



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102652025 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 14

(21) 申请号 201080057311. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 15

A61M 5/20(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/286760 2009. 12. 15 US

61/286771 2009. 12. 15 US

(56) 对比文件

CN 101484199 A , 2009. 07. 15,

US 2008/0019969 A1 , 2008. 01. 24,

US 2009/0299328 A1 , 2009. 12. 03,

US 5300030 A , 1994. 04. 05,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 15

审查员 张萌

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/060496 2010. 12. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/075524 EN 2011. 06. 23

(73) 专利权人 艾伯维生物技术有限公司

地址 百慕大哈米尔顿

(72) 发明人 S. S. 尚 E. 奥兹达亚尔

D. A. 波斯特 E. N. 茨维尔科

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 宋宝库

权利要求书5页 说明书56页

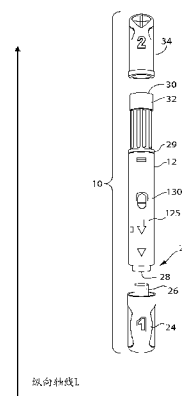
序列表15页 附图82页

(54) 发明名称

用于自动注射器件的改进的触发按钮

(57) 摘要

示例性实施方式提供最大程度地减少或消除导致注射延迟传送的自动注射器件的错误触发的触发机构组件。示例性实施方式还提供包括最大程度地减少或消除导致注射延迟传送的错误触发的触发机构组件的自动注射器件。示例性实施方式还提供最大程度地减少或消除导致自动注射器件中的注射延迟传送的错误触发的方法。示例性实施方式还提供使用自动注射器件的方法, 该自动注射器件不会发生导致治疗物质延迟传送到患者体内的错误触发。



1. 一种在自动注射器件中使用的触发按钮,该触发按钮包括:
外部,所述外部构造成被自动注射器件的使用者接触以允许该使用者朝向自动注射器件的第一端压下所述外部;以及
联接至所述外部并且设置成邻近或接触自动注射器件中的柱塞的分叉端的内环,所述内环构造成当使用者压下所述外部时接合所述柱塞的分叉端,所述内环具有范围在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径。
2. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述外部从所述自动注射器件的第二端凸出。
3. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述外部覆盖所述自动注射器件的第二端的全部或部分。
4. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的内径是 6.4mm。
5. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的内径是 6.5mm。
6. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的内径是 6.6mm。
7. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的内径是 6.7mm。
8. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的长度范围在 6.73mm 与 6.83mm 之间。
9. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的长度是 6.73mm。
10. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的长度是 6.75mm。
11. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环的长度是 6.80mm。
12. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述触发按钮避免了所述自动注射器件的错误触发,而所述错误触发导致注射的延迟传送。
13. 如权利要求 12 所述的触发按钮,其中由所述错误触发导致的注射延迟传送的测量值大于 3 秒。
14. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环由热塑性材料或热固性材料形成。
15. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述外部包括:
外管状壁;以及
平面外壁,所述平面外壁联接至所述外管状壁的末端并且在所述外管状壁的末端上方延伸,所述平面外壁构造成被使用者接触。
16. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环包括:
具有圆形横截面的管状壁。
17. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述内环具有构造成在所述内环与所述柱塞的分叉端接合期间最大程度地减小所述内环的变形的壁厚。
18. 如权利要求 17 所述的触发按钮,其中所述内环的壁厚在 0.6mm 与 2.0mm 之间的范围内。
19. 如权利要求 17 所述的触发按钮,其中所述内环的壁厚在 0.8mm 与 2.0mm 之间的范围内。
20. 如权利要求 17 所述的触发按钮,其中所述内环的壁厚是 0.9mm。
21. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述柱塞的分叉端放置在触发体的表面上,并且其中所述内环与所述柱塞的分叉端的接合使所述柱塞的分叉端从所述触发体的表面脱开。
22. 如权利要求 21 所述的触发按钮,其中在所述柱塞的分叉端从所述触发体的表面脱

开之后,所述柱塞将排出力传递到可滑动地安装在注射器中的塞子,所述排出力使所述塞子移动以便从所述注射器排出药剂。

23. 如权利要求 1 所述的触发按钮,其中所述自动注射器件容纳一定剂量的 TNF α 抑制剂。

24. 如权利要求 23 所述的触发按钮,其中所述 TNF α 抑制剂是人 TNF α 抗体或它们的抗原-结合部分。

25. 如权利要求 24 所述的触发按钮,其中所述人 TNF α 抗体或它们的抗原-结合部分是阿达木单抗或戈利木单抗。

26. 一种具有构造成传送一定剂量的治疗剂的近端以及构造成可由使用者控制的远端的自动注射器件,所述自动注射器件包括:

设置在所述自动注射器件的远端的触发体,所述触发体包括:

具有镗孔的中空管状构件;以及

从所述中空管状构件的远端向内延伸的径向面;

具有纵向延伸的柱塞臂以及径向延伸的柱塞脚的柱塞,所述柱塞臂延伸穿过所述触发体的中空管状构件的镗孔,并且所述柱塞脚放置在所述触发体的径向面上;以及

设置在所述自动注射器件的远端的触发按钮,所述触发按钮包括:

具有在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径的内环,所述内环设置成邻近所述柱塞脚,所述内环构造成当使用者激活所述触发按钮时接触所述柱塞脚并使所述柱塞脚从所述触发体的径向面脱开从而允许所述柱塞移动穿过所述触发体的中空管状构件的镗孔。

27. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,进一步包括:

壳体;

可滑动地安装在所述壳体内部的注射器;以及

塞子,所述塞子可滑动地安装在所述注射器中并且可移动从而使药剂通过设置在所述注射器的近端处的针排出;

其中所述柱塞构造成接触所述塞子并且将排出力传递到所述塞子上。

28. 如权利要求 27 所述的自动注射器件,进一步包括:

致动偏置构件,当被释放时所述致动偏置构件可操作以使所述柱塞移动。

29. 如权利要求 28 所述的自动注射器件,进一步包括:

返回偏置构件,所述返回偏置构件在所述壳体与所述注射器的远端之间作用从而在所述致动偏置构件释放之前保持所述注射器收缩在所述壳体内。

30. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的内径是 6.4mm。

31. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的内径是 6.5mm。

32. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的内径是 6.6mm。

33. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的内径是 6.7mm。

34. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的长度是 6.73mm。

35. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的长度大于 6.73mm。

36. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的长度是 6.75mm。

37. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的长度在 6.73mm 与 6.83mm 之间。

38. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环的长度是 6.80mm。
39. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环由热塑性材料或热固性材料形成。
40. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述触发按钮进一步包括:
外部,所述外部构造成被所述自动注射器件的使用者接触从而允许该使用者朝向所述自动注射器件的近端压下所述外部。
41. 如权利要求 40 所述的自动注射器件,其中所述外部从所述自动注射器件的远端凸出。
42. 如权利要求 40 所述的自动注射器件,其中所述外部覆盖所述自动注射器件的远端的全部或部分。
43. 如权利要求 40 所述的自动注射器件,其中所述触发按钮的外部进一步包括:
外管状壁;以及
端壁,所述端壁联接至所述外管状壁的末端,所述端壁构造成被使用者接触。
44. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环包括:
具有圆形横截面的管状壁。
45. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述内环具有构造成在所述内环与所述柱塞脚接合期间最大程度地减小所述内环的变形的最小壁厚。
46. 如权利要求 45 所述的自动注射器件,其中所述内环的最小壁厚在 0.6mm 与 2.0mm 之间的范围内。
47. 如权利要求 45 所述的自动注射器件,其中所述内环的最小壁厚在 0.8mm 与 2.0mm 之间的范围内。
48. 如权利要求 45 所述的自动注射器件,其中所述内环的最小壁厚是 0.9mm。
49. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述触发按钮避免了所述自动注射器件的错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。
50. 如权利要求 49 所述的自动注射器件,其中由所述错误触发导致的注射延迟传送的测量值大于 3 秒。
51. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,进一步包含一定剂量的 TNF α 抑制剂。
52. 如权利要求 51 所述的自动注射器件,其中所述 TNF α 抑制剂是人 TNF α 抗体或它们的抗原-结合部分。
53. 如权利要求 52 所述的自动注射器件,其中所述人 TNF α 抑制剂或它们的抗原-结合部分是阿达木单抗或戈利木单抗。
54. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述柱塞的分叉端包括纵向延伸的第一和第二柱塞臂,每个柱塞臂终止于相应的径向延伸的第一和第二柱塞脚处。
55. 如权利要求 54 所述的自动注射器件,其中第一柱塞臂的第一柱塞脚具有第一锥形表面和第二锥形表面,并且第二柱塞臂的第二柱塞脚具有第一锥形表面和第二锥形表面,其中所述柱塞的第一接触表面由所述第一柱塞脚的第一锥形表面和所述第二柱塞脚的第一锥形表面限定,并且其中所述柱塞的第二接触表面由所述第一柱塞脚的第二锥形表面和所述第二柱塞脚的第二锥形表面限定。
56. 如权利要求 55 所述的自动注射器件,其中所述第一柱塞臂的第一柱塞脚进一步包

括第三锥形表面,所述第二柱塞臂的第二柱塞脚进一步包括第三锥形表面,并且所述柱塞进一步包括由所述第一柱塞臂的第一柱塞脚的第三锥形表面和所述第二柱塞臂的第二柱塞脚的第三锥形表面限定的第三接触表面。

57. 如权利要求 55 所述的自动注射器件,其中所述触发按钮的内环构造成使得,当使用者激活所述触发按钮时,所述内环与所述柱塞最初接触于所述第一锥形表面的远端部分处。

58. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中当被使用者激活时,所述触发按钮朝向所述柱塞移动。

59. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述触发体的径向面是倾斜表面。

60. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中所述触发按钮的内环构造成在注射期间最初接触所述柱塞脚的远端部分。

61. 如权利要求 26 所述的自动注射器件,其中在所述触发按钮相对于所述触发体被按压出第一距离时,所述触发按钮的内环最初接触所述柱塞脚。

62. 一种用于形成防止自动注射器件发生错误触发的触发按钮的方法,所述方法包括:

形成触发按钮的外部,该外部被所述自动注射器件的使用者接触以便允许该使用者朝向所述自动注射器件的第一端压下所述外部;

形成具有在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径的触发按钮的内环,所述内环构造成当使用者压下所述外部时接合柱塞的分叉端;以及

在所述自动注射器件中将所述触发按钮的内环装配成邻近所述柱塞的分叉端。

63. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的内径是 6.4mm。

64. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的内径是 6.5mm。

65. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的内径是 6.6mm。

66. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的内径是 6.7mm。

67. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的长度大于 6.73mm。

68. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的长度是 6.73mm。

69. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的长度是 6.75mm。

70. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述内环的长度在从 6.73mm 至 6.83mm 的范围内。

71. 如权利要求 70 所述的方法,其中所述内环的长度是 6.80mm。

72. 如权利要求 62 所述的方法,其中形成所述触发按钮的外部包括:

形成外管状壁;

形成端壁,所述端壁构造成被使用者接触;以及

将所述端壁联接至所述外管状壁的末端。

73. 如权利要求 62 所述的方法,进一步包括:

将所述内环构造成具有最小壁厚以便在所述内环与所述柱塞的分叉端接合期间使所述内环的变形最小化。

74. 如权利要求 73 所述的方法,其中所述内环的最小壁厚在 0.6mm 与 2.0mm 之间的范围内。

75. 如权利要求 73 所述的方法,其中所述内环的最小壁厚在 0.80mm 与 2.0mm 之间的范

围内。

76. 如权利要求 73 所述的方法,其中所述内环的最小壁厚是 0.9mm。

77. 一种用于形成防止错误触发的自动注射器件的方法,所述方法包括:

在所述自动注射器件的远端设置触发体,所述触发体包括中空管状构件,所述中空管状构件具有膛孔以及从所述中空管状构件的远端延伸的径向面;

使柱塞的纵向延伸的柱塞臂延伸穿过所述触发体的中空管状构件的膛孔;

将设置在所述柱塞的远端处的柱塞脚放置在所述触发体的径向面上;以及

在所述自动注射器件的远端处设置触发按钮并使其邻近所述柱塞脚,所述触发按钮包括具有在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径的内环,所述触发按钮的内环构造成当使用者激活所述触发按钮时接触所述柱塞脚并且使所述柱塞脚从所述触发体的径向面脱开从而允许所述柱塞移动穿过所述触发体的中空管状构件的膛孔。

用于自动注射器件的改进的触发按钮

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及并且要求享有 2009 年 12 月 15 日提交的美国临时专利申请序号 No. 61 / 286,760 和 2009 年 12 月 15 日提交的美国临时专利申请序号 No. 61 / 286,771 的优先权,并且涉及 2010 年 4 月 29 日提交的美国专利申请 No. 12 / 770,557。前述申请的全部内容在此通过引用明示地并入本申请中。

背景技术

[0003] 自动注射器件提供手动操作的注射器的一种替换物,用于传送治疗剂到患者体内并且允许患者自行给药注射。自动注射器件已经用于在紧急状况下传送药物,例如将肾上腺素给药以抵抗严重过敏反应的影响。自动注射器件也已经被描述为在抗心律失常药物的给药中使用并且在心脏病发作期间选择性地将血栓溶解剂给药(见例如,美国专利 No. 3910260、4004577、4689042、4755169 和 4795433)。各种类型的自动注射器件还在例如美国专利 No. 3941130、4261358、5085642、5092843、5102393、5267963、6149626、6270479 和 6371939 以及国际专利公报 No. WO / 2008 / 005315 中被描述。

[0004] 通常,自动注射器件容纳注射器,并且当被操作时使所述注射器向前移动并使针从壳体凸出以便所述注射器中容纳的治疗剂被注射到患者体内。自动注射器件通常包括具有在触发之前安置在触发体上的远端的柱塞。为了触发该器件,病人压下触发按钮,从而将柱塞的远端从触发体脱开并允许柱塞向前移动注射器。

[0005] 如果没有用足够的力压下触发按钮 - 例如就不能对触发按钮施加很大力的风湿病患者来说,某些常规器件可能触发失灵或可能延迟触发。甚至当施加了足够的力到触发按钮上时,由于器件的一个或多个结构部件的常规构造,可能导致某些常规器件触发失灵或延迟触发。这些有问题的触发模式或错误触发 - 即触发失灵或延迟触发,可被称为注射的延迟传送(DD)。

发明内容

[0006] 根据一个示例性实施方式,触发按钮设置成在自动注射器件中使用,该触发按钮防止或消除导致注射延迟传送到使用者的自动注射器件的错误触发。所述触发按钮避免了自动注射器件的错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。不可接受的注射延迟传送可从一秒至几小时的范围内。所述触发按钮包括外部,所述外部构造成由自动注射器件的使用者接触以便允许该使用者朝向所述自动注射器件的远端压下所述外部。所述触发按钮还包括内环,所述内环联接至所述外部并且设置成邻近自动注射器件中的柱塞的分叉端。所述内环构造成当使用者压下外部时接合柱塞的分叉端。所述内环具有在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径。

[0007] 根据另一个示例性实施方式,提供了一种没有注射延迟传送的自动注射器件。所述自动注射器件避免错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。该器件的近端构造成传送药剂,而该器件的远端可构造成可由使用者控制。所述自动注射器件包括设置在所述

自动注射器件的远端处的触发体。所述触发体包括具有镗孔的中空管状构件以及从所述中空管状构件的远端延伸的径向面。所述自动注射器件包括具有纵向延伸的柱塞臂以及径向延伸的柱塞脚的柱塞,所述柱塞臂延伸穿过触发体的中空管状构件的镗孔,而所述柱塞脚放置在所述触发体的径向面上。所述自动注射器件包括设置在所述自动注射器件的远端处的触发按钮。所述触发按钮具有内环,所述内环具有在 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径并且设置成邻近柱塞脚。所述内环构造成当使用者激活触发按钮时接触柱塞脚并且使所述柱塞脚从触发体的径向面脱开以便允许柱塞移动穿过所述触发体的中空管状构件的镗孔。

[0008] 根据另一个示例性实施方式,提供一种在没有注射延迟传送的自动注射器件中使用的触发按钮。所述触发按钮避免了自动注射器件的错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。所述触发按钮包括外部,所述外部构造成由自动注射器件的使用者接触以便允许该使用者朝向所述自动注射器件的远端压下所述外部。所述触发按钮包括内环,所述内环联接至所述外部并且设置成邻近自动注射器件中的柱塞的分叉端。所述内环构造成当使用者压下所述外部时接合柱塞的分叉端。所述内环具有构造成当所述内环与柱塞的分叉端接合时减小所述内环的变形的最小壁厚。

[0009] 根据另一个示例性实施方式,提供一种形成在没有注射延迟传送的自动注射器件中使用的触发按钮的方法。所述触发按钮避免了自动注射器件的错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。所述方法包括形成外部,所述外部由自动注射器件的使用者接触以便允许该使用者朝向所述自动注射器件的远端压下所述外部。所述方法包括形成具有 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径的内环。所述内环构造成当使用者压下外部时接合柱塞的分叉端。所述方法包括将所述内环联接至外部并使其邻近自动注射器件中的柱塞的分叉端。

[0010] 根据另一个示例性实施方式,提供一种用于形成没有注射延迟传送的自动注射器件的方法。所述自动注射器件避免了错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。所述方法包括在自动注射器件的远端提供触发体。所述触发体包括具有镗孔以及从所述中空管状构件的远端延伸的径向面的中空管状构件。所述方法包括使柱塞的纵向延伸的柱塞臂延伸穿过触发体的中空管状构件的镗孔,以及将设置在柱塞的远端处的柱塞脚放置在触发体的径向面上。所述方法包括在自动注射器件的远端处设置邻近柱塞脚的触发按钮,所述触发按钮包括具有 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径的内环,所述触发按钮的内环构造成当使用者激活触发按钮时接触柱塞脚并且使所述柱塞脚从触发体的径向面脱开以便允许柱塞移动穿过所述触发体的中空管状构件的镗孔。

[0011] 根据另一个示例性实施方式,提供一种使用没有注射延迟传送的自动注射器件来传送药剂的方法。所述自动注射器件避免了错误触发,所述错误触发导致注射的延迟传送。所述方法包括压下设置在自动注射器件的远端处的触发按钮,以及使所述触发按钮的内环与柱塞脚接合从而使所述柱塞脚从触发体的表面脱开。所述内环具有 6.0mm 与 6.7mm 之间的内径。所述方法包括当柱塞脚从触发体脱开时使柱塞移动穿过触发体的中空管状构件的镗孔,通过移动所述柱塞将排出力传递到塞子,通过施加到所述塞子上的排出力将药剂从注射器排出。

附图说明

[0012] 当与附图一起阅读时,通过下面的描述,示例性实施方式的前述以及其他目的、方

面、特征和优点将被更充分地理解，附图中：

[0013] 图 1 示出了示例性自动注射器件的立体图，所述示例性自动注射器件被移除了覆盖壳体的近端和远端的盖。

[0014] 图 2 示出了图 1 的示例性自动注射器件的立体图，图中所述壳体被盖上。

[0015] 图 3(现有技术)示出了使用之前的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0016] 图 4(现有技术)示出了在操作的后续阶段期间的图 3 的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0017] 图 5(现有技术)示出了在操作的额外阶段期间的图 3 和 4 的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0018] 图 6 示出了具有注射器壳体组件和触发机构组件的示例性自动注射器件的立体图。

[0019] 图 7 示出了图 6 的示例性自动注射器件的触发机构组件的立体图。

[0020] 图 8 示出了图 7 的示例性触发机构组件的注射器致动部件的立体图。

[0021] 图 9 示出了图 6 的示例性自动注射器件的注射器壳体组件的立体图。

[0022] 图 10A 和 10B 是根据示例性实施方式提供的彼此以 90° 角偏置的装配好的示例性自动注射器件的剖视图，其中注射器壳体组件和触发机构组件彼此联接。

[0023] 图 11A-11C 示出了根据示例性实施方式提供的图 7 的触发机构组件的注射器致动部件的剖视图，图中示出了柱塞臂在各个致动阶段的位置。

[0024] 图 12 示出了根据示例性实施方式提供的示例性自动注射器件的剖视图。

[0025] 图 13 示出了根据示例性实施方式提供的图 7 的触发机构的远端的示意性剖视图。

[0026] 图 14 示出了根据示例性实施方式提供的在图 13 的触发机构组件的远端处的柱塞臂的示意性剖视轮廓图。

[0027] 图 15A 提供了初始接触面 (ICS) 角大约为 38° 的控制柱塞的立体图。

[0028] 图 15B 提供了具有中点固定 (MPF) 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞的立体图。

[0029] 图 16A 提供了 ICS 角大约为 38° 的控制柱塞的立体图。

[0030] 图 16B 提供了具有顶点固定 (TPF) 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞的立体图。

[0031] 图 17A 示出了具有 MPF 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞臂的示意图。在该示例中，柱塞臂具有大约 23° 的辅助接触面 (SCS) 角。

[0032] 图 17B 示出了具有 TPF 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞臂的示意图。在该示例中，柱塞臂具有大约 9.4° 的 SCS 角。

[0033] 图 18A 示出了示例性触发按钮的外部立体图。

[0034] 图 18B 示出了示例性触发按钮的内部立体图。

[0035] 图 18C 示出了沿纵向轴线截取的示例性触发按钮的剖视图。

[0036] 图 18D 示出了示例性触发按钮的主视图。

[0037] 图 19A 示出了沿纵向轴线截取的示例性触发体的剖视图。

[0038] 图 19B 示出了图 19A 的触发体的示例性远端的剖视图。

[0039] 图 20 示出了以 N 为单位的力 (y 轴) 对于以 mm 为单位的距离 (x 轴) 示出的示例

性力分布图。

[0040] 图 21 示出了以 N 为单位的力 (y 轴) 对于以 mm 为单位的距离 (x 轴) 示出的四个示例性力分布图。

[0041] 图 22 示出了以 N 为单位的力 (y 轴) 对于以 mm 为单位的距离 (x 轴) 示出的四个示例性力分布图。

[0042] 图 23 示出了 WaterShed™11120 树脂柱塞与大约 6.6mm 的触发按钮环内径 (ID) 的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0043] 图 24 示出了 WaterShed™11120 树脂柱塞与大约 6.8mm 的触发按钮环内径的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0044] 图 25 示出了 WaterShed™11120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0045] 图 26 示出了 ProtoTherm™12120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0046] 图 27 示出了 ProtoTherm™12120 树脂柱塞的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0047] 图 28 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂柱塞的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0048] 图 29 示出了 WaterShed™11120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0049] 图 30 示出了 ProtoTherm™12120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0050] 图 31 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂柱塞的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0051] 图 32 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂柱塞的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0052] 图 33 示出了 WaterShed™11120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0053] 图 34 示出了 ProtoTherm™12120 树脂柱塞的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0054] 图 35 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂柱塞的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。

[0055] 图 36 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (z 轴) 对于以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 及以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的 3D 散布图。

[0056] 图 37 示出了沿 y 轴从 x-z 平面观察的图 36 的 2D 部分, 图中示出了延迟传送时间随着触发按钮环长度的增加而减少。

[0057] 图 38 示出了沿 x 轴从 y-z 平面观察的图 36 的 2D 部分, 图中示出了延迟传送时间随着触发按钮环内径的减小而减少。

[0058] 图 39 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的散布图。在大约 6.86mm 的内径处发生大约 1 秒的延迟传送。

[0059] 图 40 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的散布图。

[0060] 图 41 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环长度 (x 轴) 的散布图。

[0061] 图 42 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环长度 (x 轴) 的散布图。

[0062] 图 43 示出了以 mm (y 轴) 为单位的触发按钮环长度对于以 mm (x 轴) 为单位的触发按钮环内径的散布图。

[0063] 图 44 示出了具有以 mm 为单位的不同触发按钮环长度 (y 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的测试器件的散布图。

[0064] 图 45 示出了在实际应变大约 1.45mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的器件示出为延迟传送 (z 轴) 的百分比的柱状图。

[0065] 图 46 示出了在实际应变大约 1.55mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的器件示出为延迟传送 (z 轴) 的百分比的柱状图。

[0066] 图 47 示出了在实际应变大约 1.65mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的器件示出为延迟传送 (z 轴) 的百分比的柱状图。

[0067] 图 48 示出了以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的 SIM 触发按钮以 mm 为单位的阈值应变 (z 轴) 的柱状图。

[0068] 图 49 示出了沿纵向轴线通过触发体截取的剖视图, 图中示出了大约 6、大约 12 和大约 18 度的示例性圆锥面角。

[0069] 图 50A 示出了具有大约 38 度的 ICS 角的商业柱塞的有翼脚的设计的立体图。

[0070] 图 50B 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 MPF 型 SIM 柱塞的有翼脚的设计的立体图。

[0071] 图 50C 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 TPF 型 SIM 柱塞的有翼脚的设计的立体图。

[0072] 图 51 示出了器件在不同 CSA 值和不同柱塞类型 (x 轴) 下经历的延迟传送 (y 轴) 的数量和百分比的柱状图。

[0073] 图 52 示出了沿纵向轴线截取的触发体的示例性通道的剖视图。

[0074] 图 53 示出了以 mm 为单位的设计和实际通道入口内径 (y 轴) 对于不同触发体材料 (x 轴) 的柱状图。

[0075] 图 54 示出了示例性触发体的器件数量 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同实际 (测量) 通道入口内径的柱状图。

[0076] 图 55 示出了用于被测试以确定触发体通道入口直径对延迟传送的影响的器件的以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环长度 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环内径 (x 轴) 的分布图。

[0077] 图 56 示出了以 mm 为单位的触发体通道入口直径 (以长度表示) 对于以 mm 为单

位的触发按钮环长度(y轴)及以mm为单位的触发按钮环内径的等值线图表。

[0078] 图 57 示出了沿纵向轴线截取的触发体通道的剖视图,图中示出了触发体的通道和通道入口。

[0079] 图 58 示出了以 mm 为单位的设计和实际通道入口直径(y轴)对于不同触发体材料(x轴)的柱状图。

[0080] 图 59 示出了示例性触发体的器件数量(y轴)对于以 mm 为单位的不同实际(测量)通道入口直径的柱状图。

[0081] 图 60 示出了用于被测试以确定触发体通道入口直径对延迟传送的影响的器件的以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环长度(y轴)对于以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环内径(y轴)的分布图。

[0082] 图 61A 示出了具有圆顶或钝顶的柱塞。

[0083] 图 61B 示出了具有大约 38 度的 ICS 角和尖顶的柱塞。

[0084] 图 61C 示出了具有大约 48 度的 ICS 角和尖顶的柱塞。

[0085] 图 62 示出了通过测试图 61A-61C 的柱塞而生成的力分布图。

[0086] 图 63 示出了以 mm 为单位的不同触发按钮环长度(y轴)与以 mm 为单位的环内径(y轴)的散布图。

[0087] 图 64 示出了具有大约 6.80mm 的内径的控制触发按钮环的主视图。

[0088] 图 65 示出了具有大约 6.50mm 的内径的“G”触发按钮环的主视图。

[0089] 图 66 示出了具有大约 6.65mm 的内径的“H”触发按钮环的主视图。

[0090] 图 67 示出了具有大约 6.95mm 的内径的“I”触发按钮环的主视图。

[0091] 图 68 示出了由 Hostaform™C13031 乙缩醛(POM)共聚物塑料在不同模制温度和不同冷却时间下形成的柱塞的以 N 为单位的触发力(FtF)值(y轴)对于以 mm 为单位的柱塞宽度值(x轴)的散布图。

[0092] 图 69 示出了以 N 为单位的 FtF 平均值(y轴)和以 N 为单位的 FtF 值的标准偏差(StDev)(y轴)对于不同柱塞材料、以 F(华氏度)为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间(x轴)的柱状图。

[0093] 图 70 示出了对于不同柱塞材料、以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间的以 N 为单位的 FtF 值的立方数据图(以方框形式提供)。

[0094] 图 71 示出了以 N 为单位的 FtF 值(y轴)对于以克为单位的不同柱塞重量(x轴)的散布图。

[0095] 图 72 示出了以 mm 为单位的柱塞宽度值(y轴)对于以克为单位的不同柱塞重量(x轴)的散布图。

[0096] 图 73 示出了以克为单位的不同柱塞重量的以 N 为单位的 FtF 值和以 mm 为单位的柱塞宽度值的立方数据图。

[0097] 图 74 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $500 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值(y轴)对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度(x轴)的散布图。

[0098] 图 75 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $800 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单

位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0099] 图 76 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0100] 图 77 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

具体实施方式

[0101] 本发明的示例性实施方式最大程度地减少或消除导致传送到使用者的注射延迟的自动注射器件的错误触发。示例性自动注射器件确保所述自动注射器件的持续成功触发。示例性实施方式部分地提供了最大程度地减小或消除导致注射传送延迟的错误触发的触发机构组件。在一些情况下,不可接受的传送延迟范围是从四秒到数小时。示例性实施方式提供了包括触发机构组件的自动注射器件,一旦压下触发按钮所述触发机构组件就能最大程度地减少或消除注射的延迟传送,还提供了用于一旦压下触发按钮就能最大程度地减少或消除自动注射器件中的注射延迟传送的方法,还提供了使用最大程度地减少或消除传送物质到患者身体内的注射延迟传送的自动注射器件的方法。根据示例性实施方式提供的自动注射器件可用于将任何类型的物质 – 包括但不限于液体治疗剂 – 例如修美乐 (HUMIRA®)、golimumab 等给药到患者体内。

[0102] 一旦压下触发按钮,由错误触发自动注射器件导致的注射传送延迟可受一个或多个与该器件相关的因素影响:激活该器件的患者、该器件的制造过程、该器件的存储环境等。与器件的错误触发相关的示例性因素可包括下面部件中的一个或多个的结构、构造和 / 或材料:触发按钮环的内环、触发按钮环的长度、触发体通道的直径、触发体圆锥面的角度、柱塞脚的高度、柱塞脚的宽度等。

[0103] 与激活器件的患者相关的器件的错误触发的示例性因素可包括但不限于由患者施加到器件的触发按钮上的力、患者压下该器件的触发按钮距离起始位置的距离等。与器件的制造过程相关的器件的错误触发的示例性因素可包括但不限于模制器件的一个或多个部件 (例如柱塞) 时使用的模制温度、模制器件的一个或多个部件 (例如柱塞) 时使用的冷却时间等。与存储器件的环境相关的器件的错误触发的示例性因素可包括但不限于器件或器件的部件的新旧程度、器件的后续组装时间、环境温度、环境湿度等。

[0104] 示例性实施方式可配置一个或多个上述因素以及可选地额外因素,从而最大程度地减少或消除错误触发或注射传送到示例性自动注射器件的使用者的延迟。例如,在一个惊人的结果中,可减小触发按钮环的内径来最大程度地减少或消除示例性自动注射器件中的注射传送的延迟。在另一个惊人的结果中,可以增加触发按钮环的长度来最大程度地减少或消除示例性自动注射器件中的注射传送的延迟。

[0105] I. 定义

[0106] 在本节中某些术语被定义以便于理解示例性实施方式。

[0107] 示例性实施方式的自动注射器件 – 例如自动注射笔可包括本发明的抗体或抗体部分的“治疗有效量”或“预防有效量”。“治疗有效量”意指在某剂量和需要的时间段内实

现期望的治疗结果的有效量。抗体、抗体部分或其他 TNF α 抑制剂的治疗有效量可根据诸如疾病状态、年龄、性别和患者体重以及抗体、抗体部分或其他 TNF α 抑制剂可引发患者的期望响应的能力等因素而改变。治疗有效量还指治疗有利影响超过抗体、抗体部分或其他 TNF α 抑制剂的任何有毒或有害影响的量。“预防有效量”意指在某剂量和需要的时间段内实现期望的预防结果的有效量。通常,因为预防剂量在疾病之前或早期阶段使用到患者的体内,所以预防有效量将比治疗有效量小。

[0108] 术语“物质”意指能够采用示例性自动注射器件以治疗有效量给药到患者体内的任何类型的药物、生物活性剂、生物物质、化学物质或生化物质。示例性物质包括但不限于液态药剂。这种药剂可包括但不限于修美乐 (HUMIRA®) 以及蛋白质液体溶液 – 例如融合蛋白和酶。蛋白质溶液的示例包括但不限于 α 脱氧核糖核酸酶 (阿法链道酶)、重组 PDGF (贝卡普勒明)、艾克提畏斯 (阿替普酶)、 α -L- 艾杜糖醛酸酶 (粘多糖-L- 艾杜糖醛酸水解酶)、基因癣康 (阿法赛特)、艾闰奈斯珀 (阿法达贝泊汀)、贝卡普勒明浓缩物、贝塔色荣 (重组干扰素 β -1b)、肉毒杆菌毒素 (a 型肉毒毒素)、埃立特 (拉布立酶)、左旋门冬酰胺酶 (天门冬酰胺酶)、红细胞生成素针剂 (阿法依伯汀)、依那西普 (TNF- α 拮抗剂)、 β 半乳糖苷酶 A (重组人 α -半乳糖苷酶 A)、干复津 (复合 α 干扰素)、甘乐能 (干扰素 α -2a)、白细胞介素-1 受体拮抗剂 (阿那白滞素)、肉毒杆菌 (B 型肉毒毒素)、非格司亭的长效制剂 (乙二醇化非格司亭)、纽密伽 (奥普瑞白介素)、重组粒细胞集落刺激因子 (非格司亭)、地尼白介素 2 (白介素融合毒素)、聚乙二醇干扰素 (聚乙二醇干扰素 α -2a)、普留净 (阿地白介素)、 α 脱氧核糖核酸酶 (阿法链道酶)、利比 (重组人干扰素- β 1 α)、重组 PDGF (贝卡普勒明)、瑞替普酶 (组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂缺失变异体)、干扰素 α -2a (基因重组 α -2 α 干扰素)、替奈替普酶 (组织纤溶酶原激活剂) 以及栓素注射剂 (重组人类活性蛋白 C)、白介素 (IL-1) 阻滞剂 (列洛西普)、恩普来 (罗米斯亭)、美信罗 (3.2 甲氧基聚乙二醇促红细胞生成素- β)、C1 酯酶抑制剂 (C1 酯酶抑制因子)、艾杜硫酶 (艾杜硫酸酯)、 α -葡萄糖苷酶重组人 (α -葡萄糖苷酶制剂)、奥瑞希纳 (阿巴西普)、半乳糖硫酸酯酶 (加硫酶)、凯望斯 (帕利夫明) 和干扰素 γ -1b (慢性肉芽肿病治疗药干扰素 γ -1b)。

[0109] 蛋白质溶液还可以是免疫蛋白球或它们的抗原结合片段,例如它们的抗体或抗原结合部分。可用于示例性自动注射器件的抗体的示例包括但不限于嵌合抗体、非人抗体、人抗体、人源化抗体以及单域抗体 (dAbs)。在示例性实施方式中,免疫蛋白球或它们的抗原结合片段是抗 TNF α 和 / 或抗 IL-12 抗体 (例如,它可以是双可变域免疫蛋白球 (DVD) Ig™)。可用于示例性实施方式的方法和成分的免疫蛋白球或它们的抗原结合片段的其他示例包括但不限于 1D4.7 (抗 -IL-12 / IL-23 抗体;雅培公司);2.5(E)mg1 (抗 -IL-18;雅培公司);13C5.5 (抗 -IL-13 抗体;雅培公司);J695 (抗 -IL-12;雅培公司);阿非莫单抗 (Fab2 抗 -TNF;雅培公司);修美乐 ((阿达木单抗);雅培公司);坎帕斯 (阿来佐单抗);阿西莫单抗 (免疫球蛋白上结合抗原的片段);艾比特思 (西妥昔单抗);赫赛汀 (曲妥珠单抗);喷替酸英西单抗 (喷英西单抗);复发性前列腺癌造影剂 (卡罗单抗喷地肽);类克 (英利昔单抗);礼莱 (阿昔单抗);美罗华 (利妥昔单抗);舒莱 (巴利昔单抗);阿斯利康 (帕利珠单抗);疏诺莫 (诺非单抗);索雷尔 (奥马佐单抗);赛尼哌 (达利珠单抗);泽娃灵 (替伊莫单抗);莫罗莫那 -CD3 (抗 CD3 单克隆抗体);I 型 Gaucher`s 病单抗 (依决洛单

抗);麦罗塔(奥吉妥单抗);高利单抗(戈利木单抗);塞妥珠单抗(培瑟妥珠单抗);依库单抗(依库珠单抗);白细胞介素拮抗剂(优特克单抗);维克替比(帕尼单抗);百克沙(托西莫单抗+131碘标记托西莫单抗的复方制剂);和安维汀(贝伐珠单抗)。

[0110] 用于示例性实施方式的方法和成分的免疫蛋白球或它们的抗原结合片段的额外示例包括但不限于包括如下一种或多种的蛋白质:D2E7轻链可变区域(SEQ ID NO:1)、D2E7重链可变区域(SEQ ID NO:2)、D2E7轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:3)、D2E7重链可变区域CDR3(SEQ ID NO:4)、D2E & 轻链可变区域CDR2(SEQ ID NO:5)、D2E7重链可变区域CDR2(SEQ ID NO:6)、D2E7轻链可变区域CDR1(SEQ ID NO:7)、D2E7重链可变区域CDR1(SEQ ID NO:8)、2SD4轻链可变区域(SEQ ID NO:9)、2SD4重链可变区域(SEQ ID NO:10)、2SD4轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:11)、EP B12轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:12)、VL10E4轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:13)、VL 100A9轻链可变区域CDR 3(SEQ ID NO:14)、VLL100D2轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:15)、VLL0F4轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:16)、LOE5轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:17)、VLL0G9轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:19)、VLL0H1轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:20)、VLL0H10轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:21)、VL1B7轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:22)、VL1C1轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:23)、VL0.1F4轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:24)、VL0.1H8轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:25)、LOE7.A轻链可变区域CDR3(SEQ ID NO:26)、2SD4重链可变区域CDR(SEQ ID NO:27)、VH1B11重链可变区域CDR(SEQ ID NO:28)、VH1D8重链可变区域CDR(SEQ ID NO:29)、VH1A11重链可变区域CDR(SEQ ID NO:30)、VH1B12重链可变区域CDR(SEQ ID NO:31)、VH1E4重链可变区域CDR(SEQ ID NO:32)、VH1F6重链可变区域CDR(SEQ ID NO:33)、3C-H2重链可变区域CDR(SEQ ID NO:34)和VH1-D2.N重链可变区域CDR(SEQ ID NO:35)。

[0111] 术语“人肿瘤坏死因子- α ”(在此缩写为hTNF α 或仅hTNF)意指作为17kD分泌型以及26kD的膜结合型存在的人细胞因子,所述“人肿瘤坏死因子- α ”的生物活性形式由非共价键17kD分子的三聚物构成。hTNF α 的结构在下列文献中被进一步描述:例如Pennica,D.等(1984)Nature 312:724-729;Davis,J.M.等(1987)Biochem. 26:1322-1326;以及Jones,E.Y.等(1989)Nature 338:225-228。术语人肿瘤坏死因子- α 将包括可通过标准重组表达方法制备或商购(R&D系统,编目号.210TA,明尼阿波利斯,MN)的重组人肿瘤坏死因子- α (rhTNF α)。TNF α 还称为TNF。

[0112] 术语“TNF α 抑制剂”意指干扰TNF α 活性的药剂。该术语还包括抗-TNF α 人抗体(在此可互换地使用TNF α 抗体)和在此描述的抗体部分以及美国专利No.6090382、6258562、6509015、7223394和6509015中描述的那些抗体中的每个。在一个实施方式中,本发明使用的TNF α 抑制剂是抗-TNF α 抗体或它们的片段,包括英夫利昔单抗(类克®,约翰逊与约翰逊在美国专利No.5656272中描述的)、CDP571(人源化单克隆抗-TNF- α IgG4抗体)、CDP870(人源化单克隆抗-TNF- α 抗体片段)、抗-TNF dAb(Peptech公司)、CNT0148(戈利木单抗;Centocor公司,见W002/12502以及U.S.7521206和U.S.7250165)以及阿达木单抗(HUMIRA®雅培公司,人抗-TNF mAb,在US6090382中描述为D2E7)。在美国专利No.6593458、6498237、6451983和6448380中描述了可在本发明中使用的额外TNF抗体。在另一个实施方式中,TNF α 抑制剂是TNF融合蛋白,例如益赛普(Enbrel®,安进公

司;在 W091/03553 和 WO 09/406476 中描述)。在另一个实施方式中, TNF α 抑制剂是重组 TNF 结合蛋白质 (r-TBP-I) (雪兰诺公司)。

[0113] 在一个实施方式中, 术语“TNF α 抑制剂”不包括英夫利昔单抗。在一个实施方式中, 术语“TNF α 抑制剂”不包括阿达木单抗。在另一个实施方式中, 术语“TNF α 抑制剂”不包括阿达木单抗和英夫利昔单抗。

[0114] 在一个实施方式中, 术语“TNF α 抑制剂”不包括益赛普, 可选择地不包括阿达木单抗、英夫利昔单抗以及阿达木单抗和英夫利昔单抗。

[0115] 在一个实施方式中, 术语“TNF α 抗体”不包括英夫利昔单抗。在一个实施方式中, 术语“TNF α 抗体”不包括阿达木单抗。在另一个实施方式中, 术语“TNF α 抗体”不包括阿达木单抗和英夫利昔单抗。

[0116] 术语“抗体”意指通常包括四氨基酸聚合体链 – 通过二硫链内部连接的两个重 (H) 链和两个轻 (L) 链的免疫蛋白球分子。每个重链都包括重链可变区域 (在此缩写为 HCVR 或 VH) 和重链恒定区域。重链恒定区域包括三个结构域, CH1、CH2 和 CH3。每个轻链都包括轻链可变区域 (在此缩写为 LCVR 或 VL) 和轻链恒定区域。轻链恒定区域包括一个结构域 CL。VH 和 VL 区可进一步细分成被称为互补性确定区 (CDR) 的超变性区域, 散布在被称为框架区域 (FR) 的更守恒区域。每个 VH 和 VL 都由三个 CDR 和四个 FR 构成, 并且以下面的顺序从氨基端布置到羧基端: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本发明的抗体在美国专利 No. 6090382、6258562 和 6509015 中被进一步详细描述。

[0117] 术语抗体的“抗原结合部分”(或简称“抗体部分”)意指保持具体结合到抗原(例如, hTNF α) 的能力的抗体的一个或多个片段。全长抗体的片段可执行抗体的抗原结合功能。包括在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的示例包括 (i) Fab 片段、由 VL、VH、CL 和 CH1 域构成的单价片段; (ii) F(ab')₂ 片段、包括由二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段; (iii) 由 VH 和 CH1 域构成的 Fd 片段; (iv) 由抗体的单臂的 VL 和 VH 域构成的 Fv 片段; (v) 由 VH 或 VL 域构成的 dAb 片段 (Ward 等 (1989) Nature 341:544-546); 隔离的互补性确定区域 (CDR); 以及双可变域免疫蛋白球 (DVD-Ig)。此外, 尽管 Fv 片段的两个域 VL 和 VH 由独立的基因编码, 但是它们可使用重组方法通过合成连接器结合, 所述合成连接器使它们形成其中 VL 和 VH 区配对以形成单价分子的单蛋白链 (称为单链 Fv (scFv); 见 – 例如 Brid 等 (1988) Science 242:423-426 以及 Huston 等 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。这种单链抗体也包括在抗体的术语“抗原结合部分”中。还包括其他形式的单链抗体, 例如双价抗体。双价抗体是二价、双特异性抗体, 在所述二价、双特异性抗体中 VH 和 VL 域表达在单多肽链上, 但是使用连接器太短而不允许相同链上的两个域之间匹配, 从而迫使所述域与其他链的互补性域匹配并且形成两个抗原结合点 (见 – 例如 Holliger 等 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448、Poljak 等 (1994) Structure 2:1121-1123)。美国专利 No. 6090382、6258562 和 6509015 中进一步详细描述了本发明的抗体部分。

[0118] 术语“重组人抗体”意指通过重组方式制备、表达、形成或隔离的所有人抗体, 例如使用传送到宿主细胞的重组表达向量表达的抗体 (下面进一步描述), 与重组、组合人抗体库隔离的抗体 (下面进一步描述), 与动物 (例如, 老鼠) 隔离的人免疫蛋白球基因转基因 (见例如, Taylor 等 (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287) 的抗体或者通过涉及人免疫蛋白球

基因顺序拼接成其他 DNA 顺序的任何其他方式制备、表达、形成或隔离的抗体。这种重组人抗体具有来源于人生殖免疫球蛋白顺序的可变和恒定区域。然而,在某些实施方式中,这种重组人抗体受到体外诱变的影响(或当活体诱变中使用人 Ig 顺序的动物转基因时)并且由此重组抗体的 VH 和 VL 区域的氨基酸顺序的顺序为:虽然来源于并且关于人生殖 VH 和 VL 顺序,但是可能不会自然地存在于活人抗体生殖的全部组成部分内。

[0119] 这种嵌合、人源化、人和双特异性抗体可通过本领域中公知的重组 DNA 技术来生产 – 例如使用 PCT 国际申请 No. PCT / US86 / 02269、欧洲专利申请 No. 184187、欧洲专利申请 No. 171496、欧洲专利申请 No. 173494、PCT 国际公报 No. W086 / 01533、美国专利 No. 4816567、欧洲专利申请 No. 125023、Better 等 (1988) Science 240 :1041-1043、Liu 等 (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443、Liu 等 (1987) J. Immunol. 139:3521-3526、Sun 等 (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218、Nishimura 等 (1987) Cancer Res. 47:999-1005、Wood 等 (1985) Nature 314:446-449、Shaw 等 (1988) J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559、Morrison (1985) Science 229:1202-1207、Oi 等 (1986) BioTechniques 4:214、美国专利 No. 5225539、Jones 等 (1986) Nature 321:552-525、Verhoeyan 等 (1988) Science 239:1534 以及 Beidler 等 (1988) J. Immunol. 141:4053-4060、Queen 等 (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、美国专利 No. 5530101、美国专利 No. 5585089、U. S. 5693761、U. S. 5693762、W090 / 07861 和 U. S. 5225539 中描述的方法。

[0120] 术语“隔离抗体”意指大体上没有具有不同抗原特异性(例如,具体结合 hTNF α 并且大体上没有除 hTNF α 之外的具体结合抗体的隔离抗体)的其它抗体的抗体。具体结合 hTNF α 的隔离抗体可具有对其他抗原 – 例如来自其他种类的 TNF α 分子的交叉活性。此外,隔离抗体可大体上没有其他蜂窝材料和 / 或化学物。

[0121] 术语“中和抗体”(或“具有中和的 hTNF α 活性的抗体”)意指结合到 hTNF α 导致抑制 hTNF α 的生物活性的抗体。这种对 hTNF α 的生物活性的抑制可通过测量 hTNF α 生物活性的一个或多个指示器 – 例如细胞毒性(体外或体外)致变的 hTNF α 、细胞激活致变的 hTNF α 以及结合到 hTNF α 受体的 hTNF α 来评估。这些 hTNF α 生物活性的指示器可通过本领域中公知的一个或多个标准体外或体内化验(见美国专利 No. 6090382)来评估。优选地,抗体中和 hTNF α 活性的能力通过由 L929 细胞来细胞毒性致变的 hTNF α 的抑制剂评估。作为 hTNF α 活性的额外或备选参数,抗体抑制 hTNF α 引发的人脐静脉内皮细胞上内皮细胞粘附分子-1 的表达的能力,可以作为 hTNF α 引发的细胞激活的测量来评估。

[0122] 术语“表面等离子共振”意指允许通过检测生物传感器矩阵内的蛋白质含量改变 – 例如使用 BIAcore 系统 (Pharmacia 生物传感器 AB, 瑞典的乌普萨拉以及新泽西的皮斯卡塔韦) 来分析实时生物特异性交互作用的光学现象。进一步的描述见美国专利 6258562 及 Jönsson 等 (1993) Ann. Biol. Clin 51:19 的示例 1、Jönsson 等 (1991) Biotechniques 11:620-627、Johnsson 等 (1995) J. Mol. Recognit 8:125 以及 Johnsson 等 (1991) Anal. Biochem 198:268。

[0123] 术语“ K_{off} ”意指抗体从抗体 / 抗原复合物分离的分离率常数。

[0124] 术语“ K_d ”意指具体抗体 – 抗原交互作用的分离常数。

[0125] 术语“ IC_{50} ”意指抑制生物终点比率 – 例如中和细胞毒性活力所需的抑制剂的浓度。

[0126] 术语“剂量”或“用量”意指优选地使用本发明的自动注射器件给药到患者体内的物质 – 例如 TNF α 抑制剂的量。在一个实施方式中,剂量包括 TNF α 抑制剂阿达木单抗的有效量,例如 20mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg 和 160 mg。

[0127] 术语“定量给药”意指物质(例如抗-TNF α 抗体)被给药以实现治疗目的(例如治疗风湿性关节炎)。

[0128] 术语“定量给药规则”描述物质 – 例如 TNF α 抑制剂的治疗进程,例如在长时间段和/或贯穿治疗过程的治疗进程,例如, TNF α 抑制剂在第一周内以第一剂量给药而随后 TNF α 抑制剂以每两周一次定量给药规则的第二剂量给药。

[0129] 术语“每两周一次定量给药规则”、“每两周一次定量给药”、“每两周一次给药”意指物质(例如,抗-TNF α 抗体)被给药到患者以实现治疗目的的时间进程,例如贯穿治疗过程。每两周一次定量给药规则将不包括每周一次定量给药规则。优选地,该物质每 9 至 19 天被给药,更优选地,每 11 至 17 天、甚至更优选地,每 13 至 15 天,并且最优选地每 14 天。在一个实施方式中,在患者第一周内的治疗实施每两周一次定量给药规则。在另一个实施方式中,保持剂量是以每两周一次定量给药规则给药。在一个实施方式中,装载和保持剂量是根据每两周一次定量给药规则给药的。在一个实施方式中,每两周一次定量给药包括在第一周内开始每两周将 TNF α 抑制剂药剂给药到患者的定量给药规则。在一个实施方式中,每两周一次定量给药包括在给定时间段 – 例如 4 周、8 周、16 周、24 周、26 周、32 周、36 周、42 周、48 周、52 周、56 周等连续每两周将 TNF α 抑制剂药剂给药到患者的定量给药规则。每两周一次定量给药方法还在 U. S. 2003/0235585 中描述。

[0130] 如在短语“第一药剂与第二药剂组合”中的术语“组合”包括将第一药剂和第二药剂共同给药,例如可溶解或混合在相同配药的可接受载体中,或第一药剂给药随后第二药剂给药,或第二药剂给药随后第一药剂给药。

[0131] 如在短语“伴随治疗疗法”中的术语“伴随”包括药剂在存在第二药剂的情况下被给药。伴随治疗疗法的方法包括第一、第二、第三或额外物质共同给药的方法。伴随治疗疗法的方法还包括第一或额外药剂在存在第二或额外物质的情况下给药的方法,其中所述第二或额外药剂 – 例如可被预先给药。伴随治疗疗法的方法可通过不同患者步进执行。例如,一个目的是可将第一药剂给药到患者而另一个目的是可将第二物质给药到该患者,并且所述给药步骤可以同时、或几乎同时、或在间隔的时间执行,只要在第二物质(和额外物质)存在的情况下给药之后第一物质(和额外物质)被给药。执行者和患者可以是同一实体(例如,人)。

[0132] 术语“组合疗法”意指两个或更多治疗物质 – 例如抗-TNF α 抗体和其他药物的给药。所述其他药物可伴随抗-TNF α 抗体给药、在抗-TNF α 抗体给药之前或在抗-TNF α 抗体给药之后给药。

[0133] 术语“疗法”意指治疗疗法以及诸如 TNF α 有害的病症 – 例如风湿性关节炎的病症的疗法的预防或抑制方法。

[0134] 术语“患者”或“使用者”意指可使用示例性自动注射器件注射物质的任何类型的动物、人或非人生物。

[0135] 术语“自动注射器件”或“自动注射器”意指使患者能够将一定剂量的物质 – 例如

液体药物自行给药的器件,其中所述自动注射器件与标准注射器的不同在于包括触发机构组件,当触发机构组件接合时其用于通过注射将物质自动传送到患者体内。在示例性实施方式中,自动注射器件可佩戴在患者身上。

[0136] 术语“触发机构”意指当通过触发接合机构接合时将自动注射器件中容纳的物质自动传送到患者体内的机构。触发接合机构可以是接合和触发包括但不限于由患者推压以触发所述触发机构的触发按钮的触发机构的任何类型的机构。

[0137] 术语“触发力”(或“FtF”)意指必须传送到自动注射器件的触发接合机构以便触发所述触发机构使得其推出容纳在所述器件中的物质的最小力。将等于或大于所需 FtF 的力传送到触发接合机构从而导致所述触发接合机构触发触发机构,使得其将所述物质从器件中推出。FtF 可以由患者手动或者由致动机构自动地传送到触发接合机构。用于自动注射器件的示例性 FtF 的范围可在大约 5N 与大约 25N 之间。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 的范围可在大约 10N 与大约 15N 之间。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 的范围可在大约 8N 与大约 12N 之间。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 具有大约 25N 的最小值。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 具有大约 25N 的最大值。

[0138] 术语“弯曲模量”(或“弹性模量”或“弹性的弯曲模量”)意指材料的弹性极限内的材料的最大应力与最大应变的比率,如通过弯曲实验中所获得的应力-应变图确定的。材料的弹性模量是材料的弹性或材料变形并随后返回其原始形状的能力的度量。

[0139] 术语“有翼脚”或“翼脚”意指附接至注射器柱塞的分叉端的一个或两个臂或者从注射器柱塞的分叉端的一个或两个臂径向凸出并且构造成接触和接合触发接合机构的材料。

[0140] 术语“初始接触面”(或“ICS”)意指注射器柱塞的分叉端处形成的有翼脚的外表面的一部分。ICS 在有翼脚的顶面与有翼脚的辅助接触面(SCS)之间形成,并且构造成接触触发接合机构-例如触发按钮。

[0141] 术语“辅助接触面”(或“SCS”)意指注射器柱塞的分叉端处形成的有翼脚的外表面的一部分。SCS 在有翼脚的 ICS 与有翼脚的底面之间形成。

[0142] 术语“初始接触面角”或“ICS 角”意指由 ICS 相对于柱塞臂的纵向轴线形成的角。

[0143] 术语“初始接触面长度”或“ICS 长度”意指在 ICS 与 SCS 之间的过度点处沿着与纵向轴线横向的轴线测量的有翼脚的长度。

[0144] 术语“柱塞臂宽度”意指注射器柱塞的分叉端的臂之间的距离。

[0145] 术语“柱塞底部桥接角”或“PBB 角”意指在注射器柱塞的分叉端的臂之间形成的角。例如,0° 的 PBB 角意指柱塞臂彼此平行。PBB 角与柱塞臂宽度之间的直接关系在于:增加 PBB 角会随之增加柱塞臂宽度,而减小 PBB 角会随之减小柱塞臂宽度。

[0146] 术语“预填充注射器/器件”意指在物质给药到患者之前立即被填充所述物质的注射器/器件,或填充物质并且在所述物质给药到患者之前一段时间以该预填充形式存储的注射器/器件。

[0147] 术语“热塑性材料”意指具有当加热时软化或熔化并且当冷却时硬化和变硬的特性的材料。热塑性材料是当充分加热时转换成液态或熔融态并且当充分冷却时冷冻成非常光滑的状态的聚合物。在材料不经历任何可察觉的化学变化的情况下,热塑性材料可被重复地再次熔化和冷却。

[0148] 大多数热塑性材料是链通过弱的范德华力（聚乙烯）、较强的偶极-偶极作用和氢键结合（尼龙）或甚至芳香环堆叠（聚苯乙烯）结合的高分子量聚合物。热塑性聚合物不同于热固性聚合物（硫化橡胶）：因为这些热塑性聚合物可被重新熔化和重新模制（与热固性聚合物不同）。

[0149] 许多热塑性材料通过加聚物或缩聚物来形成。加聚物是通过在不损失任何原子或分子的情况下由键的重排反应将许多单体结合到一起的加成反应形成的聚合物。示例性的加聚物包括但不限于乙烯基链增长聚合物，例如聚乙烯和聚丙烯。缩聚物是通过缩合反应形成的聚合物，在所述缩合反应中分子通常是水在聚合物的形成期间损失。

[0150] 术语“热固性材料”意指当最初加热时软化并且随后凝结（通常交叉结合）成永硬形式的聚合材料。热固性材料不能通过随后施加热量而软化或再加工。

[0151] 热固性材料是不可逆转地固化的聚合材料。可通过由化学反应（例如，两部分的环氧树脂）加热（通常大于 200℃）或通过辐射（例如，电子束工序）来执行固化。热固化材料由在它们通过热辐射、紫外线辐射（UV）和 / 或可见光辐射固化之后和 / 或在她们被加热之后彼此交叉连接的长链聚合物制成。固化过程使该材料永久变硬。热固化塑料是通常在固化之前为液态或可塑的聚合材料并且设计为被模制成它们的最终形式或用作粘合剂。某些热固化塑料是固体，例如通常用在半导体和集成电路中的模化合物。

[0152] 术语注射的“延迟传送”（DD）意指在治疗药剂传送中或在器件的触发接合机构 - 例如触发按钮激活之后从自动注射器件传送治疗药剂失败或导致注射延迟超出可接受的范围的错误触发或不触发。在示例性实施方式中，可接受的延迟的范围可以从大约 0 至大约 3 秒。大于三秒的延迟是自动注射器件的错误触发。

[0153] 术语“应变”或“实际应变”意指自动注射器件的触发接合机构 - 例如触发按钮通过其被压下的力或者为了启动所述器件而相对于起始位置压下触发接合机构的距离。

