαmAb); **Zevalin®** (替伊莫单抗); **Zetia®** (依泽替米贝); **Orencia®** (阿塞西普, TACI-Ig); 抗CD80单克隆抗体(加利昔单抗(galiximab)); 抗CD23 mAb(鲁昔单抗); BR2-Fc (huBR3/huFc融合蛋白, 可溶性BAFF拮抗剂); CNT0 148 (戈利木单抗, 抗TNFαmAb); HGS-ETR1 (马帕木单抗(mapatumumab)); 人抗TRAIL受体-1mAb); HuMax-CD20 (奥瑞珠单抗(ocrelizumab), 抗CD20人mAb); HuMax-EGFR (扎鲁木单抗(zalutumumab)); M200 (伏洛昔单抗(volociximab), 抗α5β1整合素mAb); MDX-010

(易普利姆玛,抗CTLA-4mAb和VEGFR-1 (IMC-18F1);抗BR3 mAb;抗艰难梭菌毒素A和毒素B C mAb MDX-066 (CDA-1) 和MDX-1388);抗CD22 dsFv-PE38缀合物 (CAT-3888和CAT-8015);抗CD25 mAb (HuMax-TAC);抗CD3 mAb (NI-0401);阿德木单抗 (adecatumumab);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;抗嗜酸性粒细胞趋化因子1mAb (CAT-213);抗FGF8 mAb;抗神经节苷脂GD2 mAb;抗神经节苷脂GM2 mAb;抗GDF-8人mAb (MY0-029);抗GM-CSF受体mAb (CAM-3001);抗HepC mAb (HuMax HepC);抗IFN α mAb (MEDI-545,MDX-1103);抗IGF1R mAb;抗IGF-1R mAb (HuMax-Inflam);抗IL12 mAb (ABT-874);抗IL12/IL23mAb (CNT0 1275);抗IL13 mAb (CAT-354);抗IL2Ra mAb (HuMax-TAC);抗IL5受体mAb;抗整合素受体mAb (MDX-018,CNT0 95);抗IP10溃疡性结肠炎mAb (MDX-1100);抗LLY抗体;BMS-66513;抗甘露糖受体/hCG β mAb (MDX-1307);抗间皮素dsFv-PE38缀合物 (CAT-5001);抗PD1mAb (MDX-1106 (ONO-4538));抗PDGFR α 抗体 (IMC-3G3);抗TGF β mAb (GC-1008);抗TRAIL受体-2人mAb (HGS-ETR2);抗TWEAK mAb;抗VEGFR/Flt-1mAb;抗ZP3 mAb (HuMax-ZP3);NVS抗体#1;和NVS抗体#2。

[0122] 还可以包含硬化蛋白抗体,诸如但不限于洛莫索珠单抗 (romosozumab)、布索珠单抗 (blosozumab) 或BPS 804 (诺华公司 (Novartis))。可以进一步包含治疗剂,诸如利妥木单抗 (rilotumumab)、比沙洛姆 (bixalomer)、曲班尼布 (trebananib)、盖尼塔单抗 (ganitumab)、可那木单抗 (conatumumab)、二磷酸莫替沙尼 (motesanib)、布罗达单抗 (brodalumab)、维度匹仑 (vidupirant)、帕尼单抗、地诺单抗、NPLATE、PROLIA、VECTIBIX或XGEVA。另外,该装置中还可以包含结合人前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 9型 (PCSK9) 的单克隆抗体 (IgG)。此类PCSK9特异性抗体包括但不限于 **Repatha®** (依洛尤单抗 (evolocumab)) 和 **Praluent®** (阿利库单抗 (alirocumab)) 以及如以下专利或专利申请中所披露的分子、其变体、类似物或衍生物,这些专利或专利申请中的每一个出于所有目的通过引用以其全文并入本文:美国专利号8,030,547、美国公开号2013/0064825、WO 2008/057457、WO 2008/057458、WO 2008/057459、WO 2008/063382、WO 2008/133647、WO 2009/100297、WO 2009/100318、WO 2011/037791、WO 2011/053759、WO 2011/053783、WO 2008/125623、WO 2011/072263、WO 2009/055783、WO 2012/0544438、WO 2010/029513、WO 2011/111007、WO 2010/077854、WO 2012/088313、WO 2012/101251、WO 2012/101252、WO 2012/101253、WO 2012/109530、和WO 2001/031007。

[0123] 还可以包含用于治疗黑色素瘤或其他癌症的塔利莫金 (talimogene laherparepvec) 或另一种溶瘤HSV。溶瘤HSV的示例包括但不限于拉他莫金 (美国专利号7,223,593和7,537,924);OncoVEXGALV/CD (美国专利号7,981,669);OrienX010 (Lei等人 (2013), World J. Gastroenterol. [国际胃肠病学杂志], 19:5138-5143);G207,1716;NV1020;NV12023;NV1034和NV1042 (Vargehes等人 (2002), Cancer Gene Ther. [癌症基因疗法], 9 (12):967-978)。

[0124] 还包含TIMP。TIMP是内源性组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP), 并且在许多自然过程中是重要的。TIMP-3由各种细胞表达或存在于细胞外基质中;它抑制所有主要软骨降解金属蛋白酶 (cartilage-degrading metalloprotease), 并且可以在结缔组织的许多退化性疾病 (包括类风湿性关节炎和骨关节炎) 以及癌症和心血管病症中发挥作用。TIMP-3的氨

基酸序列和编码TIMP-3的DNA的核酸序列披露于2003年5月13日发布的美国专利号6,562,596中,将其披露内容通过引用并入本文。关于TIMP突变的描述可以在美国公开号2014/0274874和PCT公开号WO 2014/152012中找到。

[0125] 还包含针对人降钙素基因相关肽(CGRP)受体的拮抗性抗体以及靶向CGRP受体和其他头痛靶标的双特异性抗体分子。关于这些分子的另外的信息可以在PCT申请号WO 2010/075238中找到。

[0126] 另外,可以在该装置中使用双特异性T细胞接合剂(**BiTE[®]**)抗体,例如**BLINCYTO[®]**(博纳吐单抗(blinatumomab))。替代性地,该装置中可以包含APJ大分子激动剂,例如爱帕琳肽(apelin)或其类似物。关于此类分子的信息可以在PCT公开号WO 2014/099984中找到。

[0127] 在某些实施例中,该药剂包括治疗有效量的抗胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)或TSLP受体抗体。可用于此类实施例中的抗TSLP抗体的示例包括但不限于在美国专利号7,982,016和8,232,372以及美国公开号2009/0186022中所描述的那些。抗TSLP受体抗体的示例包括但不限于在美国专利号8,101,182中所描述的那些。在特别优选的实施例中,该药剂包括治疗有效量的、在美国专利号7,982,016中指定为A5的抗TSLP抗体。

[0128] 尽管已经根据示例性实施例描述了药物输送装置、方法及其部件,但是它们不限于此。详细描述仅被解释为是示例性的并且未描述本发明的每个可能的实施例,因为如果有可能的话,描述每个可能的实施例将是不实际的。可以使用当前技术或在本专利申请日之后开发的技术来实施许多替代性实施例,这些实施例仍然落入限定本发明的权利要求的范围内。例如,本文参考某些种类的药物输送装置(诸如随身注射器药物输送装置或其他种类的药物输送装置)描述的部件也可以用于其他种类的药物输送装置(诸如自动注射器药物输送装置)中。

[0129] 本领域普通技术人员将了解到,在不脱离本发明的范围的情况下,关于上文描述的实施例可以做出各种各样的修改、改变和组合,并且可以将此类修改、改变和组合视为在本发明构思的范围内。