[0154] 术语“阈值应变”意指在触发期间被施加以将触发接合机构 - 例如触发按钮压下的最小应变，在等于或高于所述最小应变时不会观察到注射的延迟传送。在示例性实施方式中，阈值应变可设置为触发按钮相对于开始位置必须压下以便导致自动注射器件启动的距离。在示例性实施方式中，如果自动注射器件的触发按钮被压下某一等于或大于所述阈值应变值的距离，那么自动注射器件不会经历任何注射的延迟传送。在示例性实施方式中，如果自动注射器件的触发按钮被压下小于所述阈值应变值的距离，那么自动注射器件可能经历注射的延迟传送。

[0155] 术语“远端”意指当器件保持抵靠患者来注射或模仿注射时距离患者身体上的注射部位最远的示例性自动注射器件的一部分或端部或部件。

[0156] 术语“近端”意指当器件保持抵靠患者来注射或模仿注射时最接近患者身体上的注射部位的示例性自动注射器件的一部分或端部或部件。

[0157] II. 示例性自动注射器件

[0158] 下面将参照某些说明性实施方式描述示例性实施方式。虽然参照使用自动注射器件提供注射一定剂量的液态药物描述了示例性实施方式，所属领域的技术人员将会认识到，本发明的示例性实施方式不限于这些说明性实施方式，并且示例性自动注射器件可用于将任何适当的物质注射到患者体内。另外，示例性自动注射器件的部件以及制造和使用示例性自动注射器件的方法不限于下面描述的说明性实施方式。

[0159] 图 1 和 2 示出了适于注射一定剂量的物质 – 例如液态药物到患者体内的示例性自动注射器件 10。

[0160] 图 1 示出了示例性自动注射器件 10 的立体图,所述示例性自动注射器件 10 被移除了覆盖壳体的近端和远端的盖。

[0161] 图 2 示出了图 1 的示例性自动注射器件 10 的立体图,所述示例性自动注射器件 10 被盖上了壳体的近端和远端。

[0162] 参阅图 1,自动注射器件 10 包括用于容纳容器 – 例如注射器的壳体 12,所述注射器可含有将要注射到患者体内的一定剂量的物质。壳体 12 优选地具有管状构造,然而所属领域的技术人员将会认识到,所述壳体 12 可具有任何适当的大小、形状和构造来容纳注射器或其他容器。虽然将参照安装在壳体 12 中的注射器描述示例性实施方式,但是所属领域的技术人员将会认识到,自动注射器件 10 可采用任何适当的容器来存储和分送物质。

[0163] 优选地,如下面详细描述,示例性注射器可滑动地安装在壳体 12 中。当所述器件处于非激活位置时,注射器带有护套并且收缩在壳体 12 内。当器件 10 被致动时,注射器的针从壳体 12 的第一近端 20 伸出从而允许物质从所述注射器注射到患者体内。如图所示,壳体 12 的第一近端 20 包括开口 28,在器件 10 的致动期间注射器的针通过所述开口 28 伸出。

[0164] 仍参阅图 1,壳体 12 的第二远端 30 包括触发接合机构 – 例如触发按钮 32,以便致动触发机构。壳体 12 还容纳触发机构 – 例如一个或多个致动器或一个或多个偏置构件,所述触发机构将注射器从具有壳体 12 的护套位置移动到凸出位置并且随后将所述物质从所述注射器挤出到患者体内。

[0165] 示例性自动注射器件 10 还可包括第一可移除盖 24(或针盖),所述第一可移除盖 24 用于覆盖壳体 12 的第一端 20 从而防止在注射之前针暴露出来。在说明性实施方式中,第一盖 24 可包括凸耳 26,所述凸耳 26 在患者准备好激活器件 10 之前锁定和 / 或结合器件 10 的盖 24。备选地,第一盖 24 可包括螺纹部分,并且壳体 12 的内部面在开口 28 处可包括螺纹。根据示例性实施方式的教导可使用任何适当的匹配机构。

[0166] 壳体 12 和盖 24、34 可进一步包括图案、符号和 / 或编码以便于自动注射器件 10 的使用。例如,如图 2 所示,壳体 12 在外表面上包括指向器件 10 的第一端 20 的箭头 125,从而指示应该怎样相对于患者来保持器件 10(即,让第一端 20 邻近注射部位)。另外,第一盖 24 标记有“1”以指示患者应当首先移除器件的第一盖 24,而第二盖标记有“2”以指示在制备和随后使用说明性自动注射期间 10 注射期间移除了第一盖 24 之后接着应当移除第二盖 34。所属领域技术人员将会认识到,自动注射器件 10 可具有任何适当的图案、符号和 / 或编码以便指导患者,或者自动注射器件可省略这些图案、符号和 / 或编码。

[0167] 如图 2 所示,壳体 12 的第一端 20 可具有比第二端 30 更宽的直径。可在两个直径之间的过渡部位形成台阶 29,以接纳第二盖 34 并且便于将第二盖 34 安置在壳体的第二端 30 上。

[0168] 壳体 12 还可优选地包括显示窗口 130 以允许患者观察容纳在壳体 12 内的注射器的内容物。窗口 130 可包括壳体 12 的侧壁中的开口或可包括壳体 12 中的半透明材料,以便观察器件 10 的内部。

[0169] 壳体 12 可由包括但不限于塑料和其他公知材料的任何适当的外科材料形成。

[0170] 图 3-5(现有技术)是示例性自动注射器件 10 的内部部件的示意图。

[0171] 图 3(现有技术)示出了使用之前的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0172] 图 4(现有技术)示出了在操作的中间阶段期间的图 3 的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0173] 图 5(现有技术)示出了在操作的后注射阶段期间的图 3 和 4 的示例性自动注射器件的示意性剖视图。

[0174] 仍参阅图 3-5,注射器 50 或用于物质的其他适当的容器设置在壳体 12 的内部。示例性注射器 50 可包括中空筒部分 53,所述中空筒部分 53 用于保持将要注射到患者体内的一定剂量的液态物质。示例性筒部分 53 是大体上柱状的,然而所属领域中的技术人员将会认识到,所述筒部分 53 可具有任何适当的形状或构造。示出为塞子 54 的密封件将药剂密封在筒部分 53 内。注射器 50 还可包括连接至筒部分 53 并与所述筒部分 53 流体连通的中空针 55,通过施加压力到塞子 54 药剂可经由所述中空针 55 注射。中空针 55 从筒部分 53 的第一近端 53a 延伸。如下面描述的,筒部分 53 的第二远端 53b 包括凸缘 56 或用于抵接壳体 12 中的止动件(示意性地表示为 123)以便限制注射器 50 在所述壳体 12 内的移动的任何适当机构。所属领域中的技术人员将会认识到,示例性实施方式不限于注射器 50 的说明性实施方式并且根据示例性实施方式的教导可以使用任何适当的容器来容置将要注射的一定剂量的物质。

[0175] 在示例性实施方式中,针 55 可以是固定 27 规格(gauge)的二分之一英寸的针。示例性中空针 55 的顶端可包括多个斜角-例如五个斜角以便插入。然而,针 55 可具有任何适于穿入患者皮肤从而传送物质到患者体内的任何适当的大小、形状和构造,而非仅限于所述说明性实施方式。适当类型的针在本领域中是众所周知的。

[0176] 图 3-5 所示的自动注射器件 10 可包括示出为柱塞的示例性注射器致动器 70,以便选择性地移动和致动注射器 50 从而将所述注射器 50 中含有的药剂注射到患者体内。在示例性实施方式中,柱塞 70 的重量可大于大约 1.93 克。在另一个示例性实施方式中,柱塞 70 的重量可在大约 1.93 克与大约 2.02 克之间。

[0177] 示例性柱塞 70 可包括具有第一端 71a 的杆部分 71,所述第一端 71a 与塞子 54 设置成一体-例如连接至和/或流体连通至所述塞子 54 以便选择性地施加压力到塞子 54 从而将药剂从针 55 挤出。柱塞 70 可包括凸缘第二端 72。在示例性实施方式中,柱塞 70 可包括比图 3-5 所示的柱塞 70 多数倍的部件。在示例性实施方式中,器件 10 可包括比图 3-5 所示的器件 10 更多或更少的致动器。

[0178] 柱塞 70 可通过第一偏置机构向前朝向器件 10 的第一端 20 被偏置,所述第一偏置机构示出为设置在所述柱塞 70 的凸缘第二端 72 周围或上方的盘簧 88。盘簧 88 的近端 88a 可抵接柱塞 70 的凸缘第二端 72,从而选择性地施加压力到所述柱塞 70 并且使所述柱塞 70 向近端移动。备选地,柱塞 70 可延伸穿过弹簧 88 的中心。

[0179] 如图 3 所示,在使用器件 10 之前,盘簧 88(或其他适当的机构)可在柱塞 70 与壳体 12 之间被压缩,由此存储能量。可以通过由任何适当的致动装置-例如触发按钮 32 激活的触发器 91 使柱塞 70 和第一偏置机构 88 在触发按钮 32 被激活之前保持在收缩、闭锁位置。触发器 91 可闭锁柱塞 70 的凸缘第二端 72。当激活触发按钮 32 或其他致动装置时,触发器 91 可释放柱塞 70 的凸缘第二端 72,从而允许盘簧 88 将所述柱塞 70 朝向器件 10 的

第一端推进。

[0180] 如图 3 所示,示出为示例性盘簧 89 的第二偏置机构可使注射器在使用之前保持在壳体 12 内的收缩位置。在收缩位置,针 50 可优选地完全包在壳体 12 内。示例性注射器盘簧 89 可设置在筒部分 53 的近端部分周围并且可容纳在壳体内部形成的架 121 中。盘簧 89 的顶端可抵接注射器 50 的凸缘第二段 56。第二偏置机构 89 的弹簧弹力可推动注射器 50 的凸缘第二段 56 从壳体 12 的第一端 20 离开,从而在致动前将所述注射器 50 保持在收缩位置。器件 10 的其他部件也可使注射器 50 相对于壳体 12 移动位置。

[0181] 第一偏置机构 88 和第二偏置机构 89 可具有适用于偏置器件的某些部件的任何适当的构造和张紧力。例如,第一偏置机构 88 可具有适用于当释放时向前移动柱塞 70 和注射器 50 的任何适当的大小、形状、能量和特性。第二偏置机构 89 可具有适用于在激活之前收缩注射器 50 的任何适当的大小、形状、能量和特性。也可使用便于移动柱塞 70 和 / 或注射器 50 的其他适当的方式。

[0182] 仍参阅图 3-5 的说明性实施方式,柱塞 70 可包括示例性的可径向压缩的张开部分 76,例如在柱塞 70 的中央。在说明性实施方式中,杆 71 可诸如在中央部分分裂并且张开以形成一对限定可径向压缩的张开部分 76 的凸出弯拱 78。凸出弯拱 78 可作为模制柱塞 70 的一部分预成型或备选地可独立地附接至柱塞 70。凸出弯拱 78 可以是可压缩的,以便它们能够径向向内移动从而导致杆 71 的部分获得类似于所述杆 71 的其余部分的圆周。如下面描述的,可压缩的张开部分 76 便于注射器 50 的移动,接着以两个大体上独立的阶段挤出药剂。

[0183] 参阅图 4,当激活装置 320 激活触发器 91 从而释放柱塞 70 时,盘簧 88 的弹簧弹力将所述柱塞 70 向前推进(向近端)。在第一操作阶段期间,移动的柱塞 70 将注射器 50 向前推动使得针 55 的顶端从壳体 12 的第一端 20 伸出。由第一盘簧 88 提供的初始偏置力足够克服第二盘簧 89 的偏置力,从而允许注射器 50 抵靠第二盘簧 89 的向后的偏置力来移动。在第一操作阶段,由凸出弯拱 78 形成的柱塞 70 的张开区域 76 相对于筒部分 53 的第二端 56 静止。这就防止柱塞 70 在注射器筒部分 53 内移动。以此方式,来自第一盘簧 88 的所有偏置力都施加为使注射器 50 向前朝向器件 10 的第一端 20 移动。

[0184] 激活装置 320 可具有适于释放柱塞 70 或以其他方式激活器件 10 的任何适当的大小、形状、构造和位置。例如,激活装置 320 可包括壳体 12 的远端 30 上形成的触发按钮 32,并且 / 或者可包括其他适当的器件 - 例如门锁、扭曲激活的开关以及本领域中公知的其他器件。虽然说明性激活装置 320 定位成朝向器件 10 的远端 30,但是所属领域的技术人员应当认识到,所述激活装置 320 可定位在器件 10 上的任何适当位置。

[0185] 如图 4 所示,注射器 50 朝向器件 10 的近端 20 的向前移动可持续抵抗盘簧 89 的偏置力,直至筒部分 53 的凸缘端 56 抵接止动件 123 - 例如壳体 12 上的凸出物或凸缘,从而形成止动机构 56、123。所属领域的技术人员应当认识到,可采用替代的止动机构并且示例性实施方式不限于所述说明性止动机构。

[0186] 如图 4 中进一步示出的,第一操作阶段可推动针 55 的顶端穿过器件 10 的第一端 20 处的开口 28,以便针 55 可穿入患者的皮肤。在该阶段期间,注射器筒部分 53 可优选地保持密封而不会通过针 55 排出物质。由止动机构 56、123 产生的干涉可将针 55 在随后的阶段期间保持在从器件 10 的近端开口 28 延伸的选定位置。在止动机构 56、123 停止了注

射器 50 的移动之前,柱塞 70 的可压缩的张开部分 76 可防止所述柱塞 70 相对于筒部分 53 的移动。止动机构 56、123 可相对于开口第一端 20 设置在任何适当的位置,以允许注射器 50 以适于注射的任何适当深度刺穿皮肤。

[0187] 在壳体 12 的止动件 123 挡住了凸缘部分 56 并且停止了筒部分 53 的进一步移动之后,第二操作阶段开始。如图 5 所示,在该阶段期间,盘簧 88 持续的偏置力可继续相对于壳体 12 压柱塞 70。所述偏置力可导致柱塞 70 的弯拱 78 径向向内压缩并且滑入筒部分 53 的内部。在部件 123 与 56 之间的干涉可使筒部分 53 保持在选定位置(此时针 55 暴露)并且使弯拱 78 处于缩进阶段的同时,盘簧 88 可将柱塞 70 推到筒部分 53 内。在柱塞 70 克服必须的力从而使弯拱 78 压缩并且延伸进入筒部分 53 中之后,柱塞 70 可施加压力到塞子 54 上,从而导致容纳在注射器 50 内的物质通过伸出的针 55 被注射。因为针 55 已经在第一操作阶段刺穿患者的皮肤,所以注射器 50 的筒部分 53 中容纳的物质被直接注射到患者的身体部分中。

[0188] 图 6 示出了包括注射器壳体组件和触发机构组件的示例性自动注射器件 10 的立体图。在示例性实施方式中,自动注射器件 10 可包括两个互锁部件:包含器件 10 的近端部件(例如,注射器 53、盘簧 89、针 55 以及其他近端部件)的注射器壳体组件 121 以及包含器件 10 的远端部件(例如,用于致动注射器 50 的装置)的触发机构组件 122。注射器壳体组件 121 和触发机构组件 122 通过任何适当的装置联接。在示例性实施方式中,触发机构组件 122 的近端 122a 的大小可设置成并且构造成插入到注射器壳体组件 121 的远端 121b 中。另外,触发机构组件 122 的近端 122a 上的一个或多个翼片 127 可搭扣配合到注射器壳体组件 122 的远端 121b 上的对应开口 126 中,以确保两个组件 121、122 与容纳在其中的部件的对准和联接。

[0189] 图 7 示出了图 6 的示例性自动注射器件的触发机构组件的立体图。触发机构组件 122 可包括示例性触发按钮 32、示例性致动器盖 34、示例性远端壳体部件 12b(触发体)以及示例性盘簧 88 或其他偏置机构。触发机构组件 122 还可包括示出为注射器致动部件 700' 的注射器致动器,所述注射器致动器从远端壳体部件 12b 的近端 122a 延伸,从而在第一阶段使注射器 50 在壳体 12 内向前移动并且在第二阶段致动注射器 50 以排出其内容物。

[0190] 图 2 和 8 的注射器致动部件 700' 可进一步包括固体杆部分 70 中的弯拱 78 远端的指示器 190。在器件 10 的操作期间以及在完成注射之后,指示器 190 构造成与壳体 12 上的窗 130 对准以指示至少部分完成注射。指示器 190 优选地具有代表注射完成的明显颜色或设计。

[0191] 如图 8 所示,说明性注射致动部件 700' 进一步包括止动凸缘 720' 以便在致动之前将致动盘簧 88 保持在压缩位置。止动凸缘 720' 的大小、尺寸设置成并且材料制造成,优选地在器件 10 致动时允许注射致动部件 700' 可滑动地并且容易地在壳体 12 内移动。从止动凸缘 720' 的远端延伸,注射器致动部件 700' 形成用于致动盘簧 88 的底座 788'。底座 788' 以触发器锚定部分 789' 作为终端。示例性底座 788' 可包括弹簧 88 围绕其盘绕的柔性臂 788a'、788b'。触发器锚定部分 789' 可包括从底座 788' 延伸并且构造成选择性地接合锚定盖 12c 和 / 或远端壳体部件 12b 的有翼脚 7891'。联接至远端壳体部件 12b 的远端的触发按钮 32 构造成在激活之前保持触发器锚定部分 789'。当激活时,触发按钮 32 释放触发器锚定部分 789',从而允许盘簧 88 在上面描述的操作中朝向器件 10 的近端 20 推动注

射器致动部件 700'。

[0192] 在图 7 和 8 所示的收缩、锚定位置（对应于图 3 示意性示出的），触发器锚定部分 789' 与壳体 12 交互作用，以便将有翼脚 7891' 保持在闭锁位置并抵抗盘簧 88 的偏置力，从而将注射器致动部件 700' 保持在收缩位置。在该位置，凸缘 720' 使弹簧 88 收缩抵靠远端壳体部件 12b 的后侧、远端壁 712'。锚定盖 12c 中的开口 713' 允许触发按钮 32 接近锚定部分 789'。在收缩位置，注射器致动部件 700' 的加压器 754' 延伸出远端壳体部件 12b 的近端 122a 上的开口 228。

[0193] 还参阅图 9，当远端壳体部件 12b 联接至对应的注射器致动机构 121 时，加压器 754' 延伸进入容纳在所述注射器致动机构 121 中的注射器的筒部分。加压器 754' 可连接至或与容纳在器件 10 中的注射器 50 的塞子 54 连通或与注射器的塞子设置成一体，并且可具有适于施加压力到所述塞子 54 上的适当的大小、形状和构造。在一个实施方式中，加压器 754' 具有对应于对应的注射器 50 的筒部分 53 的形状以便大体上密封所述筒部分 53，而所述加压器 754' 构造成在所述筒部分 53 内可滑动地移动从而施加压力到塞子 54 并且致动所述注射器 50。

[0194] 在图 7 和 8 的说明性实施方式中，注射器致动部件 700' 构成单个、集成机构，所述单个、集成机构用于锚定对应的注射器 50、弹簧 88 和其他部件、致动并移动注射器 50 到伸长位置并且独立地排出所述注射器 50 的内容物。

[0195] 图 9 是本发明的说明性实施方式的注射器壳体组件 121 的分解图，所述注射器壳体组件 121 构造成联接至并且与图 7 和 8 所示的 FM 组件 122 交互作用。如还在图 2 中示出的，说明性注射器壳体组件 121 包括近端壳体部件 12a、近端盖 24、近端第二偏置机构 89、注射器托架 500 以及分节套管 12d，所述分节套管 12d 包括近端开口 28 并且当装配时形成壳体 12 的近端部分 20。部件 12a、12d、89、500 和 24 相互配合以容纳注射器 50 并且便于器件 10 以如上所述的两个不同操作阶段操作，所述注射器 50 容纳将要注射的物质。

[0196] 现参阅图 1、2 和 9，说明性实施方式的注射器托架 500 包裹器件 10 中使用的注射器 50 的远端半部。注射器 50 设置在托架 500 中，并且两者都包含在壳体 12 中。在操作期间，注射器 50 和托架 500 在壳体 12 内向前移动（例如，向近端）。壳体 12 止动并且限制托架 500 的移动，而所述托架 500 反过来止动和限制注射器 50 的移动。说明性注射器托架 500 具有包括窗式切口 501 的大体上管状的结构，所述窗式切口 501 优选地与壳体 12a 上的窗 130 对准从而允许患者在操作之前观察注射器 50 的内容物。注射器托架 500 可包括构造成与注射器 50 的凸缘远端 56（图 3 所示）交互作用的凸缘远端 562。

[0197] 参阅图 9，凸缘远端 562 可用作注射器 50 的缓冲器。注射器托架 500 可进一步包括中间凸缘 563，所示中间凸缘 563 在说明性实施方式中形成与近端壳体部件 12a 上的内部止动件 256（图 10A 和 10B 中示出）交互作用的用于所述注射器 50 的止动件。再次参阅图 9，说明性注射器托架 500 可进一步包括限制注射器 50 沿远端向后方移动的近端锚部分 503。在说明性实施方式中，近端锚部分 503 包括构造成接合内部止动件 256 的径向槽。注射器托架耦合器 504 向前延伸经过近端锚部分 503，以便于注射器托架 500 与弹簧 89 以及分节套管 12d 的远端联接。在一个实施方式中，注射器托架 500 设置在壳体 12 内，并且注射器 50 选择性地并且可控制地在所述注射器托架 500 内并且相对于所述注射器托架 500 滑动。备选地，注射器托架 500 可滑动地设置在壳体 12 内并且选择性地容纳壳体 12 内的

注射器 50。注射器托架 500 可具有任何适当的构造以及适于在壳体 12 内容纳或引导注射器 50 的大小。

[0198] 再次参阅图 9, 说明性分节套管 12d 形成壳体 12 的近端 20。说明性分节套管 12d 具有包括限定器件 10 的近端开口 28 的近端轴套 112 的大体上管状的本体, 在器件 10 的操作期间, 注射器针 55 通过所述开口 28 伸出。来自主管状本体部分 116 的台阶 113 形成近端轴套 112, 所述近端凸耳 112 的直径比分节套管 12d 的主管状本体部分 116 的直径小。

[0199] 如图 10A 所示, 台阶 113 形成用于弹簧 89 的前向止动件, 从而限制弹簧 89 并且防止弹簧 89 朝向器件 10 的近端 20 向前移动。在图 10A 所示的说明性实施方式中, 分节套管 12d 的远端边缘 115 抵接近端壳体部分 12a 的止动件 256 的近端侧。现参阅图 9, 远端臂 114 从分节套管 12d 延伸以便锁定在所示分节套管 12d 中从而防止针被意外粘住。

[0200] 图 10A 和 10B 是彼此以 90° 角偏置的剖视图, 图中示出了装配好的自动注射器件 10, 其中图 6 的注射器壳体组件 121 和 FM 组件 122 彼此联接, 使得注射器致动部件 700' 的加压器 754' 延伸到容纳在注射器壳体组件 121 中的注射器 50 的筒部分 53 中并且与所述注射器 50 的塞子 54 连通。

[0201] 再次参阅图 8 和 10B, 注射器致动部件 700' 在其近端包括用于施加压力到塞子 54 上的加压器端 754'、具有可压缩的张开部分 76 的柱塞杆部分 70 (示出为柱塞弯拱 78) 以及如同下面描述的诸如用于将盘簧 88 锚定到注射器致动部件 700' 的其他部件。如在此描述的, 可压缩的张开部分 76 便于对应的注射器 50 移动进入伸长位置并且在两个独立阶段中排出注射器 50 的内容物。备选地, 注射器致动部件 700' 可包括用于移动和 / 或促进注射器 50 的排出的多个致动器。

[0202] 如图所示, 在图 10B 中, 注射器致动部件 700' 的触发器锚定部分 789' 通过触发按钮 32 朝向壳体 12 的远端被锚定。当患者压下触发按钮 32 时, 连接至所述触发按钮 32 的内部环 32a 向内压缩触发器锚定部分 789' 的有翼脚 7891', 从而减小柱塞臂 788a'、788b' 的翼脚之间的距离 (柱塞臂宽度), 以便释放注射器致动机构 700' 并释放弹簧 88。在操作之前, 注射器致动部件 700' 的示出为弯拱 78 的可压缩的部分 76 设置在注射器 50 的凸缘 56 上方从而允许可压缩的张开部分 76 在由释放的盘簧 88 推动时施加压力到注射器筒部分 53, 由此当致动时使注射器 50 在壳体 12 内向前移动。

[0203] 如上面描述的, 一旦止动件 - 例如图 10B 所示的近端壳体部件 12a 上的止动件 256 夹持注射器 50 并且止住伸出的注射器 50 的额外的向前移动, 弹簧 88 上的持续的偏置力将继续使注射器致动部件 700' 向前移动, 从而导致可压缩的张开部分 76 压缩并且移动到注射器 50 的筒部分 53 中。注射器致动部件 700' 在筒部分 53 内的向前移动导致加压器 754' 施加压力到塞子 54, 从而导致注射器内容物被推出到注射部位。

[0204] 如还在图 10A 和 10B 中示出的, 致动器盖 34 可包括稳定凸出物 340, 所述稳定凸出物 340 延伸穿过致动器按钮 32 并且延伸到注射器致动部件 700' 的有翼脚 7891' 之间从而在致动之前稳定所述器件的部件。

[0205] 图 11A-11C 示出了根据示例性实施方式提供的图 7 的触发机构组件的注射器致动部件的剖视图, 图中示出了柱塞臂在各种致动阶段的位置。

[0206] 在图 11A 中, 注射器致动部件 700' 在触发按钮致动之前被第一偏置机构 88 预加载。柱塞臂展开, 其中柱塞臂宽度为第一、较大宽度。

[0207] 在图 11B 中,柱塞臂在触发按钮开始致动时被推挤到一起。

[0208] 在图 11C 中,柱塞在触发按钮的致动期间被释放。柱塞臂设置得彼此更接近,其中柱塞臂宽度为第二、较小宽度。

[0209] 图 12 是根据本发明的说明性实施方式的装配好的自动注射器件 10' 的剖视图。自动注射器件 10' 的说明性实施方式包括两个匹配的近端和远端壳体部件 12a、12b。近端和远端壳体部件 12a、12b 彼此匹配以形成完整的壳体 12。如图所示,形成壳体 12 的近端的近端壳体部件 12a 容纳远端壳体部件 12b 的近端。一个或多个配合凸出部分 312 和槽 313 便于说明性实施方式中的近端和远端壳体部件 12a、12b 的匹配。可备选地采用其他适当的匹配机构。远端壳体部件 12b 的外表面上形成的架 29 可形成第二可移除盖 34 的止动件。

[0210] 如图所示,触发按钮 32' 可以是覆盖在远端壳体部件 12b 的远端的盖。说明性触发按钮 32' 相对于远端壳体部件 12b 滑动以致动注射器致动器,例如柱塞 70。说明性触发按钮 32' 可释放地保持柱塞 70' 的柔性锚定臂 172。当压下时,触发按钮 32' 释放柔性锚定臂 172 以允许示出为弹簧 88' 的第一偏置机构朝向器件 10' 的近端推进柱塞 70'。

[0211] 在图 12 的实施方式中,柱塞 70' 进一步包括定位在可压缩的张开部分 78' 与柱塞杆 71' 的远端之间的凸缘 72'。第一偏置机构 88' 容纳在壳体 12 的内部远端与凸缘 72 之间,以将柱塞 70 朝向壳体 12' 的近端偏置。如上所述,当触发按钮 34' 释放时,锚定臂 172、盘簧 88' 或其他适当的偏置机构将柱塞 70' 朝向器件 10 的近端 20 推动。

[0212] 说明性实施方式 10' 进一步包括在凸缘 72' 与示出为柔性弯拱 78' 的可压缩的张开部分 76 之间的柱塞杆 71' 的中间部分处形成的指示器 190。

[0213] 图 12 的注射器 50' 可包括凸出物或其他适当的部件以便于注射器在壳体 12' 内的受控移动。例如,参阅图 12,注射器 50' 包括形成近端凸出物 158 的套 157 以便抵接壳体 12' 的内表面上形成的第一凸出物 168 的近端侧使得注射器 50' 在壳体 12' 内沿远端方向的移动受限。套 157 还可形成凸缘 159,所述凸缘 159 可抵接第一凸出物 168 的远端从而限制在注射期间注射器 50' 沿近端方向的移动。

[0214] 在图 12 的实施方式中,示出为盘簧 89' 的第二偏置机构设置注射器 50' 的近端部分周围。在壳体 12' 的近端内表面处形成的架 169 容纳盘簧 89' 的近端。注射器套 157 的近端凸出物 158 或其他适当地设置的机构容纳盘簧 89' 的远端。如上面描述的,在激活器件 10 之前,第二偏置机构 89' 将注射器 50' 偏置在壳体 12' 内的收缩位置。

[0215] 如图 10A、10B 和 12 所示,自动注射器件 10' 包含指示器 190 从而向患者指示来自注射器 50 的药剂何时完全或大体上完全注射。在说明性实施方式中,指示器 190 在可压缩的张开中心部分 76 与凸缘 72' 之间的柱塞杆 71' 的一部分上形成。随着柱塞杆 71 在操作期间移动,指示器 190 朝向窗口 130 前移并且随着药剂从注射器倒出而与所述窗口 130 对准。优选地与将要注射的物质颜色或样式不同的指示器 190 完全填充窗口 130 以指示已经注射的剂量。可使用任何适当的指示器。

[0216] 在药剂从器件 10' 通过针 55 注射之后,可由套管 12d 的近端 20 形成的针护套 112 可自动地推进到从壳体近端 20 延伸的暴露的针 55 上从而防止针被意外粘住。

[0217] 注射器致动部件 700' 或它的远端部分可至少部分地由任何适当的材料 - 例如缩醛基塑料制成,然而也可使用其他适当的材料。在示例性实施方式中,注射器致动部件 700' 可至少部分地由热塑性材料或热固性材料制成。

[0218] 热塑性材料包括聚缩醛树脂、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚酰胺、丙烯腈二乙烯苯二烯 (ABS)、聚氯乙烯 (PVC) 以及它们的共聚物和它们的填充材料。聚缩醛树脂材料包括缩醛类均聚物、共聚物和它们的填充材料。HoustaformTMC 是示例性聚缩醛 (POM) 共聚物。乙缩醛共聚物 - 例如 HoustaformTMC 共聚物可以是填充材料并且可以是它们的玻璃球填充和玻璃纤维填充材料。

[0219] 热固性材料包括环氧树脂、丙烯酸、氨基甲酸乙酯、酯、乙烯基酯、环氧聚酯、丙烯酸 - 氨基甲酸乙酯和氟乙烯基。在示例性实施方式中, 丙烯酸材料可包括活性官能度 - 例如酸和羟。在一个实施方式中, 环氧材料包括能够从可见光、UV 和热交叉连接集合中选出的方法固化的活性官能度。示例性的热固性材料包括但不限于不同种类的光固化树脂 (例如, Somos®9420 光敏聚合物、Somos®ProtoGenTM0-XT18420 光敏聚合物、Somos®WasterShedTM11120 树脂、Somos®DMX-SLTM100 树脂、Somos®ProtoThermTM12120 树脂、Somos®NanoformTM15120 塑料材料、Waterclear®Ultra10122 树脂以及 Somos®ProtoCastTMAF19120 树脂)。在一个实施方式中, 热固性材料是环氧均聚体、共聚体或它们的填充材料。

[0220] 在一个示例性实施方式中, 构成注射器致动部件 700' 的材料可具有在大约 1000MPa 与大约 6000MPa 之间的弹性模量。在另一个示例性实施方式中, 所述材料可具有在大约 2000MPa 与大约 5500MPa 之间的弹性模量。在另一个示例性实施方式中, 所述材料可具有在大约 3000MPa 与大约 5000MPa 之间的弹性模量。在另一个示例性实施方式中, 所述材料可具有大约 3800MPa 的弹性模量。

[0221] 图 13 示出了注射器致动部件 700' 的远端 700b' - 即设置成距离塞子 54 更远的端部的示意性剖视图。注射器致动部件 700' 的远端 700b' 可分叉成一对柱塞臂 788a' 和 788b'。每个柱塞臂 788a'、788b' 可具有在最接近触发按钮 32 的远端的有翼脚 7891'。

[0222] 图 14 示出了设置在注射器致动部件 700' 的远端 700b' 处的柱塞臂 788a' / 788b' 的示意性剖视轮廓图。图 14 还图示出 ICS 角、SCS 角以及 ICS 长度 L, 所述 ICS 长度 L 是在其第二过渡缘 221 (ICS-SCS 过渡缘) 沿横向轴线 X 的有翼脚 7891' 的长度。

[0223] 沿注射器致动部件 700' 的纵向轴线 Y, 每个有翼脚 7891' 可具有最接近触发按钮 32 的远端 211 以及距离所述触发按钮 32 最远的近端 213。每个有翼脚 7891' 可具有设置在远端 211 处的沿着注射器致动 700' 的横向轴线 X 的大体上平的顶面 215 以及设置在近端 213 处的沿着横向轴线 X 的大体上平的底面 219。

[0224] 每个有翼脚 7891' 都可具有第一外圆锥表面 - 初始接触面 (ICS) 216, 所述初始接触面 (ICS) 216 在顶面 215 与有翼脚 7891' 的辅助接触面 218 之间形成并且构造成初始接触触发按钮 32。ICS 可形成角 - 相对于注射器致动部件 700' 的纵向轴线 Y 的 ICS 角。在另一个示例性实施方式中, ICS 角在大约 40° 与大约 80° 之间。在另一个示例性实施方式中, ICS 角为大约 28°。在另一个示例性实施方式中, ICS 角为大约 38°。在另外一些其他示例性实施方式中, ICS 角为大约 48°。有翼脚 7891' 可具有在顶面 215 与 ICS216 之间形成的第一过渡边缘 217。

[0225] 有翼脚 7891' 可具有第二外部圆锥面 - SCS218, 所述 SCS218 设置在 ICS216 与有翼脚 7891' 的底面 219 之间并且构造成随后在触发按钮接触了 ICS216 之后接触所述触发

按钮 32。SCS218 可形成角 α 相对于纵向轴线 Y 的 SCS 角。在示例性实施方式中,SCS 角在大约 0° 与大约 90° 之间。在另一个示例性实施方式中,SCS 角在大约 6° 和大约 38° 之间。在另一个示例性实施方式中,SCS 角在大约 8° 与大约 25° 之间。有翼脚 7891' 可具有设置在 ICS216 与 SCS218 之间的第二过渡边缘 221 以及设置在 SCS218 与底面 219 之间的第三过渡边缘 223。

[0226] 在一个示例性实施方式中,通过两个柱塞臂 788a' 和 788b' 的两个有翼脚 7891' 的第一外部圆锥面 ICS216 形成第一接触表面。所述第一接触表面包括至少一个在两个柱塞臂 788a' 与 788b' 之间的开口分段,使得两个 ICS216 是非邻接的。通过两个柱塞臂 788a' 和 788b' 的两个有翼脚 7891' 的第二外部圆锥面 SCS218 形成接触面。第二接触表面包括至少一个在两个柱塞臂 788a' 和 788b' 之间的开口分段,使得两个 SCS218 也是非邻接的。第一和第二接触面构造成接触触发按钮 32。第一接触面与触发按钮 32 形成初始接触,而第二接触面随后在第一接触面与触发按钮 32 形成初始接触之后与触发按钮 32 形成接触。

[0227] 在一个示例性实施方式中,ICS 和 SCS 角可以不同。在另一个示例性实施方式中,ICS 和 SCS 角可以相同。

[0228] 在一个示例性实施方式中,有翼脚 7891' 可具有沿着纵向轴线 L 以近端方向从底面 219 凸出的第三外表面 225,所述第三外表面可以是或不是圆锥形的。在包括第三外表面 225 的示例性实施方式中,SCS218 设置在 ICS216 与所述第三面 225 之间,而所述第三面设置在 SCS218 与有翼脚 7891' 的底面 29 之间。第三面 225 可以构造成接触触发体 12b。第三面 225 可形成角 β 相对于纵向轴线 Y 的凸出角。在一个示例性实施方式中,凸出角可在大约 0° 与大约 90° 之间的范围内。在另一个示例性实施方式中,凸出角可在大约 62° 与大约 82° 之间的范围内。在另一个示例性实施方式中,凸出角可在大约 65° 与大约 79° 之间的范围内。在另一个示例性实施方式中,凸出角可在大约 68° 与大约 76° 之间的范围内。

[0229] 第三面 225 可从 SCS218 凸出并且延伸超出 SCS218 至特定高度 γ 延伸从纵向轴线 Y 测量的凸出高度。在一个示例性实施方式中,凸出高度范围在大约 0.17mm 与大约 0.47mm 之间。在另一个示例性实施方式中,凸出高度范围在大约 0.20mm 与大约 0.42mm 之间。在另一个示例性实施方式中,凸出高度范围在大约 0.23mm 与大约 0.37mm 之间。

[0230] 触发体 12b 可包括构造成接触第三外表面 225 的触发体圆锥面 (FBCS) 212。当压下触发按钮 32 时,第三外表面 225 与 FBCS212 之间的接触导致柱塞稍微向上移动。

[0231] 在触发机构组件 122 的激活期间,当压下按钮 32 时将柱塞 70 保持在适当位置的弹簧 88 不移动。触发体 12b 的角与柱塞 70 的下侧相互作用,同时触发按钮 32 与 ICS216 相互作用。触发按钮 32 沿着触发机构组件的纵向轴线 Y 向下移动,而有翼脚 7891' 向内弯曲。当有翼脚 7891' 进入触发按钮 32 时,柱塞 70 沿弯曲移动方向缩进。

[0232] 柱塞臂 788' / 788b' 的示例性有翼脚 7891' 可构造成处于中点固定 (MPF) 构造或顶点固定 (TPF) 构造。在 MPF 构造中,随着 ICS 角改变,ICS216 与 SCS218 之间的过渡点保持固定。在 TPF 构造中,随着 ICS 角改变,顶部平面 215 与 ICS216 之间的过渡点保持固定。在 TPF 构造中,在自动注射器件的触发期间触发按钮沿着 ICS216 经过的距离比 MPF 构造中的要大。该距离是从在触发按钮与 ICS216 之间的初始接触点到 ICS-SCS 过渡点 221

之间的距离。

[0233] 图 15A 提供了 ICS 角大约为 38° 的控制柱塞的立体图。

[0234] 图 15B 提供了具有 MPF 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞的立体图。

[0235] 图 16A 提供了 ICS 角大约为 38° 的控制柱塞的立体图。

[0236] 图 16B 提供了具有 TPF 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞的立体图。

[0237] 图 17A 示出了具有 MPF 构造且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞的示意图。在该示例中,柱塞臂具有大约 23° 的 SCS 角。

[0238] 图 17B 示出了具有 TPF 构造并且 ICS 角大约为 48° 的示例性柱塞臂的示意图。在该示例中,因为柱塞臂的直径在 MPF 和 TPF 构造之间保持恒定,所以柱塞臂具有大约 9.4° 的 SCS 角。柱塞臂的示例性直径为大约 8.9mm。

[0239] 图 18A-18D 示出了根据示例性实施方式提供的示例性触发按钮 32。根据示例性实施方式提供的示例性触发按钮 32 可用作外部盖,所述外部盖具有构造成由患者接触以便压下所述触发按钮 32 的接触面。根据示例性实施方式提供的示例性触发按钮 32 还可包括内部环或内部驱动部分 32a,所述内部环或内部驱动部分 32a 构造成接触柱塞臂的有翼脚从而当患者压下触发按钮 32 时激活或启动所述器件。

[0240] 图 18A 示出了触发按钮 32 的外部立体图,图中示出了构造成接触面的触发按钮的端壁 32d,当装配到自动注射器件时所述端壁 32d 从远端壳体部件 12b(未示出)凸出。在示例性实施方式中,当装配到自动注射器件时,外部盖部分 32b 覆盖远端壳体部件 12b 的远端的一部分或全部。

[0241] 触发按钮 32 可采用包括但不限于具有圆形横截面的大体上柱形、具有矩形或正方形横截面的大体上方形等的任何形状或形式。如图 18A 和 18B 所示,在触发按钮 32 具有带圆形横截面的大体上柱形的示例性实施方式中,触发按钮 32 包括具有大体上圆形横截面的管状或大体上柱形的外壁 32c。所述管状外壁 32c 大体上沿纵向轴线 L 延伸。

[0242] 管状外壁 32c 的终端联接至形成接触面的端壁 32d。所述端壁可部分地或完全地覆盖外壁 32c 的终端。所述端壁 32d 大体上沿横向轴线 T 延伸。所述端壁可采取任何形状或形式。在如图 18A 所示的示例性实施方式中,端壁 32d 可以是平的和平面的。在另一个示例性实施方式中,端壁 32d 可具有向上或向下的弧面而不是平面。在示例性实施方式中,端壁 32d 可具有规则或不规则纹理面从而允许在器件的激活或触发器件期间由患者更安全和灵巧的操纵触发按钮。在如图 18A 所示的示例性实施方式中,端壁 32d 可包括用于容纳防止在期望使用之前器件意外触发的安全机构的通孔 32f。

[0243] 在一个示例性实施方式中,管状外壁 32c 的末端可直接联接至端壁 32d。在另一个示例性实施方式中,管状外壁 32c 的末端、端壁 32d 或两者都可包括斜面 32e。斜面 32e 可位于端壁 32d 与管状外壁 32c 之间并且将端壁 32d 联接至管状外壁 32c,并且朝向可设置成相对于上壁 32d 以及相对于纵向轴线 L 的角度小于 90° 。斜面 32e 可采取任何适当的形状或形式。在如图 18A 所示的一个示例性实施方式中,斜面 32e 可以是平的和平面的。在另一个示例性实施方式中,斜面 32e 可具有向上或向下的弧面而不是平面的。

[0244] 图 18B 示出了图 18A 的示例性触发按钮 32 的内部立体图,图中示出了内环或内驱动部分 32a。所述内驱动部分 32a 可联接至触发按钮 32 的端壁 32d 的内表面。所述内驱动部分 32a 可沿着纵向轴线 L 在近端方向上从端壁 32d 的内表面凸出。当装配到自动注

射器件中时,内驱动部分 32a 可设置成非常接近于或接触柱塞臂 788a'、788b' 的远端以便压下触发按钮 32 导致内驱动部分 32a 接合柱塞臂 788a'、788b' 的远端的一个或多个面—例如初始接触面 (ICS) 和辅助接触面 (SCS) 等。

[0245] 内驱动部分 32a 可采取包括但不限于具有圆形横截面的大体上柱形、具有矩形或方形横截面的大体上框形等的任何形状或形式。内驱动部分 32a 可由任何适当的热塑性材料和 / 或任何适当的热固性材料来形成。

[0246] 在示例性实施方式中,一个或多个机械支撑结构 32j—例如支肋形成成为抵靠内驱动部分 32a 的外表面并且从所述内驱动部分 32a 的外表面凸出还联接至外盖部分 32b 的内表面。支撑结构 32j 在外盖部分 32b 的内表面上支撑和增强内驱动部分 32a。

[0247] 图 18C 示出了沿纵向轴线 L 截取的示例性触发按钮 32 的剖视图。在如图 18C 和 18D 所示的一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的示例性内驱动部分 32a 构造成具有圆形横截面的管状或大体上柱状环。

[0248] 该环具有相对于环的内边缘 32i 测量的内径 R_{diameter} 。示例性内径 R_{diameter} 包括但不限于大约 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0mm 等。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 在从大约 6.4mm 至大约 6.8mm 的范围内。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 在低于大约 6.7mm 的范围内。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 为大约 6.4mm。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 为大约 6.5mm。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 为大约 6.6mm。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 为大约 6.7mm。在一个示例性实施方式中,内径 R_{diameter} 为大约 6.75mm。

[0249] 在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.30mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.35mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.40mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.45mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.50mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.55mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.60mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.65mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.70mm。在一个示例性实施方式中,最大环内径 R_{diameter} 为大约 6.75mm。

[0250] 该环具有测量为环的外径与环的内径 R_{diameter} 之间的差值的一半的壁厚 $R_{\text{thickness}}$ 。示例性壁厚 $R_{\text{thickness}}$ 包括但不限于大约 0.50、0.55、0.60、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.05、1.10、1.15、1.20、1.25、1.30、1.35、1.40、1.45、1.50、1.55、1.60、1.65、1.70、1.75、1.80、1.85、1.90、1.95、2.0mm 等。在一个示例性实施方式中,壁厚 $R_{\text{thickness}}$ 可在从大约 0.60mm 至大约 2.00mm 的范围内。示例性壁厚 $R_{\text{thickness}}$ 可在从大约 0.80mm 至大约 2.00mm 的范围内。示例性壁厚 $R_{\text{thickness}}$ 可为大约 0.90mm。

[0251] 该环具有从内驱动部分 32a 的远端 32g 至所述内驱动部分 32a 的近端 32h 测量的长度 R_{length} 。示例性环长 R_{length} 包括但不限于大约 6.70、6.71、6.72、6.73、6.74、6.75、6.76、6.77、6.78、6.79、6.80、6.81、6.82、6.83、6.84、6.85、6.86、6.87、6.88、6.89、6.90mm 等。在一个示例性实施方式中,环长 R_{length} 在从大约 6.73mm 至大约 6.83mm 范围内。在一个示例性实施方式中,环长 R_{length} 在从大约 6.75mm 至大约 6.90mm 范围内。在一个示例性实施方式中,最小环长 R_{length} 为大约 6.60mm。在一个示例性实施方式中,最小环长 R_{length} 为大约 6.65mm。

在一个示例性实施方式中,最小环长 R_{length} 为大约 6.70mm。在一个示例性实施方式中,最小环长 R_{length} 为大约 6.75mm。在一个示例性实施方式中,最小环长 R_{length} 为大约 6.80mm。

[0252] 在操作中,患者通过接触并压下触发按钮 32 的端壁 32d 来压下触发按钮 32。因此,触发按钮沿纵向轴线 L 以近端方向相对于远端壳体部件 12b 移动。这就导致触发按钮 32 的内驱动部分 32a 接合并压缩柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891'。柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 的压缩减小了有翼脚之间的距离-柱塞臂宽度,这就导致注射器致动机构 700' 的释放和弹簧 88 的释放。注射器致动机构 700' 和弹簧 88 的释放以自动注射器件的成功致动或触发告终。

[0253] 图 19A 示出了沿纵向轴线截取的示例性触发体 12b 的剖视图。在一个示例性实施方式中,触发体 12b 的近端部分构造成形成大体上沿着纵向轴线延伸的中空镗孔的通道 1904。通道 1904 的中空镗孔构造成当所述器件被触发时允许柱塞臂 788a'、788b' 沿着纵向轴线向下移动穿过所述中空镗孔。在一个示例性实施方式中,通道 1904 为具有圆形横截面的大体上的柱状。所述通道 1904 具有内径 $T_{diameter}$,所述内径 $T_{diameter}$ 是圆形横截面的内径。示例性内径 $T_{diameter}$ 包括但不限于大约 6.00、6.10、6.20、6.30、6.40、6.50、6.60、6.70、6.80、6.90、7.00、7.10、7.20、7.30、7.40、7.50、7.60、7.70、7.80、7.90、8.00mm 等。

[0254] 通道 1904 在其远端形成入口区域或孔口 1908,所述入口区域或孔口 1908 具有内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ (通道入口直径)。在一个示例性实施方式中,入口区域 1908 具有与通道 1904 的内径相同的内径。在另一个示例性实施方式中,入口区域 1908 具有与通道 1904 的内径不同的内径,小于或大于所述通道 1904 的内径。

[0255] 示例性入口内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ 包括但不限于大约 6.00、6.10、6.20、6.30、6.40、6.50、6.60、6.70、6.80、6.90、7.00、7.10、7.20、7.30、7.40、7.50、7.60、7.70、7.80、7.90、8.00mm 等。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ 为大约 6.70mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ 为大约 6.60mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ 为大约 6.50mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TunnelEntrance_{diameter}$ 为大约 6.40mm。

[0256] 图 19B 示出了图 19A 的通道 1904 的入口区域 1908 的剖视图。在一个示例性实施方式中,最接近触发按钮 32 的通道 1904 的入口区域 1908 可构造成形成圆锥面 212 的圆锥凸缘,在所述器件被触发之前柱塞可设置在所述圆锥凸缘上。所述圆锥面 212 可从通道 1904 的远端径向向外延伸。所述圆锥面 212 构造成承载柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚的底面 219 和 / 或第三面 225 (未示出)。在操作中,当柱塞臂的有翼脚从圆锥面 212 脱开时,所述柱塞臂向下移动穿过触发体 12b 的通道 1904。

[0257] 圆锥面 212 可形成角-相对于横向轴线 T 的圆锥面角 (CSA)。在一个示例性实施方式中,圆锥面 212 可以沿着横向轴线 T 为大体上平的,即 CSA 为大约 0 度。在其他实施方式中,圆锥面 212 可形成与横向轴线 T 的角,即 CSA 大于 0°。示例性 CSA 值包括但不限于大约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 度等。在一个示例性实施方式中,CSA 构造成在从大约 12 度至大约 18 度的范围内。示例性 CSA 值包括但不限于大约 12、13、14、15、16、17、18、19、20 度等。

[0258] 圆锥面 212 可具有沿着纵向轴线 L 测量的高度 h。示例性圆锥面高度可包括但

不限于大约 0.10、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.65、0.70mm 等。在一个示例性实施方式中,圆锥面高度为大约 0.50mm。在一个示例性实施方式中,圆锥面高度在大约 0.24mm 至大约 0.28mm 之间的范围内。在一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.20mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.3mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.4mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.5mm。

[0259] III. 配置模制参数以增大触发力 (FtF)

[0260] 如果触发力 (FtF) 低于第一最佳水平,那么某些常规自动注射器件可能过早地激活或触发。当 FtF 高于第二最佳水平时,某些常规自动注射器件可能需要太高的力来触发。如这里描述的,示例性系统、器件和方法通过为自动注射器件提供改进的 FtF 以及制造和使用所述自动注射器件的方法来克服这些问题。

[0261] 用于自动注射器件的一个示例性 FtF 可在大约 5N 与大约 25N 之间的范围内。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 可在大约 10N 与大约 15N 之间的范围内。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 可在大约 10N 与大约 20N 之间的范围内。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 可在大约 8N 与大约 12N 之间的范围内。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 可在高于大约 5N 的范围内。用于自动注射器件的另一个示例性 FtF 可在高于大约 25N 的范围内。示例性 FtF 值可包括但不限于大约 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40N 等。

[0262] 示例性实施方式可配置用于模制自动注射器件的触发组件的一个或多个部件 - 例如柱塞的一个或多个模制参数。模制参数可影响模制出的柱塞的物理特性,并且可随之影响激活触发机构以使物质从注射器推出到患者体内所需的最小力。这样一来,模制参数可具有对触发机构组件的 FtF 的影响。示例性模制参数可由示例性实施方式配置,所述示例性模制参数包括但不限于模制温度、冷却时间、注塑量 / 柱塞重量、注射压力、注射速度等。

[0263] 在一个示例性实施方式中,示例性柱塞可使用单阶段注射模制过程来模制。在另一个示例性实施方式中,示例性柱塞可使用两阶段注射模制过程来模制。在一个示例性实施方式中,在注射模制过程的第一阶段期间使用的注射压力可在从大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 至大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的范围内。在另一个示例性实施方式中,在注射模制过程的第一阶段期间使用的注射压力可在从大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 至大约 $1800 \times 10^3 \text{psi}$ 的范围内。在另一个示例性实施方式中,在注射模制过程的第二阶段期间使用的注射压力可在从大约 $500 \times 10^3 \text{psi}$ 至大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 的范围内。在另一个示例性实施方式中,在注射模制过程的第二阶段期间使用的注射压力可在从大约 $800 \times 10^3 \text{psi}$ 至大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的范围内。

[0264] 在一个示例性实施方式中,可降低模制过程中使用的模制温度以便增加柱塞宽度,并从而随之增加 FtF。在一个示例性实施方式中,可增加模制过程中使用的冷却时间以便增加柱塞宽度,并从而随之增加 FtF。在一个示例性实施方式中,可降低模制温度并且可增加冷却温度以便增加 FtF。也就是说,可使用较低的模制温度和 / 或较长的冷却时间来增加 FtF。

[0265] 在一个示例性实施方式中,模制温度可在从大约 100F 至大约 200F 的范围内。在一个示例性实施方式中,模制温度可为低于大约 200F。在另一个示例性实施方式中,模制温

度可低于大约 100F。

[0266] 在一个示例性实施方式中,冷却时间可在从大约 10 秒至大约 25 秒的范围内。在一个示例性实施方式中,冷却时间可为高于大约 10 秒。在另一个示例性实施方式中,冷却时间可为高于大约 20 秒。在另一个示例性实施方式中,冷却时间可为高于大约 25 秒。示例性冷却时间包括但不限于大约 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35 秒等。

[0267] 在一个示例性实施方式中,可以增加形成柱塞的材料的弯曲模量来增加 FtF。除非另有说明,在此论述的示例性柱塞至少部分地由诸如来自 Ticona 的乙聚缩醛 (POM) 共聚物、Hostaform™C13031 乙聚缩醛 (POM) 共聚物塑料来形成。示例性柱塞还可由其他热塑性和热固性材料形成。

[0268] 在一个示例性实施方式中,可增加柱塞重量从而增加 FtF。示例性柱塞重量可包括但不限于大约 1.90、1.91、1.92、1.93、1.94、1.95、1.96、1.97、1.98、1.99、2.00、2.01、2.02、2.03、2.04、2.05、2.06、2.07、2.08、2.09、2.10 克等。示例性柱塞重量可从大约 1.92 克至大约 2.04 克的范围内,但不限于该示例性范围。在一个示例性实施方式中,柱塞重量可为高于大约 2 克。在一个示例性实施方式中,柱塞重量可为高于大约 1.93 克。

[0269] IV. 构造示例性自动注射器件以最大程度减小或消除注射的延迟传送

[0270] 示例性实施方式可构造自动注射器件的一个或多个结构特征从而最大程度地减小或消除注射的延迟传送,所述一个或多个结构特征包括但不限于触发按钮、触发体、柱塞等。

[0271] 在本节中限定了某些术语以便于参照图 20 来理解示例性实施方式。

[0272] 术语“力分布图”意指在自动注射器件触发过程期间施加的力相对在触发过程期间触发按钮移动的距离的图表。

[0273] 图 20 示出了以 N 为单位的力 (y 轴) 对于以 mm 为单位的距离 (x 轴) 的示例性力分布图。

[0274] 术语“初始接触点”意指在自动注射器件触发过程期间力分布图上首先受力的点。该点对应于触发按钮 32 的内驱动部分 32a 接触柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 的点。

[0275] 术语“ICS / SCS 过渡点”意指力分布图上力达到峰值时的点。该点对应于触发按钮 32 的内驱动部分 32a 从初始接触面 (ICS) 216 穿过到柱塞臂 788a' 788b' 的有翼脚 7891' 的第二接触面 (SCS) 218 的点。

[0276] 术语“触发点”意指力分布图上力返回到大体上为零时的点。该点对应于柱塞 70 脱开并且不再与触发按钮 32 的内驱动部分 32a 接触的点。

[0277] 术语“触发按钮 / 触发体接触点”意指力分布图上力增加 - 即猛增时的点。如图 13 所示,该点对应于触发按钮 32 的内驱动部分 32a 接触触发体 12b 的圆锥面 212 的点。

[0278] 术语“d”意指在触发点与触发按钮 / 触发体接触点之间沿着 x 轴线的距离差。

[0279] A 触发按钮的内驱动部分的内径 R_{diameter}

[0280] 在示例性自动注射器件中,注射的延迟传送倾向于随着触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 的减小而减少。在一个示例性实施方式中,减小触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。

[0281] 在本节中参照图 21 描述减小触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 与注射的延迟传送之间的关系。

[0282] 图 21 示出了具有大约 6.53mm 的长度 R_{length} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的以 N 为单位的力 (y 轴) 对于以 mm 为单位的距离 (x 轴) 示出的四个示例性力分布图“G”、“H”、“Cn1”、“I”。

[0283] 力分布图“G”对应于具有大约 6.50mm 的内径 R_{diameter} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“H”对应于具有大约 6.65mm 的内径 R_{diameter} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“Cn1”对应于具有大约 6.80mm 的内径 R_{diameter} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“I”对应于具有大约 6.95mm 的内径 R_{diameter} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。

[0284] 具有较小内径的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 安放于柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 上面,并且与具有较大直径的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 相比较早与所述柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 形成接触。因为触发按钮 32 的内驱动部分 32a 较早与柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 形成接触,所以力分布图开始的较早—即在触发按钮的压下的较短距离之后。因此,为了减少内径,力分布图上的初始接触点发生的较早—即在 x 轴上较短距离处。触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 减小,由此实现柱塞足够的缩进以使成功启动自动注射器件所需的力减小。

[0285] 在某些示例性实施方式中,ICS / SCS 过渡点没有改变并且在 x 轴上大体上相同距离处发生。

[0286] 在某些示例性实施方式中,触发按钮 / 触发体接触点没有改变并且在 x 轴上大体上相同距离处发生。这是由于,在示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 在不同力分布图上保持恒定。在其他示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度可改变。

[0287] 由于示例性自动注射器件中的不同部件的结构配置,力分布图的 x 轴上的距离“d”随着触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 的减小而增加。距离“d”对应于较远距离,直至所述内驱动部分 32a 接触触发体 12b 的触发体圆锥面 212 并且停止向更远处移动,甚至在柱塞从内驱动部分 32a 脱开之后触发按钮 32 的内驱动部分 32a 都可以被推动。如果在触发点之前压紧触发按钮不能启动自动注射器件,那么所述触发按钮可被压得更远而超过距离“d”以便启动自动注射器件。这样一来,增加距离“d”以便减少注射的延迟传送并且增加成功触发的可能性。减少触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} ,由此减少注射的延迟传送。

[0288] 总的来说,减少触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} ,减少注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且减少实现柱塞足够的缩进以使自动注射器件成功触发所需的应变。示例性实施方式可单独或与一个或多个额外因素结合来减少触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} ,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且减少实现柱塞足够的缩进以使自动注射器件成功触发所需的应变。