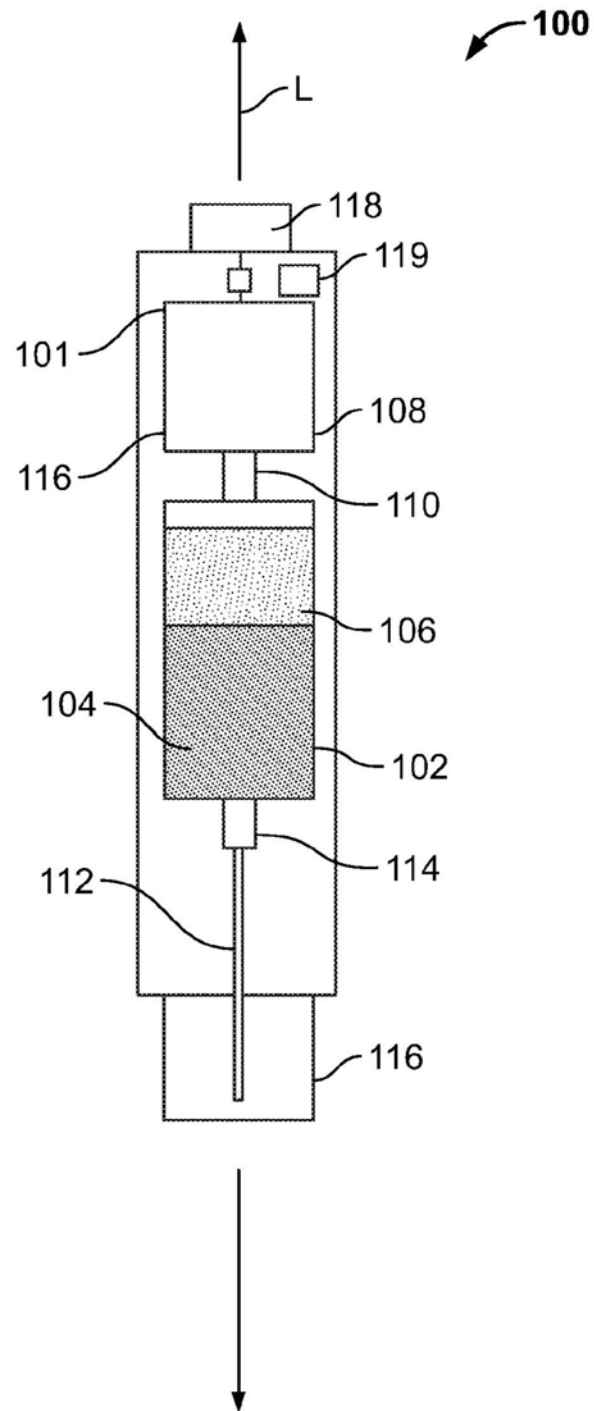


图1

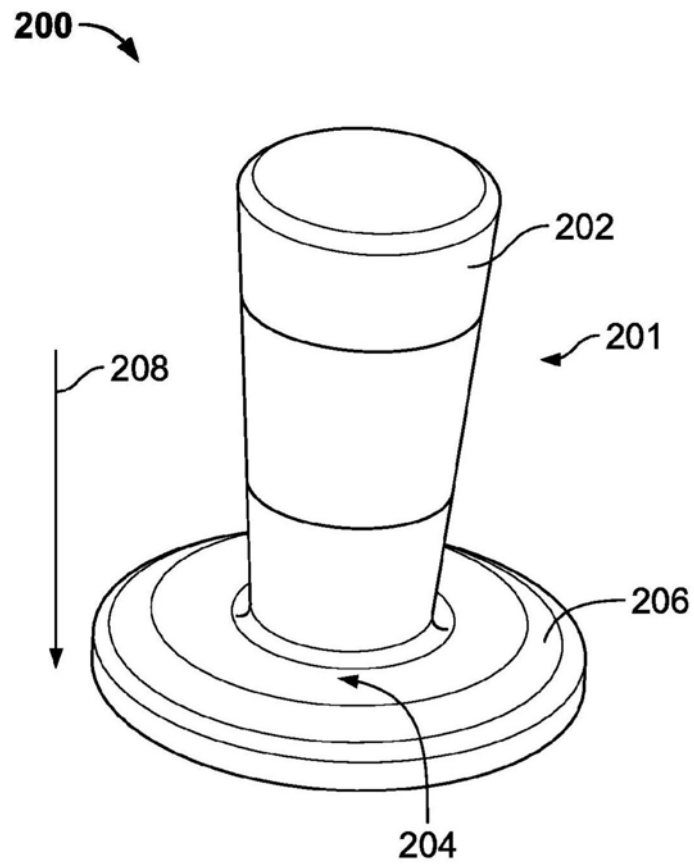


图2