[0289] 在一个示例性实施方式中,可减小内径 R_{diameter} 同时还减小触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的外径。该示例性实施方式可使触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的厚度 (即,外径与内径之间的差值) 不变。

[0290] 在另一个示例性实施方式中,可减小内径 R_{diameter} 同时不改变触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的外径。该示例性实施方式可使触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的厚度(即,外径与内径之间的差值)增加。所述增加的壁厚倾向于减少当压下触发按钮 32 时触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的变形程度。触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的变形减小有利地使注射的延迟传送最大程度地减少。

[0291] 在示例性实施方式中,示例性自动注射器件沿着纵向轴线 L 的长度可以保持恒定或限制在某一范围内。在这些示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 可能不超出某最小内径。这是因为使内径减小超出最小内径可导致触发按钮在器件中放置得太高,从而增加了装配所述器件的部件的难度。在某些示例性实施方式中,内径不会减小超出的最小内径可在从大约 5.0mm 至大约 5.9mm 的范围内。

[0292] 在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成低于大约 6.80mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成低于大约 6.70mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成低于大约 6.60mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成低于大约 6.50mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成成为大约 6.50mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成成为大约 6.40mm。在示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的内径 R_{diameter} 构造成但不限于大约 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0mm 等。

[0293] B. 触发按钮的内驱动部分的长度 R_{length}

[0294] 在示例性自动注射器件中,注射的延迟传送倾向于随着触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 的增加而减少。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 增加从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。

[0295] 本节中参照图 22 描述增加触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 与注射的延迟传送之间的关系。

[0296] 图 22 示出了具有大约 6.80mm 的内径 R_{diameter} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的以 N 为单位的力(y 轴)对于以 mm 为单位的距离(x 轴)示出的四个示例性力分布图“C”、“B”、“Cn1”、“A”。

[0297] 力分布图“C”对应于具有大约 6.83mm 长度的 R_{length} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“B”对应于具有大约 6.73mm 长度的 R_{length} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“Cn1”对应于具有大约 6.53mm 长度的 R_{length} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。力分布图“A”对应于具有大约 6.33mm 长度的 R_{length} 的触发按钮 32 的内驱动部分 32a。

[0298] 具有较长长度的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 与具有较短长度的触发按钮 32 的内驱动部分 32a 相比较早地与所述柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 形成接触。因为触发按钮 32 的内驱动部分 32a 与柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 形成接触,所以力分布图开始得较早—即在触发按钮的压下的较短距离之后。随着触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 的增加,力分布图向左转移。因此,为了增加长度,力分布图上的初始接触点发生得较早—即在 x 轴上较短距离处。触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 增加,由此实现柱塞足够的缩进以使成功启动自动注射器件所需的应变减小。

[0299] 力分布图的 x 轴上的距离“d”不变。

[0300] 总体来说,增加触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} ,减少注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且减少实现柱塞足够的缩进以使自动注射器件成功触发所需的应变。示例性实施方式可单独或与一个或多个额外因素结合来减少触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} ,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且减少实现柱塞足够的缩进以使自动注射器件成功触发所需的应变。

[0301] 在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 构造成高于大约 6.75mm。在一个示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 构造成在从大约 6.73mm 至大约 6.83mm 的范围内。在示例性实施方式中,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 的长度 R_{length} 构造成但不限于 6.70、6.71、6.72、6.73、6.74、6.75、6.76、6.77、6.78、6.79、6.80、6.81、6.82、6.83、6.84、6.85、6.86、6.87、6.88、6.89、6.90mm 等。

[0302] C. 触发体的圆锥面的圆锥面角 CSA

[0303] 在示例性自动注射器件中,注射的延迟传送倾向于随着触发体 12b 的圆锥面 212 的圆锥面角 (CSA) 的增加而减少。在一个示例性实施方式中,CSA 增加从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。

[0304] 柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 在具有较大 CSA 的触发体 12b 的圆锥面 212 上会放置得较高。这就允许当压下触发按钮 32 时,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 较早地使柱塞 70 缩进。增加触发体 12b 的圆锥面 212 的 CSA,注射的延迟传送因此减少。

[0305] 示例性实施方式可单独或与额外因素组合来增加触发体 12b 的圆锥面 212 的 CSA,以便最大程度地减少或消除注射的延迟传送,从而增加成功触发的可能性并使实现柱塞的充分缩进以将自动注射器件成功触发所需的应变减小。

[0306] 在一个示例性实施方式中,CSA 构造成范围从大约 12 度至大约 18 度之间。示例性 CSA 值包括但不限于大约 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 度等。

[0307] D. 触发体的圆锥面的高度

[0308] 在示例性自动注射器件中,注射的延迟传送倾向于随着触发体 12b 的圆锥面 212 的高度的增加而减少。在一个示例性实施方式中,触发体 12b 的圆锥面 212 的高度增加,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。由于触发体 12b 的圆锥面 212 与柱塞脚的接合导致的圆锥面 212 的变形,圆锥面高度可随着时间而减小。在一个示例性实施方式中,触发体 12b 的圆锥面 212 的变形程度可减小,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。

[0309] 圆锥面 212 的高度和 / 或较大变形的减小对应于触发体 12b 的圆锥面 212 的圆锥面角 (CSA) 的减小。柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 在具有较小 CSA 的触发体 12b 的圆锥面 212 上会放置得较低。这就导致当触发按钮 32 被压下时,触发按钮 32 的内驱动部分 32a 较晚地使柱塞 70 缩进。触发体 12b 的圆锥面高度减小和 / 或变形减少,注射的延迟传送由此增加。

[0310] 示例性实施方式可单独或与一个或多个额外因素组合来减小触发体 12b 的圆锥面 212 的变形程度,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且使实现柱塞充分缩进以将自动注射器件成功触发所需的应变减少。圆锥面 212 的变形可由触发体 12b 的圆锥面 212 (在一个示例性实施方式中由类似于软材料的聚丙烯形成) 与柱塞脚 (在一个示例性实施方式中由聚缩醛树脂形成) 的接合所导致。在一个示例性实

施方式中,触发体 12b 由具有相对高刚性的材料形成,从而减小圆锥面的变形程度。

[0311] 示例性实施方式可单独或与一个或多个额外因素组合来减小触发体 12b 的圆锥面 212 的变形程度,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且使实现柱塞充分缩进以将自动注射器件成功触发所需的应变减少。

[0312] 示例性的圆锥面高度可包括但不限于大约 0.10、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.65、0.70mm 等。在一个示例性实施方式中,圆锥面高度为大约 0.50mm。在一个示例性实施方式中,圆锥面高度从大约 0.24mm 至大约 0.28mm 的范围内。在一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.20mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.3mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.4mm。在另一个示例性实施方式中,最小圆锥面高度为大约 0.5mm。

[0313] E. 触发体的通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$

[0314] 在示例性实施方式中,当触发体 12b 的通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 下降至低于某最小直径时可以观察到注射的延迟传送。在一个示例性实施方式中,触发体 12b 的通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 构造成在高于最小通道内径的范围内,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。

[0315] 对于太狭窄的通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$,柱塞 70 可能不会在触发体的通道中全程向下移动。随着柱塞沿所述通道向下移动,狭窄的通道可导致柱塞更大地拖曳抵靠通道。将通道内径 $TEntrance_{diameter}$ 减小到低于某最小内径,可由此增加注射的延迟传送。

[0316] 示例性实施方式可单独或与一个或多个额外因素来将触发体 12b 的通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 保持为高于最小内径,从而增加成功触发的可能性并且使实现柱塞充分缩进以将自动注射器件成功触发所需的应变减少。

[0317] 示例性通道入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 包括但不限于 6.00、6.10、6.20、6.30、6.40、6.50、6.60、6.70、6.80、6.90、7.00、7.10、7.20、7.30、7.40、7.50、7.60、7.70、7.80、7.90、8.00mm 等。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 为大约 6.70mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 为大约 6.60mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 为大约 6.50mm。在一个示例性实施方式中,最小示例性入口内径 $TEntrance_{diameter}$ 为大约 6.40mm。

[0318] F. 中点固定 (MPF) 或顶点固定 (TPF) 柱塞设计

[0319] 在示例性自动注射器件中,对于顶点固定 (TPF) 柱塞设计,注射的延迟传送与中点固定 (MPF) 柱塞设计相比更低。TPF 柱塞设计允许柱塞臂 788a'、788b' 的有翼脚 7891' 安放成在触发体 12b 的圆锥面 212 上更高处。这就允许当压下触发按钮 32 时,所述触发按钮 32 的内驱动部分 32a 较早地使柱塞 70 缩进。与 MPF 柱塞设计相比,TPF 柱塞设计可由此减少注射的延迟传送。与 MPF 柱塞设计相比,这种影响可在 TPF 柱塞设计的力分布图上的观察为增加的距离“d”。

[0320] 在一个示例性实施方式中,柱塞脚可根据 TPF 柱塞设计单独或与一个或多个其他额外因素来构造,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送、增加成功触发的可能性并且减少实现柱塞足够的缩进以使自动注射器件成功触发所需的应变。

[0321] 在另一个示例性实施方式中,柱塞脚可根据 MPF 柱塞设计来构造以便适合触发机构的装配。

[0322] V. 范例

[0323] 下面参照随后的实验示例更详细地描述用于制造和使用至少示例性触发按钮和示例性自动注射器件的示例性系统、器件和方法。

[0324] A. 示例性快速原型技术 (RPT) 触发按钮和示例性商业柱塞的测试

[0325] 通过为示例性快速原型技术 (RPT) 触发按钮装配示例性商业柱塞和其他部件来生产示例性自动注射器件。示例性 RPT 触发按钮由一种或多种热固性材料形成。示例性柱塞每个都具有大约 38 度的初始接触面 (ICS) 角。测试装配好的自动注射器件, 以便量化地确定不同部件特征对器件的注射延迟传送的影响 (若有的话)。

[0326] (i) 触发按钮环的内径与注射的延迟传送之间的关系

[0327] 测试了触发按钮材料与触发按钮环的内径的组合对传送延迟时间的影响。测试的不同组合包括: WaterShed™11120 树脂与大约 6.60mm 的触发按钮环内径、WaterShed™11120 树脂与大约 6.80mm 的触发按钮环内径 (用作控制)、WaterShed™11120 树脂与大约 7.00mm 的触发按钮环内径、ProtoTherm™12120 树脂与大约 6.60mm 的触发按钮环内径、ProtoTherm™12120 树脂与大约 6.80mm 的触发按钮环内径 (用作控制) 以及 ProtoTherm™12120 树脂与大约 7.00mm 的触发按钮环内径。

[0328] 表格 1: 被测试的示例性部件的规格的综述

[0329]

触发按钮环内径	触发按钮环长度
11120 树脂 -6.60mm	11120 树脂 -6.33mm
11120 树脂 -6.80mm	11120 树脂 -6.53mm
11120 树脂 -7.00mm	11120 树脂 -6.73mm
12120 树脂 -6.60mm	12120 树脂 -6.33mm
12120 树脂 -6.80mm	12120 树脂 -6.53mm
12120 树脂 -7.00mm	12120 树脂 -6.73mm

[0330] 在第一组测试中, 器件的触发按钮由测试者压下大约 2.4mm 的 Zwick 应变。该应变不足以完全压下触发按钮, 并且由此确定向下压触发按钮的应变造成器件的注射的延迟传送。

[0331] 图 23 示出了 WaterShed™11120 树脂与大约 6.60mm 的触发按钮环内径的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。该柱状图示出的多个器件中没有器件显示出注射延迟传送。

[0332] 图 24 示出了 WaterShed™11120 树脂与大约 6.8mm 的触发按钮环内径的延迟传送 (y 轴) 对于不同延迟传送时间 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了大约 20% 的器件显示出注射没有延迟传送而大约 80% 的器件示出为具有从大约 1 秒至大约 60 秒的范围内的注射延迟传送。

[0333] 图 25 示出了 WaterShed™11120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最高的 (100%), 对于触发按钮环内径大约 6.8mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是中间的 (20%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最低的 (0%)。

[0334] 图 26 示出了 ProtoTherm™12120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环

内径大约 6.6mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最高的 (100%), 对于触发按钮环内径大约 6.8mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是中间的 (60%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最低的 (0%)。

[0335] 图 27 示出了 ProtoTherm™12120 树脂的不同延迟传送 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最高的 (100%), 对于触发按钮环内径大约 6.8mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是中间的 (20%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是最低的 (0%)。

[0336] 图 28 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂的不同延迟传送 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm (对于两种树脂), 没有注射延迟传送的器件百分比是最高的 (100%), 对于触发按钮环内径大约 6.8mm, 没有注射延迟传送的器件百分比是中间的 (对于 ProtoTherm™12120 树脂为 60%, 而对于 WaterShed™11120 树脂为 20%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm (对于两种树脂), 没有注射延迟传送的器件百分比是最低的 (0%)。

[0337] 在第二组测试中, 器件的触发按钮由测试者压下大约 2.6mm 的 Zwick 应变。该应变足以完全压下触发按钮, 并且由此确定向下压触发按钮的应变不会造成器件的注射的延迟传送。

[0338] 图 29 示出了 WaterShed™11120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm 和大约 6.8mm 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (80%)。

[0339] 图 30 示出了 ProtoTherm™12120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环内径的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm 和大约 6.8mm 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (70%)。

[0340] 图 31 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环内径 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。使用的应变为大约 2.4mm 和大约 2.6mm。该柱状图示出了对于触发按钮环内径大约 6.6mm 和大约 6.8mm (在应变为 2.6mm 时) 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环内径大约 7.0mm (在应变为 2.6mm 时) 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (对于 ProtoTherm™12120 树脂为 70%, 而对于 WaterShed™11120 树脂为 80%)。

[0341] 在图 31 所示的实验结果中, 在大约 2.6mm 的足够应变下, 在触发按钮环内径 7.0mm (应变为 2.6mm) 时, 由 WaterShed™11120 树脂形成的某些示例性触发按钮与 ProtoTherm™树脂形成的某些示例性触发按钮相比导致减少的注射延迟传送。WaterShed™11120 树脂具有范围从大约 2865MPa 至大约 2880MPa 的弹性模量, 而 ProtoTherm™树脂具有大约 3520MPa 的弹性模量。在某些示例性实施方式中, 形成触发按钮的材料的弹性模量的减小降低了在触发期间触发按钮环的变形, 并因而减少或消除了注射的延迟传送。

[0342] 在某些示例性实施方式中, 施加到触发按钮的不足的应变会导致注射的延迟传

送。在某些示例性实施方式中,某些示例性测试器件显示出注射延迟传送的百分比随着触发按钮上的应变的减小而增加。另外,对于显示出注射延迟传送的某些示例性测试器件,延迟传送时间随着触发按钮上的应变的减小而增加。在某些示例性实施方式中,大约为 2.6mm 的应变足以压下触发按钮而不会造成注射的延迟传送。由此,在这些示例性实施方式中,以大约 2.6mm 的应变测试的注射延迟传送不反映由压下触发按钮的患者引入的因素。

[0343] 基于实验结果,某些示例性测试器件显示出注射延迟传送的百分比随着对于两种触发按钮材料 (WaterShed™11120 树脂和 ProtoTherm™12120 树脂) 的触发按钮环内径的增加而增加。在某些示例性实施方式中,大约为 6.6mm 的触发按钮环内径导致所有测试器件中都没有注射延迟传送、大约为 6.8mm 的触发按钮环内径导致测试器件中有某一百分比的注射延迟传送,而大约为 7.0mm 的触发按钮环内径导致所有测试器件中都有注射延迟传送。另外,对于显示出注射延迟传送的某些示例性器件,延迟传送时间随着对于两种触发按钮材料 (WaterShed™11120 树脂和 ProtoTherm™12120 树脂) 的触发按钮环内径的增加而增加。

[0344] (ii) 触发按钮环的长度与注射延迟传送之间的关系

[0345] 测试了触发按钮材料和触发按钮环长度的组合与延迟传送时间之间的关系。测试的不同组合包括: WaterShed™11120 树脂与大约 6.33mm 的触发按钮环长度、WaterShed™11120 树脂与大约 6.53mm 的触发按钮环长度 (用作控制)、WaterShed™11120 树脂与大约 6.73mm 的触发按钮环长度、ProtoTherm™12120 树脂与大约 6.33mm 的触发按钮环长度、ProtoTherm™12120 树脂与大约 6.53mm 的触发按钮环长度 (用作控制) 以及 ProtoTherm™12120 树脂与大约 6.73mm 的触发按钮环长度。表格 1 概括了被测试的示例性部件的规格。

[0346] 在第一组测试中,器件的触发按钮由测试者压下大约 2.4mm 的 Zwick 应变。该应变不足以完全压下触发按钮,并且由此确定向下压触发按钮的压下应变造成器件的注射延迟传送。

[0347] 图 32 示出了形成触发按钮的 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环长度大约 6.73mm (对于两种树脂) 没有注射延迟传送的器件百分比是最高的 (100%), 对于 WaterShed™11120 树脂触发按钮环长度大约 6.53mm 没有注射延迟传送的器件百分比是中间的 (20%), 而对于触发按钮环长度大约 6.33mm (对于两种树脂) 以及对于 ProtoTherm™12120 树脂触发按钮环长度大约 6.53mm 没有注射延迟传送的器件百分比是最低的 (0%)。

[0348] 在第二组测试中,器件的触发按钮由测试者压下大约 2.6mm 的 Zwick 应变。该应变足以完全压下触发按钮,并且由此确定向下压触发按钮的压下应变不会造成器件的注射的延迟传送。

[0349] 图 33 示出了 WaterShed™11120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间及对于不同触发按钮环长度的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环长度大约 6.53mm 和大约 6.73mm 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环内径大约 6.33mm 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (70%)。

[0350] 图 34 示出了 ProtoTherm™12120 树脂的延迟传送 (z 轴) 对于不同延迟传送时间

及对于不同触发按钮环长度的器件的百分比柱状图。该柱状图示出了对于触发按钮环长度大约 6.53mm 和大约 6.73mm 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环长度大约 6.33mm 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (10%)。

[0351] 图 35 示出了 ProtoTherm™12120 树脂和 WaterShed™11120 树脂的不同延迟传送时间 (y 轴) 对于不同触发按钮环长度 (x 轴) 的器件的百分比柱状图。使用的应变为大约 2.4mm 和大约 2.6mm。该柱状图示出了在应变为 2.6mm 时对于触发按钮环长度大约 6.53mm 和大约 6.73mm (对于两种树脂) 没有注射延迟传送的器件百分比是高的 (100%), 而对于触发按钮环内径大约 6.33mm 没有注射延迟传送的器件百分比是较低的 (对于 ProtoTherm™12120 树脂触发按钮为 10%, 而对于 WaterShed™11120 树脂触发按钮为 70%)。

[0352] 在图 35 所示的实验结果中, 在大约 2.6mm 的足够应变下, 在触发按钮环长度 6.33mm 时由 WaterShed™11120 树脂形成的某些示例性触发按钮与 ProtoTherm™树脂形成的某些示例性触发按钮相比导致注射的延迟传送减少。WaterShed™11120 树脂具有范围从大约 2865MPa 至大约 2880MPa 的弹性模量, 而 ProtoTherm™树脂具有大约 3520MPa 的弹性模量。在某些示例性实施方式中, 形成触发按钮的材料弹性模量的减小降低了在触发期间触发按钮环的变形, 并因而减少或消除了注射的延迟传送。

[0353] 基于图 32 与 35 之间的比较, 触发按钮上的不足的应变会在某些示例性测试器件中造成注射的延迟传送。某些示例性测试器件示出为注射延迟传送的百分比随着触发按钮上的应变的减小而增加。另外, 对于显示出注射延迟传送的某些示例性测试器件, 延迟传送时间随着触发按钮上的应变的减小而增加。在某些示例性实施方式中, 大约为 2.6mm 的应变足以压下触发按钮而不会造成注射的延迟传送。由此, 在某些示例性实施方式中, 以应变大约 2.6mm 测试的延迟传送不会反映由压下触发按钮的患者引入的因素。

[0354] 基于实验结果, 某些示例性测试器件显示出注射延迟传送的百分比随着对于两种触发按钮材料 (WaterShed™11120 树脂和 ProtoTherm™12120 树脂) 的触发按钮环长度的减小而增加。更具体地说, 对于某些示例性测试实施方式, 大约为 6.73mm 的触发按钮环长度导致所有测试器件中都没有注射延迟传送、大约为 6.53mm 的触发按钮环长度导致测试器件中某一百分比有注射延迟传送, 而大约为 6.33mm 的触发按钮环长度导致所有测试器件中都有注射延迟传送。另外, 对于显示出注射延迟传送的某些示例性器件, 延迟传送时间随着对于两种触发按钮材料 (WaterShed™11120 树脂和 ProtoTherm™12120 树脂) 的触发按钮环长度的减小而增加。

[0355] (iii) 触发按钮环内径及触发按钮环长度的组合与注射延迟传送之间的关系

[0356] 测试了触发按钮环内径及触发按钮环长度的组合与注射延迟传送之间的关系。

[0357] 器件的触发按钮由测试者压下大约 2.4mm 的 Zwick 应变。在某些示例性测试器件中, 该应变不足以完全压下触发按钮, 并且由此确定向下压触发按钮的压下应变会造成器件的注射的延迟传送。

[0358] 图 36 示出了以秒为单位的延迟传送时间 (z 轴) 对于以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x 轴) 及以 mm 为单位的触发按钮环长度 (y 轴) 的散布图。

[0359] 图 37 示出了沿 y 轴从 x-z 平面观察的图 36 的 2D 部分, 图中示出了延迟传送时间随着触发按钮环长度的增加而减少。在环长度大约为 6.75mm 与高于大约 6.75mm 时消除了注射的延迟传送。

[0360] 图 38 示出了沿 x 轴从 y-z 平面观察的图 36 的 2D 部分,图中示出了延迟传送时间随着触发按钮环内径的减小而减少。在触发按钮环内径大约为 6.60mm 与高于大约 6.60mm 时消除了注射的延迟传送。

[0361] (iv) 结果的综述

[0362] RPT 触发按钮与具有大约 38 度 ICS 角的商业柱塞的组合的结果显示,对于足够的应变,在触发按钮环内径等于或低于大约 6.60mm 并且触发按钮环长度等于或高于 6.75mm 时消除了注射的延迟传送。

[0363] B. 示例性快速原型技术 (RPT) 触发按钮和示例性单穴模制 (SIM) 柱塞的测试

[0364] 通过为示例性快速原型技术 (RPT) 触发按钮装配示例性单穴模制 (SIM) 柱塞来生产示例性自动注射器件。示例性 RPT 触发按钮由一种或多种热固性材料形成,而示例性 SIM 柱塞由一种或多种热塑性材料形成。示例性柱塞每个都具有大约 48 度的初始接触面 (ICS) 角。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定器件的不同部件特征对注射的延迟传送的影响 (若有的话)。

[0365] 器件的触发按钮由测试者压下从大约 3.2mm 至大约 3.4mm 的范围的 Zwick 应变。在某些示例性测试器件中,该应变足以完全压下触发按钮,并且由此确定向下压触发按钮的应变不会造成器件的注射的延迟传送。

[0366] 触发按钮环长度在从大约 6.30mm 至大约 7.40mm 的范围内改变。触发按钮环内径在从大约 6.40mm 至大约 7.10mm 的范围内改变。

[0367] (i) 中点固定 (MPF) 柱塞的测试

[0368] 图 39 示出了对于应变大约 3.2mm 至大约 3.4mm 的以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的散布图。除一个测试触发按钮之外,其余触发按钮的延迟传送时间为大约 0 秒 - 即没有注射延迟传送。对于具有大约 6.86mm 的内径的触发按钮中的一个延迟传送时间为大约 1 秒。

[0369] 图 40 示出了对于应变大约 3.2mm 至大约 3.4mm 的以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的散布图。对于多数测试触发按钮,延迟传送时间为大约 0 秒 - 即没有注射延迟传送。大约三个触发按钮具有注射延迟传送,它们都具有大约 7.1mm 的触发按钮环内径。

[0370] 基于实验结果,在某些示例性实施方式中,触发按钮环内径在大约 3.2mm 与大约 3.4mm 之间的应变下可保持在低于大约 6.8mm,以使示例性自动注射器件没有注射延迟传送。

[0371] 图 41 示出了对于应变大约 3.2mm 至大约 3.4mm 的以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环长度 (x 轴) 的散布图。除一个测试触发按钮之外,其余触发按钮的延迟传送时间为大约 0 秒 - 即没有注射延迟传送。对于具有大约 6.58mm 的内径的触发按钮中的一个延迟传送时间为大约 1 秒。

[0372] 图 42 示出了对于应变大约 3.2mm 至大约 3.4mm 的以秒为单位的延迟传送时间 (y 轴) 对于以 mm 为单位的触发按钮环长度 (x 轴) 的散布图。对于多数测试触发按钮,延迟传送时间为大约 0 秒 - 即没有注射延迟传送。大约三个触发按钮具有注射延迟传送,它们都具有大约 6.55mm 的触发按钮环长度。

[0373] 基于实验结果,在某些示例性实施方式中,触发按钮环长度在大约 3.2mm 与大约

3.4mm 之间的应变下保持在高于大约 6.60mm,以使示例性自动注射器件没有注射延迟传送。

[0374] 表格 2:示出了消除自动注射器件中的注射延迟传送的触发按钮环长度和内径的实验结果的综述

[0375]

柱塞 (SIM)	无 DD 的尺寸 (mm)	触发按钮环内径 (mm)	触发按钮环长度 (mm)
ICS 角 =38°	应变 2.4mm	< 6.60mm	> 6.75mm
ICS 角 =38°	应变 2.6mm	< 6.80mm	> 6.60mm
MPF ICS 角 =48°	应变 3.2-3.4mm	< 6.80mm	> 6.60mm
TPF ICS 角 =38°	应变 3.2-3.4mm		
控制	规格 / 研究范围	6.75-6.85	6.33-6.73

[0376] (ii) 顶点固定 (TPF) 柱塞的测试

[0377] 类似结果通过测试 TPF 柱塞获得。

[0378] (iii) 结果的综述

[0379] RPT 触发按钮与具有大约 48 度 ICS 角的 SIM 柱塞 (MPF 或 TPF) 的组合的结果显示,对于从大约 3.2mm 至大约 3.4mm 范围内的应变,触发按钮环内径低于大约 6.80mm 并且触发按钮环长度高于 6.60mm 能消除注射的延迟传送。

[0380] C. 快速原型技术 (RPT) 触发按钮的实验结果的综述

[0381] 在触发按钮环内径低于大约 6.60mm 并且触发按钮环长度高于大约 6.75mm 时,对于示例性快速原型技术 (RPT) 触发按钮 (商业和单穴模制 (SIM) 柱塞) 消除了注射的延迟传送。示例性实施方式可将示例性触发按钮环构造成内径低于大约 6.60mm 并且触发按钮环长度高于大约 6.75mm,以减少或消除组装好的自动注射器件中的注射延迟传送。

[0382] 图 43 示出了以 mm(y 轴) 为单位的触发按钮环长度对于以 mm(x 轴) 为单位的触发按钮环内径的散布图。图 43 中的区域 A 指示,对于较低环长度 (低于大约 6.50mm) 且对于较高环内径 (高于大约 6.80mm) 具有一些注射延迟传送的风险。示例性实施方式可避免选择区域 A 中的环长度和内径的组合,从而减少或消除装配好的自动注射器件中的注射延迟传送。图 43 中的区域 B 指示,对于较高环长度 (高于大约 6.75mm) 且对于较低环内径 (低于大约 6.60mm) 具有非常低的注射延迟传送的风险。示例性实施方式可选择区域 B 中的环长度和内径的组合,从而减少或消除装配好的自动注射器件中的注射延迟传送。

[0383] D. 示例性单穴模制 (SIM) 触发按钮与具有大约 38 度的示例性初始接触面 (ICS) 角的示例性商业柱塞的测试

[0384] 通过装配示例性单穴模制 (SIM) 触发按钮和商业柱塞来生产示例性自动注射器件。示例性触发按钮由一种或多种热塑性材料 - 例如聚丙烯来形成。示例性柱塞每个都具有大约 38 度的初始接触面 (ICS) 角。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定器件的不同部件特征对注射延迟传送的影响 (若有的话)。

[0385] 图 44 示出了具有以 mm 为单位的不同触发按钮环长度 (y 轴) 和以 mm 为单位的触发按钮环内径 (x 轴) 的测试器件的散布图。

[0386] 施加到触发按钮的应变设定成大约 1.45mm、1.55mm 和大约 1.65mm,以确定改变应变对显示出注射延迟传送的器件百分比的影响。

[0387] 图 45 示出了在实际应变大约为 1.45mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径 (x

轴)和以 mm 为单位的触发按钮环长度(y 轴)的器件示出为延迟传送(z 轴)的百分比的柱状图。大约 1.45mm 的实际应变模拟无法或不能将触发按钮压得足够深从而激活器件的触发的患者。取决于触发按钮环长度和内径,显示出注射延迟传送的器件的百分比在大约 0% 与大约 70% 之间的范围内。

[0388] 图 46 示出了在实际应变大约为 1.55mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径(x 轴)和以 mm 为单位的触发按钮环长度(y 轴)的器件显示出延迟传送(z 轴)的百分比的柱状图。大约 1.55mm 的实际应变模拟将触发按钮压下比就大约 1.45mm 的实际应变来说更大范围的患者。取决于触发按钮环长度和内径,显示出注射延迟传送的器件的百分比降低并且在大约 0% 与大约 10% 之间的范围内。

[0389] 图 47 示出了在实际应变大约为 1.65mm 时以 mm 为单位的不同触发按钮环内径(x 轴)和以 mm 为单位的触发按钮环长度(y 轴)的器件显示出延迟传送(z 轴)的百分比的柱状图。大约 1.65mm 的实际应变模拟将触发按钮压下比就大约 1.55mm 的实际应变来说更大范围的患者。对于所有触发按钮环长度和内径,显示出注射延迟传送的器件的百分比降低并且为 0%。

[0390] 基于实验结果,在某些示例性实施方式中,对于大约 1.65mm 的实际应变,低于大约 6.95mm 的触发按钮环内径和高于大约 6.33mm 的触发按钮环长度导致自动注射器件没有注射延迟传送。在某些示例性实施方式中,对于大约 1.55mm 的实际应变,低于大约 6.80mm 的触发按钮环内径和高于大约 6.53mm 的触发按钮环长度导致自动注射器件没有注射延迟传送。在某些示例性实施方式中,对于大约 1.45mm 的实际应变,低于大约 6.65mm 的触发按钮环内径和高于大约 6.53mm 的触发按钮环长度导致自动注射器件没有注射延迟传送。基于施加的实际应变,示例性实施方式可基于实验结果构造触发按钮环长度和内径,从而减少或消除注射的延迟传送。

[0391] 图 48 示出了以 mm 为单位的不同触发按钮环内径(x 轴)和以 mm 为单位的触发按钮环长度(y 轴)的触发按钮以 mm 为单位的阈值应变(z 轴)的柱状图。术语“阈值应变”意指在自动注射器件的触发期间压下触发按钮而没有观察到注射延迟传送时所施加的最小实际应变。基于实验结果,在某些示例性实施方式中,消除注射延迟传送所需要的触发按钮环长度和内径受由患者施加的实际应变影响。高应变群组中的患者(即,能够将触发按钮压下超过足够距离的患者)能够在较大的环内径和较小的环长度下消除注射的延迟传送。然而,对于较低应变群组中的患者(即,不能或无法将触发按钮压下超过足够距离的患者)需要较小的环内径和较长的环长度来消除注射的延迟传送。

[0392] 在一个示例性触发按钮中,触发按钮环长度可设定在大约 6.73mm 与大约 6.83mm 之间,而触发按钮环内径可设定在大约 6.50mm 与大约 6.65mm 之间从而消除注射的延迟传送。如图 48 中示出的,内径和长度的示例性选择范围将阈值应变设定在大约 1.40mm。所属领域的技术人员将会理解的是,通过至少图 48 可以选择触发按钮环内径和长度的可改变相关阈值的其他示例性范围。所属领域的技术人员将会理解的是,可以通过构造相关触发按钮环内径和长度来配置阈值应变。

[0393] E. 触发体的圆锥面角(CSA)与注射的延迟传送之间的关系

[0394] (i) 商业触发体的测试

[0395] 通过为示例性柱塞装配示例性商业触发体和触发按钮来生产示例性自动注射器

件。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定商业触发体的圆锥面角(CSA)对器件的注射延迟传送的影响(如果有的话)。

[0396] 改变示例性触发体的 CSA 值并且测量因此形成的注射的延迟传送。

[0397] 表格 3 :用于测试 CSA 对注射延迟传送的影响的不同 CSA 值的综述

[0398]

商业设计规格	商业触发体的实验性圆锥面角			
18° ±2°	0°	6°	12°	18°

[0399] 图 49 示出了沿纵向轴线通过触发体截取的剖视图,图中示出了圆锥面 212 的示例性 CSA 值为大约 6、大约 12 和大约 18 度。

[0400] 三个示例性柱塞构造结合示例性触发体使用:具有大约 38 度的初始接触面(ICS)角的商业柱塞、具有大约 48 度的 ICS 角的中点固定(MPF)单穴模制(SIM)柱塞以及具有大约 48 度的 ICS 角的顶点固定(TPF)SIM 柱塞。

[0401] 图 50A-50C 示出了示例性柱塞的有翼脚的设计的立体图。图 50A 示出了具有大约 38 度的 ICS 角的商业柱塞 5002 的有翼脚 5004 的设计的立体图。图 50B 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 MPF SIM 柱塞 5006 的有翼脚 5008 的设计的立体图。图 50C 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 TPF SIM 柱塞 5010 的有翼脚 5012 的设计的立体图。

[0402] 总体来说,用三个示例性柱塞类型(即,商业的、MPF 和 TPF)测试了触发体的四个不同示例性 CSA 值(即,0、6、12 和 18 度)。对于每个被研究的 CSA 值测试了十五个自动注射器件。在每个触发按钮与相关触发体装配之前,测量了触发按钮环内径和触发按钮环长度。

[0403] 在实验期间,在自动注射器件中每个触发体-触发按钮对触发三次,每个柱塞类型一次。在施加高应变的 Zwick-Roell 力测试器中触发器件,从而消除应变对注射延迟传送的影响。在高应变下,在接近触发端处,触发按钮施加力到触发体。

[0404] 表格 4 :不同 CSA 值对不同柱塞类型的注射延迟传送的影响的实验结果的综述

[0405]

延迟传送率	圆锥面角			
柱塞类型	0°	6°	12°	18°
商业	6	0	0	0
中点固定(MPF)	9	1	0	0
顶点固定(TPF)	3	0	0	0

[0406] 表格 4 示出了器件经历的注射延迟传送的数量。

[0407] 图 51 示出了器件在不同 CSA 值和不同柱塞类型(x 轴)下经历的延迟传送(y 轴)的数量和百分比的柱状图。

[0408] 对于商业触发体的实验结果显示,在某些示例性实施方式中,对于任何柱塞类型在 CSA 值为大约 12 度和大约 18 度时没有观察到注射延迟传送。在某些示例性实施方式中,在 0 度的 CSA 值,延迟传送时间对于 MPF 柱塞最长、对于商业柱塞为中间并且对于 TPF 柱塞最短。在某些示例性实施方式中,较高的 CSA 值导致注射延迟传送的消除,因为对于较高的 CSA 值柱塞放置在触发体的圆锥面上较高处。当柱塞放置在触发体的圆锥面上较高处时,触发按钮环使柱塞在压下触发按钮时较早地缩进。

[0409] 示例性实施方式可单独或与柱塞类型的构造组合来增加触发体的 CSA 值,从而消除注射的延迟传送。

[0410] (ii) 快速原型技术 (RPT) 触发体的测试

[0411] 通过为示例性柱塞装配快速原型技术 (RPT) 触发体和触发按钮来生产示例性自动注射器件。测试了装配好的自动注射器件,以便量化地确定 RPT 触发体的圆锥面角 (CSA) 对器件的注射延迟传送的影响 (若有的话)。

[0412] 改变示例性触发体的 CSA 值并且测量因此形成的注射的延迟传送。

[0413] 表格 5 :用于测试 CSA 对注射延迟传送的影响的不同 CSA 值的综述

[0414]

商业设计规格	RPT 触发体的实验性圆锥面角				
18° ±2°	0°	8°	18°	28°	38°

[0415] 三个示例性柱塞构造结合示例性触发体使用:具有大约 38 度的初始接触面 (ICS) 角的商业柱塞、具有大约 48 度的 ICS 角的中点固定 (MPF) 单穴模制 (SIM) 柱塞以及具有大约 48 度的 ICS 角的顶点固定 (TPF) SIM 柱塞。

[0416] 图 50A-50C 示出了示例性柱塞的有翼脚的设计的立体图。图 50A 示出了具有大约 38 度的 ICS 角的商业柱塞的有翼脚的设计的立体图。图 50B 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 MPF SIM 柱塞的有翼脚的设计的立体图。图 50C 示出了具有大约 48 度的 ICS 角的 TPF SIM 柱塞的有翼脚的设计的立体图。

[0417] 总体来说,用三个示例性柱塞类型 (即,商业的、MPF 和 TPF) 测试了触发体的五个不同示例性 CSA 值 (即,0、8、18、28 和 38 度)。在每个触发按钮与相关触发体装配之前,测量了触发按钮环内径和触发按钮环长度。

[0418] 在实验期间,在自动注射器件中,每个触发体-触发按钮对触发三次,每个柱塞类型一次。在施加高压力的 Zwick-Roell 力测试器中触发器件,从而消除应变对注射延迟传送的影响。在高应变下,在接近触发端处,触发按钮施加力到触发体上。

[0419] 对于 RPT 触发体的实验结果显示,对于任何 CSA 值-甚至在 0 度没有观察到注射延迟传送。较高的 CSA 值导致注射延迟传送的消除,因为对于较高的 CSA 值柱塞放置在触发体的圆锥面上的较高处。当柱塞放置在触发体的圆锥面上较高处时,触发按钮环使柱塞在压下触发按钮时较早地缩进。

[0420] 示例性实施方式可单独或与柱塞类型的构造组合来增加触发体的 CSA 值,从而减少或消除注射的延迟传送。

[0421] 示例性 RPT 触发体显示出的注射延迟传送低于商业触发体 (在 (i) 节中测试的)。RPT 触发体由高刚性材料形成,而商业触发体 (在 (i) 节中测试的) 由相对较低刚性的材料-例如聚丙烯 (PP) 形成。由于高刚性材料成分,RPT 触发体不会像低刚性商业触发体那样容易地变形。柱塞与 RPT 触发体之间的低摩擦还导致柱塞更平顺地从 RPT 触发体的圆锥面滑下。这些因素导致 RPT 触发体与商业触发体相比具有较低的注射延迟传送。

[0422] 示例性实施方式可单独或与 CSA 值和 / 或柱塞类型的配置组合来构造触发体材料 (例如,使用较高刚性的材料) 和构造 (例如,使用 RPT 触发体而非商业触发体),从而减少或消除注射的延迟传送。

[0423] F. 触发体的圆锥面高度与注射的延迟传送之间的关系

[0424] 通过为示例性商业触发体和触发按钮装配示例性柱塞来生产示例性自动注射器件。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定触发体的圆锥面高度对器件的注射延迟传送的影响(若有的话)。

[0425] 在(i)和(ii)节中描述的实验中,触发体的不同圆锥面角(CSA)值对应于不同圆锥面高度。

[0426] 表格6:不同示例性 CSA 值(以度为单位)与它们的相关圆锥面高度值(以 mm 为单位)之间的对应关系的综述

[0427]

圆锥面角	0°	6°	12°	18°
圆锥面高度	0.000mm	0.159mm	0.321mm	0.491mm

[0428] 减小的圆锥面高度与减小的 CSA 值对应。这种圆锥面高度的减小代表触发体的圆锥面的变形的增加。

[0429] 圆锥面的变形可由触发体的圆锥面(在一个示例性实施方式中由与聚丙烯类似的软材料形成)与柱塞脚(在一个示例性实施方式中由聚缩醛树脂材料形成)接合而产生。在装配好的自动注射器件的寿命中的三个阶段记录了不同水平的变形:刚装配时、在两年的存放期的末期以及在器件触发之后。变形确定为随着时间的增加而增加。圆锥面的变形还可受自动注射器件存储温度的影响。

[0430] 表格7:在器件的寿命中的三个阶段并且对于大约 23℃和大约 5℃的示例性温度的示例性变形水平(当作以 mm 为单位的峰值轴向位移)的综述

[0431]

时间	温度(℃)	峰值轴向位移(mm)
装配(时间 0)	23	0.0865
两年存放期的末期(蠕变)	23	0.2098
器件触发后(触发)	23	0.3173
装配(时间 0)	5	0.0800
两年存放期的末期(蠕变)	5	0.2507
器件触发后(触发)	5	0.3167

[0432] 采用了大约 0.491mm(在大约 18 度的对应 CSA 值)作为控制。

[0433] 在两年存放期的末期,在大约 25℃的温度,圆锥面高度变成大约 0.281mm(=0.491-0.2098)。这种变形高度对应于范围在大约 6℃与大约 12℃之间的 CSA 角。在两年存放期的末期,在温度大约 5℃圆锥面高度变成大约 0.240mm(=0.491-0.2507)。这种变形高度还对应于范围在大约 6℃与大约 12℃之间的 CSA 角。

[0434] 在触发时,在大约 25℃和大约 5℃的温度圆锥面高度变成大约 0.174mm。这种变形高度还对应于范围在大约 6 度与大约 12 度之间的 CSA 角。

[0435] 由此,在某些示例性实施方式中,在两年存放期的末期和器件触发时,圆锥面的变形高度对应于范围在大约 6 度与大约 12 度之间的 CSA 角。这就指示在某些示例性实施方式中,圆锥面的变形程度可影响注射的延迟传送。更具体地说,在某些示例性实施方式中,圆锥面的较大变形可导致较低的圆锥面高度,所述较低的圆锥面高度对应于较低的 CSA 值。这就指示圆锥面的变形的增加可导致在某些示例性实施方式中注射延迟传送和/或延迟传送时间的机会增加。

[0436] 示例性实施方式可通过单独或与一个或多个额外因素组合来尽量减小触发体的圆锥面的变形从而减少或消除注射的延迟传送。更具体地说,示例性实施方式可通过用抗变形材料形成触发体来最大程度地减小应变。

[0437] G. 触发体的通道入口内径与注射的延迟传送之间的关系

[0438] 通过为快速原型技术(RPT)触发体和触发按钮装配示例性柱塞来生产示例性自动注射器件。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定触发体的通道入口内径对器件的注射延迟传送的影响(若有的话)。

[0439] 图 52 示出了沿纵向轴线 L 截取的触发体 12b 的示例性通道 1904 的剖视图,图中示出了通道 1904 以及触发体 12b 的通道入口 1908。改变七十五个自动注射器件的示例性触发体 12b 的通道入口 1908 的内径并且测量因此形成的注射延迟传送。

[0440] 表格 8:用于测试 CSA 对注射延迟传送的影响的不同通道入口内径值(以 mm 为单位)的设计规格的综述

[0441]

商业设计规格	RPT 设计的通道入口直径(mm)				
6.90-7.05mm	6.70	6.80	6.90	7.02	7.12

[0442] 然而,实际的通道入口内径在某种程度上从设计规格有所改变。

[0443] 图 53 示出了以 mm 为单位的设计和实际通道入口内径(y 轴)对于不同触发体材料(x 轴)的柱状图。

[0444] 图 54 示出了器件的数量(y 轴)对于以 mm 为单位的 RPT 触发体的不同实际(测量)通道入口内径的柱状图。

[0445] 图 55 示出了测试器件以确定触发体通道入口内径对注射延迟传送的影响的以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环长度(y 轴)对于以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环内径(y 轴)的分布图。触发按钮环的尺寸在公差极限内并且构造成使得它们不会造成注射的延迟传送,从而允许独立地测试触发体通道入口内径的影响。

[0446] 图 56 示出了以 mm 为单位的触发体通道入口内径(以图标表示)对于以 mm 为单位的触发按钮环长度(y 轴)及以 mm 为单位的触发按钮环内径的等值线图表。

[0447] 在第一组测试中,通过手工测试具有不同通道入口内径的所有七十五个自动注射器件。对于所有器件,仅样品 #30 经历了注射的延迟传送。如图 56 所示,样品 #30 具有为大约 6.63mm 的一个最小通道入口内径。该尺寸小于设计尺寸,并且不在大约 6.90mm 与大约 7.05mm 之间的公差极限范围内。

[0448] 在第二组测试中,使用 Zwick-Roell 力测试器在大约 2.4mm 的应变下测试具有不同通道入口内径的所有七十五个自动注射器件。所有器件正常触发并且没有观察到注射的延迟传送。

[0449] 总体来说,实验结果显示,在某些示例性实施方式中,触发体通道入口内径没有显著地影响注射的延迟传送,尤其是入口内径为大约为 6.70mm 时。示例性实施方式可将触发体通道入口内径构造为高于大约 6.70mm,从而减少或消除或许可能由通道入口内径导致的注射的延迟传送。

[0450] H. 触发体的通道入口内径及通道直径与注射的延迟传送之间的关系

[0451] 通过为示例性快速原型技术(RPT)触发体和触发按钮装配示例性柱塞来生产示

例性自动注射器件。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定触发体的通道入口内径和通道内径对器件的注射延迟传送的影响(若有的话)。

[0452] 图 57 示出了沿纵向轴线截取的触发体 12b 的通道 1904 的剖视图,图中示出了触发体 12b 的通道 1904 和通道入口 1908。如图 57 所示,整个通道的几何形状(入口部分和内部部分)绕纵向轴线以对应于表格 9 所示的那些增量均匀地偏置。

[0453] 改变七十五个自动注射器件的示例性触发体的通道入口内径,并且测量因此形成的注射的延迟传送。由 Zwick-Roell 力测试器以高应变测试四十个自动注射器件,以便确保任何可观察到的注射延迟传送并非由应变不足所导致。任何在高应变下没有被触发的器件都从力测试器移除并且通过手工测试。

[0454] 表格 9 :用于测试 CSA 对注射延迟传送的影响的不同通道入口内径值(以 mm 为单位)的设计规格的综述

[0455]

通道入口直径设计规格	设计的通道入口直径(mm)			
6.90-7.05mm	6.50	6.60	6.70	7.02

[0456] 然而,实际的通道入口内径在某种程度上与设计规格有所不同。

[0457] 图 58 示出了以 mm 为单位的设计和实际通道入口内径(y 轴)对于不同触发体材料(x 轴)的柱状图。

[0458] 图 59 示出了器件的数量(y 轴)对于以 mm 为单位的 RPT 触发体的不同实际(测量)通道入口内径的柱状图。

[0459] 图 60 示出了测试器件以确定触发体通道入口内径对注射的延迟传送的影响的以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环长度(y 轴)对于以 mm 为单位的不同示例性触发按钮环内径(y 轴)的分布图。触发按钮环的尺寸在公差极限内并且构造成使得它们不会造成注射的延迟传送,从而允许独立地测试触发体通道入口内径的影响。

[0460] 表格 10 :示出了不同触发体通道入口内径(在不同触发按钮环长度和内径及不同应变下)对器件的触发以及注射的延迟传送的影响的实验结果的综述

[0461]

触发体			触发按钮			差值	结果			注解
#	设计的 通道入口直径 (mm)	测得的 通道入口直径 (mm)	#	环内径 (mm)	环长度 (mm)	触发按钮- 触发体	应变 (mm)	Zwick 测试	手动测 试	
76	6.50	6.38	1	6.79	6.51	-0.41	2.6	未触发	触发	
77	6.50	6.32	2	6.80	6.51	-0.48	2.8	未触发	触发	手动按压两次 后触发
78	6.50	6.36	3	6.80	6.53	-0.44	3.0	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
79	6.50	6.36	4	6.81	6.52	-0.45	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
80	6.50	6.37	5	6.78	6.54	-0.41	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
81	6.50	6.39	6	6.80	6.51	-0.41	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
82	6.50	6.38	7	6.81	6.52	-0.43	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
83	6.50	6.36	8	6.81	6.55	-0.45	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞 缩进 d, 触发 体接触触发按 钮
84	6.50	6.36	9	6.79	6.51	-0.43	3.1	触发		
85	6.50	6.37	10	6.80	6.53	-0.43	3.1	未触发	未触发	手动按压两次, 未触发, 随后在大约 5 秒内自己触发
		平均 6.37		平均 6.80	平均 6.52					
		标准偏 差 (StDev) 0.02		标准偏 差 (StDev) 0.01	标准偏 差 (StDev) 0.01					
86	6.60	6.45	11	6.81	6.53	-0.36	3.1	触发		最终触发
87	6.60	6.55	12	6.81	6.51	-0.26	3.1	触发		

[0462]

88	6.60	6.47	13	6.79	6.51	-0.32	3.1	触发		
89	6.60	6.44	14	6.60	6.53	-0.36	3.1	触发		
90	6.60	6.45	15	6.60	6.51	-0.35	3.1	未触发		在夹具中时大约 5 秒后自己触发
91	6.60	6.45	16	6.78	6.54	-0.33	3.1	触发		
92	6.60	6.46	17	6.79	6.50	-0.33	3.1	未触发	未触发	在 25 秒后自己触发
93	6.60	6.44	18	6.80	6.50	-0.36	3.1	未触发	未触发	10 分钟后自己触发
94	6.60	6.48	19	6.81	6.51	-0.33	3.1	触发		
95	6.60	6.44	20	6.80	6.52	-0.36	3.1	未触发	未触发	触发体上柱塞缩进 d, 触发体接触触发按钮
		平均 6.46		平均 6.80	平均 6.52					
		标准偏差 0.03		标准偏差 0.01	标准偏差 0.01					
96	6.70	6.60	21	6.81	6.50	-0.21	3.1	触发		
97	6.70	6.58	22	6.80	6.51	-0.22	3.1	触发		
98	6.70	6.57	23	6.81	6.53	-0.24	3.1	触发		
99	6.70	6.45	24	6.79	6.50	-0.34	3.1	未触发	未触发	60 秒后自己触发
100	6.70	6.59	25	6.81	6.51	-0.22	3.1	触发		
101	6.70	6.57	26	6.79	6.52	-0.22	3.1	触发		
102	6.70	6.56	27	6.79	6.53	-0.23	3.1	触发		
103	6.70	6.55	28	6.78	6.53	-0.23	3.1	触发		
104	6.70	6.55	29	6.79	6.53	-0.24	3.1	触发		
105	6.70	6.58	30	6.82	6.53	-0.24	3.1	触发		
		平均 6.56		平均 6.80	平均 6.52					
		标准偏差 0.01		标准偏差 0.01	标准偏差 0.01					
106	7.02	6.92	31	6.78	6.51	0.14	3.1	触发		
107	7.02	6.87	32	6.79	6.51	0.08	3.1	触发		
108	7.02	6.89	33	6.79	6.54	0.10	3.1	触发		
109	7.02	6.91	34	6.79	6.54	0.12	3.1	触发		
110	7.02	6.93	35	6.79	6.52	0.14	3.1	触发		
111	7.02	6.92	36	6.81	6.52	0.11	3.1	触发		
112	7.02	6.90	37	6.81	6.53	0.09	3.1	触发		
113	7.02	6.92	38	6.79	6.52	0.13	3.1	触发		
114	7.02	6.92	39	6.81	6.53	0.11	3.1	触发		
115	7.02	6.92	40	6.80	6.53	0.12	3.1	触发		

[0463] 在通道入口内径大约为 7.02mm 时,所有器件在 Zwick-Roell 力测试器中触发。在通道入口内径大约为 6.70mm 时,仅有一个器件在 Zwick-Roell 力测试器中延迟触发。当手动按压触发按钮时,该相同器件未触发。该器件随后在大约一分钟后自己触发。在通道入口内径大约为 6.60mm 时,器件中的六个在 Zwick-Roell 力测试器中触发。这些器件中的一

个延迟大约 5 秒,但是该器件在通过手动按压触发按钮之前自己触发。这些器件中的三个没在 Zwick-Roell 力测试器中或手动压下时触发。这三个没触发的器件中,它们中的两个分别在大约 25 秒和大约 10 分钟后自己触发。这三个没触发的器件中的一个整夜都没有自己触发。然而,在该器件中,柱塞并没有整天都下移。在通道入口内径大约为 6.50mm 时,这些器件中的一个在 Zwick-Roell 力测试器中触发。这些器件中的两个没有在 Zwick-Roell 力测试器中触发,但是通过手动操作触发。这些器件中的七个没有在 Zwick-Roell 力测试器中或通过手动操作触发。这七个器件中,一个器件在其通过手动操作压下之后大约五秒触发,而六个器件用了一整夜才触发。在这六个一整夜才触发的器件中,器件中的五个的柱塞没有一直向下移动。

[0464] 在某些示例性器件中,由于通道狭窄,柱塞没有一直向下向下移动,因为狭窄的通道导致当柱塞在通道中向下移动时柱塞脚对通道壁的更大的拖曳。

[0465] 表格 11 :示出了不同触发体通道入口内径(在不同触发按钮环内径下)对器件的触发以及注射的延迟传送的影响的实验结果的综述

[0466]

触发体样本号	测得的通道入口直径 (mm)	触发按钮样本号	测得的环直径 (mm)	触发体 - 触发按钮	Zwick 测试
77	6.32	2	6.80	-0.48	未触发
79	6.36	4	6.81	-0.45	未触发
83	6.36	8	6.81	-0.45	未触发
78	6.36	3	6.80	-0.44	未触发
82	6.38	7	6.81	-0.43	未触发
84	6.36	9	6.79	-0.43	触发
85	6.37	10	6.80	-0.43	未触发
76	6.38	1	6.79	-0.41	未触发
80	6.37	5	6.78	-0.41	未触发
81	6.39	6	6.80	-0.41	未触发
86	6.45	11	6.81	-0.36	触发
89	6.44	14	6.80	-0.36	触发
96	6.44	18	6.80	-0.36	未触发
95	6.44	20	6.80	-0.36	未触发
90	6.45	15	6.80	-0.35	未触发
99	6.45	24	6.79	-0.34	未触发
91	6.45	16	6.78	-0.33	触发
92	6.46	17	6.79	-0.33	未触发
94	6.48	19	6.81	-0.33	触发
88	6.47	13	6.79	-0.32	触发
87	6.55	12	6.81	-0.26	触发
104	6.55	29	6.79	-0.24	触发
105	6.58	30	6.82	-0.24	触发
98	6.57	23	6.81	-0.24	触发
102	6.56	27	6.79	-0.23	触发
103	6.55	28	6.78	-0.23	触发
97	6.58	22	6.80	-0.22	触发
100	6.59	25	6.81	-0.22	触发
101	6.57	26	6.79	-0.22	触发
96	6.60	21	6.81	-0.21	触发
107	6.87	32	6.79	0.08	触发
112	6.90	37	6.81	0.09	触发
108	6.89	33	6.79	0.10	触发
111	6.92	36	6.81	0.11	触发
114	6.92	39	6.81	0.11	触发
109	6.91	34	6.79	0.12	触发
115	6.92	40	6.80	0.12	触发
113	6.92	38	6.79	0.13	触发
106	6.92	31	6.78	0.14	触发
110	6.93	35	6.79	0.14	触发

[0467] 表格 11 示出了,甚至当触发按钮环内径比触发体通道入口内径大大约 0.32mm 时,器件都正常触发。

[0468] 总体来说,实验结果显示出,在某些示例性实施方式中,触发体通道入口内径不会显著地影响注射的延迟传送,尤其是对于入口内径高于大约 6.70mm 时。示例性实施方式可将触发体通道入口内径构造成高于大约 6.70mm,以便减少或消除可能由通道入口内径导致的注射的延迟传送。

[0469] I. 柱塞顶端凸出物与注射的延迟传送之间的关系

[0470] 通过为示例性触发体和触发按钮装配示例性柱塞来产生示例性自动注射器件。测试装配好的自动注射器件,以便量化地确定柱塞顶端的凸出物 – 即顶端的钝部或尖锐部对器件的注射的延迟传送的影响 (若有的话)。

[0471] 图 61A-61C 示出了柱塞的示例性有翼脚,其中图 61A 示出了具有圆的或钝的顶端 6102 的柱塞 6101,图 61B 示出了具有大约 38 度的 ICS 角以及尖顶端 6104 的柱塞 6103,而图 61C 示出了具有大约 48 度的 ICS 角以及尖顶端 6106 的柱塞 6105。

[0472] 图 62 示出了分别通过测试柱塞 6102 (图 61A)、6104 (图 61B) 和 6106 (图 61C) 而生成的力分布图 6202、6204 和 6406 (以 N 为单位)。具有圆的或钝的顶端的柱塞示出了力分布图 (力分布图 6202) 的 x 轴上的较大距离 “d”,从而最大程度地减少注射的延迟传送。具有圆的或钝的顶端的柱塞示出了较低的 “触发应变” (力分布图 6202),从而最大程度地减少可能由应变不足引起的注射延迟传送的风险。

[0473] 总体来说,示例性结果显示出,在某些示例性实施方式中,柱塞的有翼脚的圆的或钝的顶端与尖锐顶端相比,可最大程度地减小注射的延迟传送。示例性实施方式可将柱塞的有翼脚构造成具有圆的或钝的顶端,从而最大程度地减少注射的延迟传送。

[0474] J. 触发按钮环的壁厚与注射的延迟传送之间的关系

[0475] 测试了触发按钮环的厚度对注射的延迟传送之间的关系。示例性触发按钮环被以大体上恒定的外径和改变的内径设计、模制和测试。因为外径保持恒定,减小内径导致触发按钮环的壁更厚,而增大内径导致触发按钮环的壁更薄。

[0476] 表格 12 :用于确定壁厚及其对注射延迟传送的影响的示例性触发按钮环内径和长度的综述

[0477]

SIM 模型	设计环内径 (mm)	设计环长度 (mm)	设计变化
控制	6.80	6.53	
A	6.80	6.33	环长度
B	6.80	6.73	环长度
C	6.80	6.83	环长度
G	6.50	6.53	环内径
H	6.65	6.53	环内径
I	6.95	6.53	环内径
J	6.50	6.83	环长度和内径的组合
K	6.95	6.33	环长度和内径的组合

[0478] 图 63 示出了测试中使用的以 mm 为单位的不同触发按钮环长度 (y 轴) 与以 mm 为单位的环内径 (y 轴) 的散布图。

[0479] 图 64 示出了控制触发按钮环 32 的主视图,图中示出了环的壁厚。控制触发按钮具有大约 6.80mm 的示例性内径、大约 0.75mm 的壁厚以及大约 6.53mm 的示例性长度。

[0480] 图 65 示出了触发按钮环 32 的主视图,图中示出了环的厚壁。“G”触发按钮环的

内径为大约 6.50mm,而“G”触发按钮环的壁厚为大约 0.90mm—其大于控制触发按钮环的壁厚。“G”触发按钮环的增加的壁厚,与控制触发按钮环相比,在压下触发按钮时使触发按钮环的变形程度减小。“G”触发按钮环的变形的减小有利地减少了与控制触发按钮环相比的注射延迟传送。另外,随着触发按钮环的内径从大约 6.80mm 减小到大约 6.50mm,激活或启动自动注射器件所需的触发力 (FtF) 有利地增加大约 2N。

[0481] 图 66 示出了“H”触发按钮环 32 的主视图,图中示出了环的厚壁。“H”触发按钮环的内径为大约 6.65mm,而“H”的壁厚大于控制触发按钮环但是小于“G”触发按钮环。“H”触发按钮环的增加的壁厚,与控制触发按钮环相比,在压下触发按钮时使触发按钮环的变形程度减小。触发按钮环的变形的减小有利地减少了与控制触发按钮环相比的注射延迟传送。然而,“H”触发按钮环的减小的壁厚,与“G”触发按钮环相比,增加了当压下触发按钮环时触发按钮环的变形程度。“H”触发按钮环的变形的增加使与“G”触发按钮环相比注射的延迟传送增加。

[0482] 图 67 示出了“I”触发按钮环 32 的主视图,图中示出了环的厚壁。“I”触发按钮环的内径为大约 6.95mm,而“I”触发按钮环的壁厚为大约 0.675mm—其小于控制、“G”和“H”触发按钮环的壁厚。“I”触发按钮环的减小的壁厚,与控制、“G”和“H”触发按钮环相比,在压下触发按钮时触发按钮环的变形程度增加。“I”触发按钮环的变形的增加使与控制、“G”和“H”触发按钮环相比注射的延迟传送增加。

[0483] 示例性实施方式可将示例性触发按钮环构造成具有较小的内径和厚壁,从而最大程度地减少或消除注射的延迟传送。在一个示例性实施方式中,示例性触发按钮环基于“G”触发按钮环的规格构造:示例性环内径大约为 6.50mm、示例性环长度大约为 6.53mm 并且示例性壁厚大约为 0.90mm,但是示例性触发按钮环不限于该构造。

[0484] K. 模制温度与触发力 (FtF) 之间以及冷却时间与 FtF 之间的关系

[0485] 在模制工序中模制用于示例性自动注射器件中的示例性柱塞。柱塞由示例性树脂材料 Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料形成。在模制工序期间使用的模制温度和冷却时间改变,并且因此形成对柱塞宽度—即柱塞臂与之间的距离的影响改变,并且所确定的 FtF 改变。

[0486] 在第一组测试中,模制温度设定在大约 200F (华氏度) 而冷却温度设定在大约 10 秒。在第二组测试中,模制温度设定在大约 100F 而冷却时间设定在大约 10 秒。在第三组测试中,模制温度设定在大约 200F 而冷却时间设定在大约 25 秒。在第四组测试中,模制温度设定在大约 100F 而冷却时间设定在大约 25 秒。

[0487] 图 68 示出了由 Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料在以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间下形成的柱塞的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的柱塞宽度值 (x 轴) 的散布图。图 68 显示出,在某些示例性实施方式中,增加冷却时间就增加了柱塞宽度并且,随之增加了 FtF。

[0488] 图 69 示出了以 N 为单位的 FtF 平均值 (y 轴) 和以 N 为单位的 FtF 值的标准偏差 (y 轴) 对于不同柱塞材料、以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间 (x 轴) 的組合的柱状图。

[0489] 图 70 示出了对于不同柱塞材料、以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间的以 N 为单位的 FtF 值的立方数据图 (以方框形式提供)。图 69 和 70 显示出,在

某些示例性实施方式中,对于相同柱塞材料,增加冷却时间就增加了柱塞宽度并且随之增加了 FtF。图 69 和 70 还显示出,在某些示例性实施方式中,对于相同柱塞材料,增加模制时间就增加了柱塞宽度并且随之增加了 FtF。

[0490] L. 柱塞重量与触发力 (FtF) 之间的关系

[0491] 在模制工序中模制用于示例性自动注射器件中的示例性柱塞。柱塞由示例性树脂材料 Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料形成。柱塞重量在大约 1.94 克与大约 2.01 克之间变化,并且确定因此形成的对 FtF 的影响。

[0492] 图 71 示出了以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以克为单位的不同柱塞重量 (x 轴) 的散布图。图 71 显示出,增加柱塞重量就增加了 FtF。在一个示例性实施方式中,大约 1.94 克的柱塞重量对应于大约 7.43N 的示例性 FtF。在一个示例性实施方式中,大约 2.01 克的柱塞重量对应于大约 11.63N 的示例性 FtF。

[0493] 图 72 示出了以 mm 为单位的柱塞宽度值 (y 轴) 对于以克为单位的不同柱塞重量 (x 轴) 的散布图。

[0494] 图 73 示出了以克为单位的不同柱塞重量的以 N 为单位的 FtF 值和以 mm 为单位的柱塞宽度值的立方数据图。

[0495] 图 72 和 73 显示出,在某些示例性实施方式中,增加柱塞重量就增加了柱塞宽度,随之就增加了 FtF。在一个示例性实施方式中,大约 1.94 克的柱塞重量对应于大约 2.12mm 的示例性柱塞宽度。在一个示例性实施方式中,大约 2.01 克的柱塞重量对应于大约 2.52mm 的示例性柱塞宽度。

[0496] M. 模制注射压力与触发力 (FtF) 之间的关系

[0497] 在示例性的两阶段模制工序中模制用于示例性自动注射器件中的示例性柱塞。柱塞由示例性树脂材料 Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料形成。在该两阶段模制工序中,对于工序的两个阶段模制注射压力有所改变,并且确定因此形成的对 FtF 的影响。

[0498] 在第一组测试中,注射压力在第一阶段期间设定为大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 并且在第二阶段期间设定为大约 $500 \times 10^3 \text{psi}$ 。对于注射压力值的这种设定,模制温度和冷却时间被改变。

[0499] 图 74 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $500 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0500] 在第二组测试中,注射压力在第一阶段期间设定为大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 并且在第二阶段期间设定为大约 $800 \times 10^3 \text{psi}$ 。对于注射压力值的这种设定,模制温度和冷却时间被改变。

[0501] 图 75 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $800 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0502] 在第三组测试中,注射压力在第一阶段期间设定为大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 并且在第二阶段期间设定为大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 。对于注射压力值的这种设定,模制温度和冷却时间被改变。

[0503] 图 76 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $750 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0504] 在第四组测试中,注射压力在第一阶段期间设定为大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 并且在第二阶段期间设定为大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 。对于注射压力值的这种设定,模制温度和冷却时间被改变。

[0505] 图 77 示出了对于以 F 为单位的不同模制温度和以秒为单位的不同冷却时间、对于大约 $1600 \times 10^3 \text{psi}$ 的第一阶段注射压力和大约 $900 \times 10^3 \text{psi}$ 的第二阶段注射压力的以 N 为单位的 FtF 值 (y 轴) 对于以 mm 为单位的不同柱塞宽度 (x 轴) 的散布图。

[0506] VI. 用于形成示例性触发按钮和柱塞的材料

[0507] 在此阐述的示例性柱塞和触发按钮可至少部分地由具有范围从大约 300MPa 至大约 11000MPa 的弹性模量的热固性和 / 热塑性材料形成。在一个示例性实施方式中,形成触发按钮的示例性材料的弹性模量在从大约 1500MPa 至大约 1700MPa 的范围内。在一个示例性实施方式中,形成触发按钮的示例性材料的弹性模量在从大约 1600MPa 至大约 3520MPa 的范围内。

[0508] 可用于形成示例性触发按钮的示例性材料包括但不限于 WaterShed™11120 树脂 (在一个示例性实施方式中其具有在大约 2865MPa 至大约 2880MPa 之间的示例性弹性模量)、ProtoTherm™12120 树脂 (在一个示例性实施方式中其具有大约 3520MPa 的示例性弹性模量)、聚丙烯 (PP) 热塑性聚合物 (在一个示例性实施方式中其具有大约 1600MPa 的示例性弹性模量) 等。

[0509] 可用于形成示例性柱塞的示例性材料包括但不限于诸如来自 Ticona 的聚缩醛 (POM) 共聚物、Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料来形成。

[0510] 示例性柱塞和触发按钮还可由其他热塑性和热固性材料—例如表格 13 (示例性热塑性材料) 和表格 14 (示例性热固性材料) 中提供的示例来形成。

[0511] 表格 13 将可用于将制成示例性柱塞和示例性触发按钮的不同热塑性材料、材料供应商、材料级别、材料密度、熔融体积、拉伸模量和弹性模量列表。拉伸模量是材料刚度的测量值,而弹性模量是材料弯曲的趋势的测量值。

[0512] 表格 13 :示例性热塑性材料

[0513]

材料 ID	供应商	级别	密度 (mg / cm ³)	熔融体积比率 (cm ³ / 10 分钟)	拉伸模量 (Psix10 ⁻⁵ / MPa) (ISO 527-2 / 1°)	弹性模量 (Psix10 ⁻⁵ / MPa) (ISO 178)
1	Ticona	Hostaform C 13031 (共聚物)	1.41	12	4.42 / 3050	4.35 / 3000
2	Ticona	Hostaform C 27021 GV3 / 30 (30% 玻璃球)	1.59	16	5.50 / 3800	5.07 / 3500
3	Ticona	Hostaform C 9021 GV3 / 20 (20% 玻璃球)	1.53	8.5	4.93 / 3400	4.64 / 3200
4	Ticona	Hostaform C 9021 GV3 / 10 (10% 玻璃球)	1.47	9.0	4.50 / 3100	4.35 / 3000
5	Ticona	Hostaform C 9021 GV1 / 30 (30% 玻璃纤维)	1.60	4.0	13.35 / 9200	
6	Ticona	Hostaform C 9021 GV1 / 20 (20% 玻璃纤维)	1.57	4.5	10.45 / 7200	
7	Ticona	Hostaform C 9021 GV1 / 10 (10% 玻璃纤维)	1.48	6.0	6.97 / 4800	

[0514] 表格 13 之外的聚缩醛树脂级别的额外的 Hostaform™C 13031 乙缩醛 (POM) 共聚物塑料来源于: <http://tools.ticona.com/tools/mcbasei/product-tools.php?sPolymer=POM&Pruduct=HOSTAFORM> and <http://love8ff.diytrade.com/sdp/450410/4/pd-2493053/3735737-1249560.html>, 包括但不限于 HOSTAFORM™AM90S、HOSTAFORM™AM90Splus、HOSTAFORM™C13021、HOSTAFORM™C13021RM、HOSTAFORM™C13031、HOSTAFORM™C13031K、HOSTAFORM™C13031XF、HOSTAFORM™C2521、HOSTAFORM™C2521G、HOSTAFORM™C2552、HOSTAFORM™C27021、HOSTAFORM™C27021AST、HOSTAFORM™C27021 GV3 / 30、HOSTAFORM™C52021、HOSTAFORM™C9021、HOSTAFORM™C9021 10 / 1570、HOSTAFORM™C9021

AW、HOSTAFORM™C9021 G、HOSTAFORM™C9021 GV1 / 10、HOSTAFORM™C9021 GV1 / 20、HOSTAFORM™C9021 GV1 / 20 XGM、HOSTAFORM™C9021 GV1 / 30、HOSTAFORM™C9021 GV1 / 30 GT、HOSTAFORM™C9021 GV3 / 10、HOSTAFORM™C9021 GV3 / 20、HOSTAFORM™C9021 GV3 / 30、HOSTAFORM™C9021 GV3 / 30 TF2、HOSTAFORM™C9021 K、HOSTAFORM™C9021 M、HOSTAFORM™C9021 SW、HOSTAFORM™C9021 TF、HOSTAFORM™C9021 TF5、HOSTAFORM™C9021 XAP®、HOSTAFORM™ CP15X、HOSTAFORM™ EC140CF10、HOSTAFORM™ EC140XF (POM)、HOSTAFORM™ EC270TX、HOSTAFORM™ FK1:25、HOSTAFORM™ FK2:25、HOSTAFORM™ LM140LG、HOSTAFORM™ LM140LGZ、HOSTAFORM™ LM25、HOSTAFORM™ LM90、HOSTAFORM™ LU-02XAP®、HOSTAFORM™ LW15EWX、HOSTAFORM™ LW90BSX、HOSTAFORM™ LW90EWX、HOSTAFORM™ M15HP、HOSTAFORM™ M25AE、HOSTAFORM™ M90XAP®、HOSTAFORM™ MR130ACS、HOSTAFORM™ MT12R01、HOSTAFORM™ MT12U01、HOSTAFORM™ MT12U03、HOSTAFORM™ MT24F01、HOSTAFORM™ MT24U01、HOSTAFORM™ MT8F01、HOSTAFORM™ MT8F02、HOSTAFORM™ MT8R02、HOSTAFORM™ MT8U01、HOSTAFORM™ S 27063、HOSTAFORM™ S 27064、HOSTAFORM™ S 27072 WS 10 / 1570、HOSTAFORM™ S 9063、HOSTAFORM™ S 9064、HOSTAFORM™ S 9243、HOSTAFORM™ S 9244、HOSTAFORM™ S 9364、HOSTAFORM™ S TF-10XAP® 和 HOSTAFORM™ WR140LG。

[0515] 表格 14 将可用于形成示例性柱塞、示例性触发按钮以及如所测量的 – 例如每 ASTM D790M (来源于 www.DSMSOMOS.com) 的它们的弹性模量的不同热固性材料列表。弹性模量是材料弯曲的趋势的测量值。由表格 14 中标示的树脂生产的柱塞的弹性模量部分取决于固化的类型和水平,并且由此可以改变并且反映在提供的范围内。

[0516] 表格 14 :示例性热固性材料

[0517]

材料 (来源于 DSM Somos 公司的环氧基材料)	弹性模量 (MPa)* ASTM D790M
Somos 9420	810 (768-900)
ProtoGen O-XT 18420	2060 (1990-2130)
Watershed 11120	2200 (2040-2370)
DMX-SL100	2290 (2282-2298)
ProtoTherm 12120	3320 (3060-3320)
Nanoform 15120	3630 (3630-4450)
Somos 8110 Epoxy Photopolymer	310
Somos 8120 Epoxy Photopolymer	690
Somos 9110 Epoxy Photopolymer	1450
Somos 9120 Epoxy Photopolymer	1310-1455
WaterShed 11110	2140
Somos 14120 White	2250
ProtoTherm 12110	3350
ProtoCast AF 19120	2430
NanoTool	10500

[0518] VII. 示例性自动注射器件中使用的物质

[0519] 本发明的方法和成分可与配给适用于通过注射给药的基本上任何物质或药物的自动注射器件一起使用。通常,所述物质或药物将为流体 – 例如液体形式,然而如果自动注射器件设计成允许这种形式的药物的给药,那么也可适于使用其他形式 – 例如凝胶剂或半固体、浆体、微粒溶液等的药物。

[0520] 优选的药物为生物制剂 – 例如抗体、细胞因子、疫苗、融合蛋白和生长因子。上面

描述了制作抗体的方法。

[0521] 可用作自动注射器件中的药物的其他生物制剂的非限制性示例包括但不限于人细胞因子或生长因子的抗体或抗原 - 例如 TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、IL-21、IL-23、干扰素、EMAP- II、GM-CSF、FGF 和 PDGF; 细胞表面分子抗体 - 例如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7. 1)、CD86 (B7. 2)、CD90、CTLA 或包括 CD154 (gp39 或 CD40L) 的它们配合基; TNF α 转化酶 (TACE) 抑制剂; IL-1 抑制剂 (白介素 -1- 转化酶抑制剂、IL-1RA 等); 白介素 11; 包括 IL-18 抗体或可溶 IL-18 受体的 IL-18 对抗剂、或 IL-18 结合蛋白; 非耗尽抗 -CD4 抑制剂; 包括抗体、可溶受体或对抗性配合基的共刺激路径 CD80 (B7. 1) 或 CD86 (B7. 2) 对抗剂; 与来自促炎细胞因子 - 例如 TNF α 或 IL-1 (例如, IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制剂的信号相互作用的药剂; T 细胞信号抑制剂 - 例如激酶抑制剂; 金属蛋白酶抑制剂; 血管紧张素转化酶抑制剂; 可溶细胞因子受体和它们的衍生物 (例如, 可溶 p55 或 p75TNF 受体和衍生物 p75TNFRIgG (EnbrelTM 和 p55TNFRIgG (来那西普))、sIL-1RI、sIL-1R II、sIL-6R); 抗炎剂细胞因子 (例如, IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 和 TGF-beta); 利妥昔单抗; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-Ig; IL-18 BP; 抗 IL-18; 抗 IL15; IDEC-CE9. 1 / SB 210396 (非耗尽猴源抗 -CD4 抗体、IDEC / SmithKline、见例如关节炎 & 风湿病 (1995) Vol. 38; S185); DAB 486-IL-2 和 / 或 DAB 389-IL-2 (IL-2 融合蛋白; 血清促性腺激素; 见例如关节炎 & 风湿病 (1993) Vol. 36; 1223); 抗 -Tac (人抗 -IL-2Ra; 蛋白质设计 Labs / Roche); IL-4 (抗 - 炎细胞因子; DNAX / Schering); IL-10 (SCH52000; 重组 IL-10、抗 - 炎细胞因子; DNAX / Schering); IL-10 和 / 或 IL-4 促效剂 (例如, 促效抗体); IL-1RA (IL-1 受体 Synergen / Amgen); 阿那白滞素 (Kineret[®] / Amgen); TNF-bp / s-TNF (可溶 TNF 结合蛋白; 见例如关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S284; Amer. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiology (1995) 268:37-42); R973401 (磷酸二酯酶型 IV 抑制剂; 见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S282); MK-966 (COX-2 抑制剂; 见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S81); Iloprost (见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S82); zap-70 和 / 或 lck 抑制剂 (酪氨酸激酶 zap-70 或 lck 的抑制剂); VEGF 抑制剂和 / 或 VEGF-R 抑制剂 (血管内皮生长因子细胞生长因子或血管内皮生长因子细胞生长因子受体的抑制剂; 血管生成的抑制剂); TNF- 可转换抑制剂; 抗 -IL-12 抗体; 抗 -IL-18 抗体; 白介素 -11 (见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S296); 白介素 -13 (见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S308); 白介素 -17 抑制剂 (见例如, 关节炎 & 风湿病 (1996) 39 (9, 补充); S120); 抗 - 胸腺细胞球蛋白; 抗 -CD4 抗体; CD5- 毒素; ICAM-1 反义磷硫酰寡脱氧核苷酸 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals 公司); 可溶补体受体 1 (TP10; T cell Sciences 公司); 和抗 -IL2R 抗体。

[0522] VIII. 用于示例性自动注射器件的 TNF α 抑制剂

[0523] 根据本发明的一个实施方式, 说明性的自动注射器件可用于传送一定剂量的用于治疗关节炎和其他疾病的 TNF 抑制剂。在一个实施方式中, 注射器中容纳的溶液含有 40 或 80 毫克药品 (TNF α 阻滞剂或抑制剂) / ml, 例如 40 或 80mg 阿达木单抗、4.93mg 氯化钠、0.69mg 单碱钠脱水磷酸盐 (monobasic sodium phosphate dehydrate)、1.22mg 脱水磷酸二钠、0.24mg 柠檬酸钠、1.04mg 一水柠檬酸、9.6mg 甘露醇、0.8mg 聚山梨醇酯 50 以及具有将

pH 值调节为大约 5.2 所必须添加的 USP 氢氧化钠的用于注射的水。

[0524] 本发明可用于将一定剂量的物质 – 例如诸如 TNF α 抑制剂的液体药物给药到患者。在一个实施方式中,由本发明的自动注射器件传送的药剂包括人 TNF α 抗体或它们的抗原结合部分。

[0525] 在一个实施方式中,本发明的方法和成分中使用的 TNF 抑制剂包括结合到具有高亲和力和低分离率以及具有高中和能力的人 TNF α 的隔离人抗体或它们的抗原结合部分。优选地,本发明的人抗体是重组、中和人抗-hTNF α 抗体 – 例如称为 D2E7 还称为 HUMIRA[®] 或阿达木单抗 (雅培公司 ;D2E7VL 区的氨基酸顺序在美国专利 No. 6090382 中的 SEQ ID NO:1 中示出、D2E7VH 区的氨基酸顺序在美国专利 No. 6090382 中的 SEQ ID NO:2 中示出) 的重组、中和抗体。Salfeld 等的美国专利 Nos. 6090382、6258562 和 6509015 中描述了 D2E7 的特性。TNF α 抑制剂的其他示例包括,经历了用于风湿性关节炎的治疗的临床测试 (见例如, Elliott 等的 (1994) Lancet 344:1125-1127 ;Elliot 等的 (1994) Lancet 344:1105-1110 ;和 Rankin 等的 (1995) Br. J. Rheumatol. 34:334-342) 的嵌合且人使用的小鼠 – 抗 hTNF α 抗体。

[0526] 抗-TNF α 抗体 (在此还称为 TNF α 抗体) 或它们的抗原结合片段包括嵌合、人源和人抗体。本发明使用的 TNF α 抗体的示例包括但不限于英夫利昔单抗 (类克[®], 约翰逊与约翰逊在美国专利 No. 5656272 中描述,其通过引用并入本申请)、CDP571 (人源化单克隆 抗-TNF- α IgG4 抗体)、CDP870 (人源化单克隆 抗-TNF- α 抗体片段)、抗-TNF dAb (Peptech 公司)、CNT0148 (戈利木单抗 ;Medarex 和 Centocor 公司,见 WO 02/12502) 。在美国专利 No. 6593458、6498237、6451983 和 6448380 中描述了可在本发明中使用的额外 TNF 抗体。

[0527] 可用于本发明的方法和成分的 TNF α 抑制剂的其他示例包括益赛普 (在 W091/03553 和 W009/406476 中描述的 Enbrel)、I 型可溶 TNF 受体、I 型聚乙二醇可溶 TNF 受体 (PEGs TNF-R1)、p55TNFR1gG (来那西普) 以及重组 TNF 结合蛋白质 (r-TBP-I) (雪兰诺公司) 。

[0528] 在一个实施方式中,示例性实施方式通过自动注射器件提供用于治疗其中 TNF α 有害的疾病 – 例如 TNF α 抑制剂对风湿性关节炎的改进的使用和成分,所述 TNF α 抑制剂是例如人 TNF α 抗体或它们的抗原结合蛋白。

[0529] TNF α 抑制剂包括干扰 TNF α 活性的任何药剂 (或物质) 。在优选实施方式中, TNF α 抑制剂可中和 TNF α 活性,具体地说与其中 TNF α 活性有害的疾病 – 包括但不限于风湿性关节炎、儿童类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、克罗氏病和牛皮癣关节炎的相关的有害 TNF α 活性。

[0530] IX. 用于示例性自动注射器件的制药成分

[0531] 制药成分可装载到本发明的自动注射器件中以传送给患者。在一个实施方式中, 抗体、抗体蛋白质以及其他 TNF α 抑制剂可包含到适于使用本发明的器件给药到患者的制药成分中。通常,制药成分包括抗体、抗体部分或其他 TNF α 抑制剂以及其他可接受的制药载体。“可接受的制药载体”包括任何以及所有卷缠刺丝囊、分散介质、表皮、抗细菌和抗真菌药剂、等渗和延迟吸收药剂以及诸如生理兼容的药剂。可接受的制药载体包括水、盐水、磷酸缓冲盐、葡萄糖、甘油、乙醇等以及它们的组合中的一种或多种。在许多情况下,更期望

包括等渗药剂,例如糖、诸如甘露醇、山梨醇的多元醇或者成分中的氯化钠。可接受的制药载体可进一步包括少量的辅助物质 – 例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,从而改善抗体、抗体部分或 TNF α 抑制剂的存放寿命或效果。

[0532] 根据通过本发明的器件给药,所述方法中使用的成分以及本发明的成分可以是多种形式,包括例如液体溶液(例如可注射且不可溶的溶液)、分散剂或悬浮剂。在优选实施方式中,抗体或其他 TNF α 抑制剂通过使用本发明的器件进行皮下注射。在一个实施方式中,患者将包括但不限于 TNF α 抗体或它们的抗原结合部分的 TNF α 抑制剂使用本发明的器件给药到他/她自身。

[0533] 治疗成分通常在制造和存储条件下必须无菌并且稳定。该成分可以构想成溶液、微乳剂、分散剂、脂质体或适于高药物浓度的其他指定结构。可无菌注射的溶液可以通过按需将上面列举的成分的组合加入到适当的溶剂中的所需量的活性化合物(即,抗体、抗体部分或其他 TNF α 抑制剂),随后过滤消毒。通常,通过将活性化合物加入到包含基本分散介质以及上面列举的那些成分所需的其他成分的无菌介质中来制备分散剂。就用于制备可无菌注射溶液的无菌粉末来说,制备的优选方法是产生活性成分的粉末加上从它们前面无菌过滤的溶液的任何额外期望的成分的真空干燥和冷冻干燥。可以保持溶液的适当流动性,例如,通过使用表皮 – 例如卵磷脂,通过在分散的情况下保持所需的力度以及通过使用表面活性剂。可通过在成分中加入延迟吸收的药剂 – 例如单硬脂酸盐和凝胶来导致可注射成分的延长吸收。

[0534] 在一个实施方式中,示例性实施方式提供一种自动注射器件 – 例如包括有效 TNF α 抑制剂和可接收的制药载体的注射笔。由此,本发明提供一种包括 TNF α 抑制剂的预填充的自动注射器件。

[0535] 在一个实施方式中,本发明的方法中使用的抗体或抗体部分如 PCT / IB03 / 04502 以及美国专利公报 No. 2004 / 0033228 中描述的被加入到配药制剂中。这种制剂包括 50mg / ml 的抗体 D2E7(阿达木单抗),其中自动注射器件容纳 40mg 的抗体用于皮下注射。在一个实施方式中,本发明的自动注射器件(或更具体地说器件注射器)包括具有下面配方的阿达木单抗的制剂:阿达木单抗、氯化钠、单碱钠二水磷酸盐(monobasic sodium phosphate dihydrate)、二水磷酸二钠(dibasic sodium phosphate dihydrate)、柠檬酸钠、柠檬酸、甘露醇、聚山梨醇酯 80 以及水 – 例如用于注射的水。在另一个实施方式中,自动注射器件容纳包括 40mg 阿达木单抗、4.93mg 氯化钠、0.69mg 单碱钠二水磷酸盐(monobasic sodium phosphate dihydrate)、1.22mg 二水磷酸二钠(dibasic sodium phosphate dihydrate)、0.24mg 柠檬酸钠、1.04mg 柠檬酸、9.6mg 甘露醇、0.8mg 聚山梨醇酯 80 以及水 – 例如用于注射的水的一定体积的阿达木单抗。在一个实施方式中,在必要时加入氢氧化钠来调节 pH 值。

[0536] 自动注射器件中的 TNF α 的剂量可根据 TNF α 抑制剂用于治疗疾病而变化。在一个实施方式中,本发明包括容纳大约 20mg 阿达木单抗、40mg 阿达木单抗、80mg 阿达木单抗和 160mg 阿达木单抗的自动注射器件。应当指出,对于在此描述的所有范围,包括剂量范围,列举的值的数量的媒介物包括在本发明中,例如 36mg 的阿达木单抗、48mg 的阿达木单抗等。另外,使用所述数量的列举的范围还包括,例如 40 至 80mg 的阿达木单抗。在此列举的数量将不限制本发明的范围。

[0537] 本发明使用的 TNF α 抗体和抑制剂还可以包括包囊在聚合载体内以形成包覆颗粒的蛋白质晶体的组合蛋白质晶体制剂的形式给药。蛋白质晶体制剂的包覆颗粒可具有球形结构并且为直径达 500 微米的微球体,或者它们具有一些其他结构并且为微粒子。蛋白质晶体的改善的浓度允许本发明的抗体进行皮下传送。在一个实施方式中,本发明的 TNF α 抗体通过蛋白质传送系统传送,其中一种或多种蛋白质晶体制剂或成分被给药到具有 TNF α 相关疾病的患者。制备整个抗体晶体或抗体片段晶体的稳定制剂的成分和方法也在 WO 20 / 072636 中描述,该文献在此通过引用并入本申请。在一个实施方式中,包括在国际专利申请 No. PCT / IB03 / 04502 以及美国专利公报 No. 2004 / 0033228 中描述的结晶稳定抗体片段的制剂用于使用本发明的方法治疗风湿性关节炎。

[0538] 补充性的活性化合物也可加入到成分中。在某些实施方式中,本发明的方法中使用的抗体或抗体部分与一个或多个额外治疗药剂 – 包括风湿性关节炎抑制剂或拮抗剂来共同构成 / 或共同给药。例如,抗 hTNF α 抗体或抗体部分可与结合 TNF α 相关的疾病(例如,结合其他细胞因子或结合细胞表面分子的抗体)结合的其他目标的一个或多个额外抗体、一个或多个细胞因子、可溶 TNF α 受体(见例如,PCT 公报 No. WO 94 / 06476)和 / 或抑制 TNF α 产生或活性(例如 PCT 公报 No. W093 / 19751 中描述的环己烷 – 亚基衍生物)的一个或多个化学制剂或者它们的任何组合来共同构成和 / 或共同给药。此外,本发明的一个或多个抗体可与一个或多个前述治疗药剂组合使用。这种组合治疗可有利地采用较低剂量来配给治疗药剂,由此避免可能的副作用、并发症或与各种单一疗法引发的患者的低响应水平。可用于与 TNF α 抗体或抗体部分组合的额外药剂在美国专利申请 No. 11 / 800531 中描述,该申请在此通过引用全部明示地并入本申请中。

[0539] X. 通过引用合并

[0540] 所有引用的内容 – 包括贯穿本申请引用的专利和专利公报,在此通过引用将它们的全部内容并入到本申请中。可以选择这些引用文献的适当的部件和方法来用于本发明和本发明的实施方式。再进一步,背景技术部分列举的部件和方法在本申请中是不可或缺的并且在本发明的范围内可与本申请中其他地方描述的部件和方法结合使用或作为其替代物进行使用。

[0541] XI. 等同体

[0542] 在描述示例性实施方式时,特定术语的使用是为了清楚地表达。为了描述的目的,每个特定术语将至少包括以类似方式操作来实现类似目的所有技术性和功能性等同体。另外,在具体的示例性实施方式包括多个系统元件或方法步骤的某些示例中,那些元件或步骤可用单个元件或步骤来代替。同样,单个元件或步骤可用实现相同目的的多个元件或步骤来代替。进一步,在此处针对示例性实施方式具体指定各种特性的参数时,除非另有说明,那些参数可向上或向下调整 1 / 20、1 / 10、1 / 5、1 / 3、1 / 2 等或四舍五入到它们的近似值。此外,虽然已经参照它们的具体实施方式示出和描述了示例性实施方式,但是所属领域的技术人员将会理解的是,在不偏离本发明的范围的情况下,可以对所述实施方式作出各种形式和细节上的替换和改变。再进一步,其他方面、功能和优点也本发明的范围内。

序列表

<110> 艾博特生物技术有限公司

<120> 用于自动注射器件的改进的触发按钮

<130> 117813-88520

<140> Concurrently herewith

<141> Concurrently herewith

<150> US 61/286760

<151> 2009-12-15

<150> US 61/286771

<151> 2009-12-15

<160> 37

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 轻链可变区域

<400> 1

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Asn	Arg	Ala	Pro	Tyr
				85						90					95
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
				100						105					

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 重链可变区域

<400> 2

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5						10					15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20						25					30	
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ala	Ile	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	His	Ile	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Glu	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85							90					95
Ala	Lys	Val	Ser	Tyr	Leu	Ser	Thr	Ala	Ser	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100						105						110
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115						120						

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 轻链可变区域 CDR3

<221> 变体

<222> 9

<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 3

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa

1

5

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 重链可变区域 CDR3

<221> 变体

<222> 12

<223> Xaa = 任何氨基酸

<400> 4

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa

1

5

10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 轻链可变区域 CDR2

<400> 5

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1

5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 重链可变区域 CDR2

<400> 6

Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu

1

5

10

15

Gly

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 轻链可变区域 CDR1

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 重链可变区域 CDR1

<400> 8

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 2SD4 轻链可变区域

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 2SD4 重链可变区域

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 2SD4 轻链可变区域 CDR3

<400> 11

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> EP B12 轻链可变区域 CDR3

<400> 12

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala

1

5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL10E4 轻链可变区域 CDR3

<400> 13

Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL100A9 轻链可变区域 CDR3

<400> 14

Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLL100D2 轻链可变区域 CDR3

<400> 15

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLL0F4 轻链可变区域 CDR3

<400> 16

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> LOE5 轻链可变区域 CDR3

<400> 17

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr

1

5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLLOG7 轻链可变区域 CDR3

<400> 18

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn

1

5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLLOG9 轻链可变区域 CDR3

<400> 19

Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLL0H1 轻链可变区域 CDR3

<400> 20

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn

1

5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VLL0H10 轻链可变区域 CDR3

<400> 21

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser

1

5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL1B7 轻链可变区域 CDR3

<400> 22

Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr

1

5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL1C1 轻链可变区域 CDR3

<400> 23

Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr

1

5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL0.1F4 轻链可变区域 CDR3

<400> 24

Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr

1

5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VL0.1H8 轻链可变区域 CDR3

<400> 25

Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr

1

5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> LOE7.A 轻链可变区域 CDR3

<400> 26

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala

1

5

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 2SD4 重链可变区域 CDR3

<400> 27

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn

1

5

10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1B11 重链可变区域 CDR3

<400> 28

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys

1

5

10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1D8 重链可变区域 CDR3

<400> 29

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr

1

5

10

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1A11 重链可变区域 CDR3

<400> 30

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1B12 重链可变区域 CDR3

<400> 31

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1E4 重链可变区域 CDR3

<400> 32

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr
1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1F6 重链可变区域 CDR3