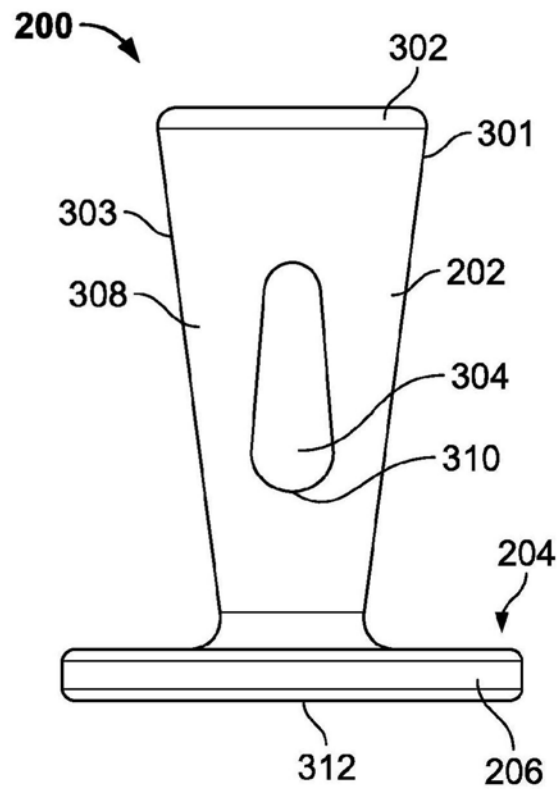


图3

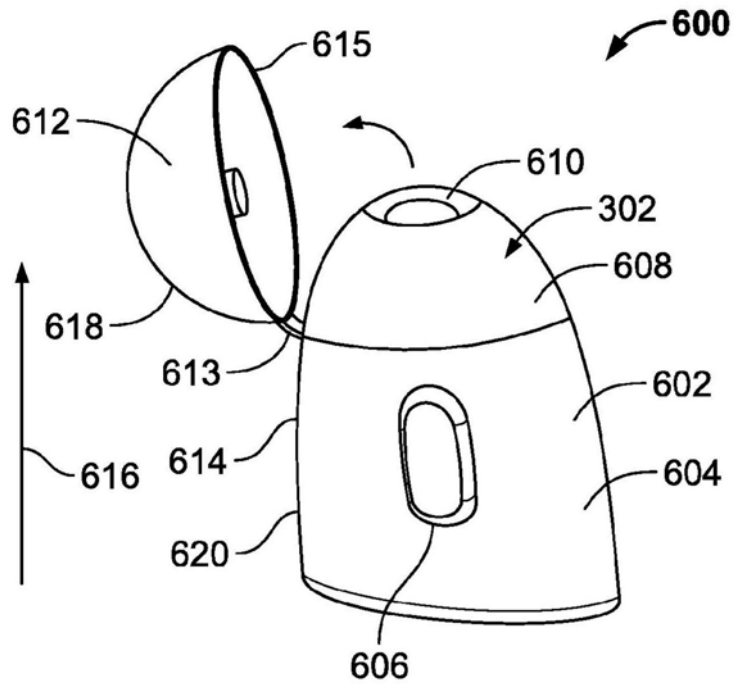


图6