<400> 33

Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr

1

5

10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 3C-H2 重链可变区域 CDR3

<400> 34

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr

1

5

10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> VH1-D2.N 重链可变区域 CDR3

<400> 35

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn

1

5

10

<210> 36

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 轻链可变区域

<400> 36

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 37

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> D2E7 重链可变区域

<400> 37

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcgg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttgga atagtgggtca catagactat 180
gcggactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
taccttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggt caccgtctcg 360
agt 363
```

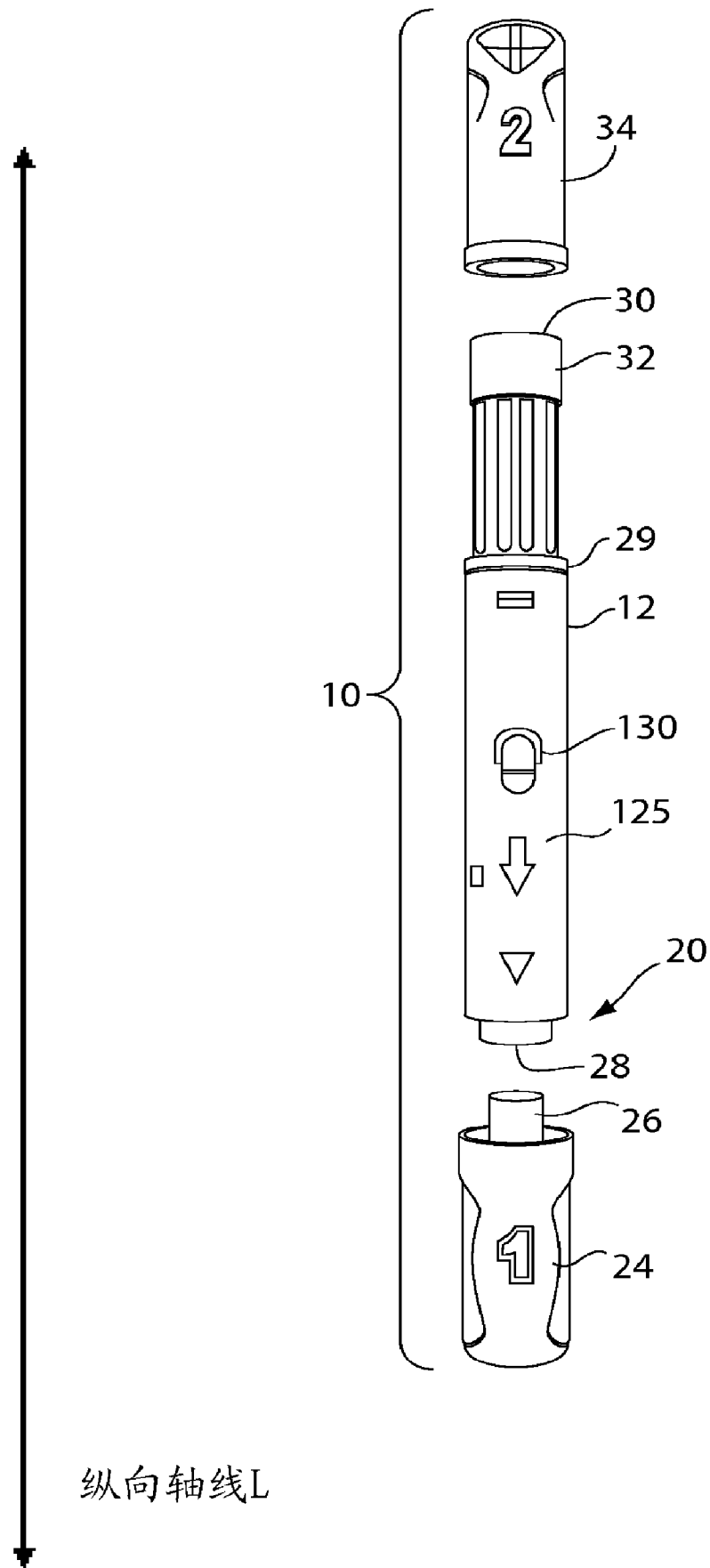


图 1

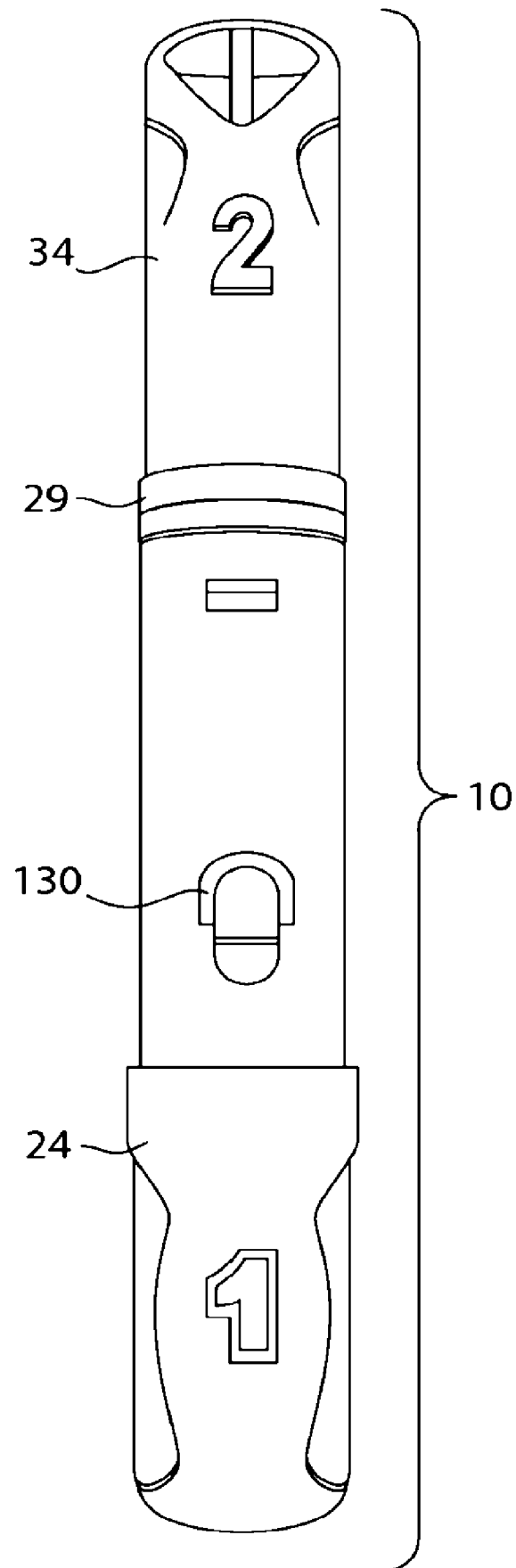
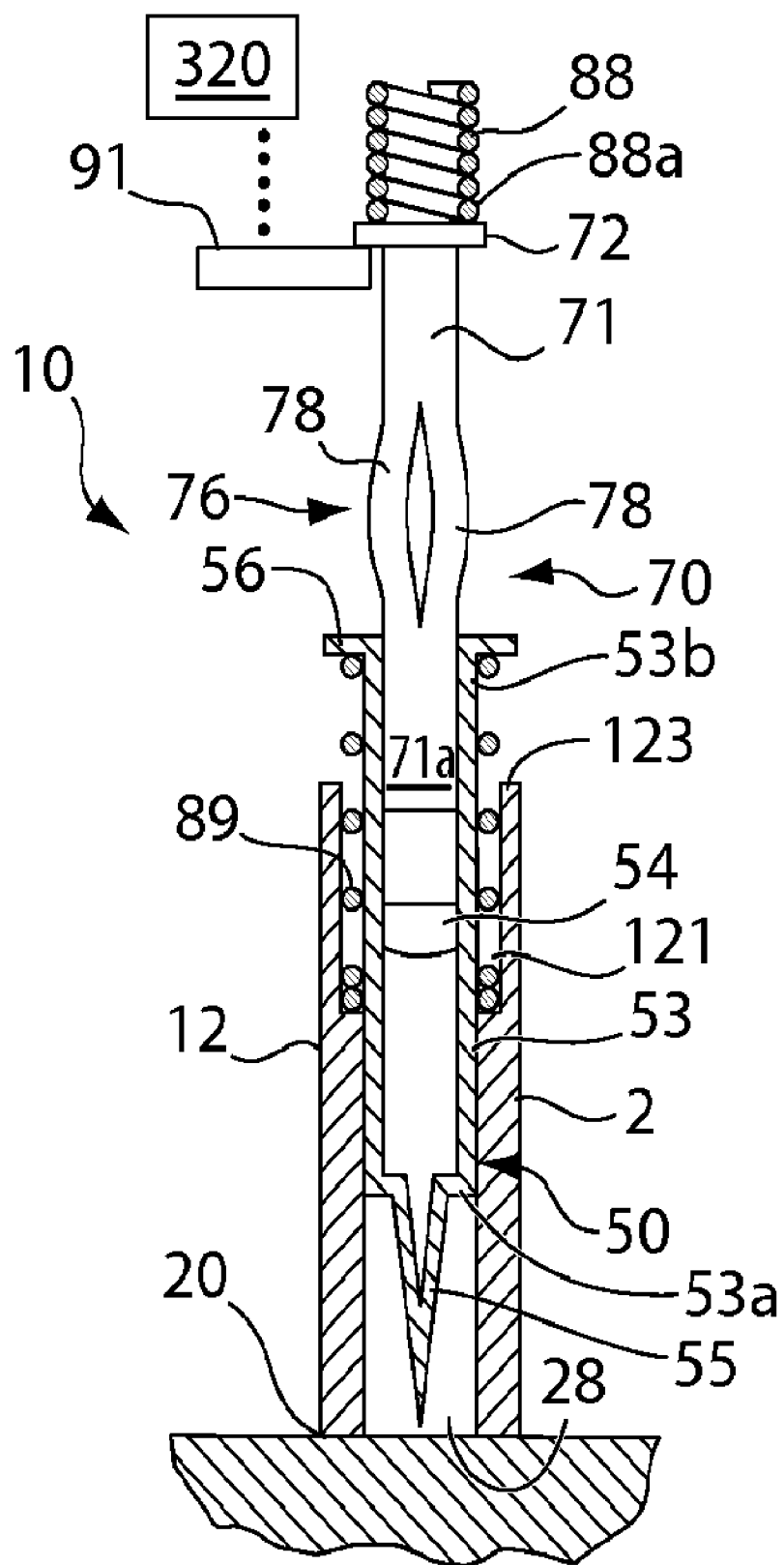
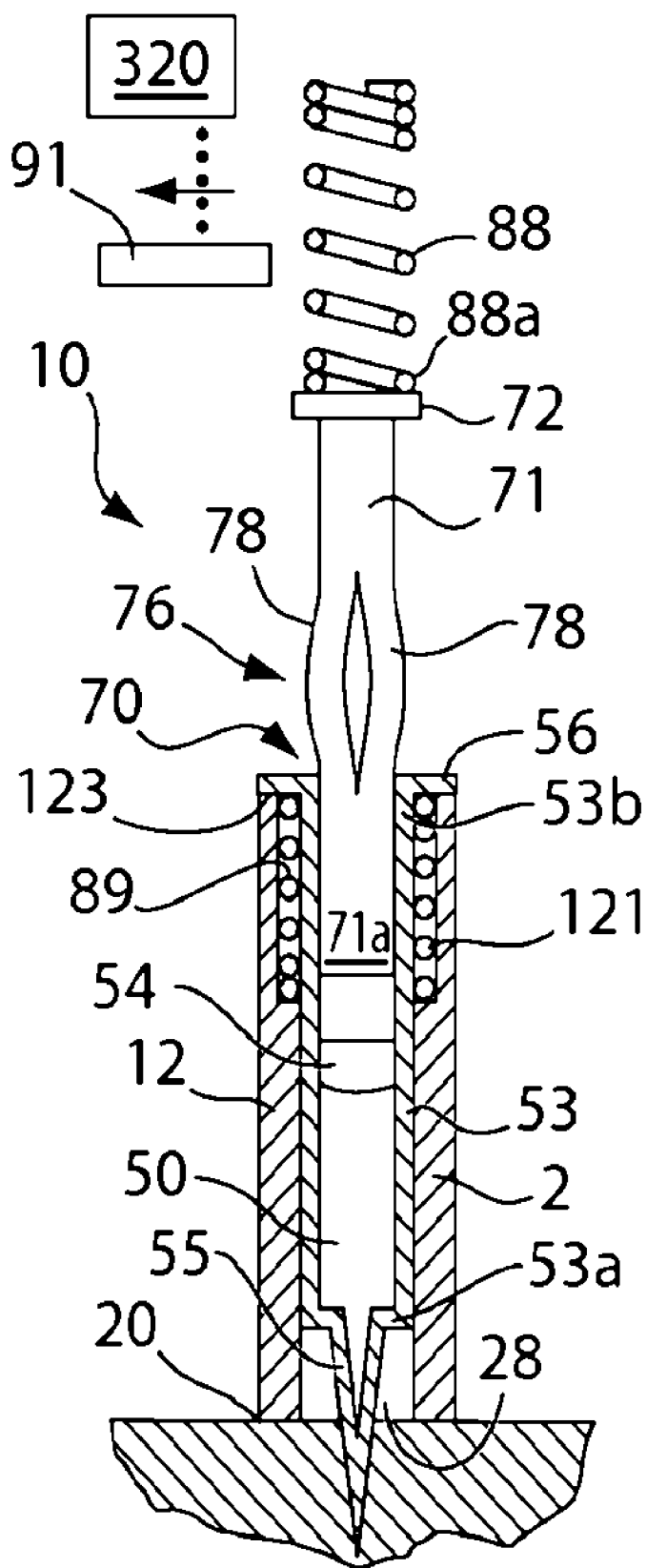


图 2



现有技术

图 3



现有技术

图 4

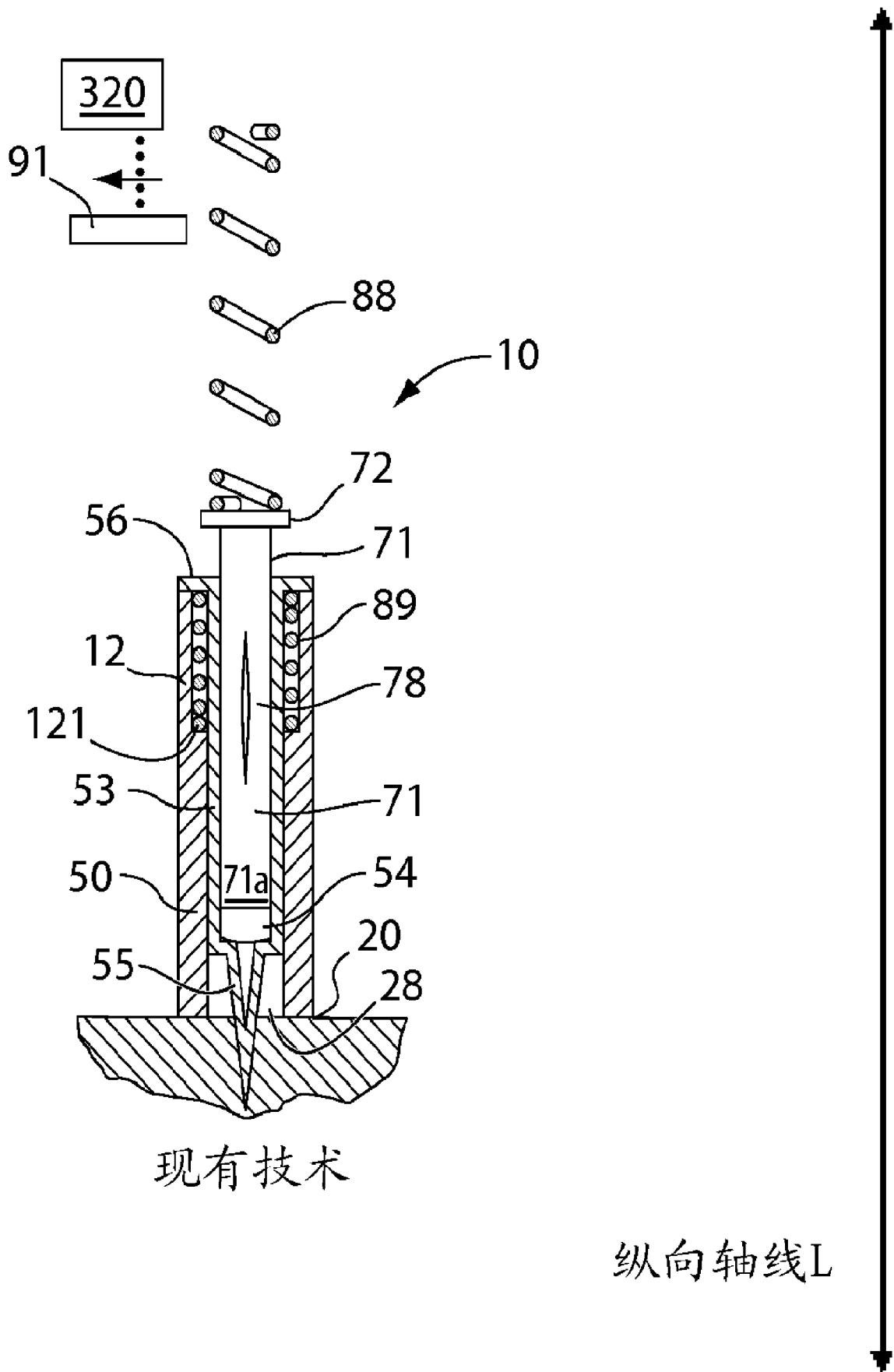


图 5

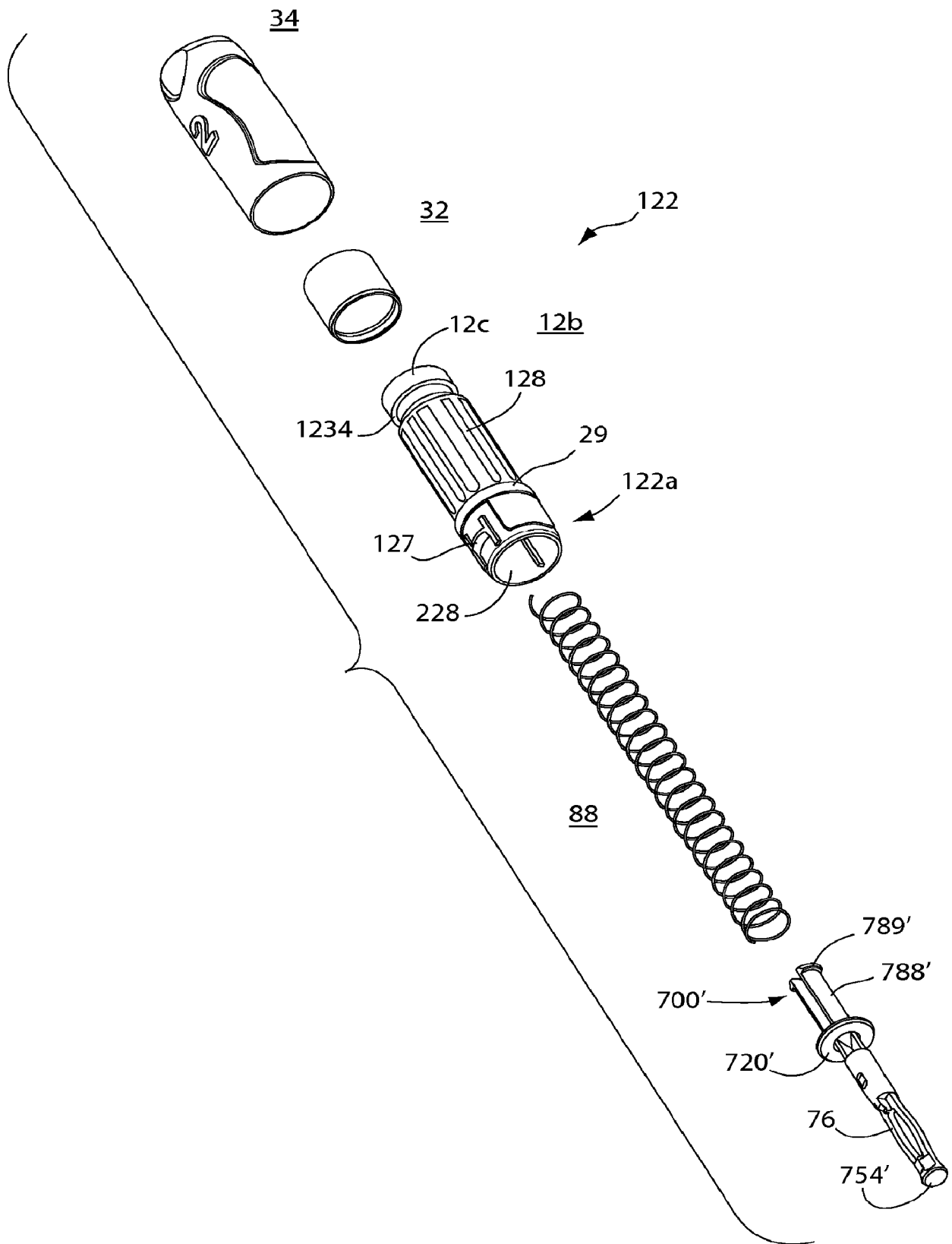