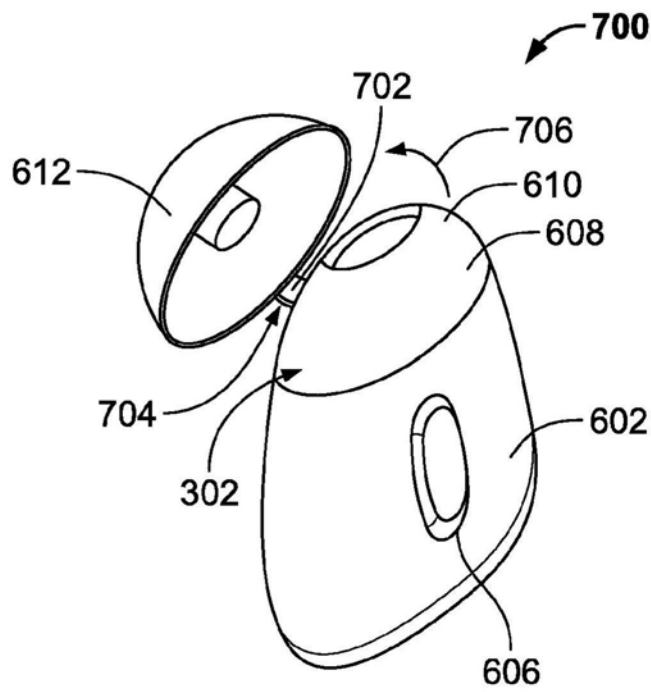


图7

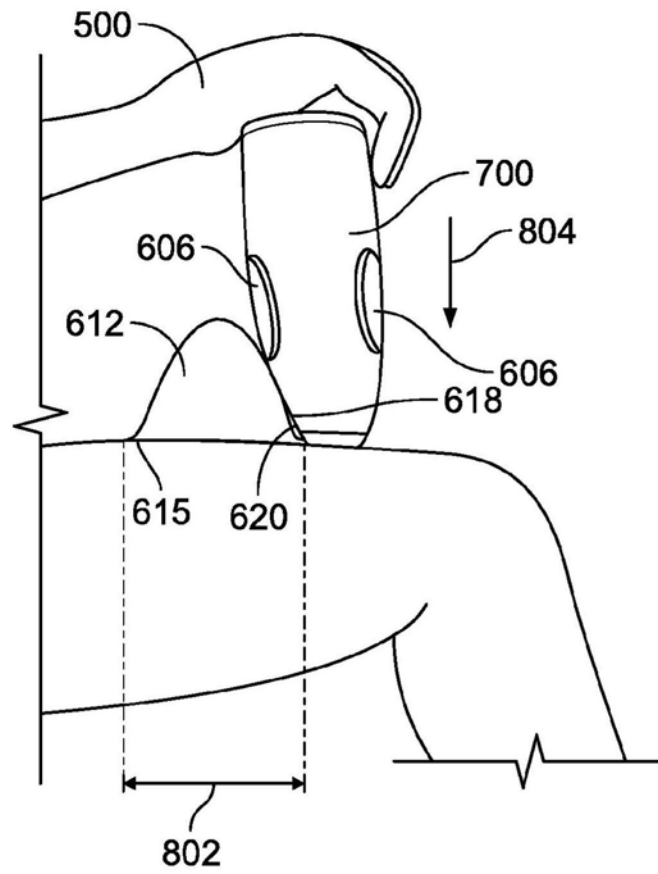


图8

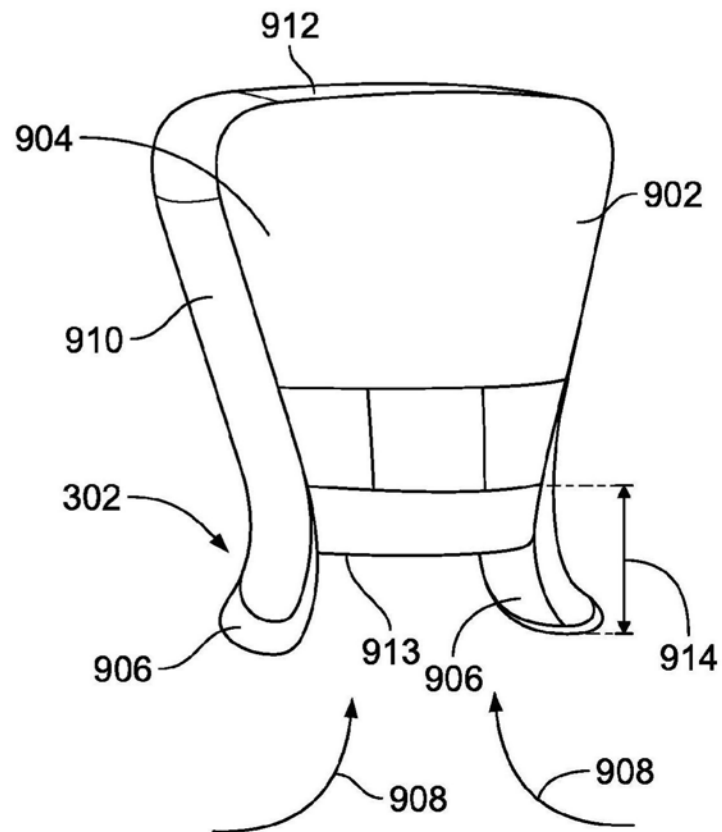