图 7

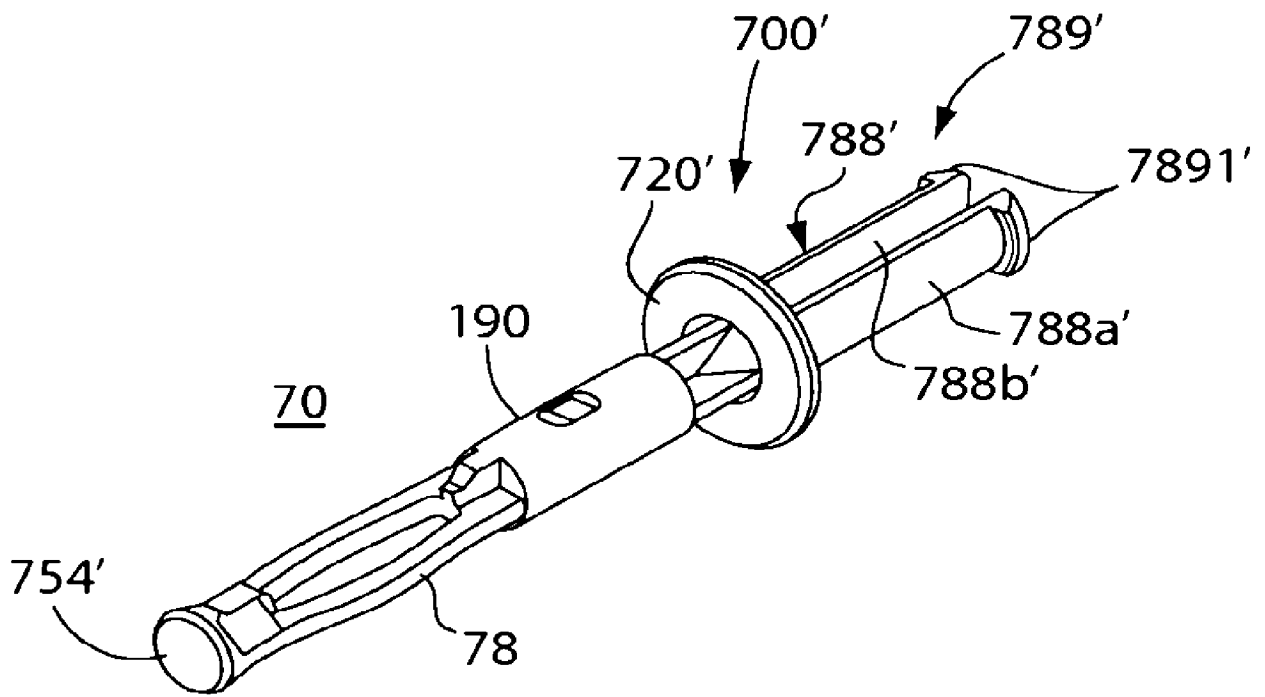


图 8

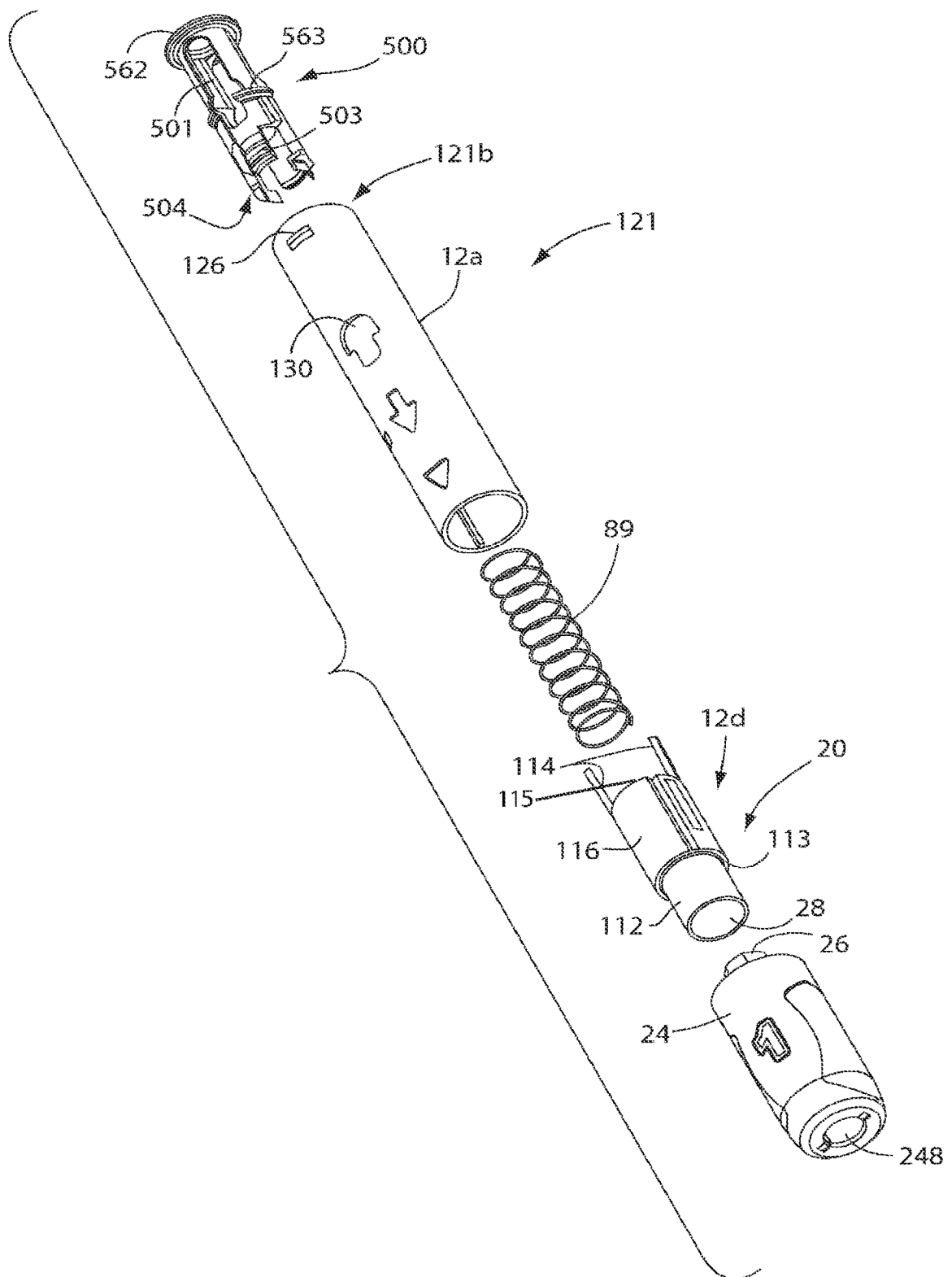


图 9

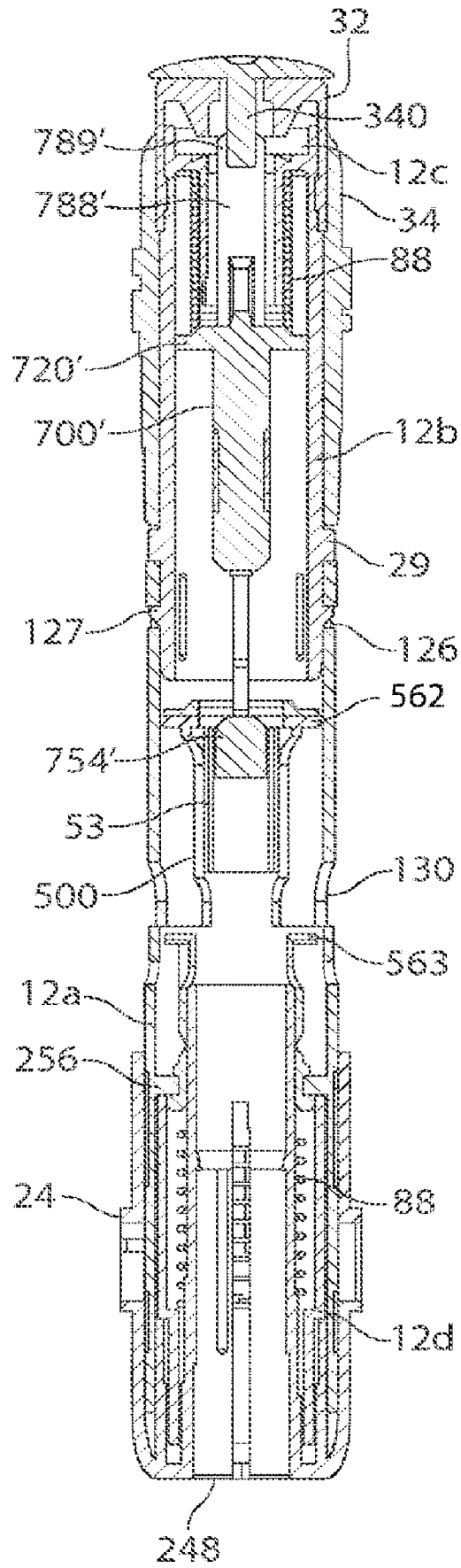


图 10A

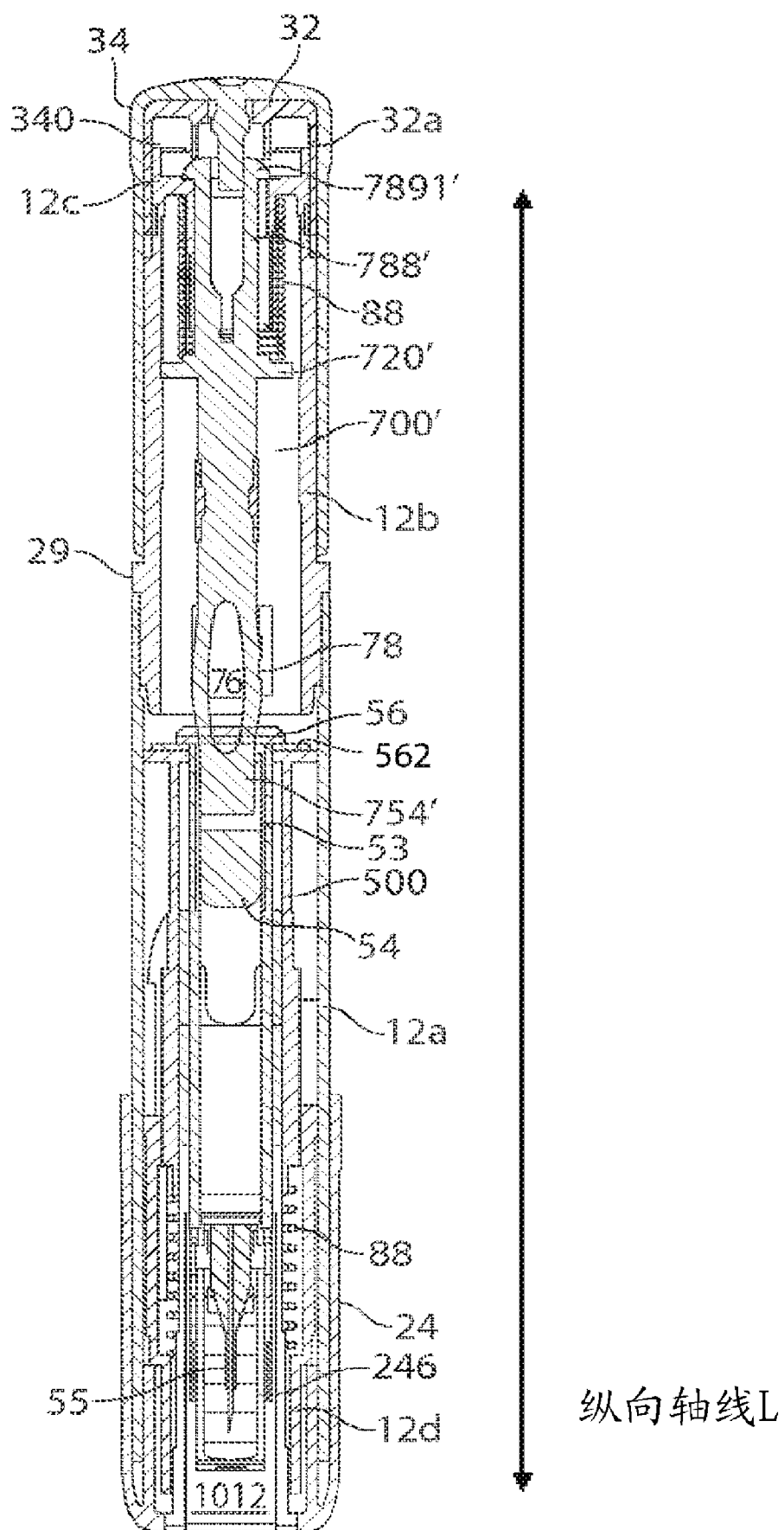


图 10B

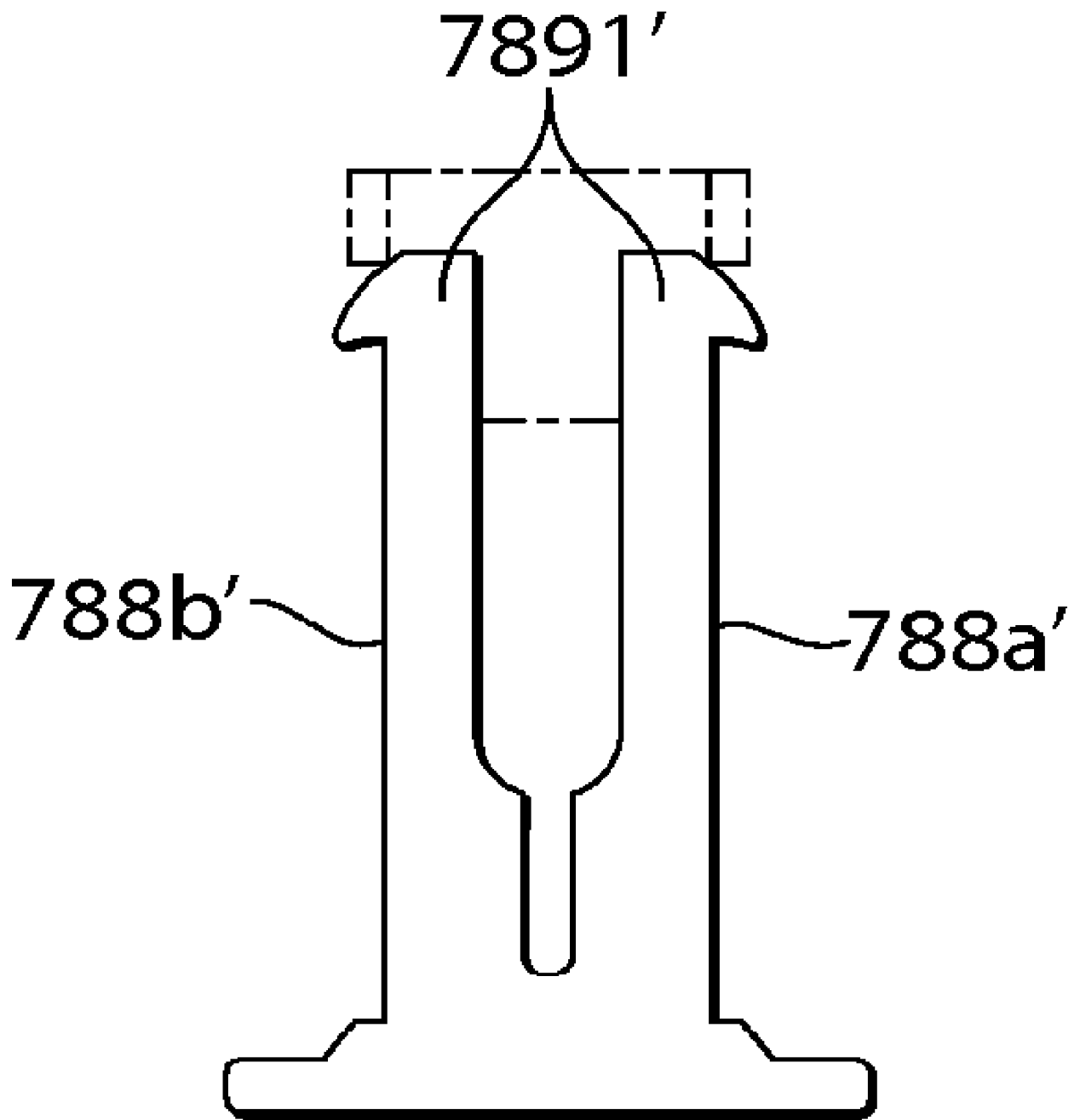


图 11A

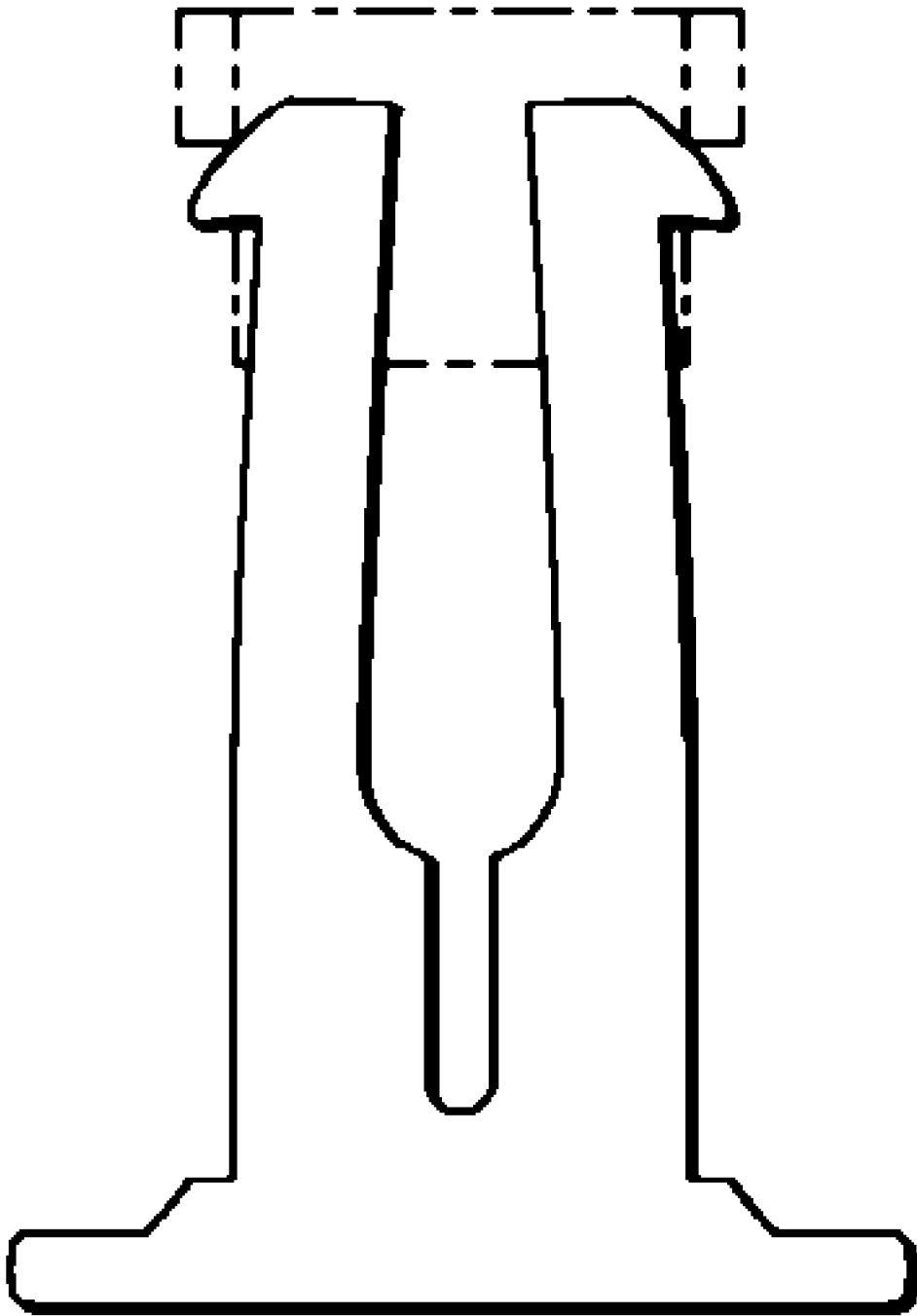


图 11B

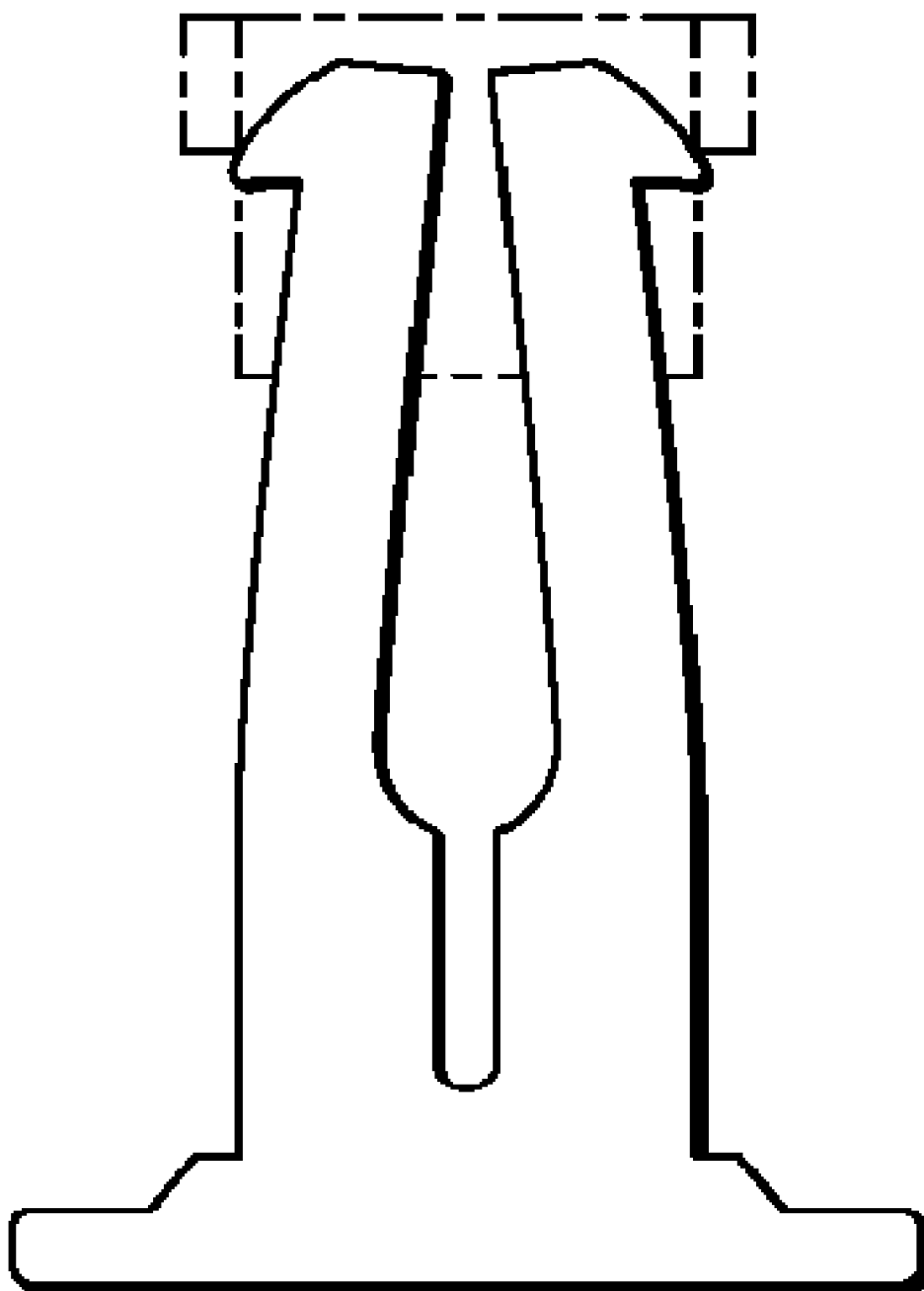


图 11C

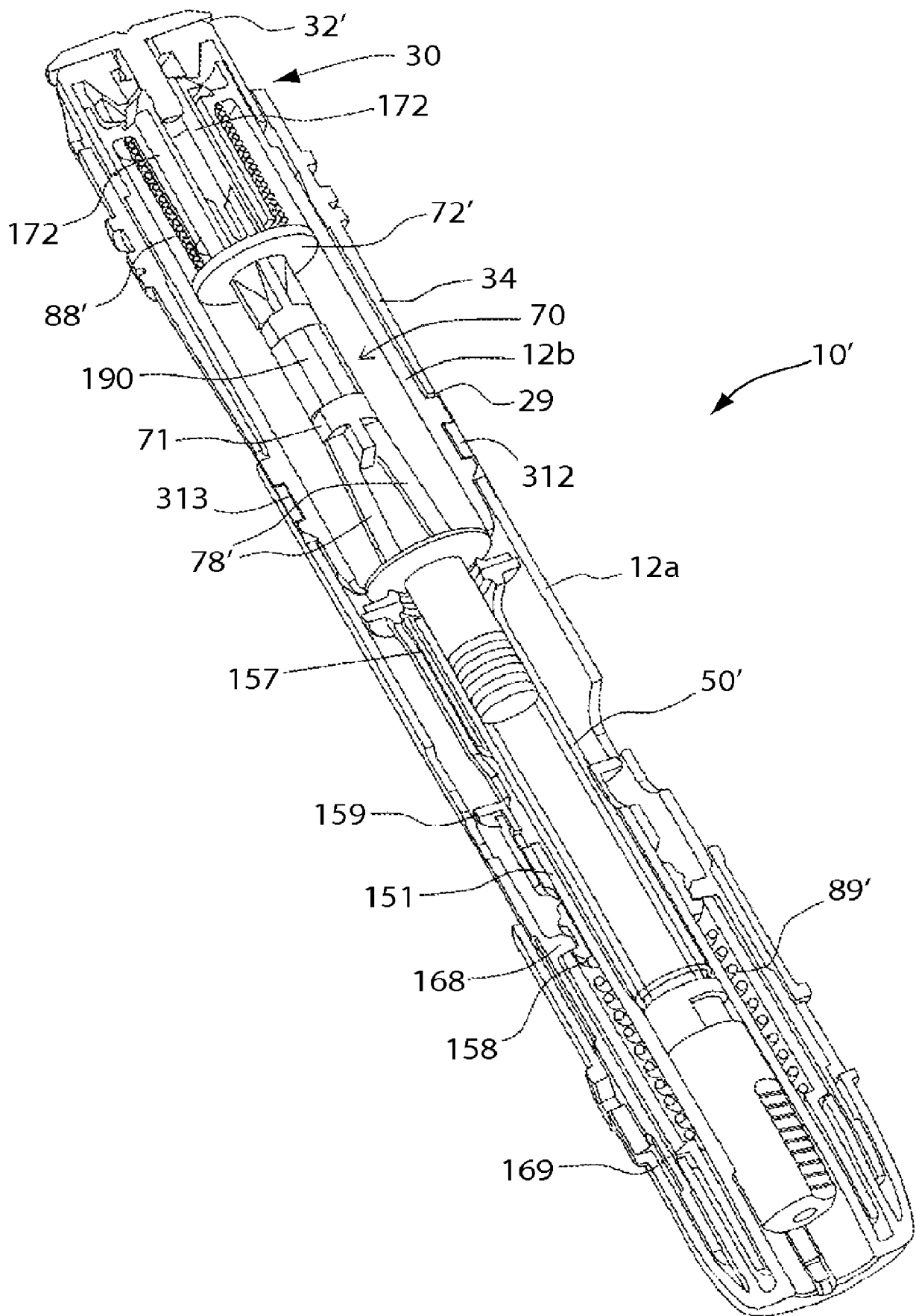


图 12

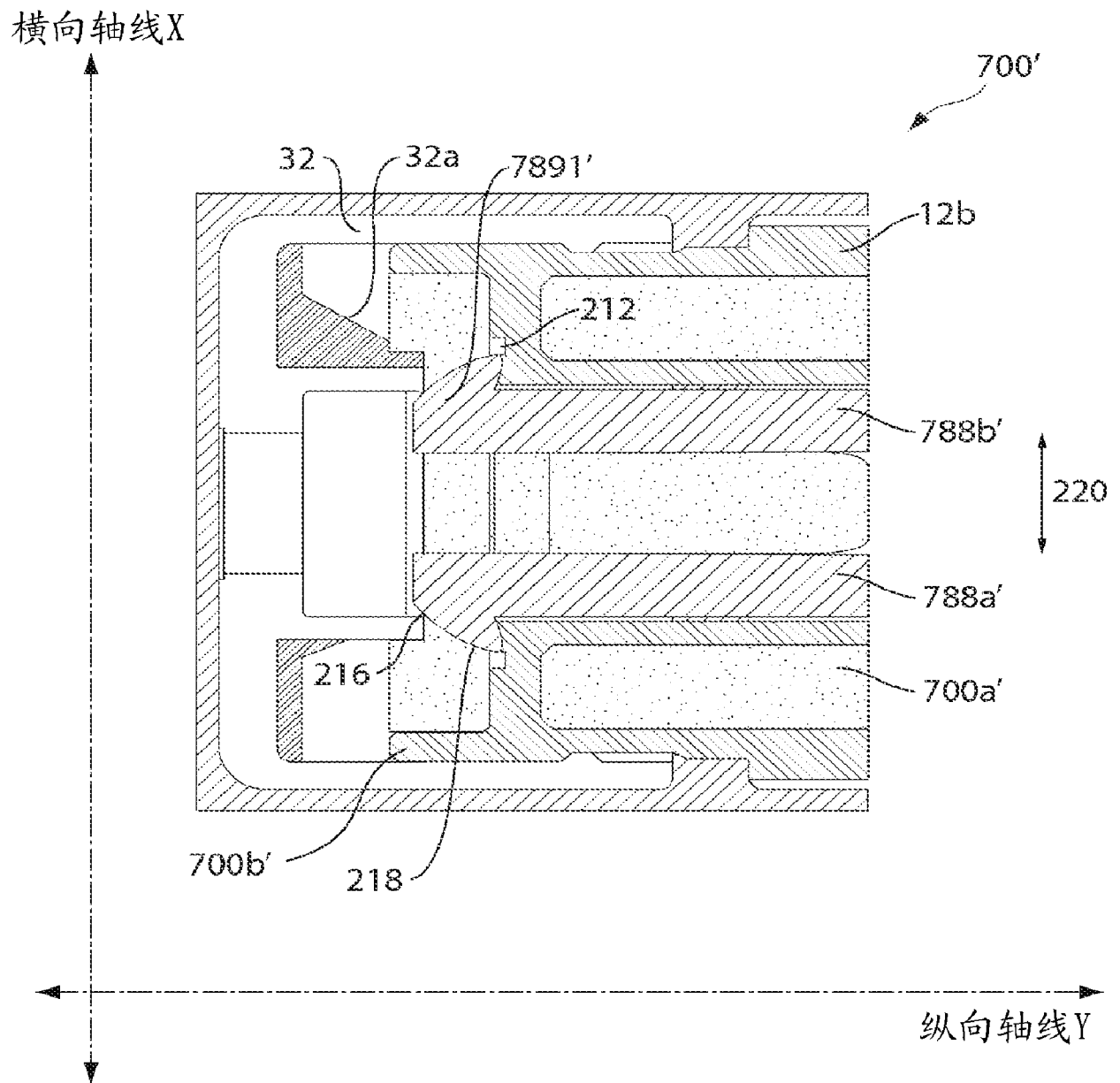


图 13

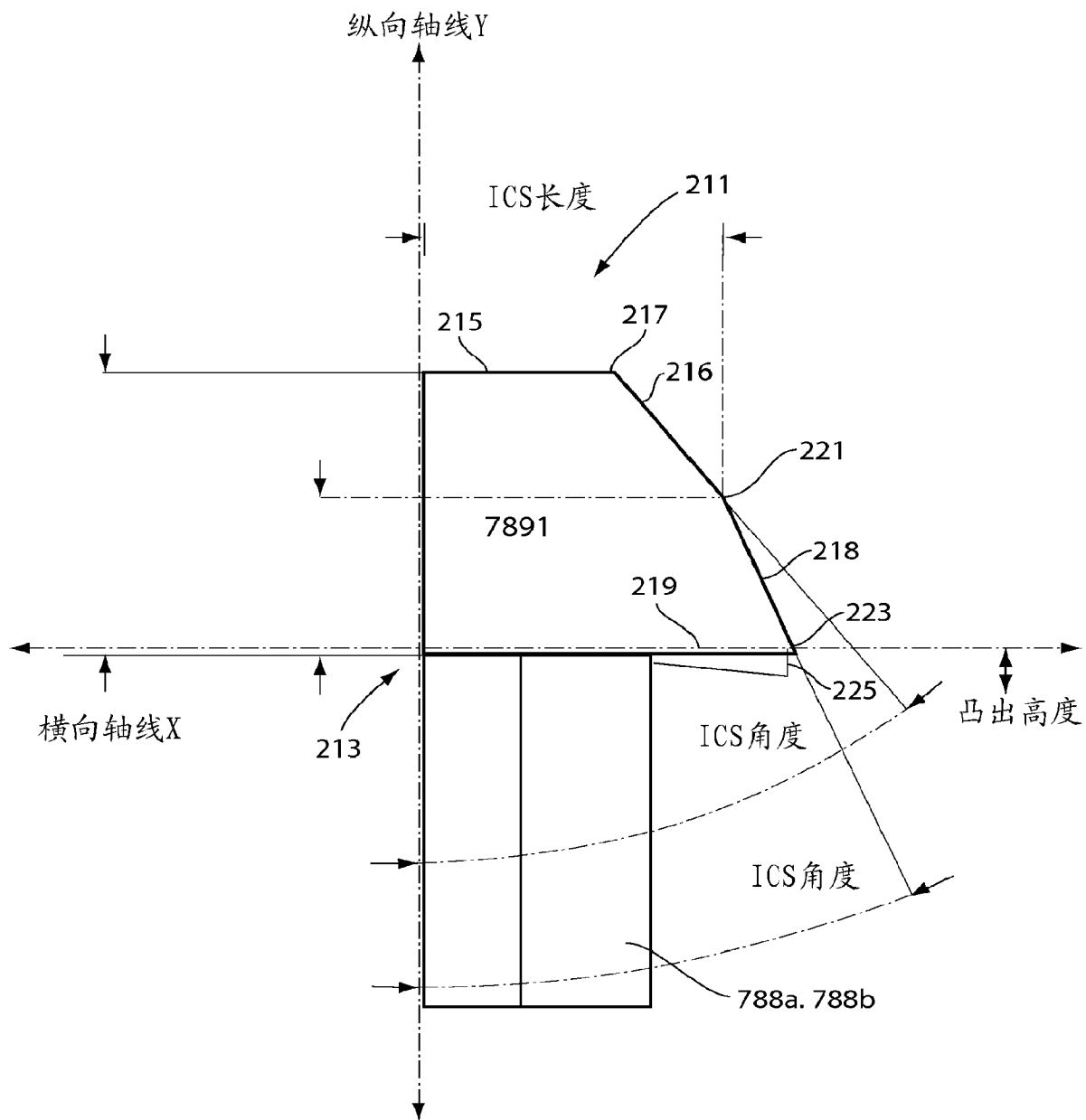


图 14

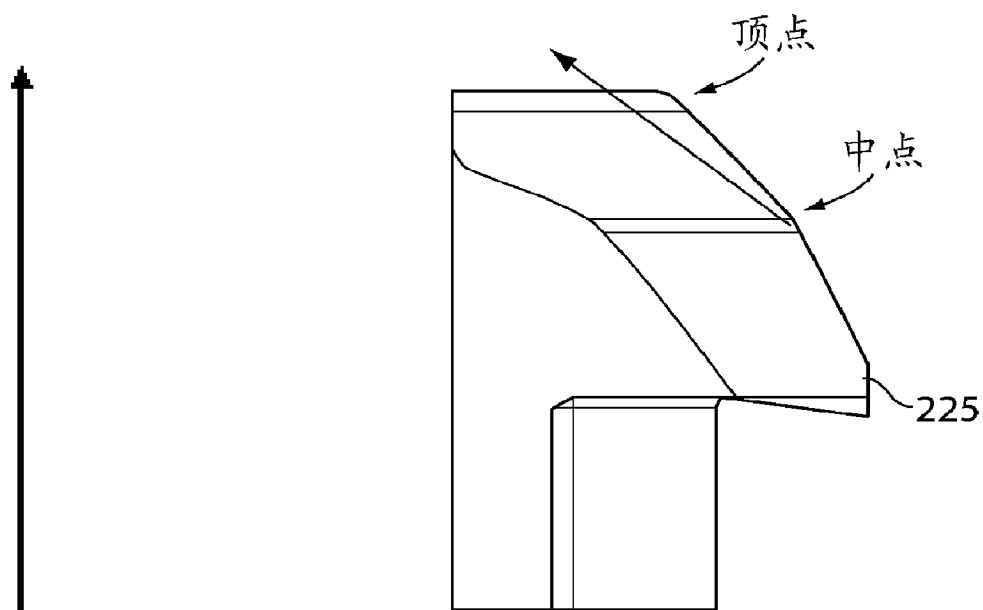
控制 ($ICS = 38^\circ$)

图 15A

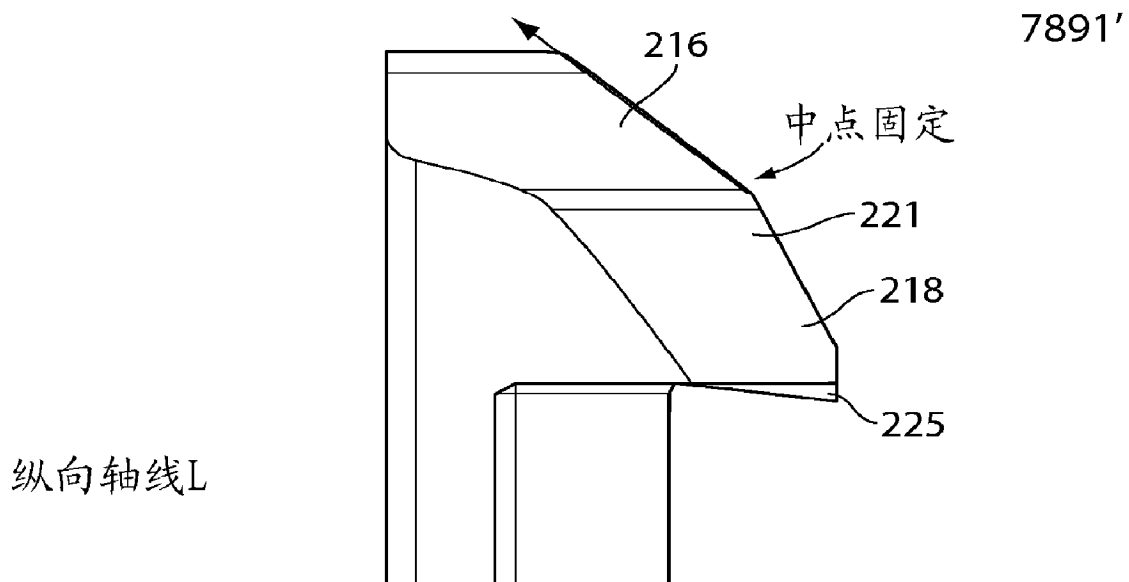
 $ICS = 48^\circ$ (中点固定)

图 15B

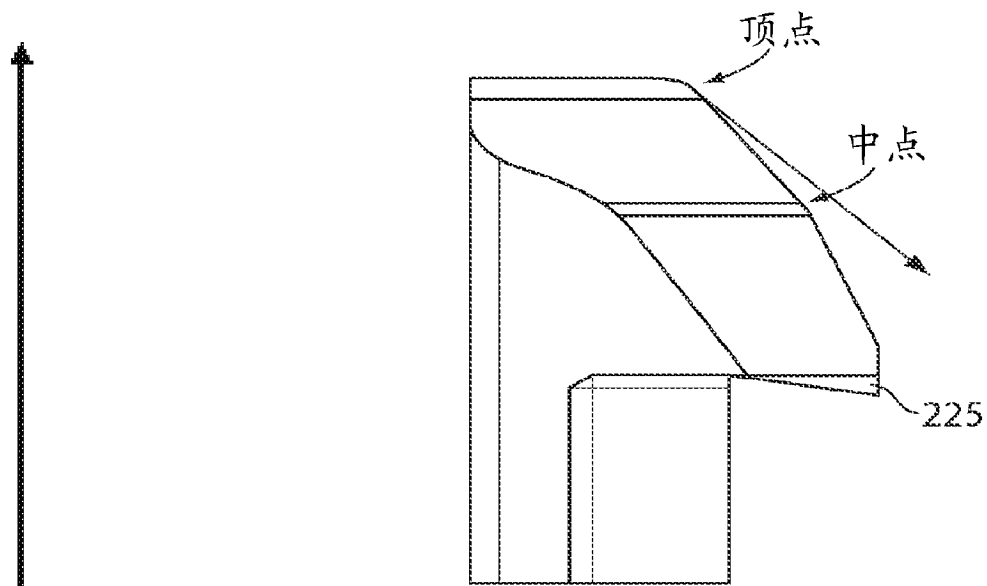
控制 ($ICS = 38^\circ$)

图 16A

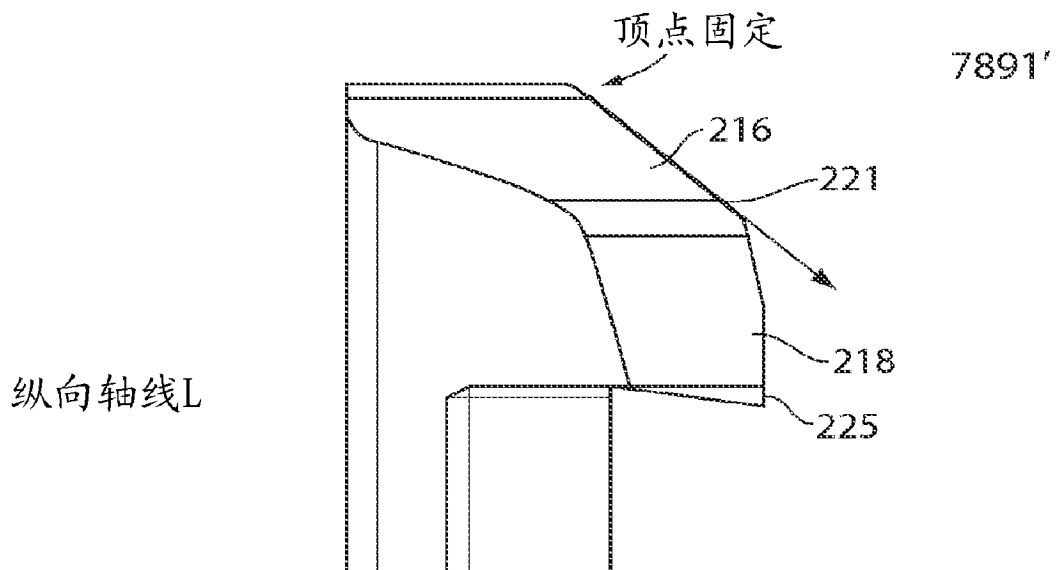
 $ICS = 48^\circ$ (顶点固定)

图 16B

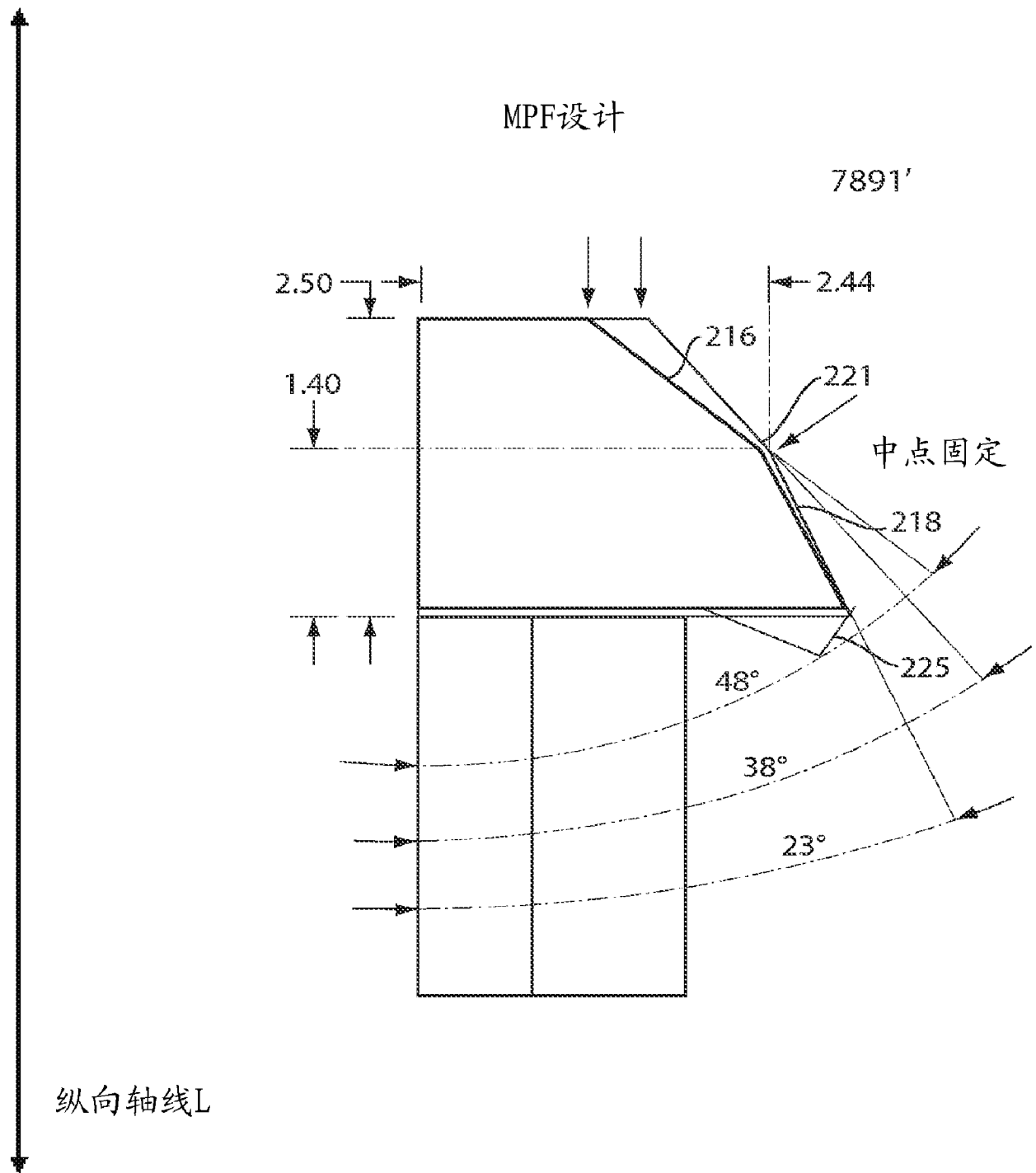


图 17A

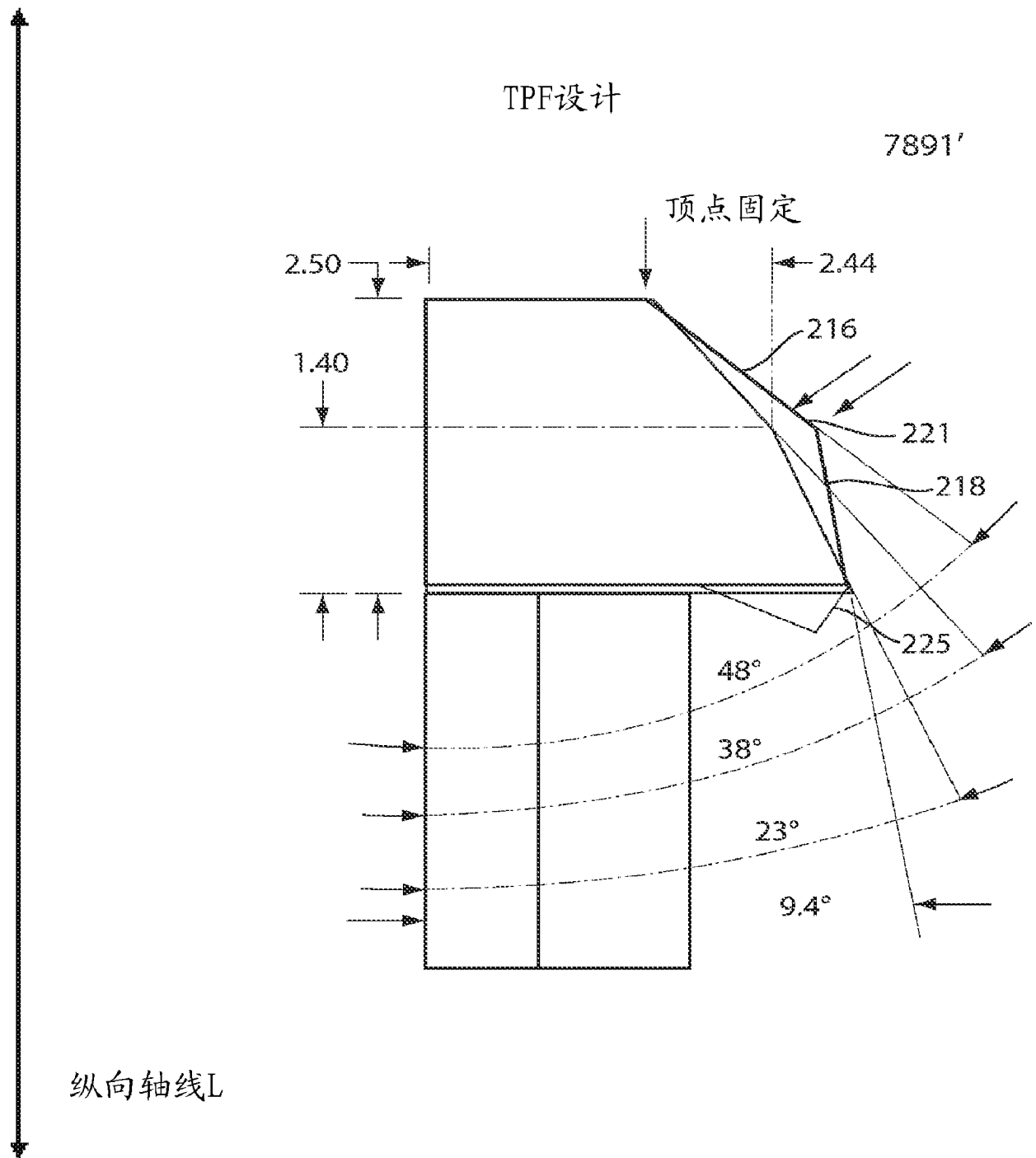


图 17B

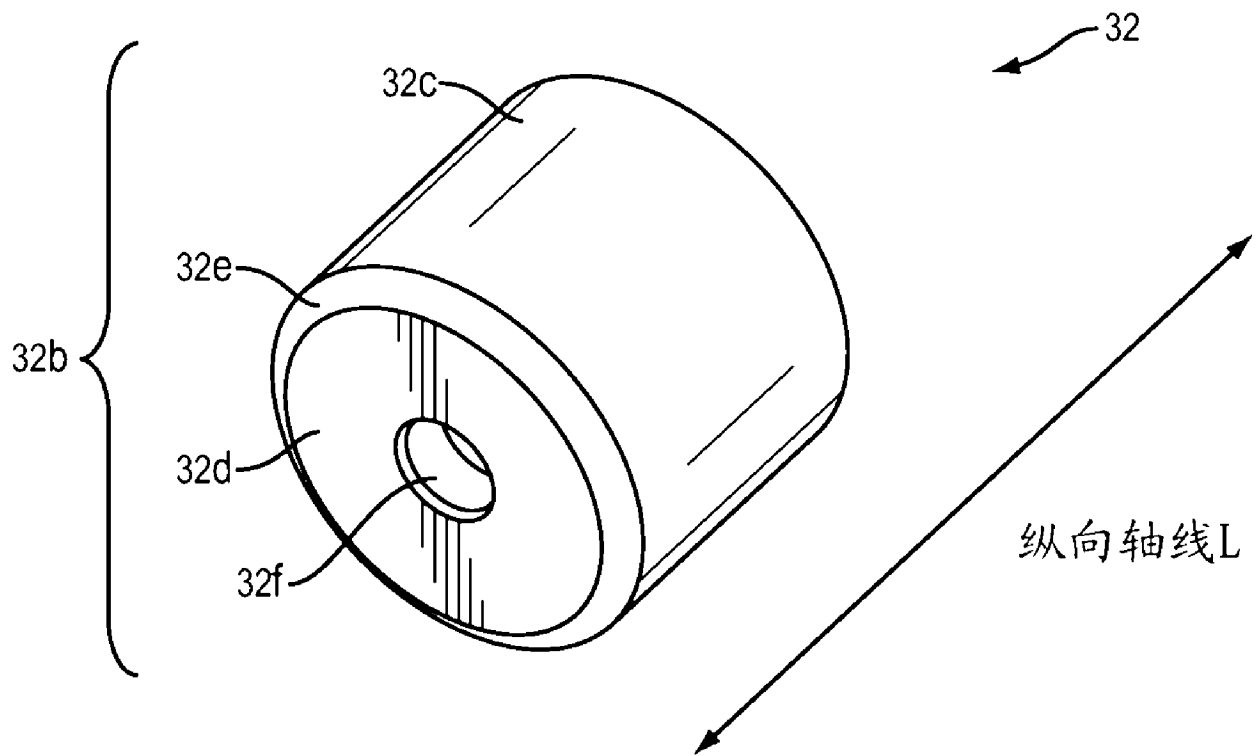


图 18A

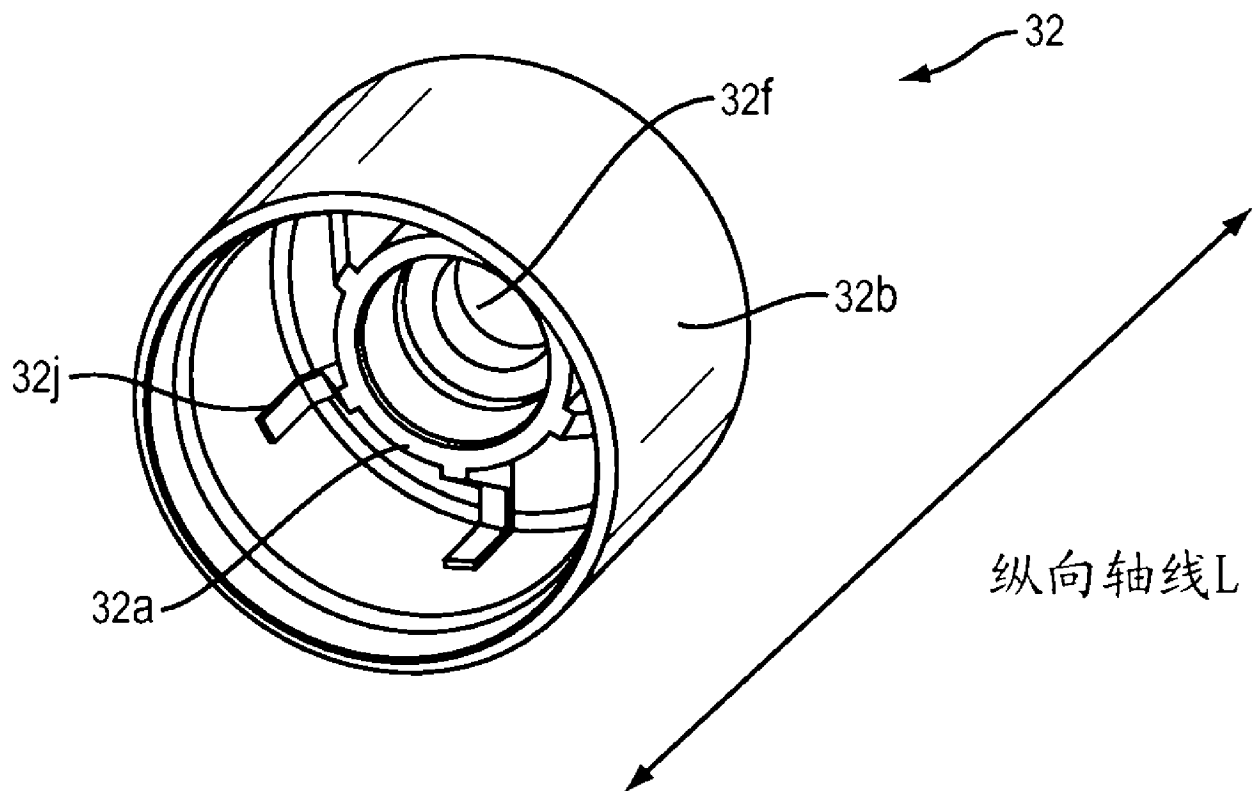


图 18B

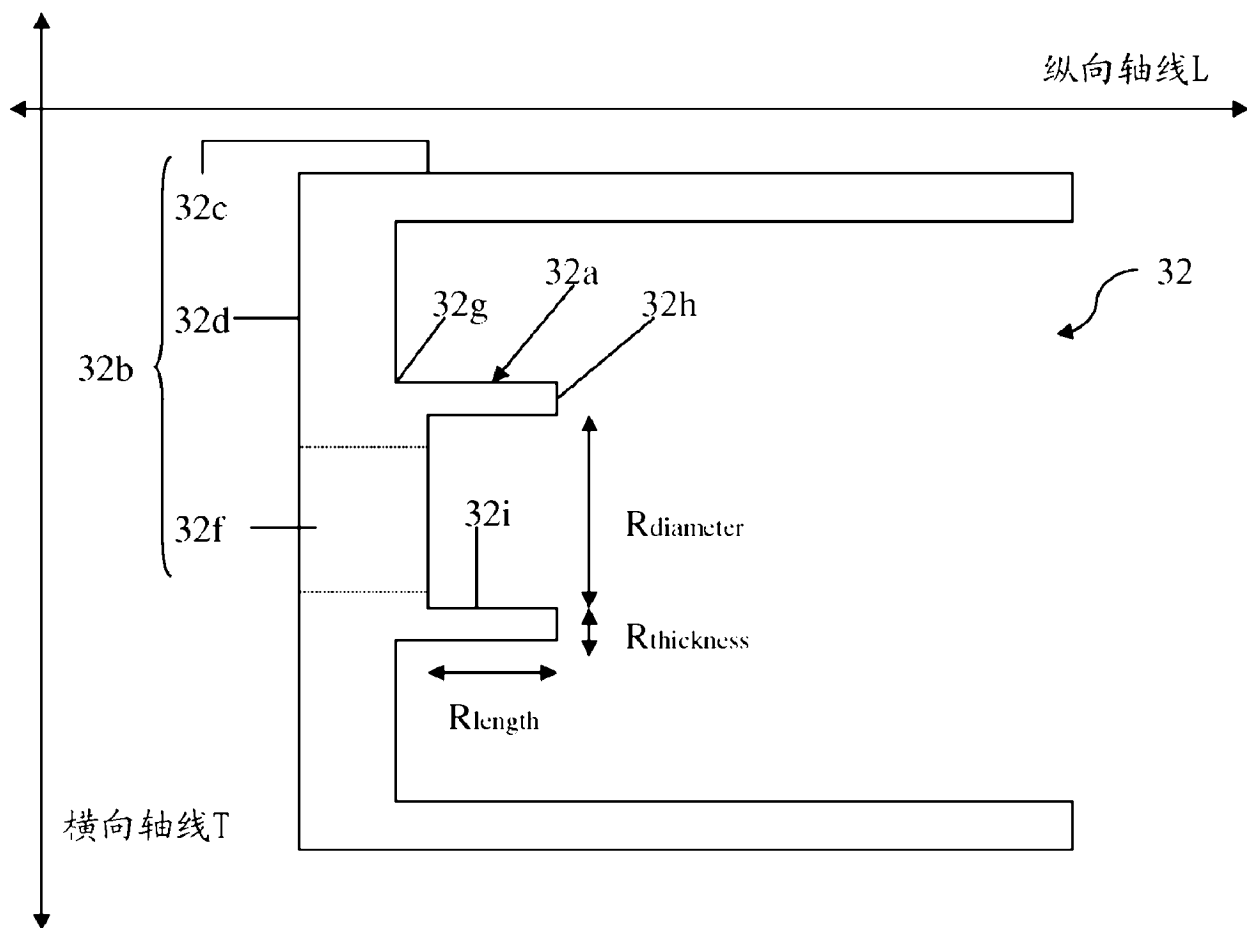


图 18C

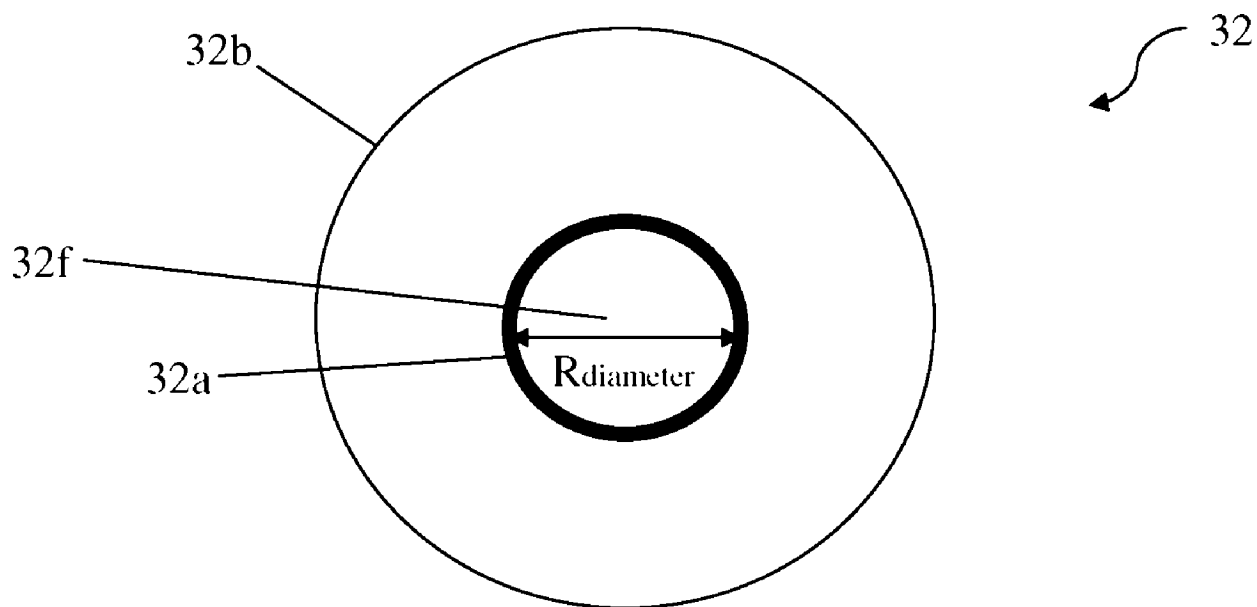


图 18D

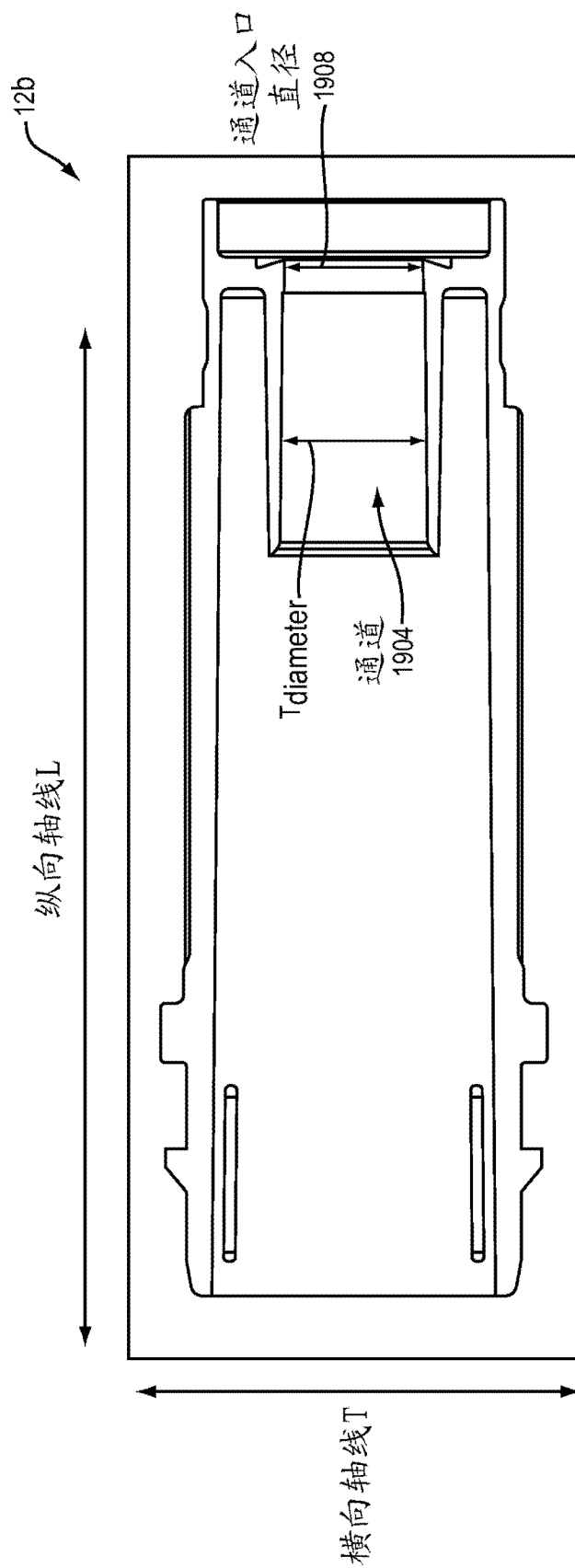


图 19A

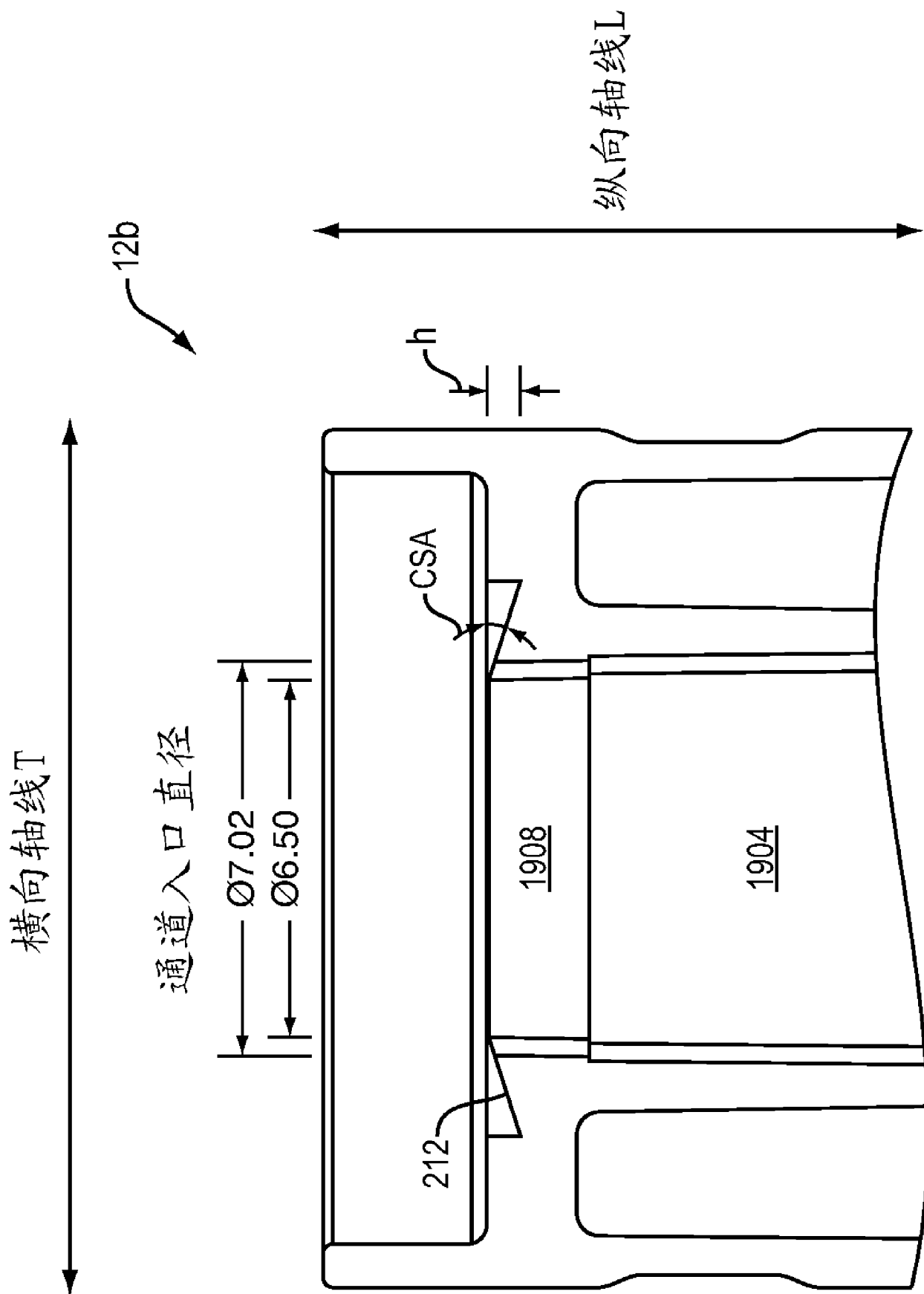