图9

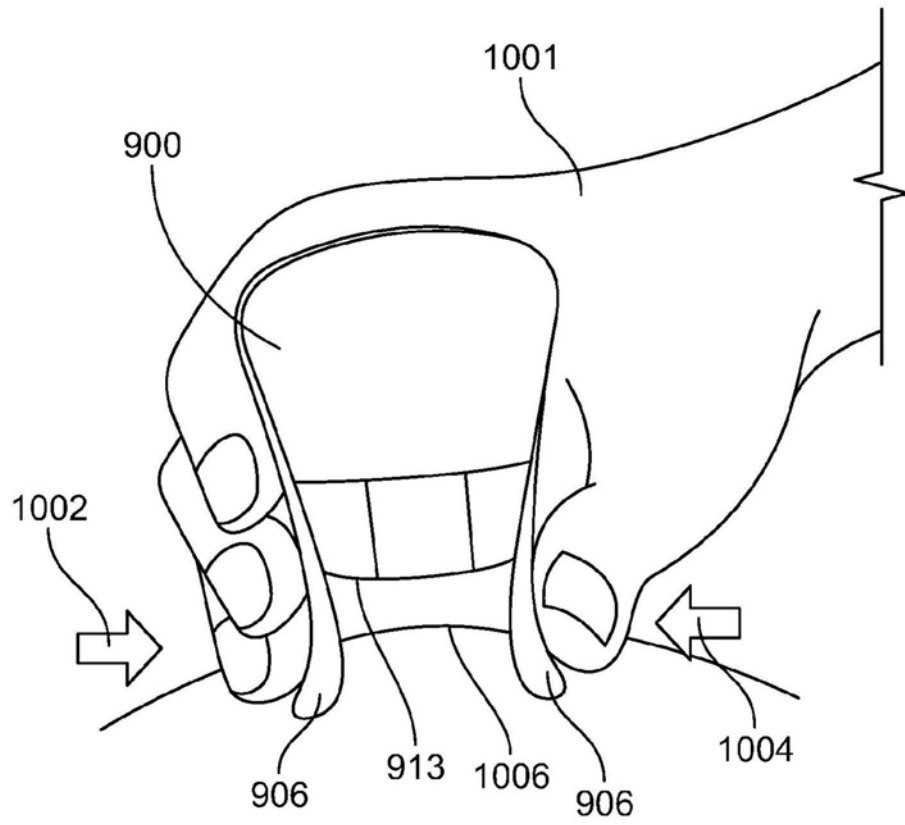


图10

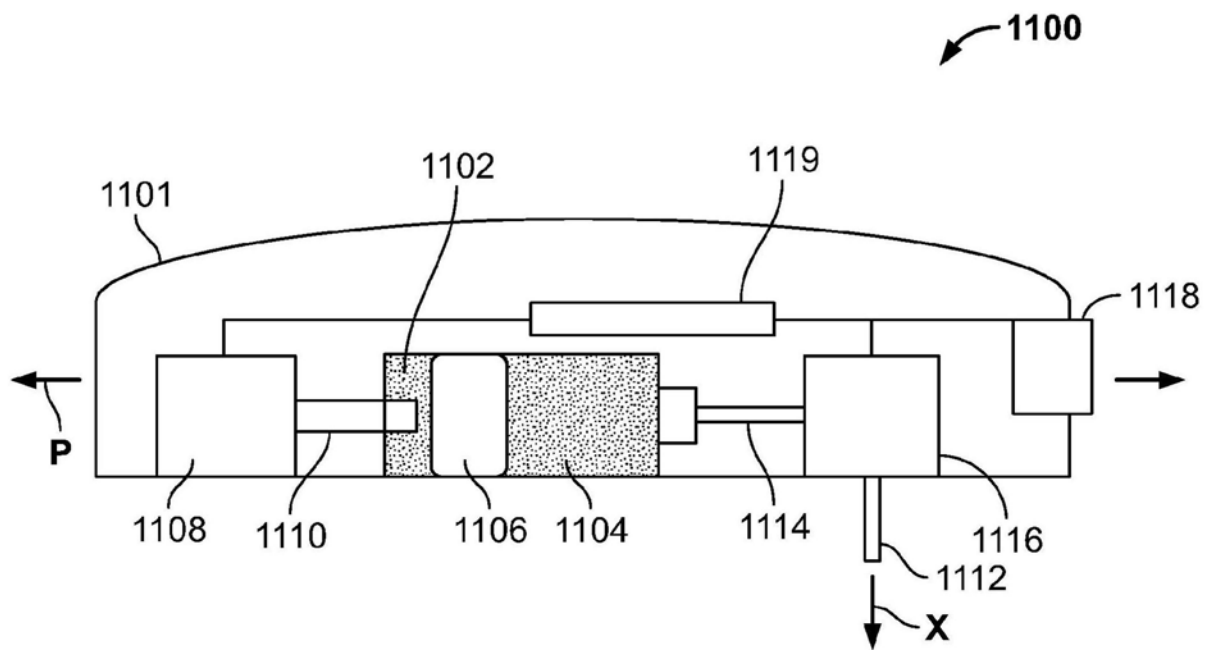


图11

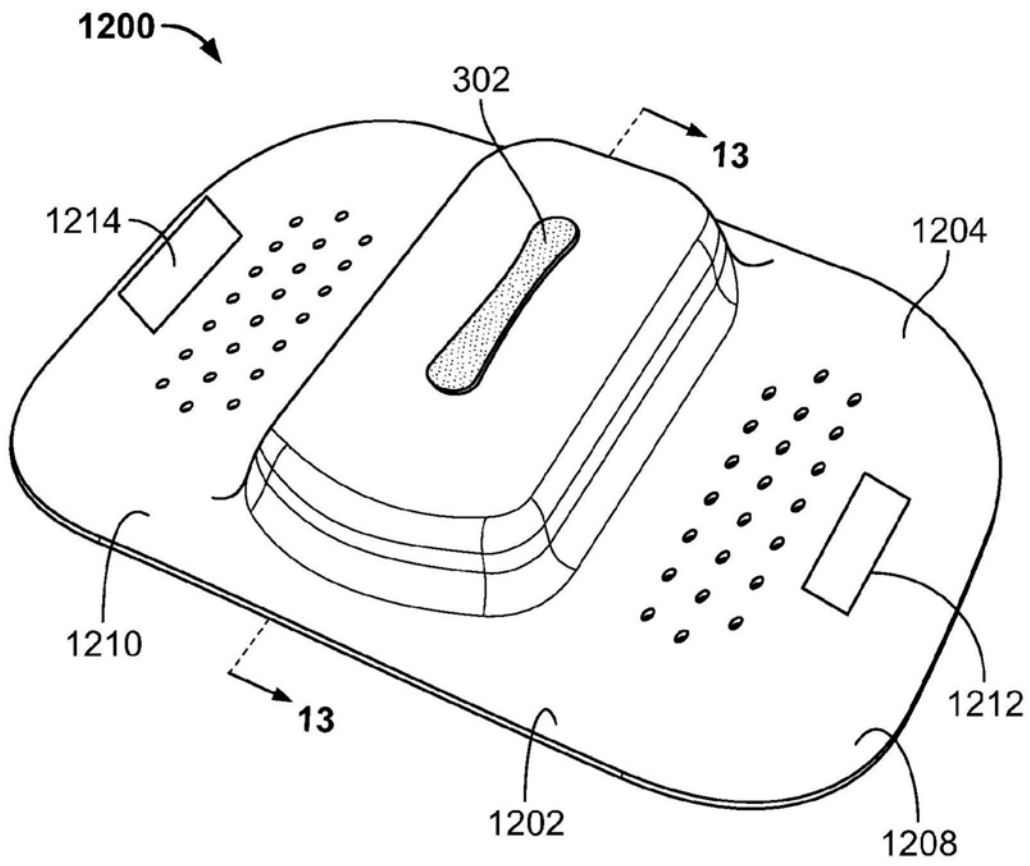


图12

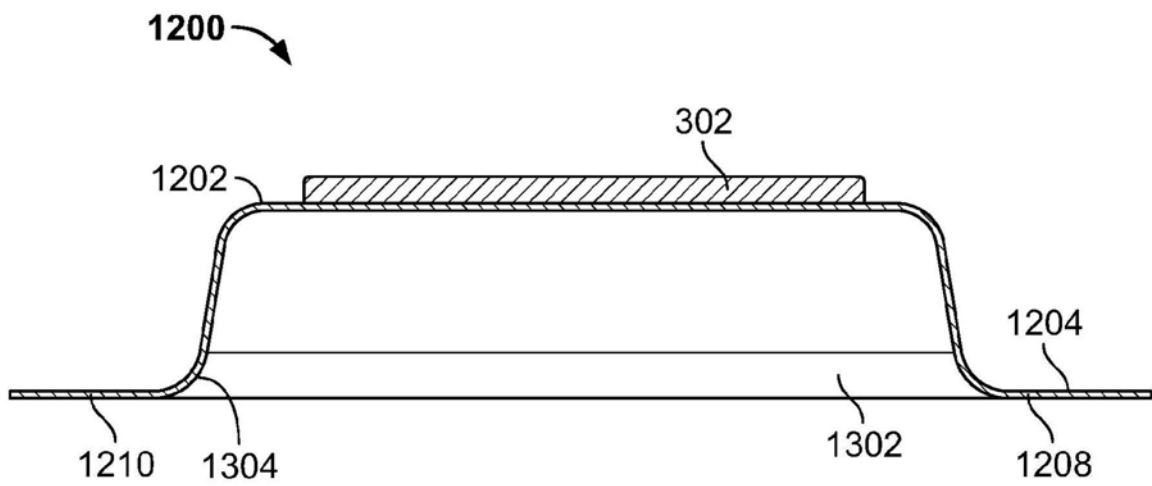