图 19B

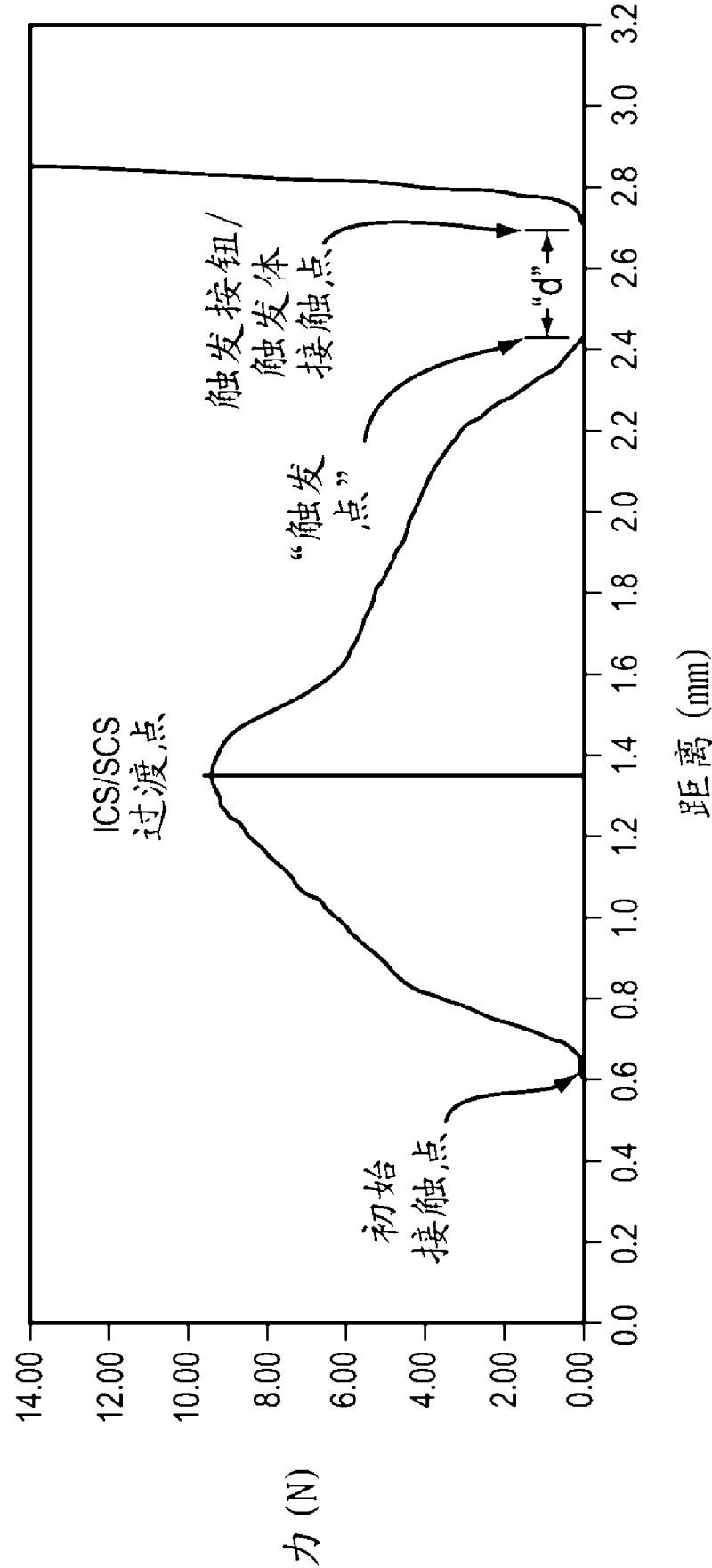


图 20

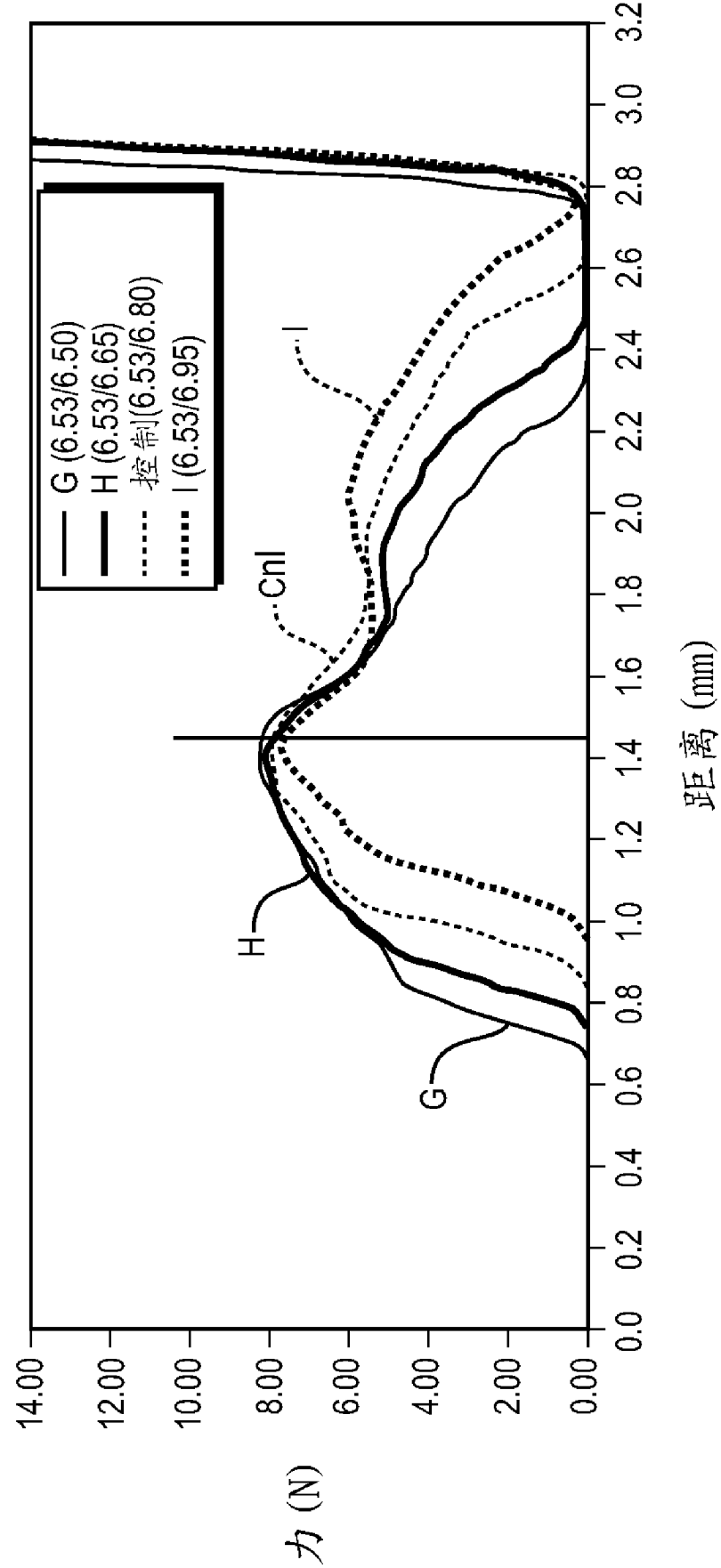


图 21

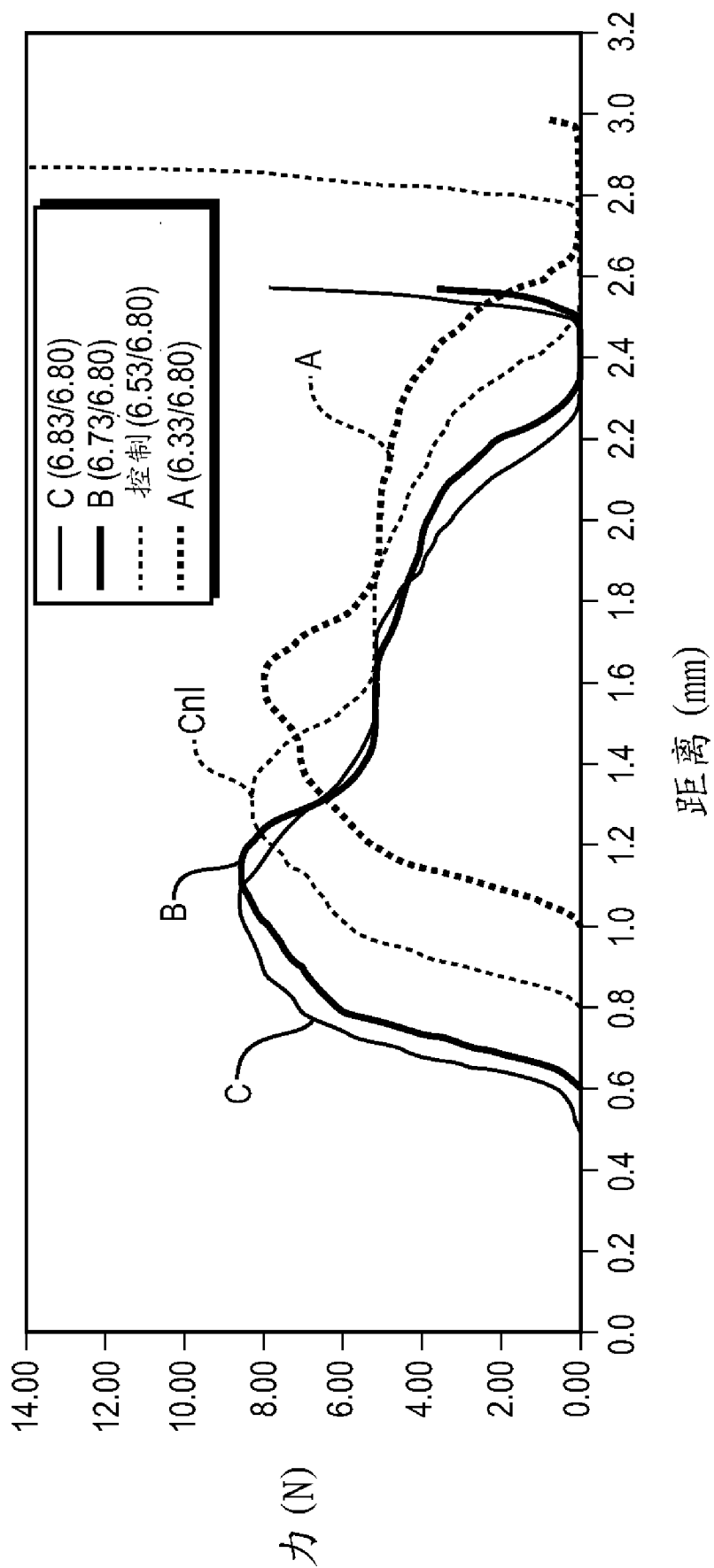


图 22

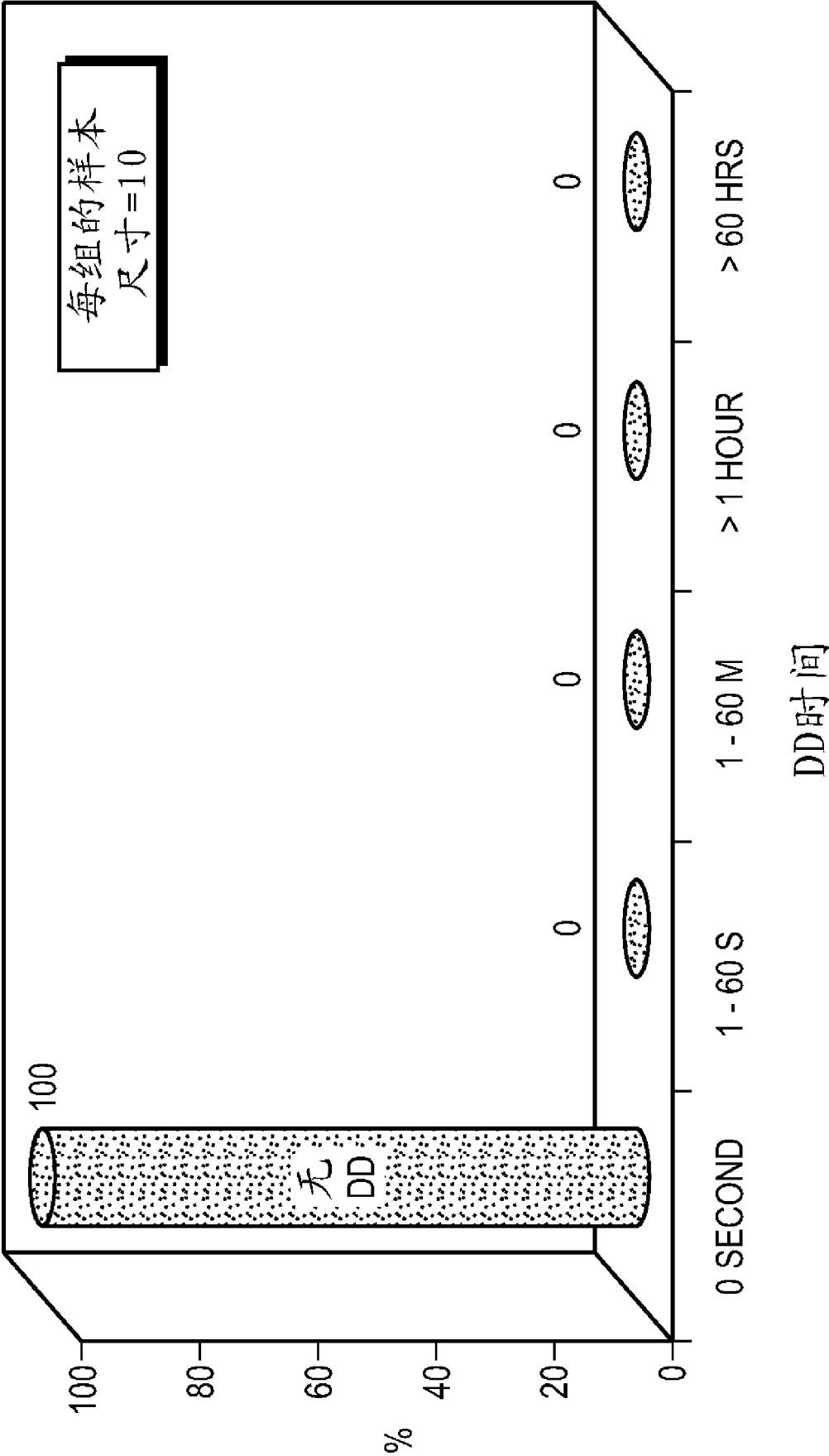


图 23

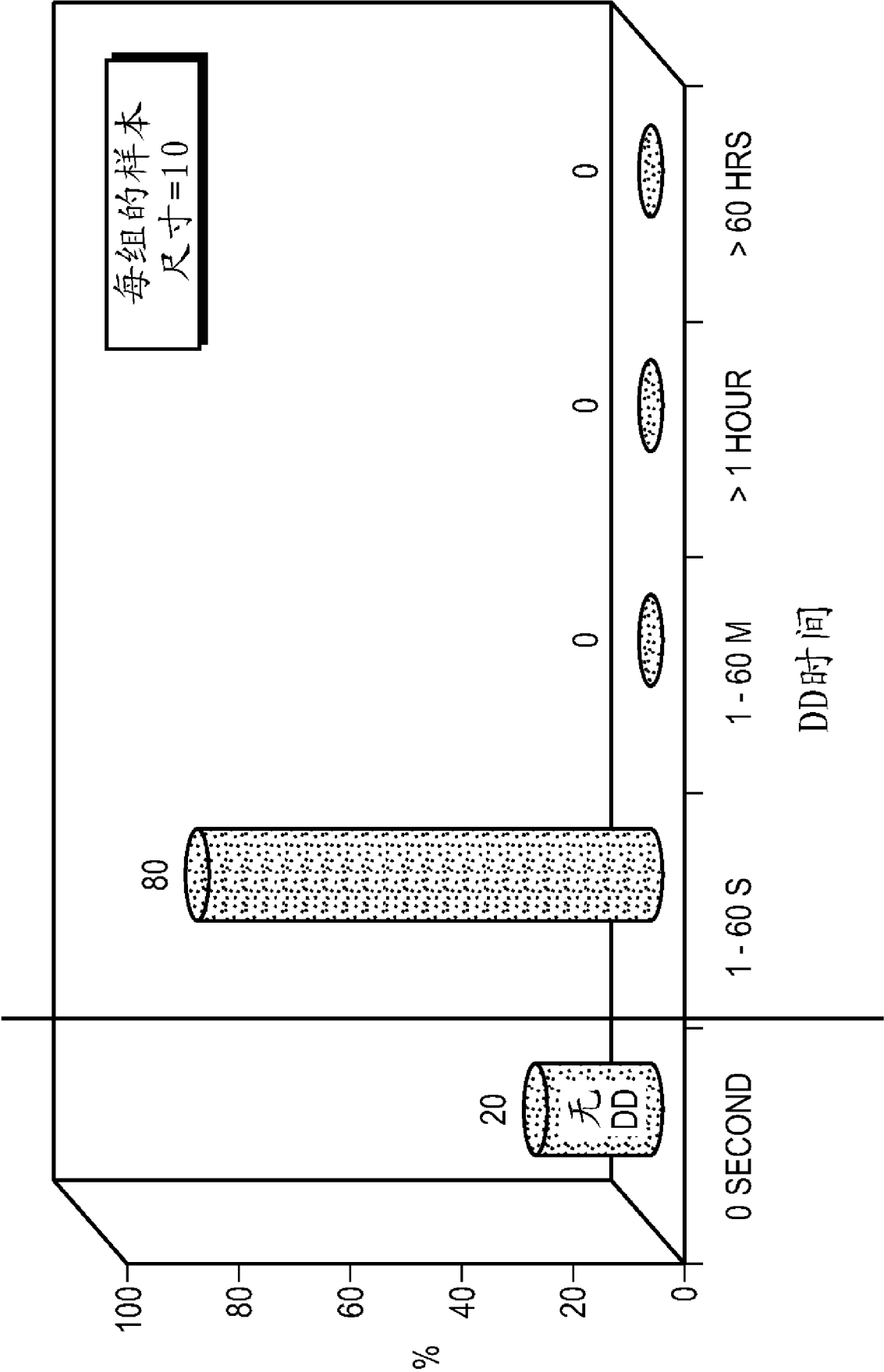


图 24

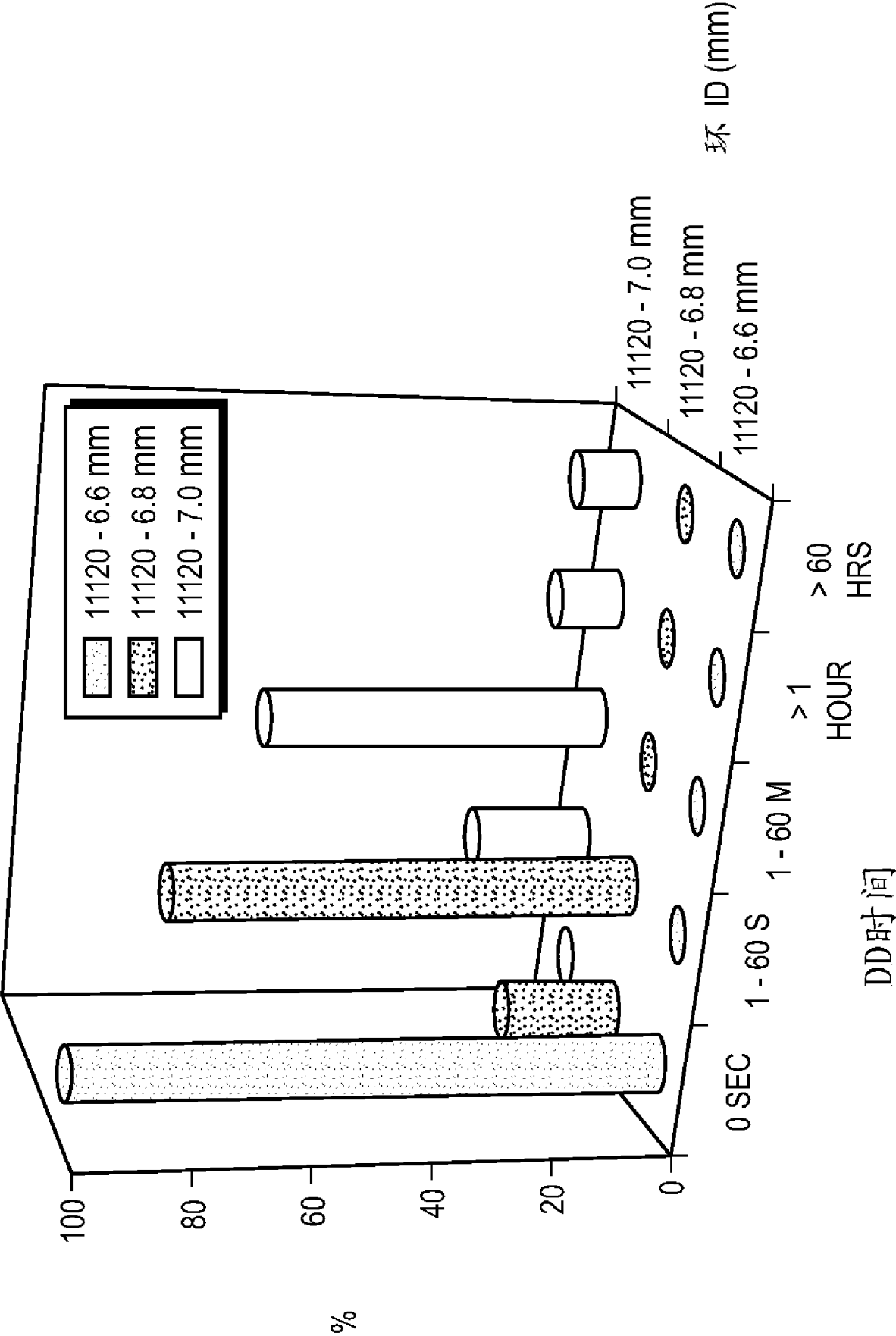


图 25

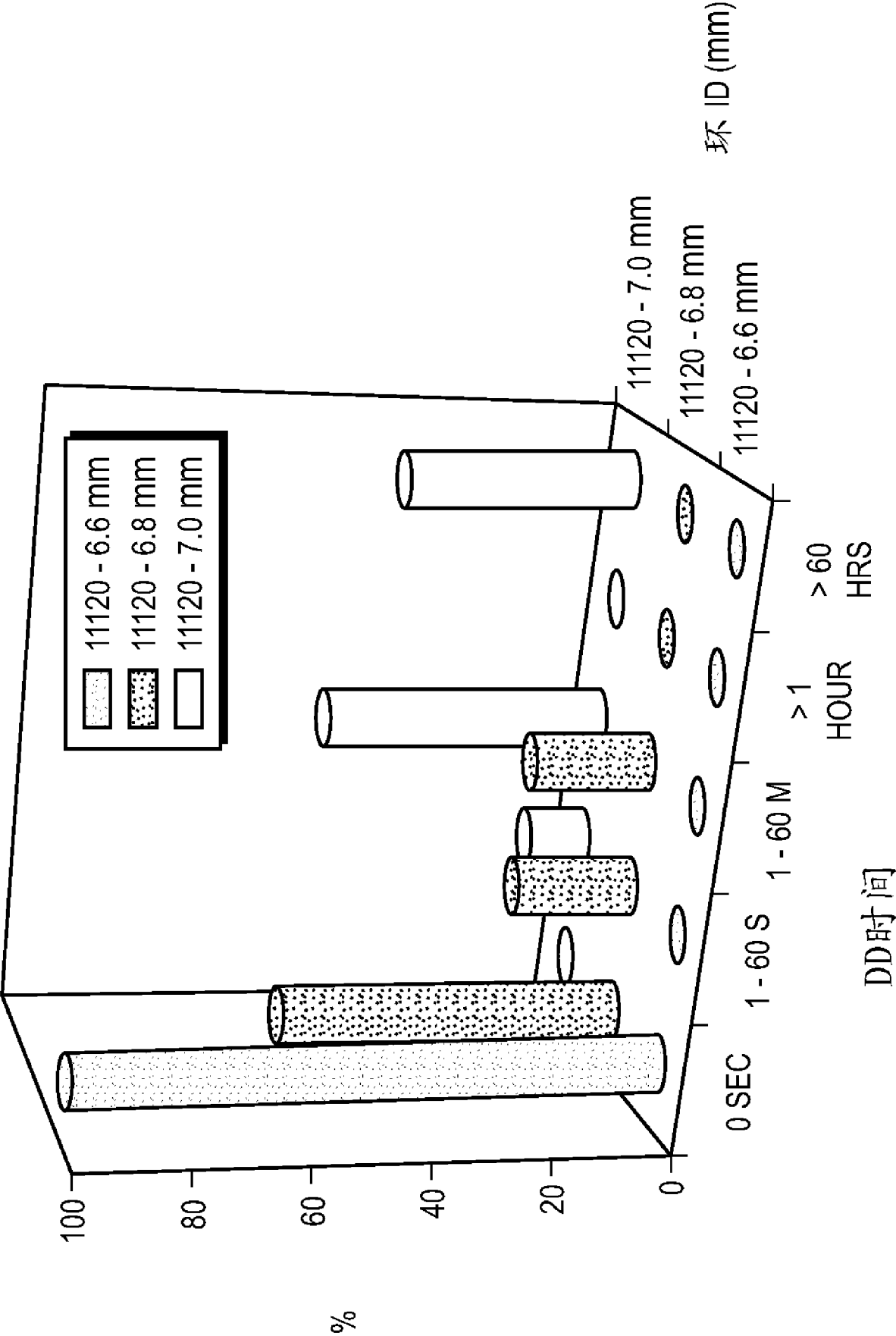


图 26

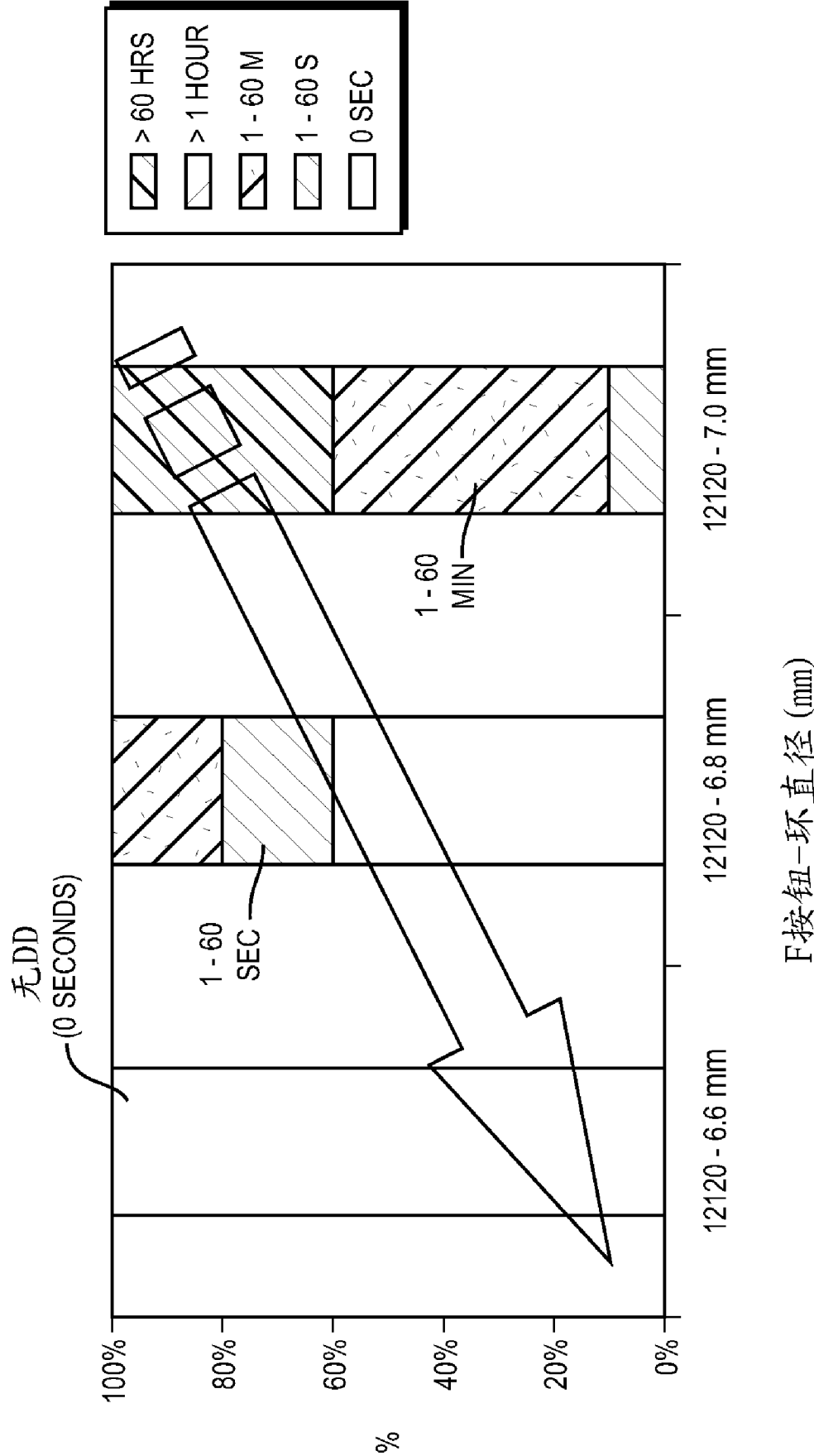


图 27

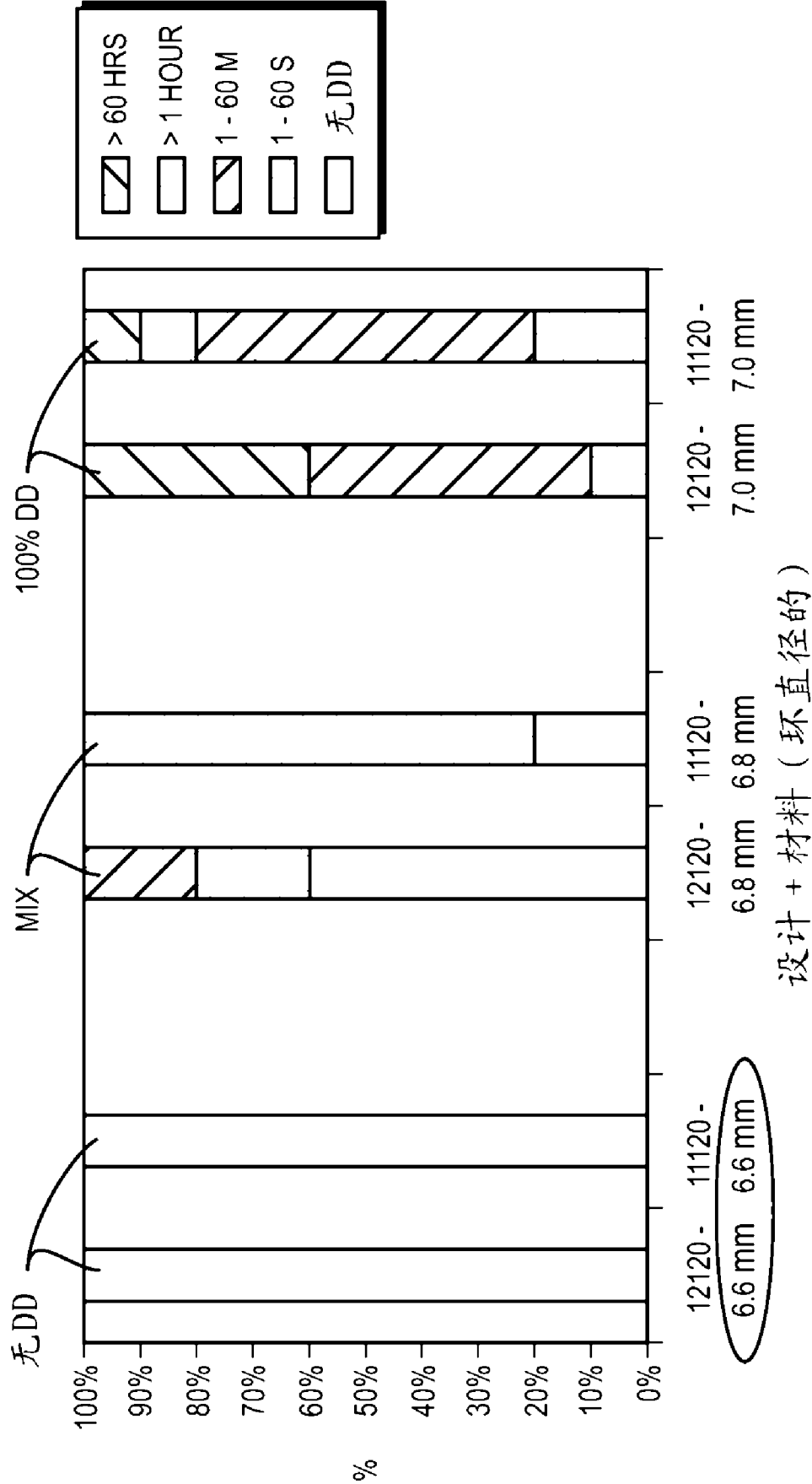


图 28

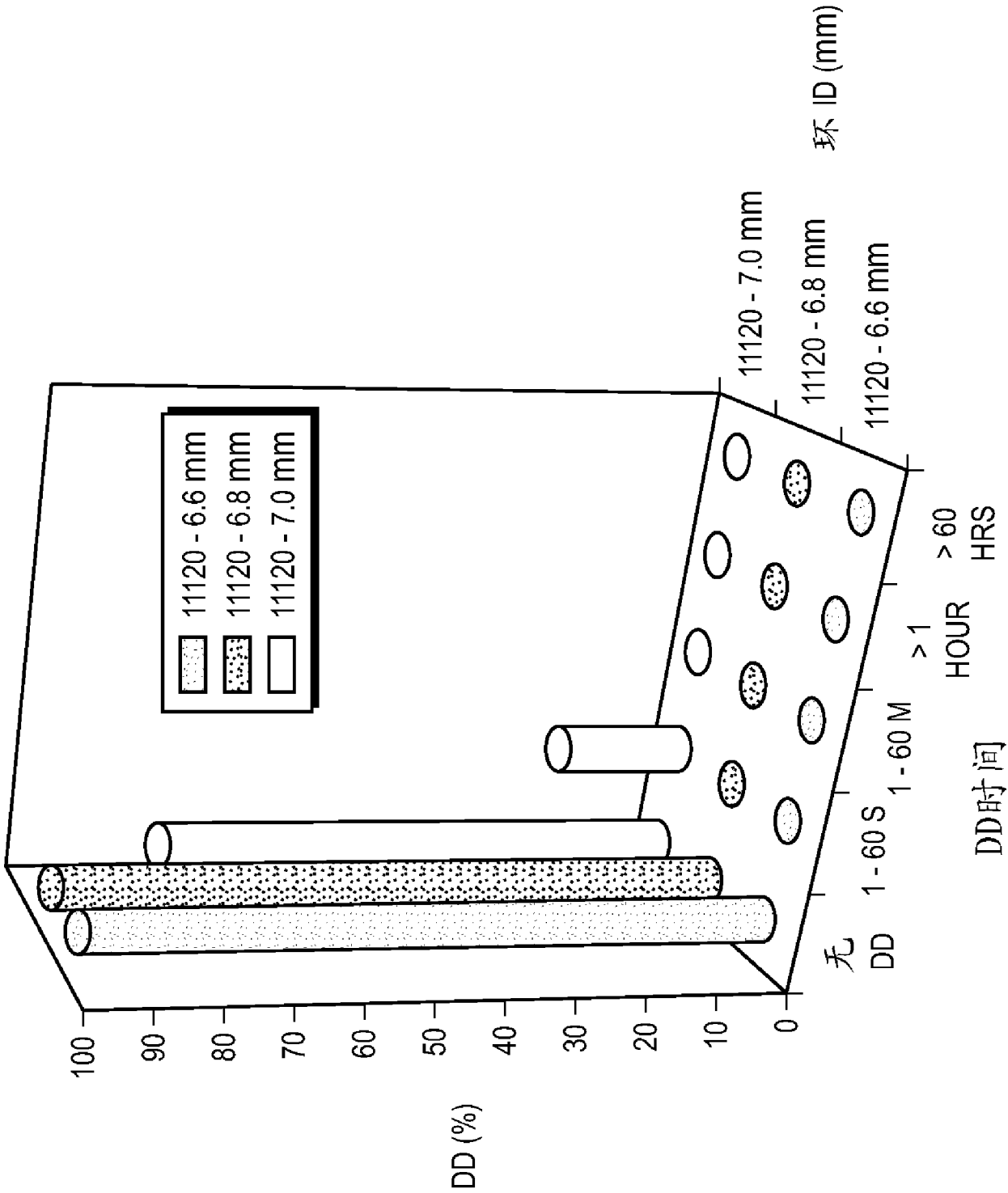


图 29

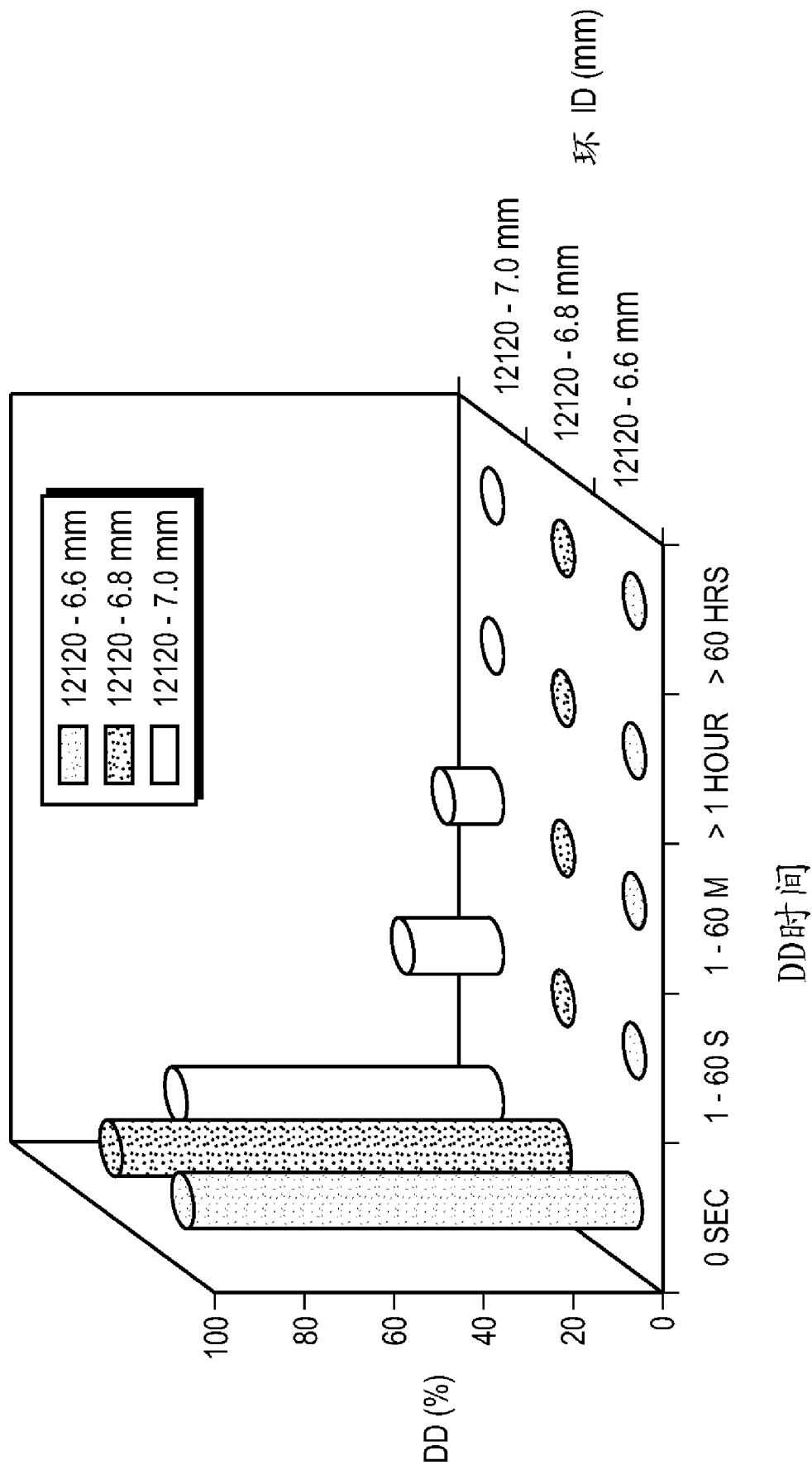


图 30

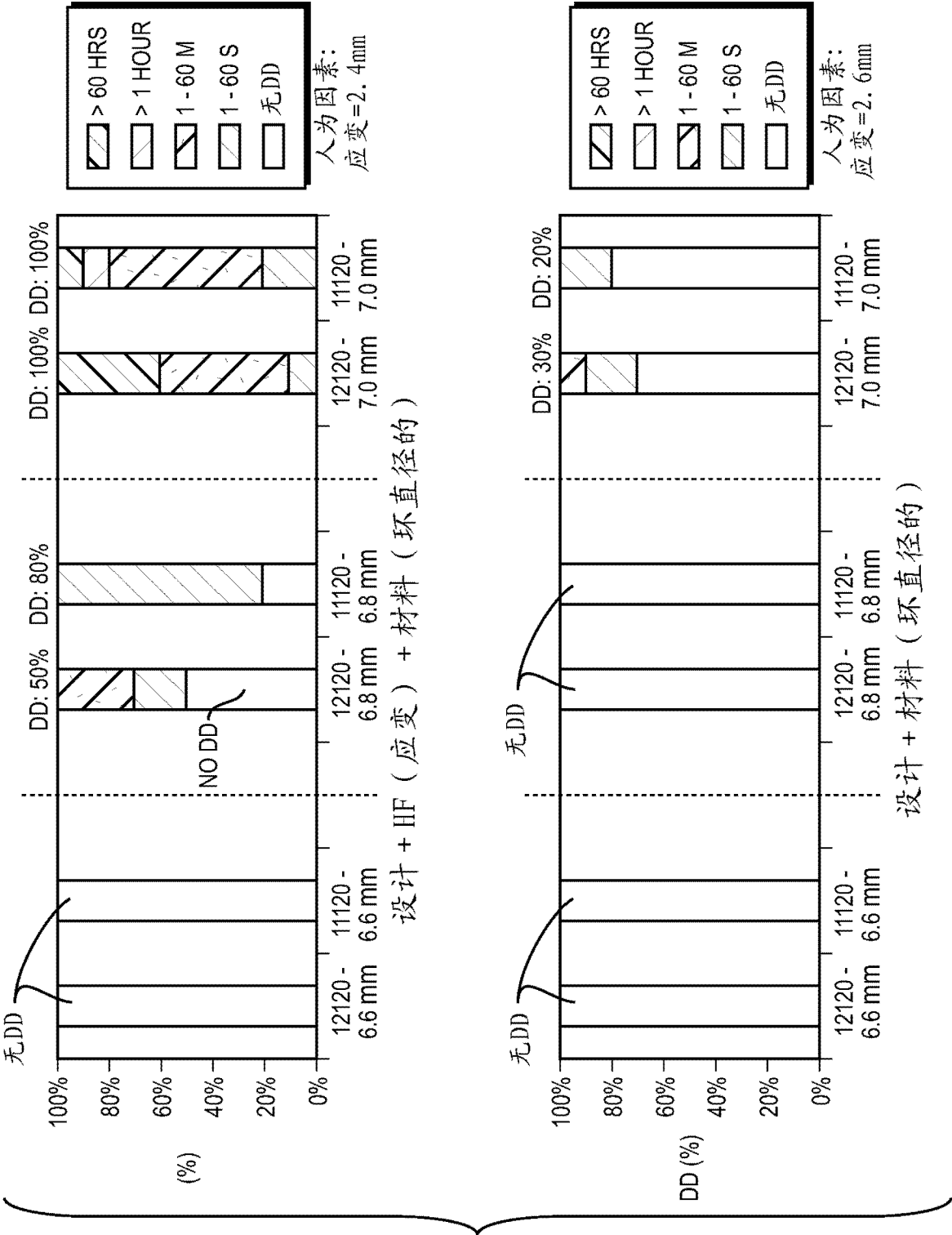


图 31

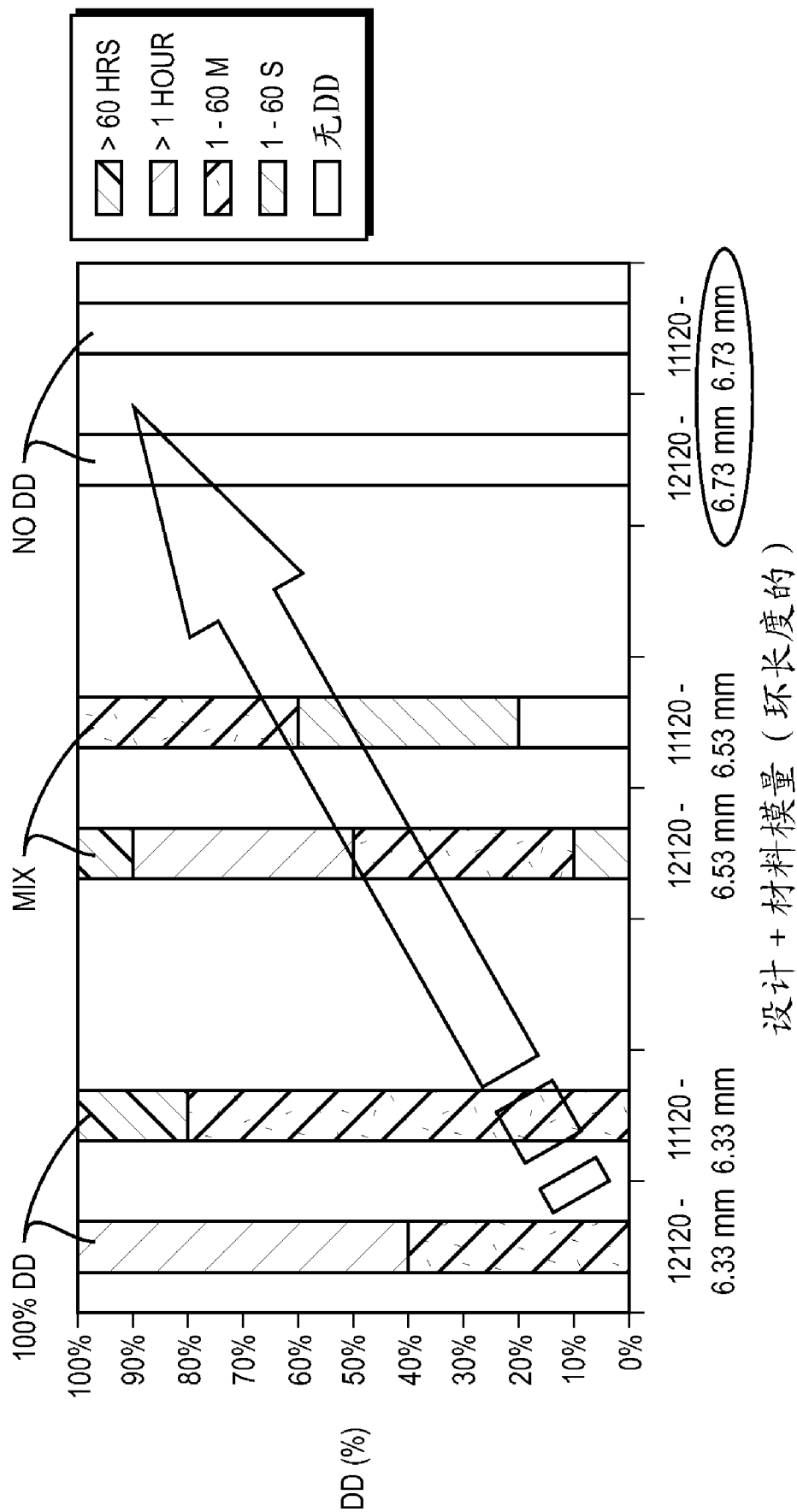


图 32

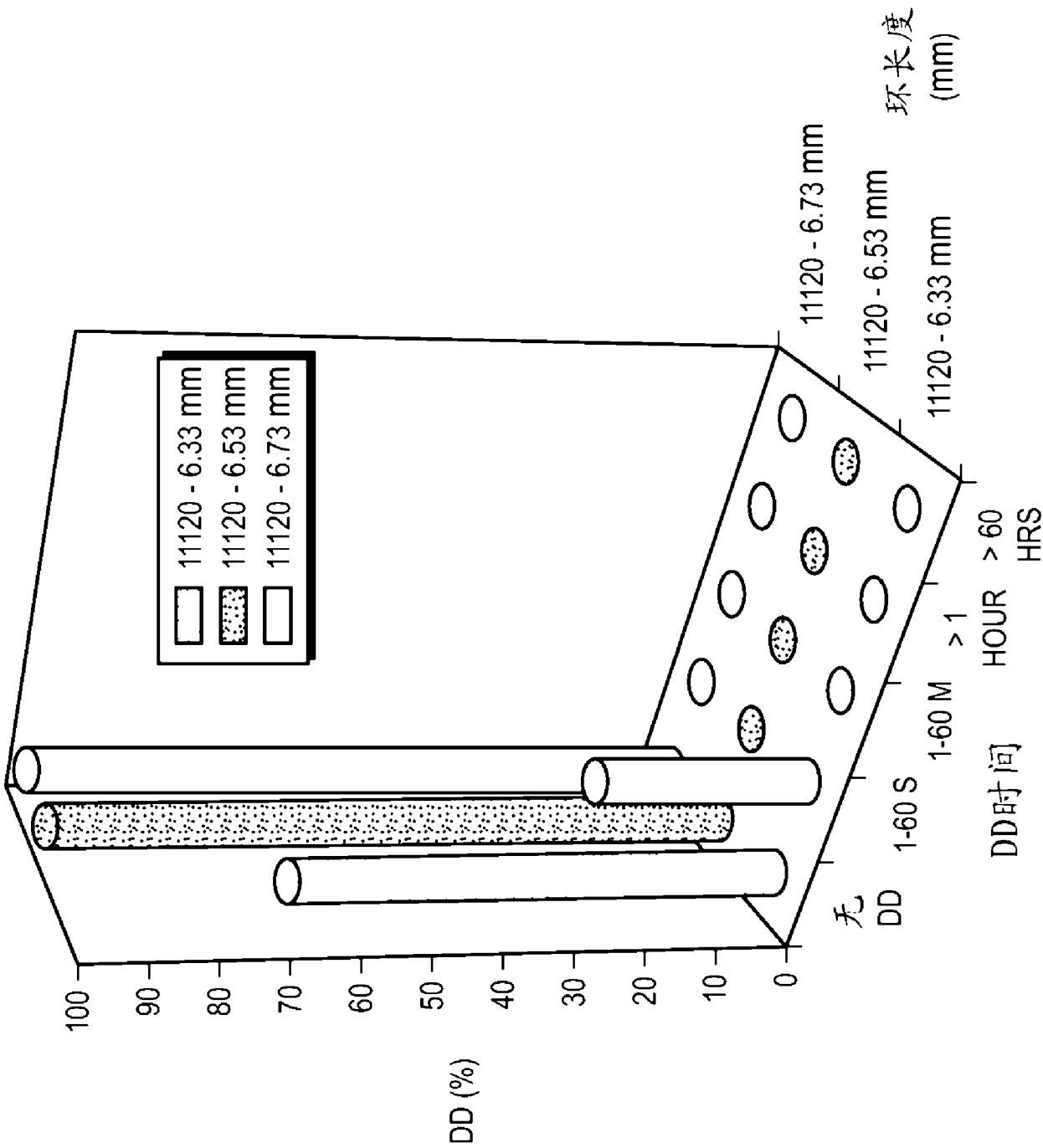


图 33

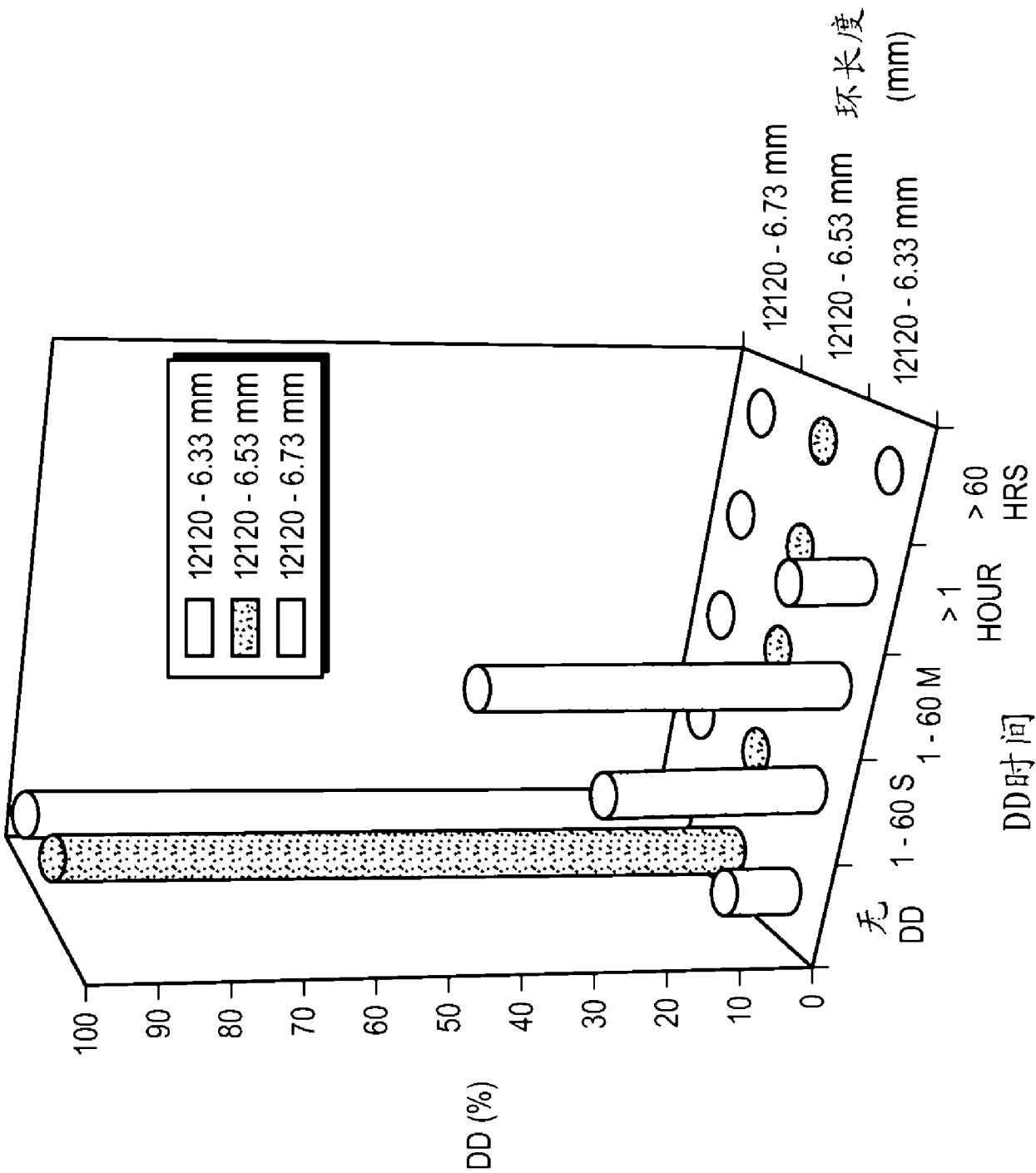


图 34

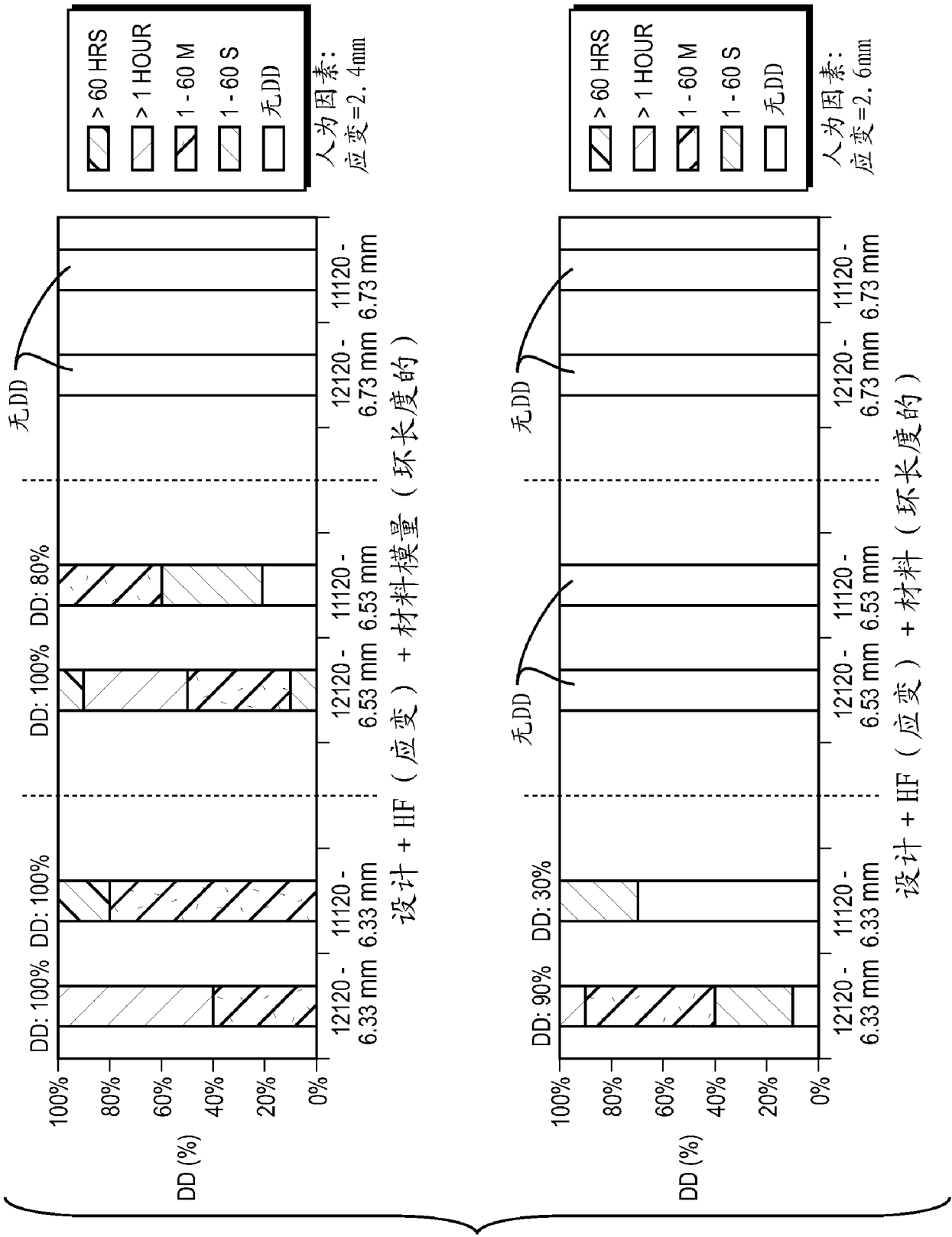


图 35

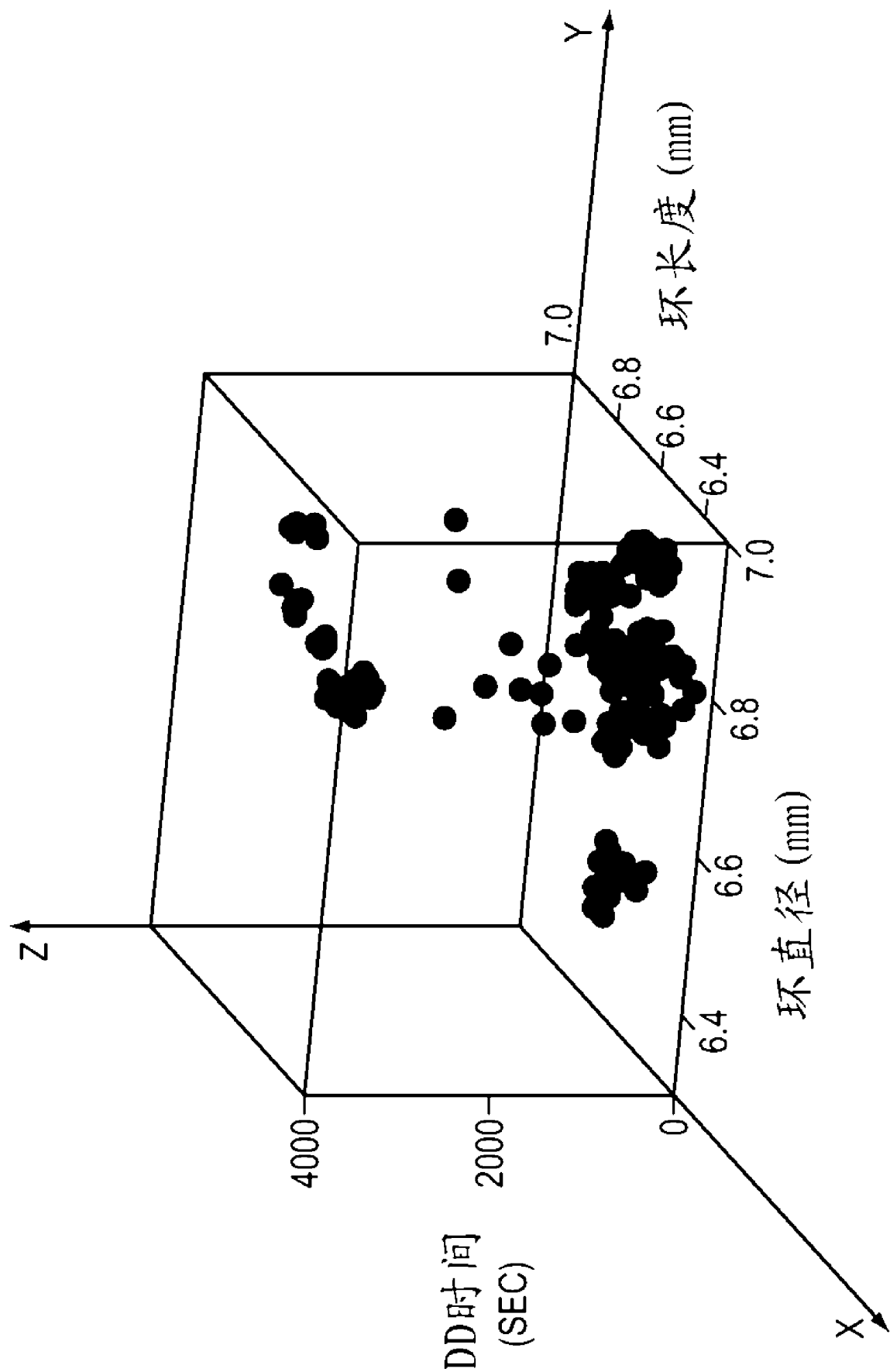


图 36

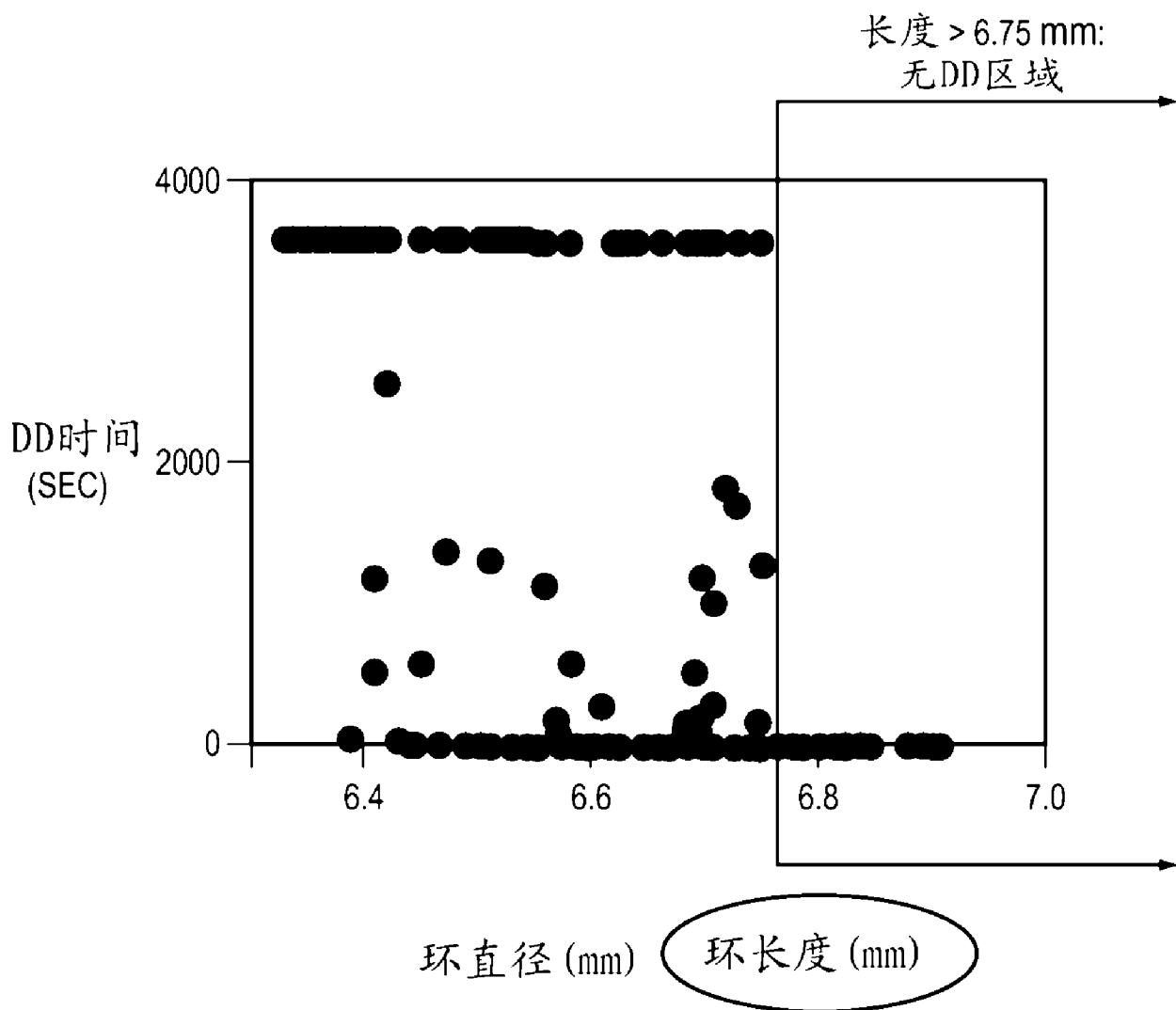


图 37

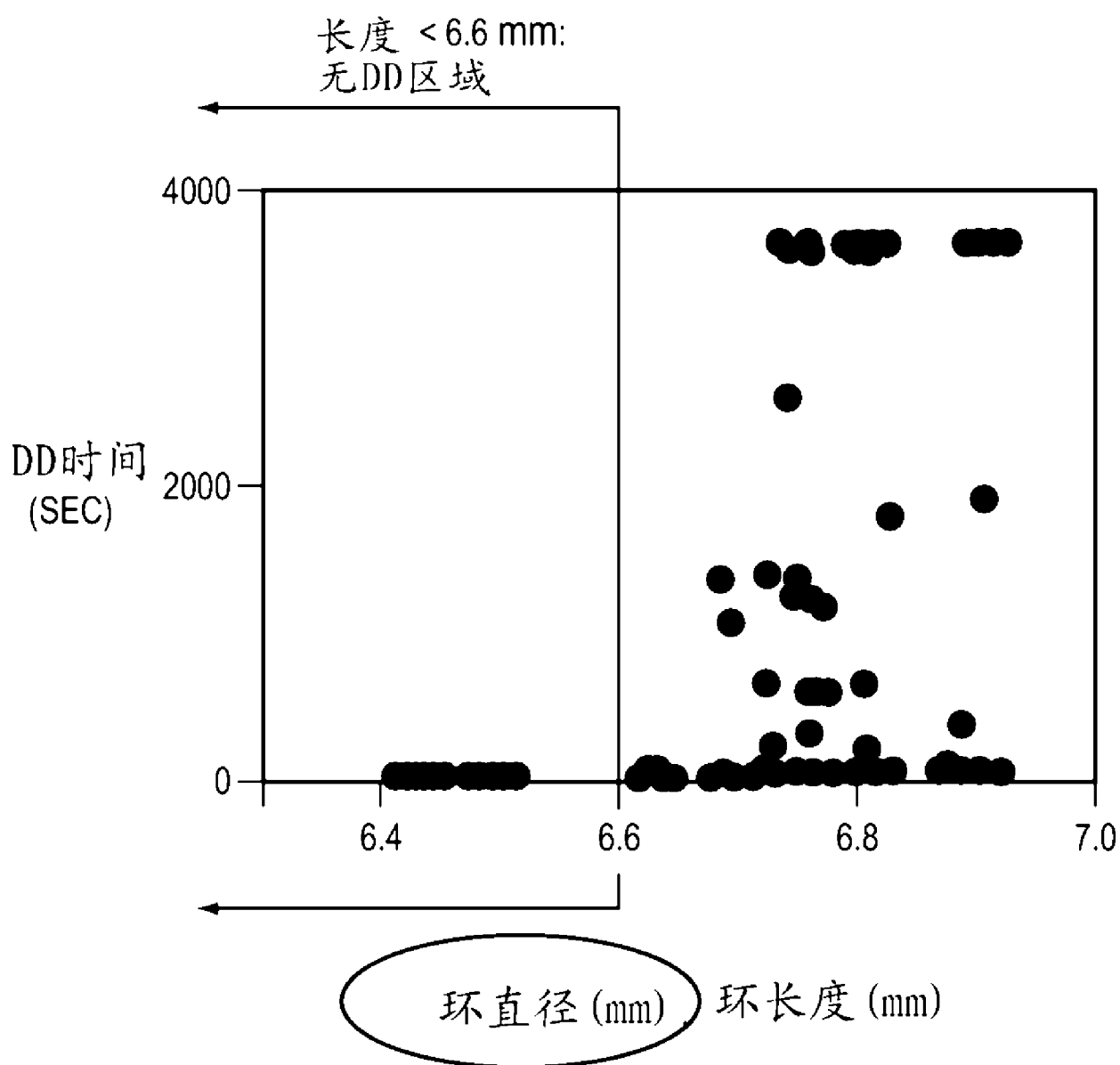


图 38

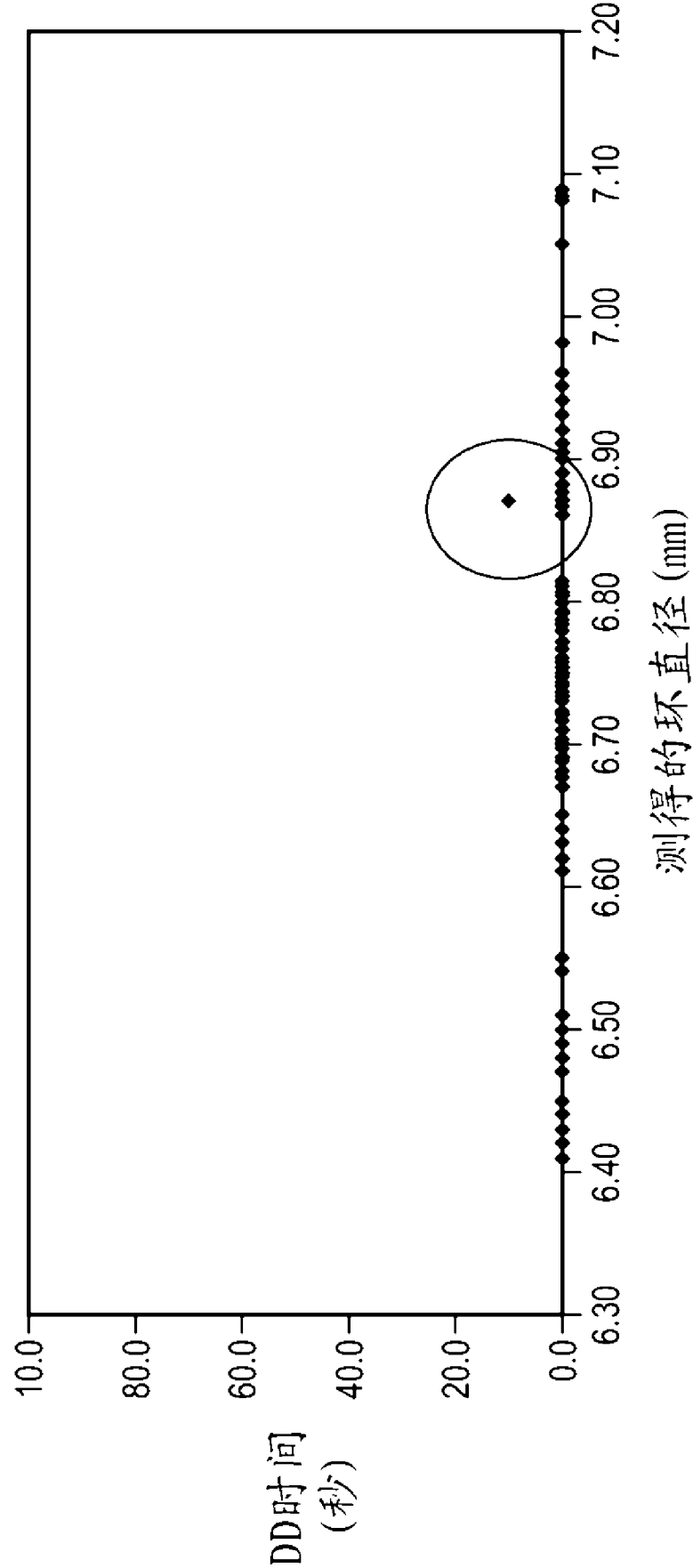


图 39

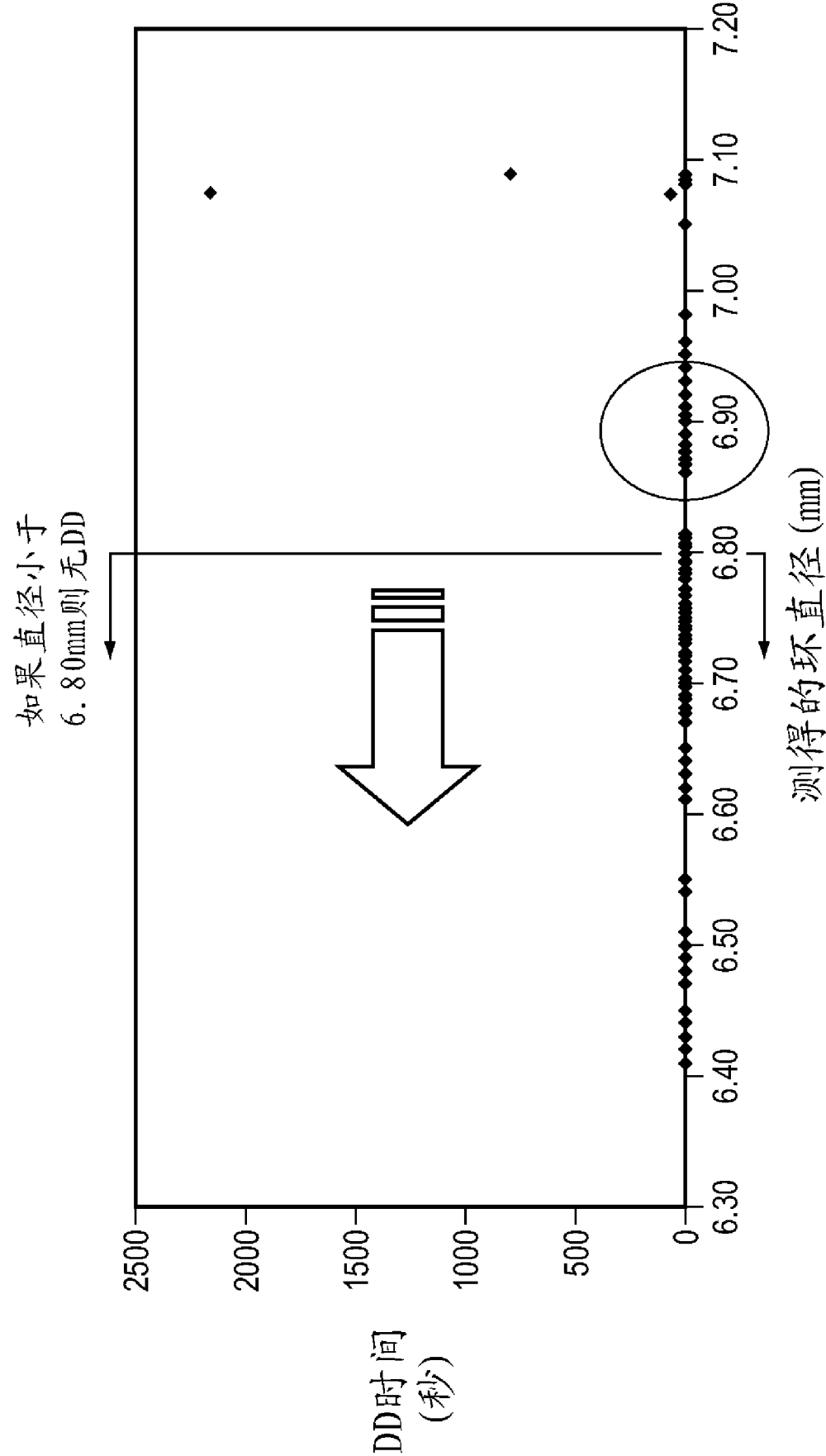


图 40

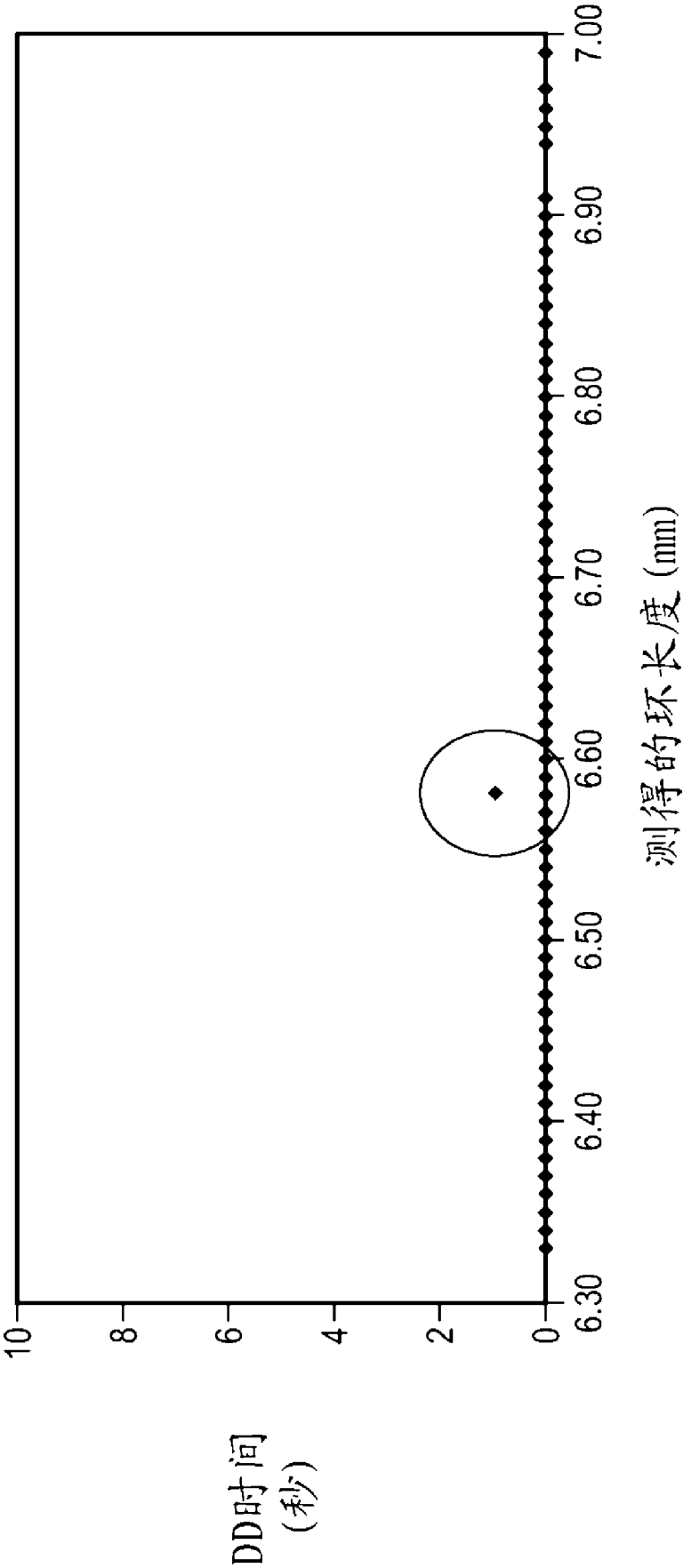


图 41

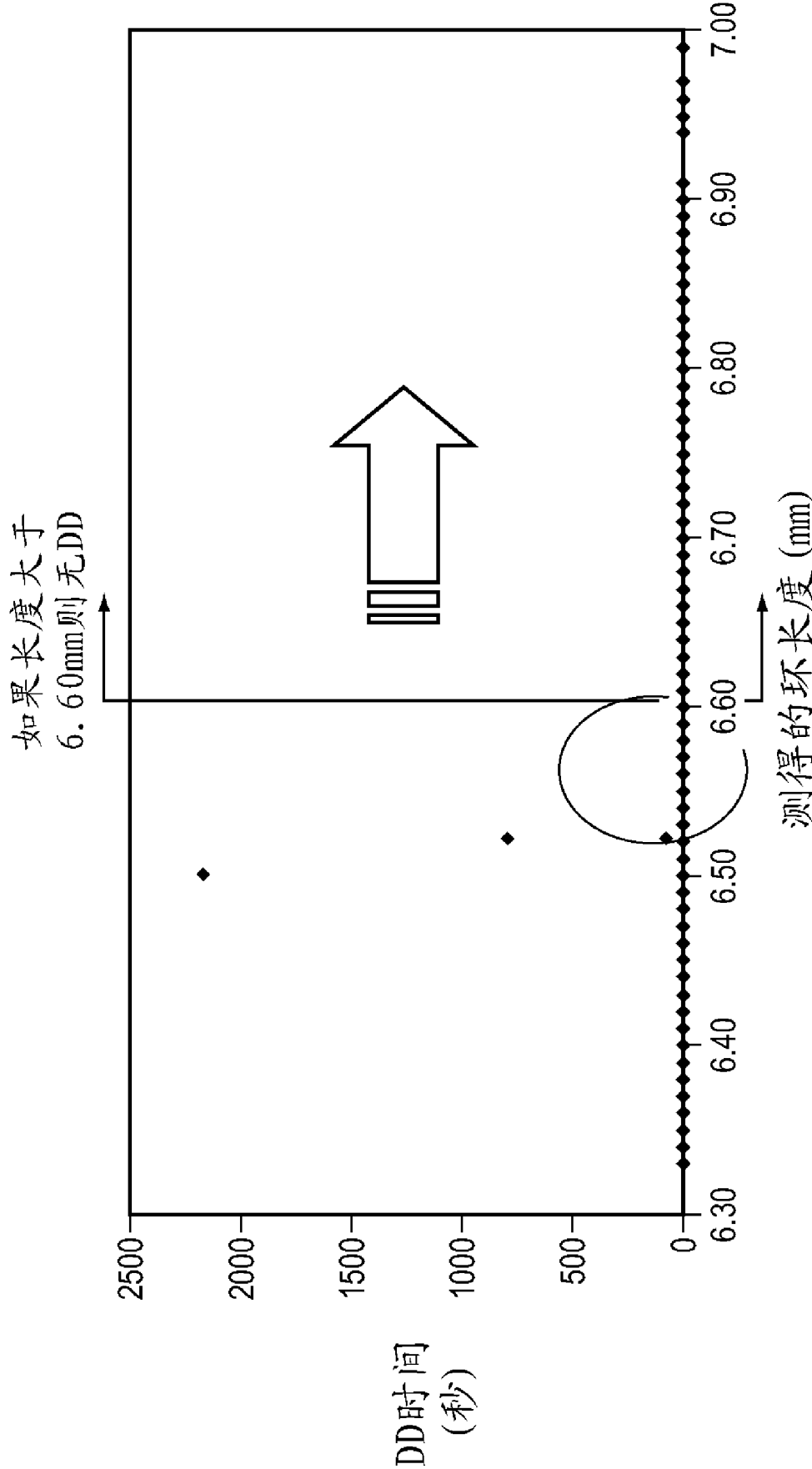


图 42