图13

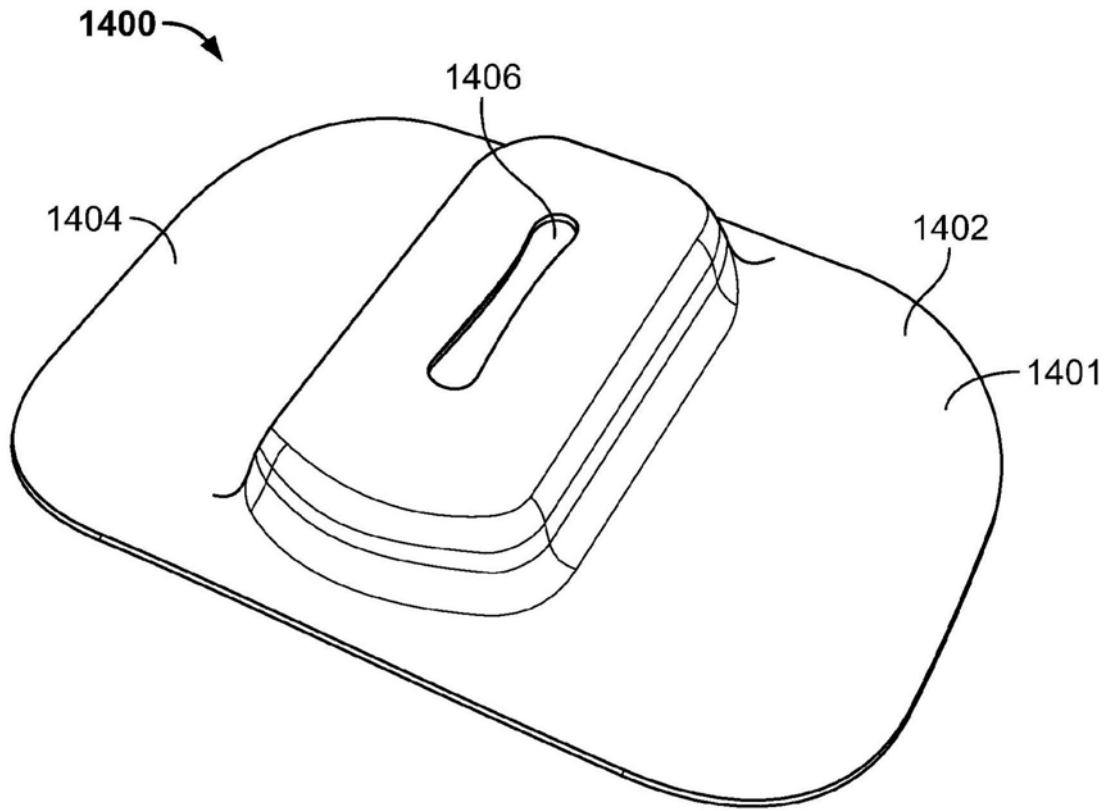


图14

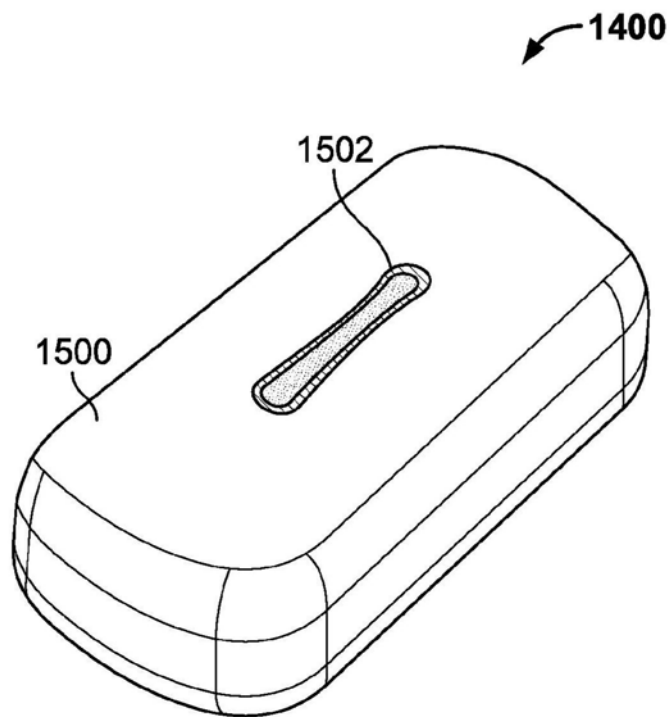


图15