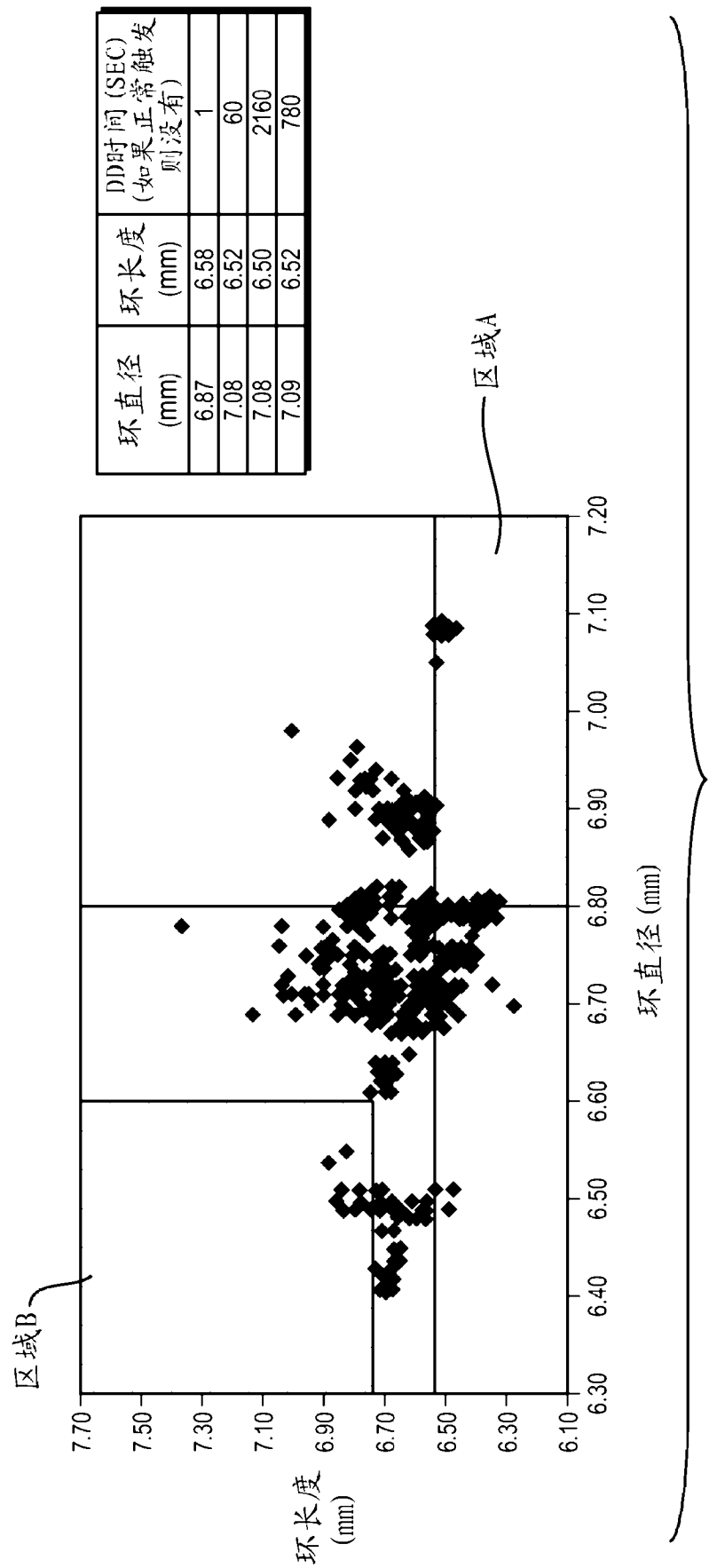


图 43

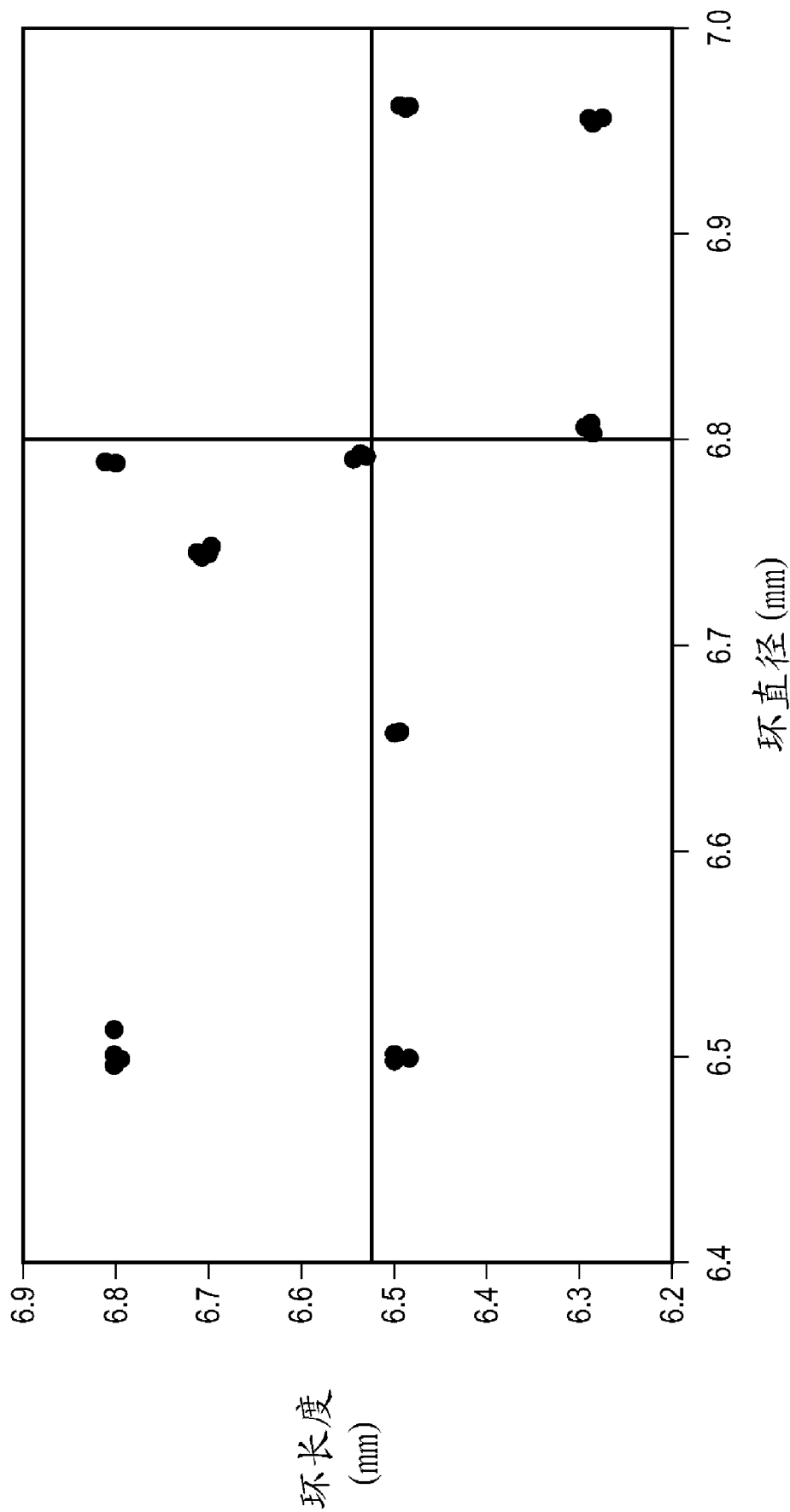


图 44

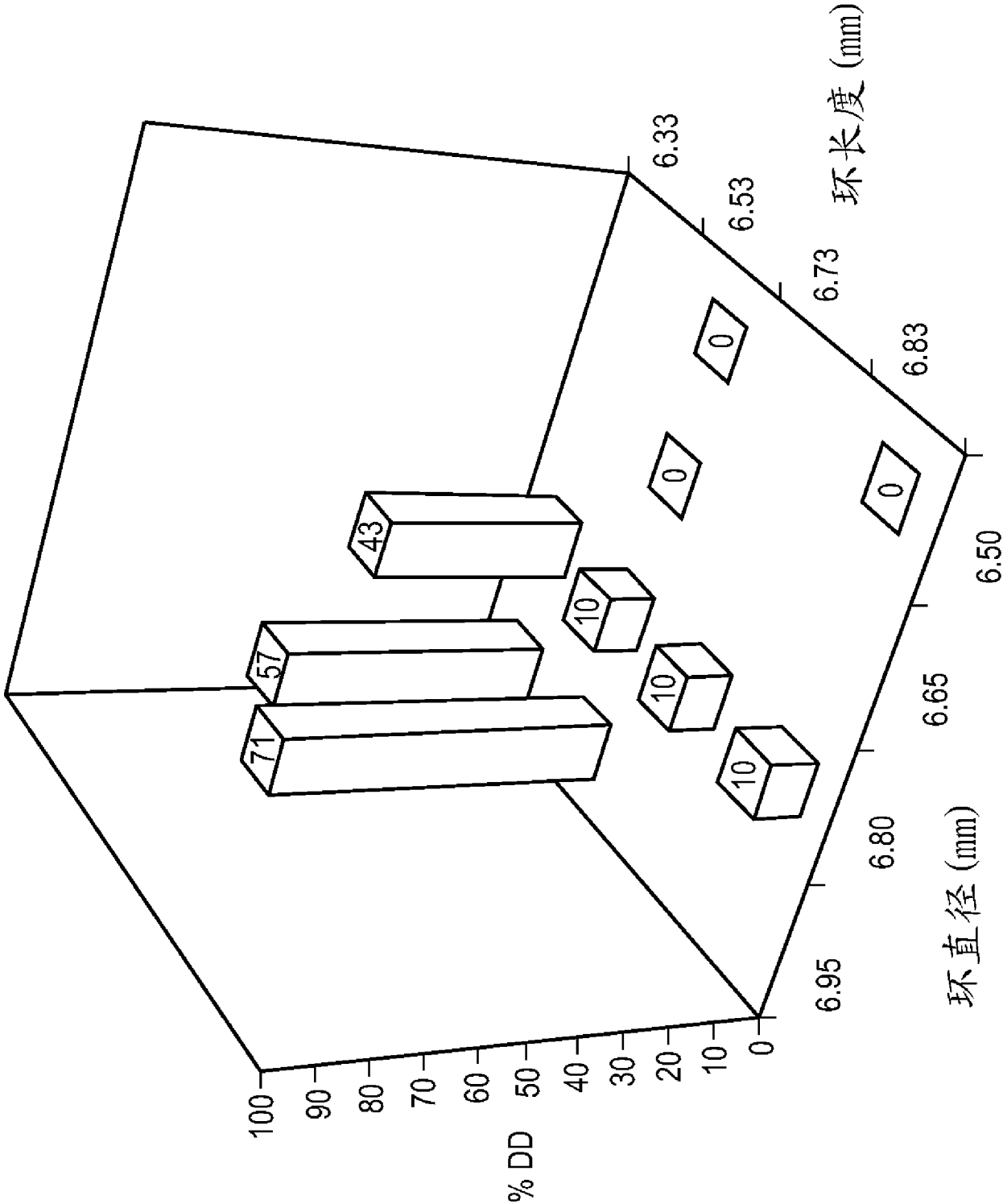


图 45

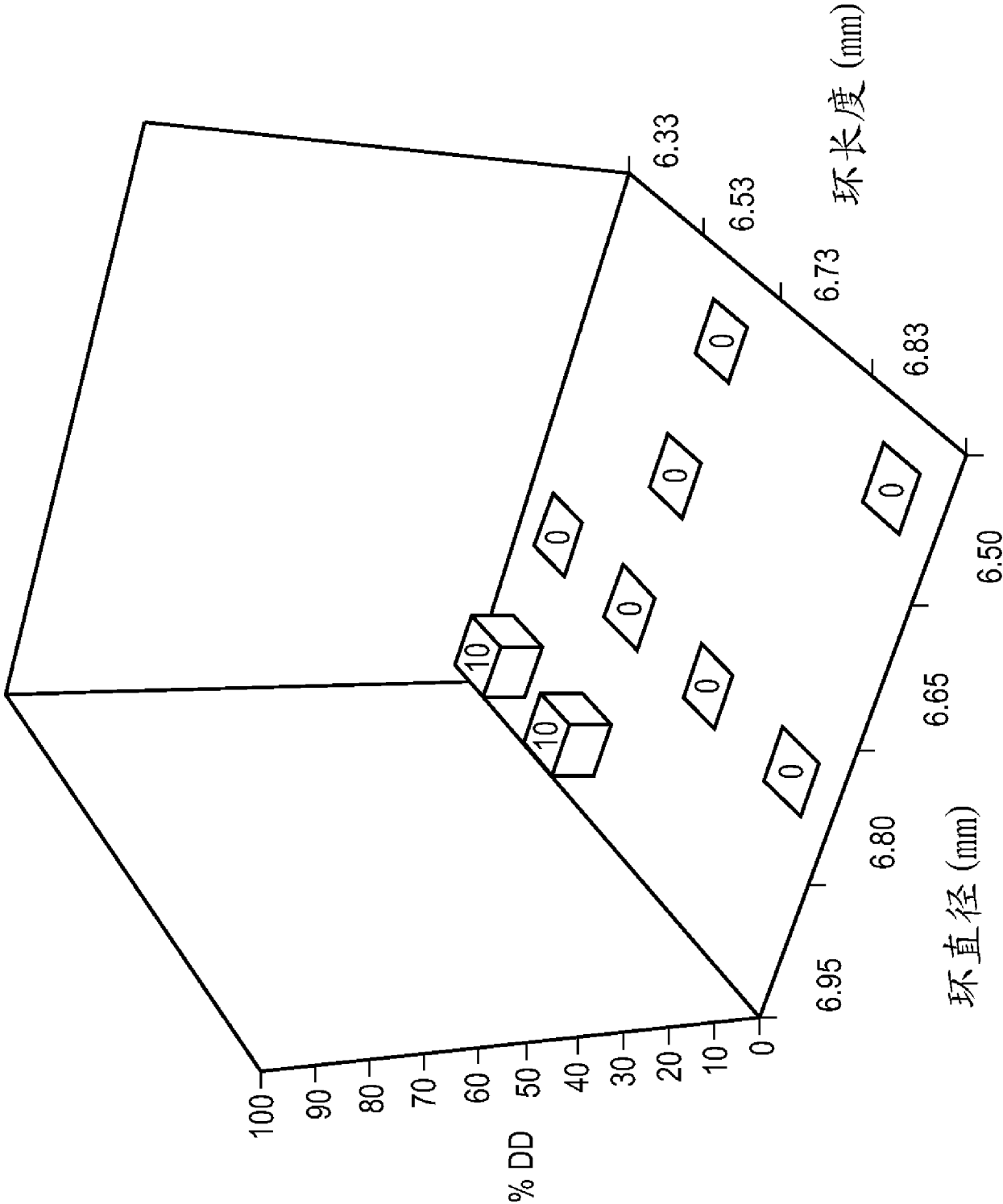


图 46

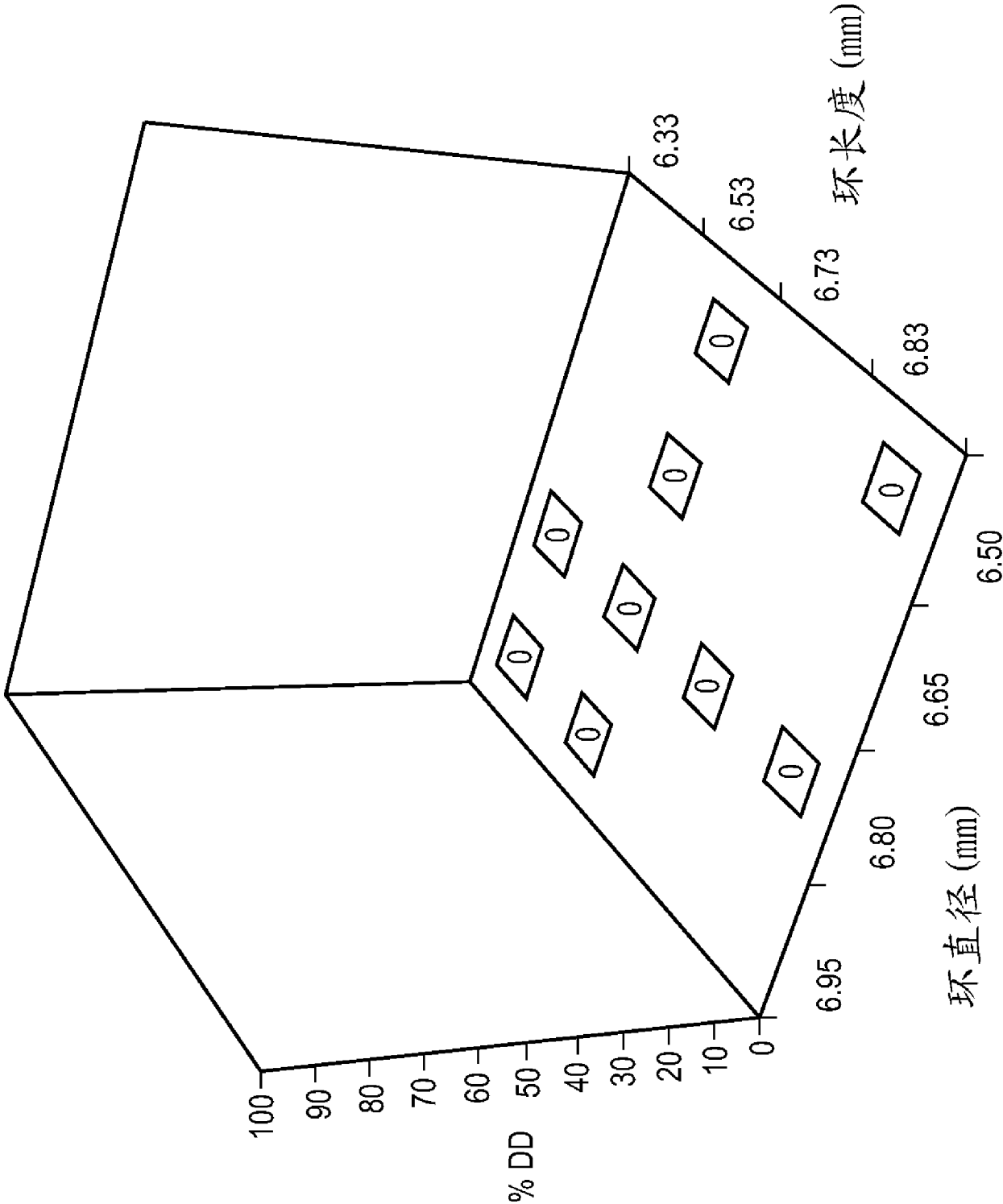


图 47

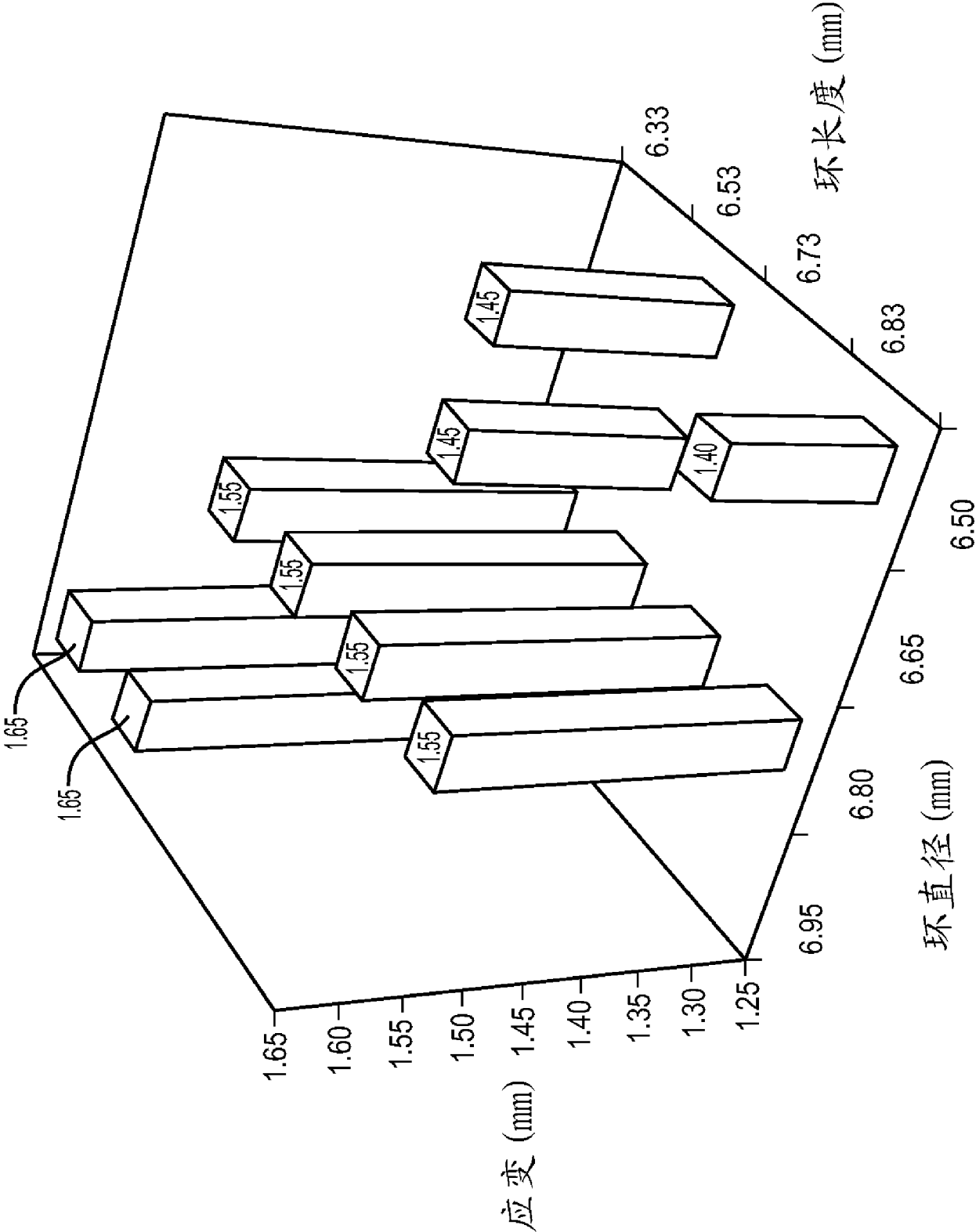


图 48

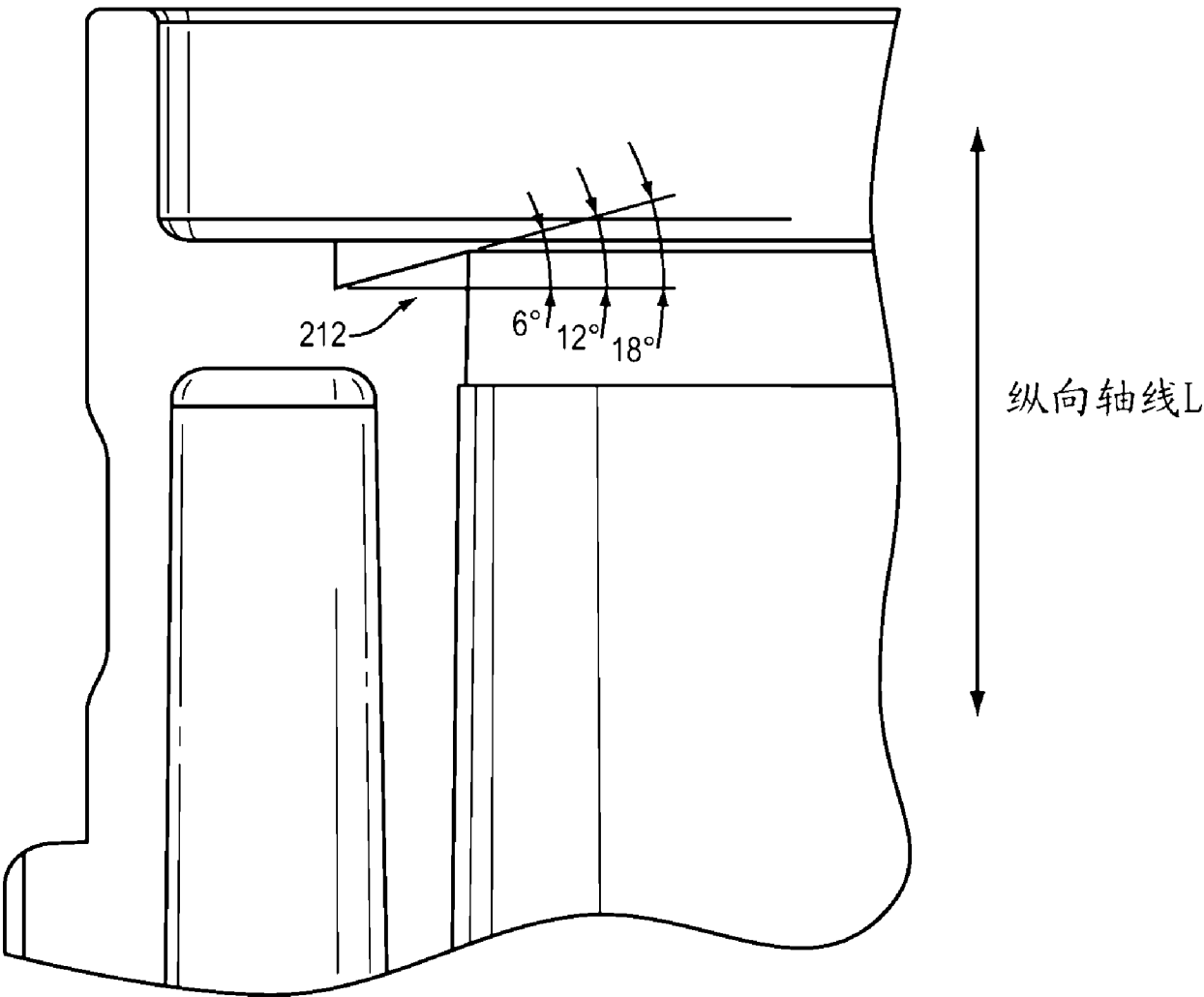


图 49

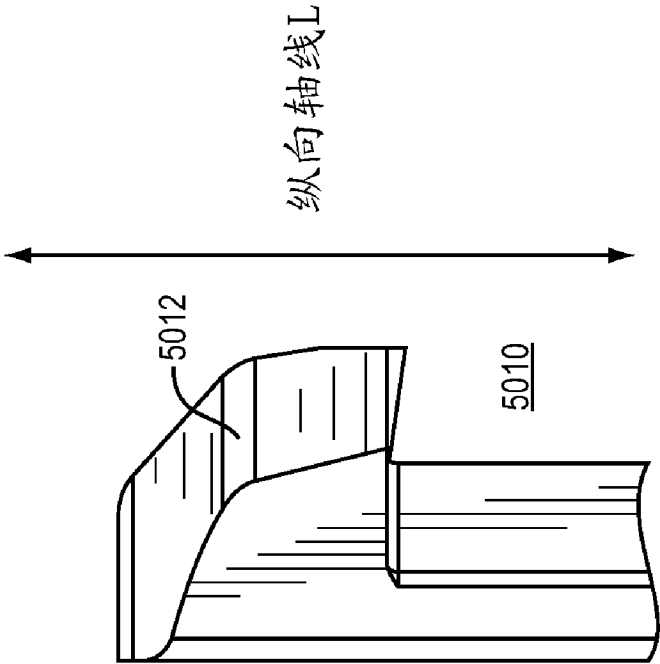


图 50C

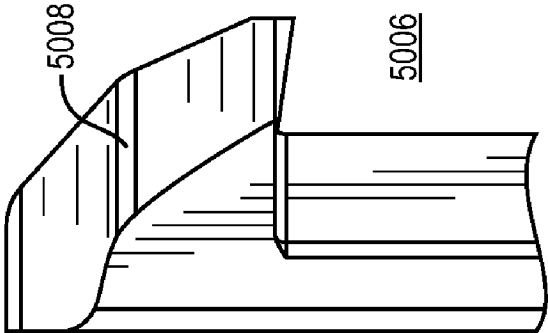


图 50B

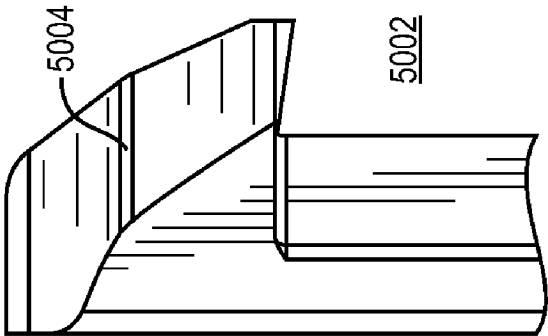


图 50A

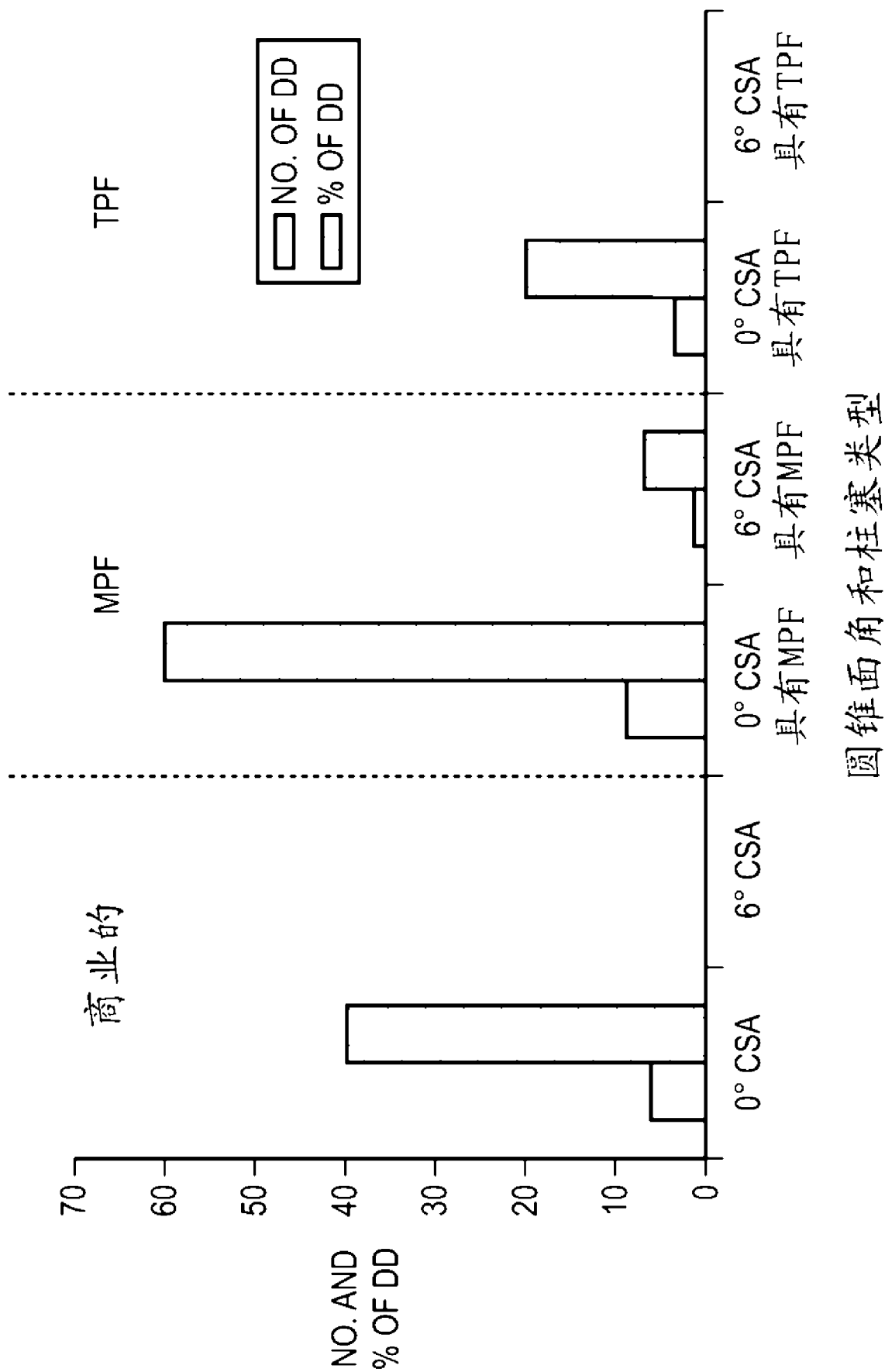


图 51

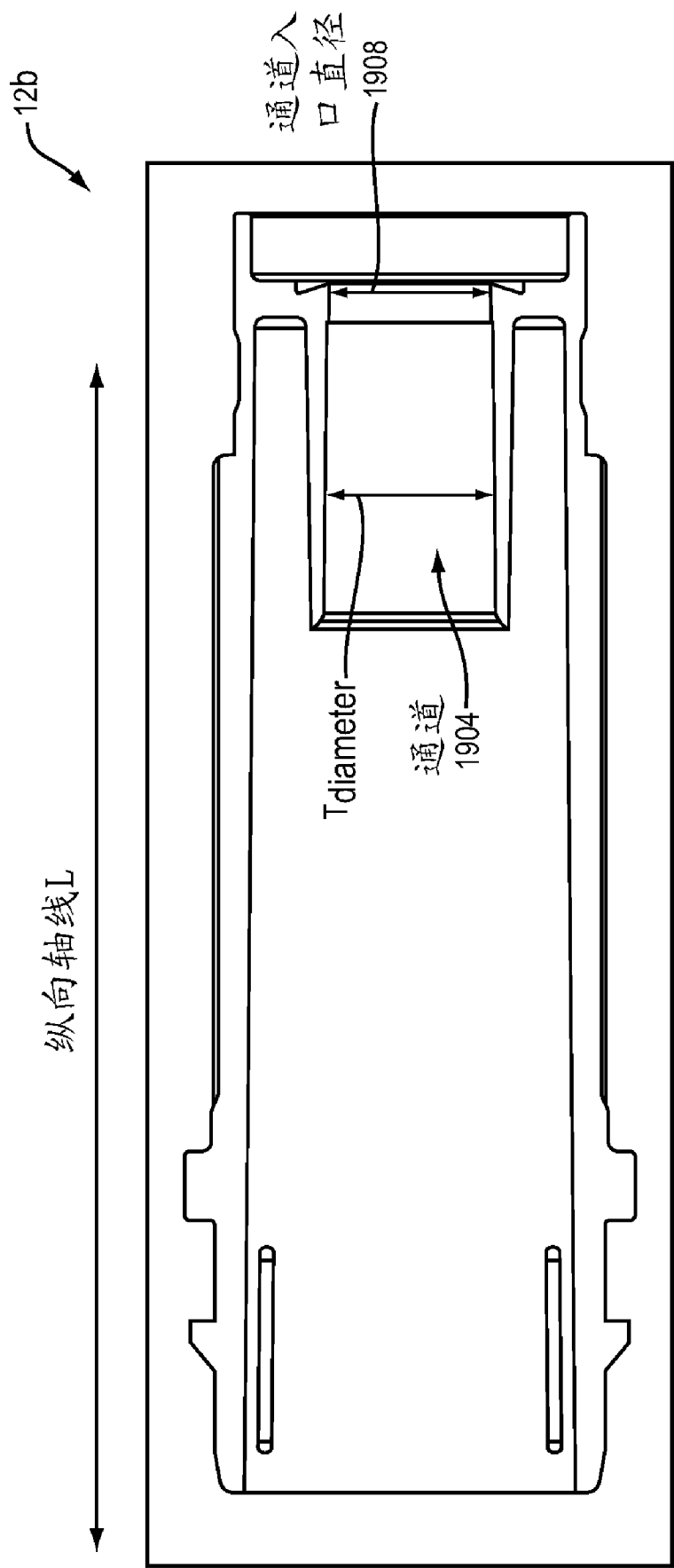


图 52

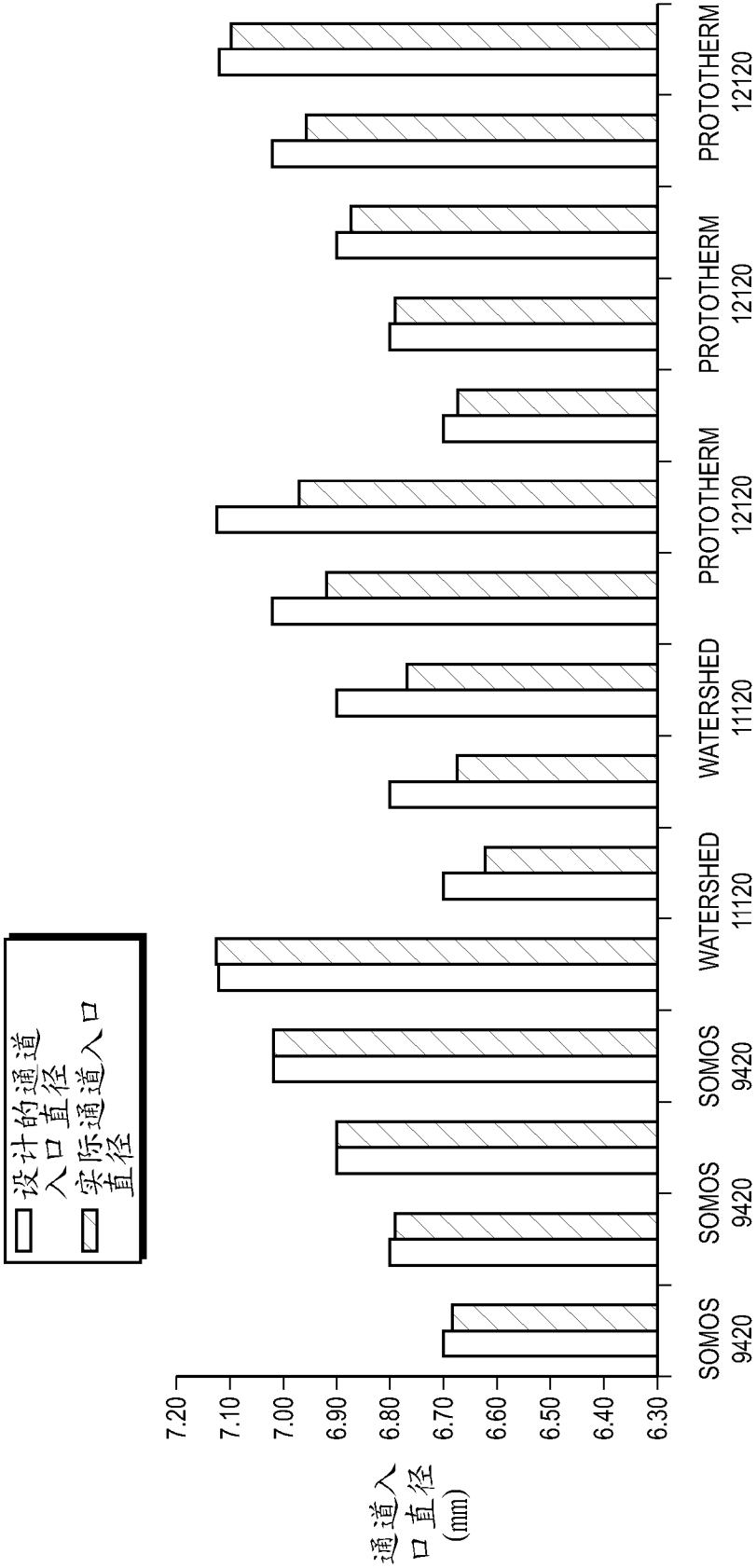


图 53

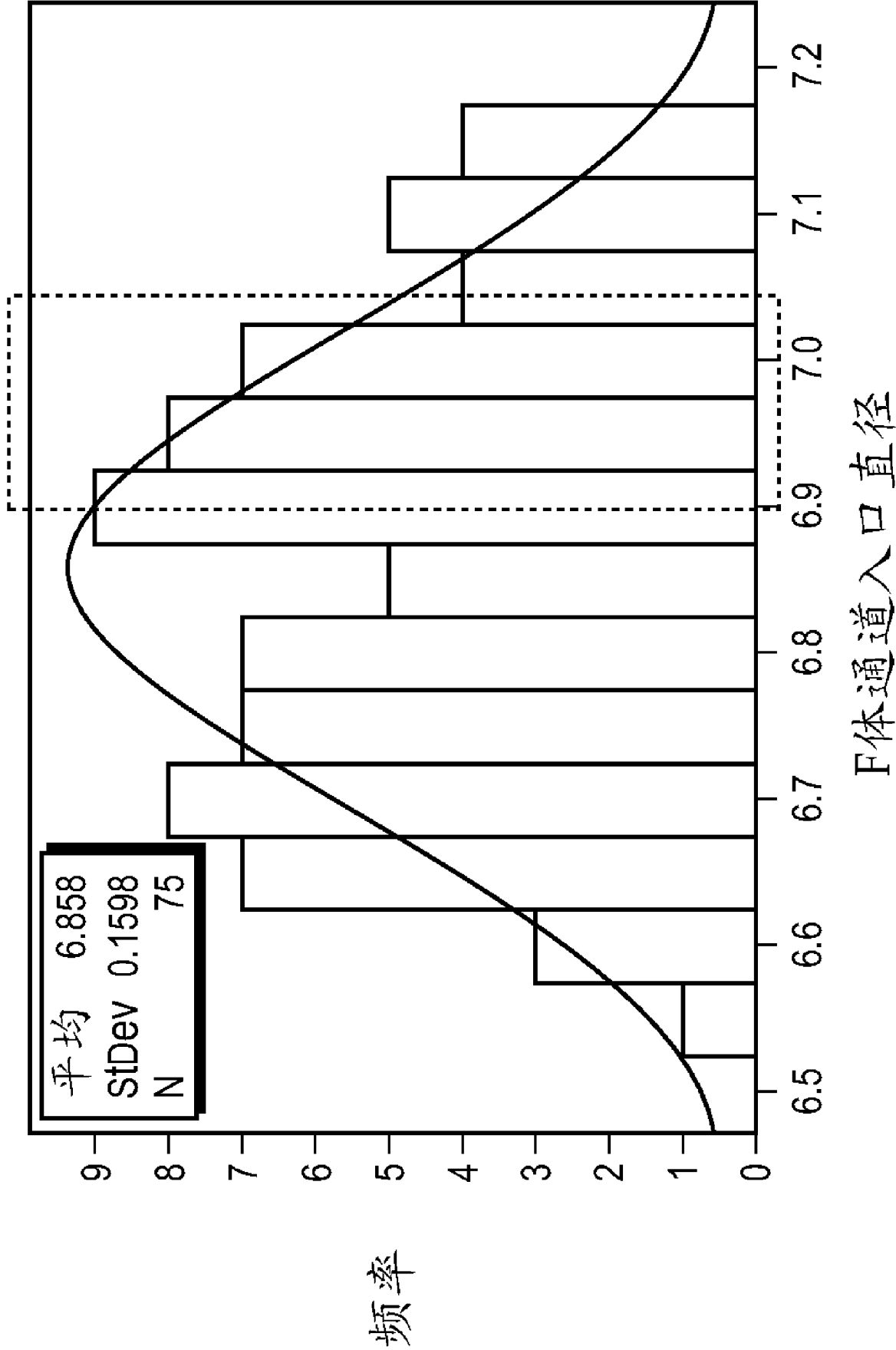


图 54

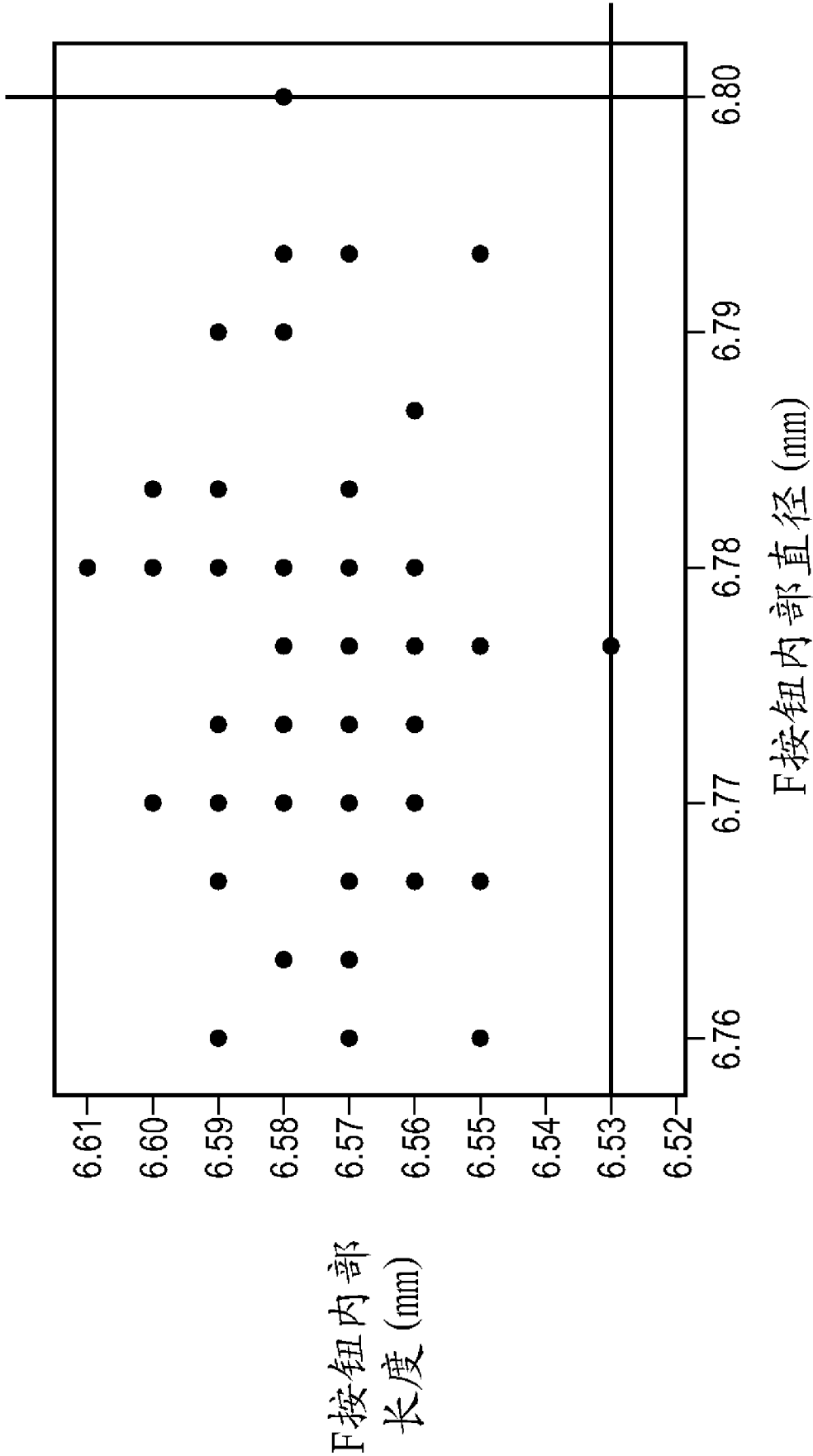


图 55

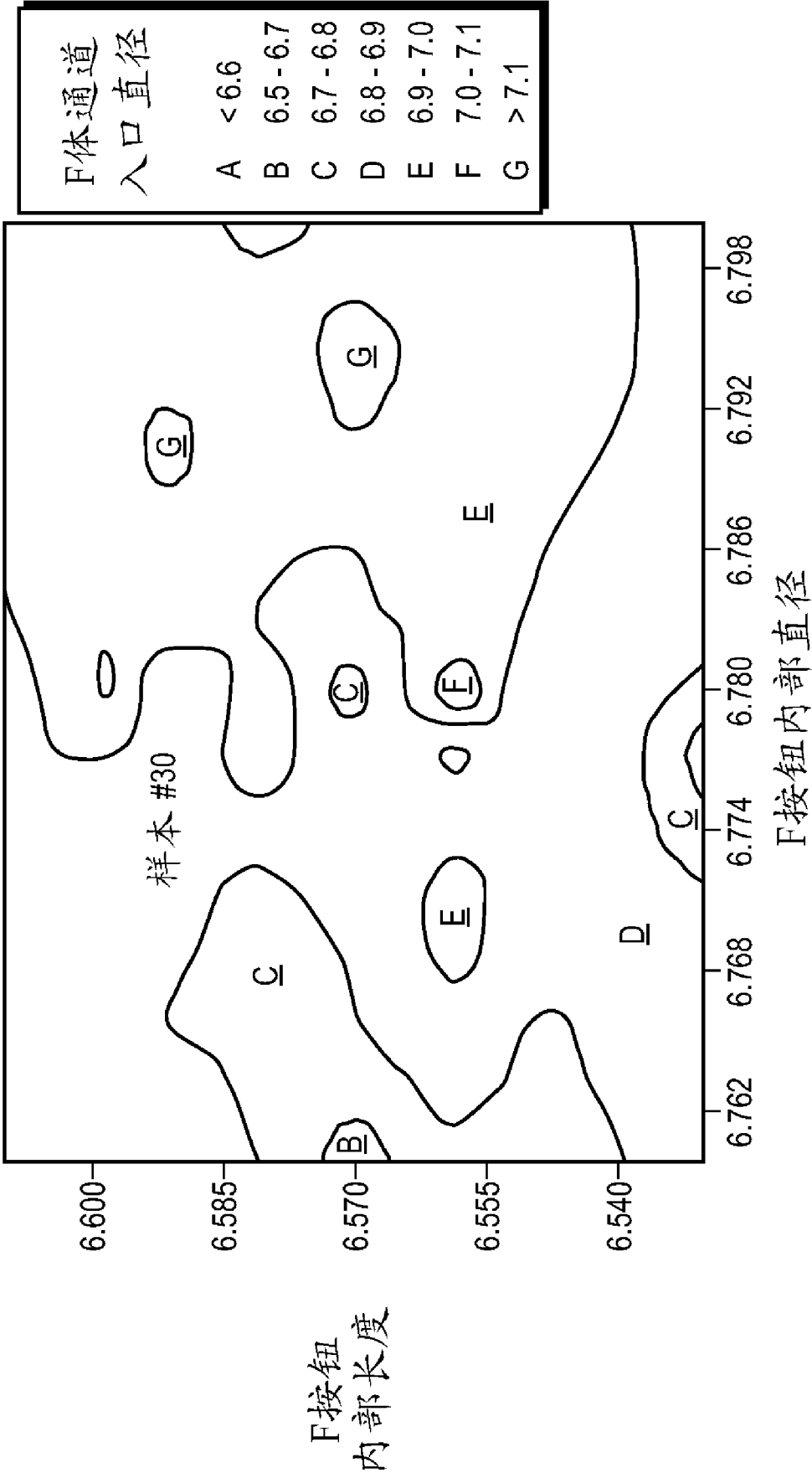


图 56

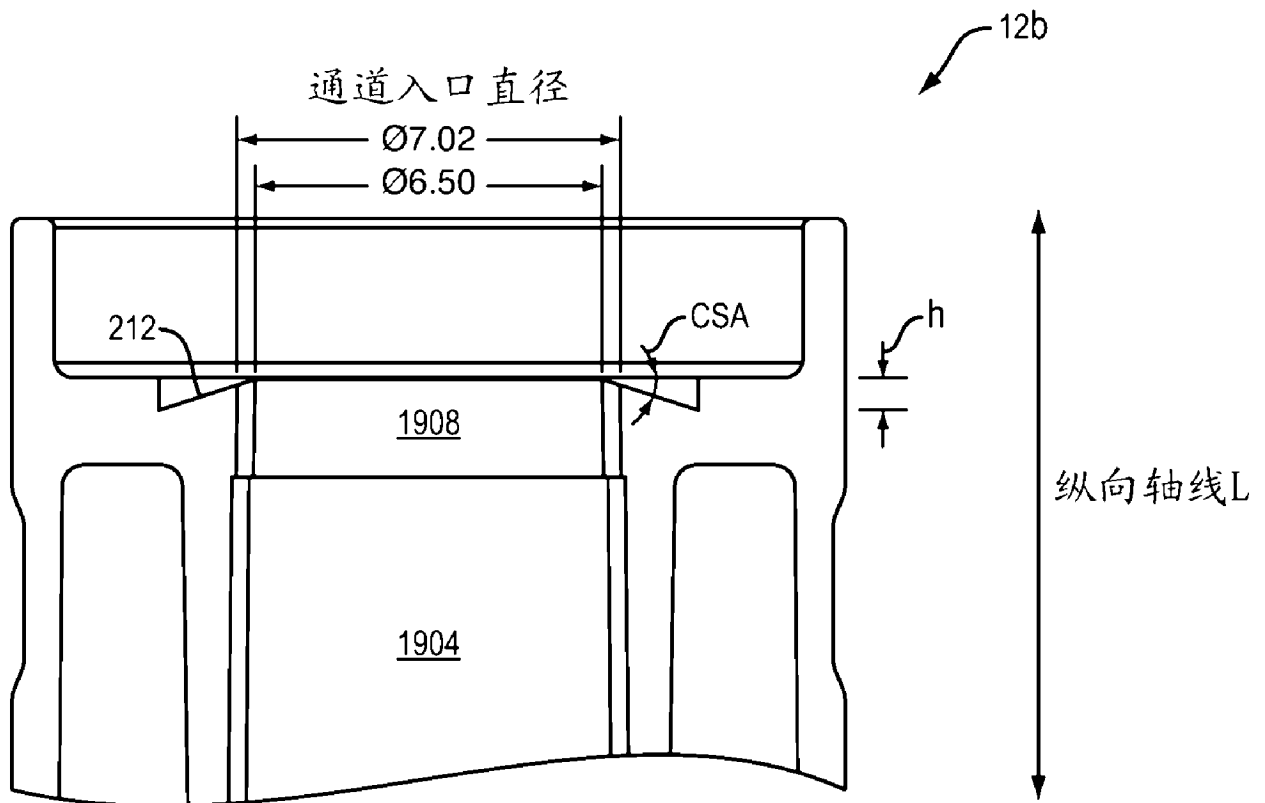


图 57

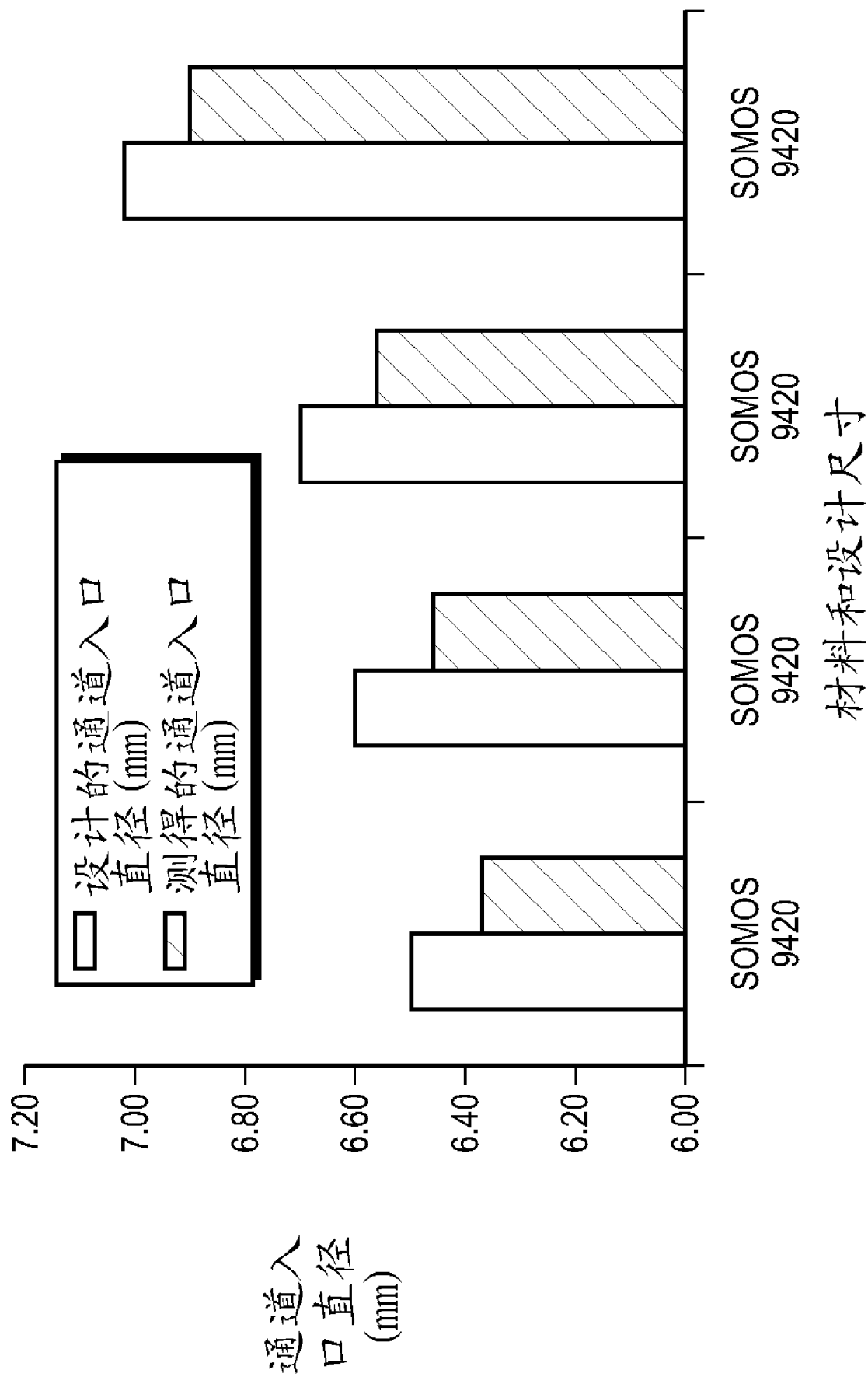


图 58

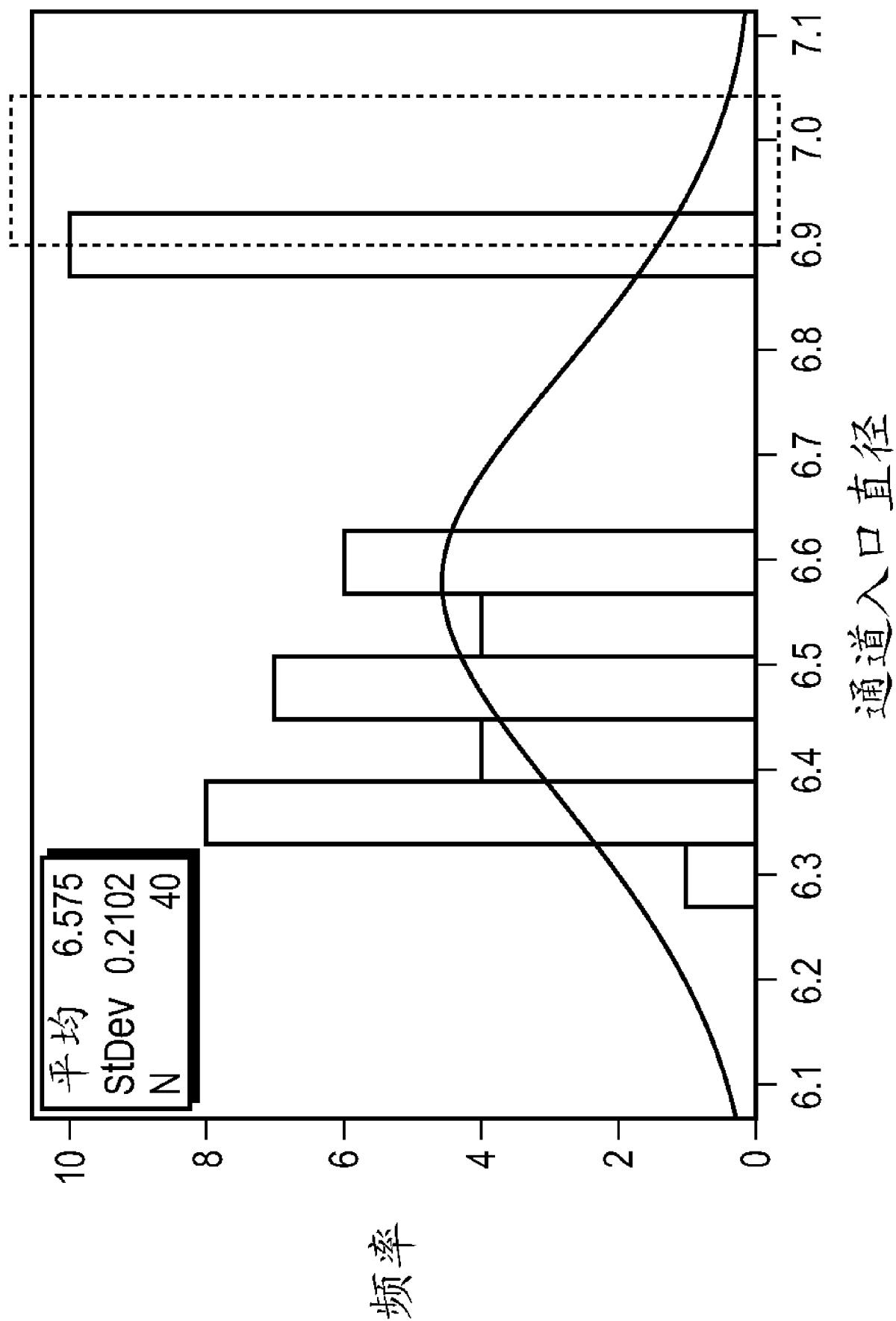


图 59

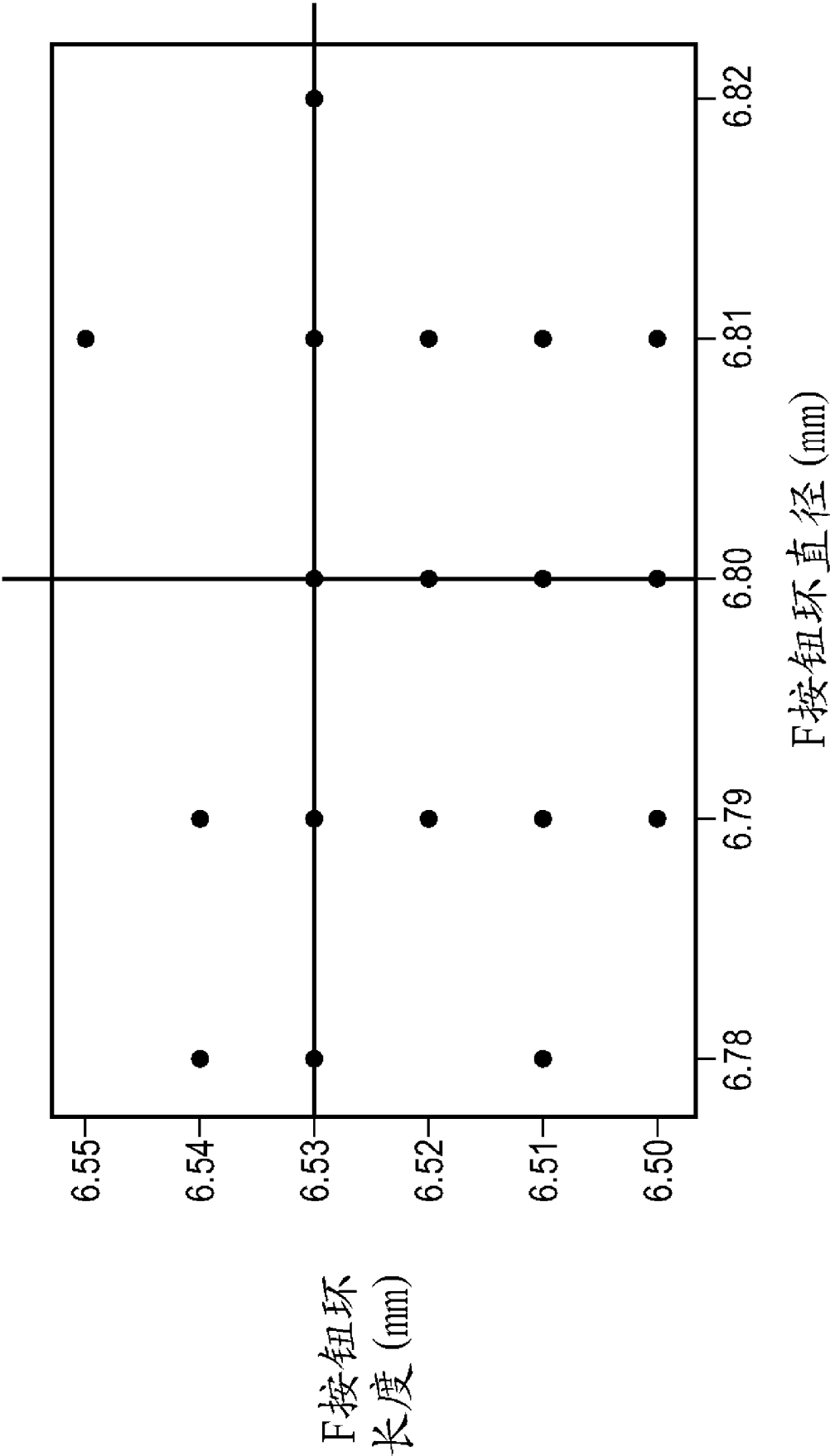


图 60

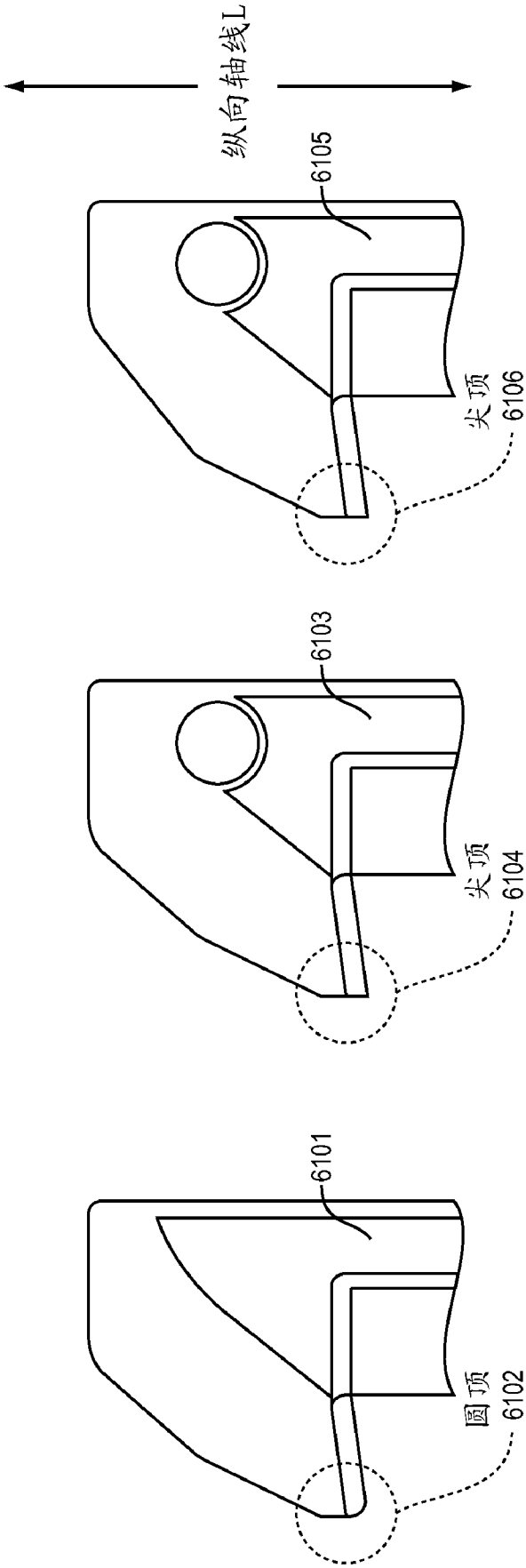


图 61A

图 61B

图 61C

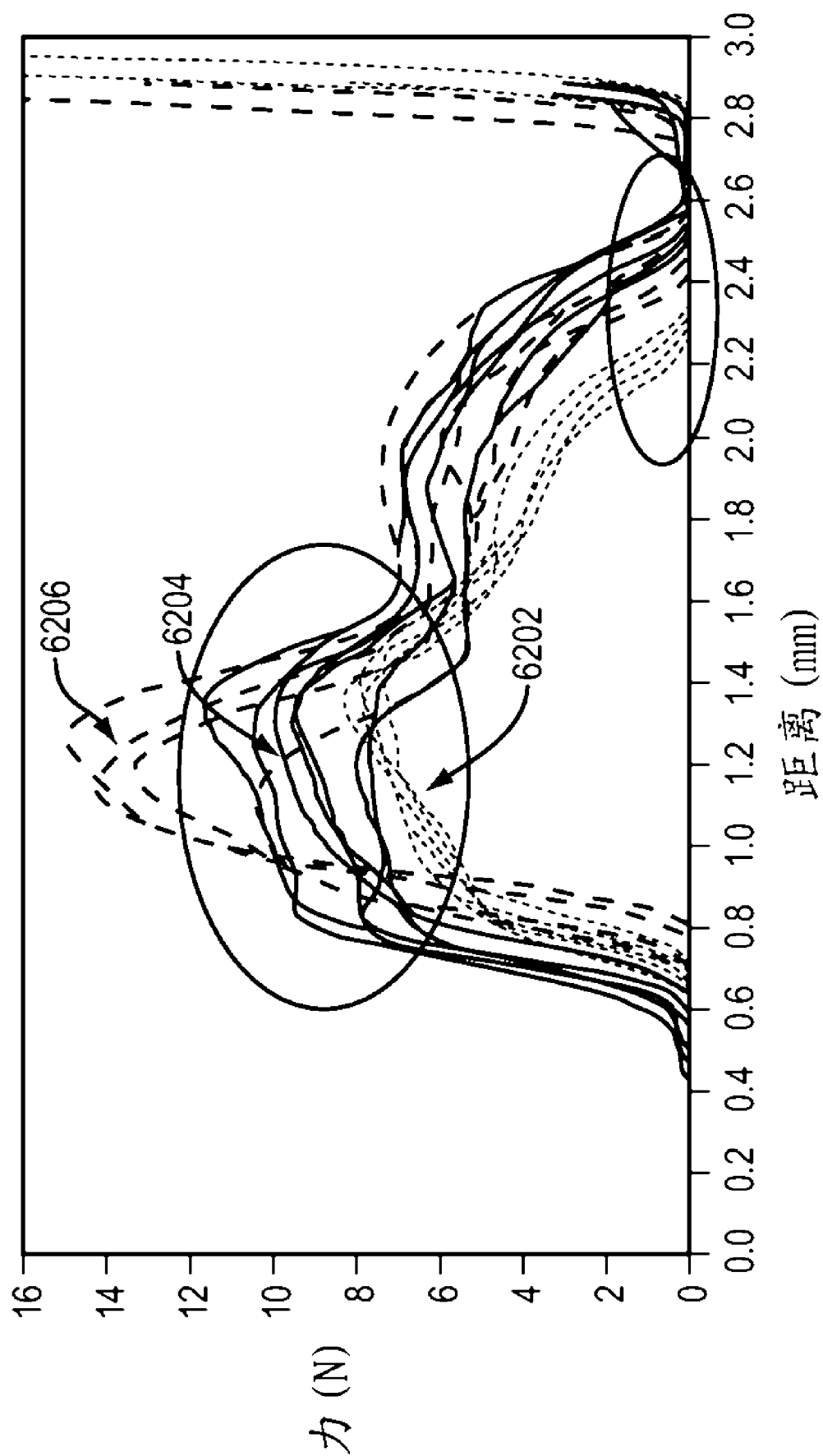


图 62

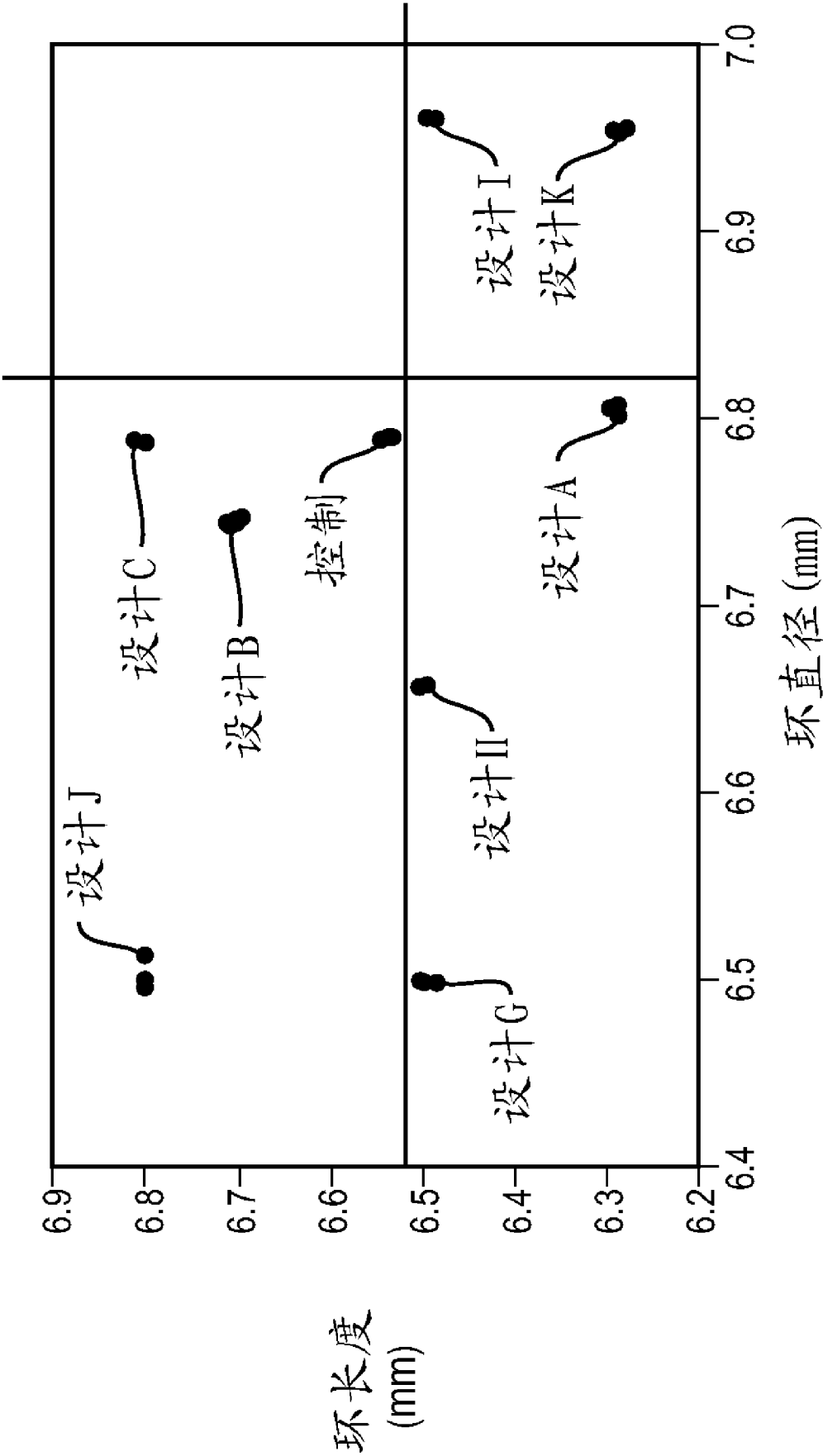


图 63

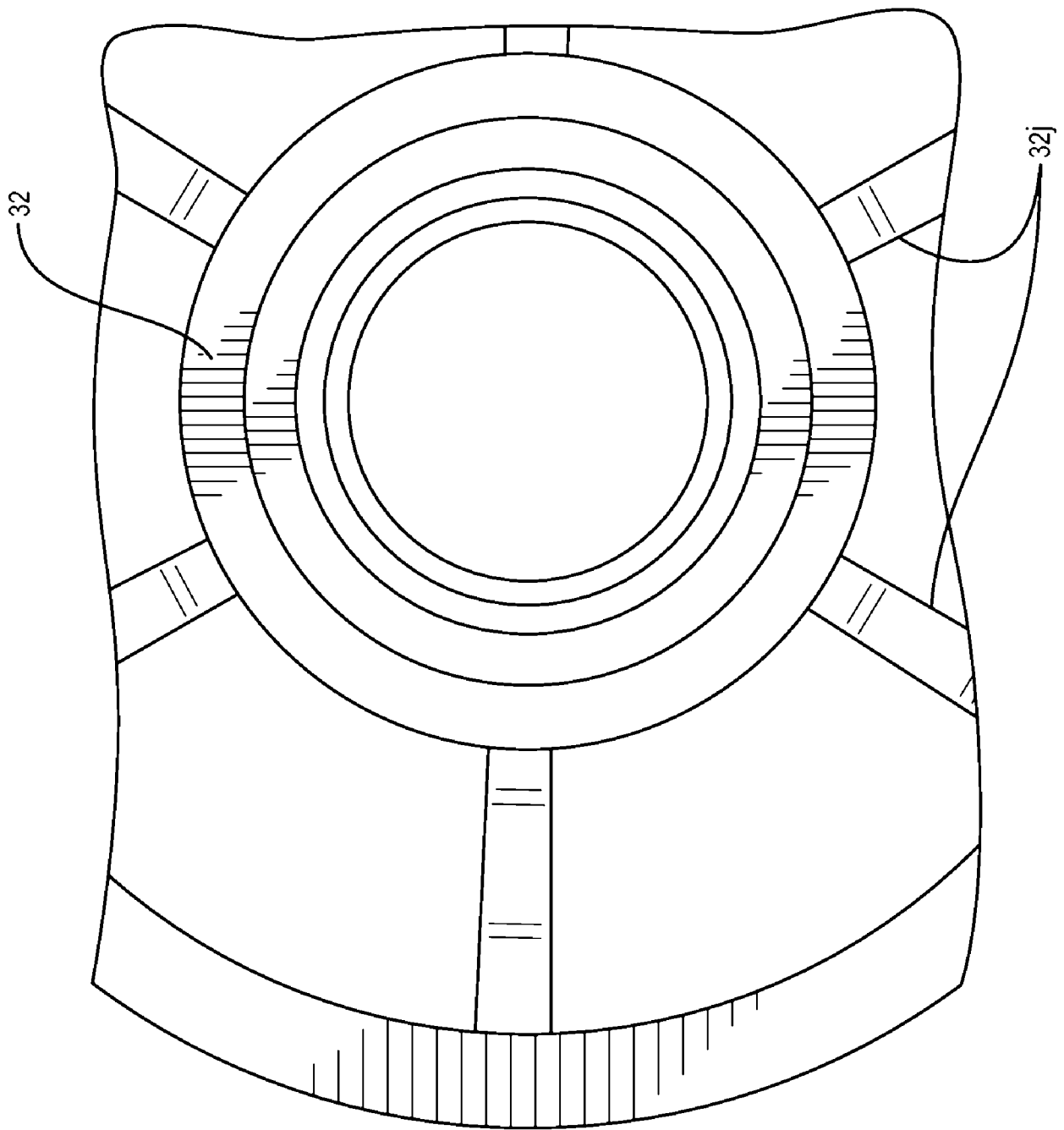


图 64

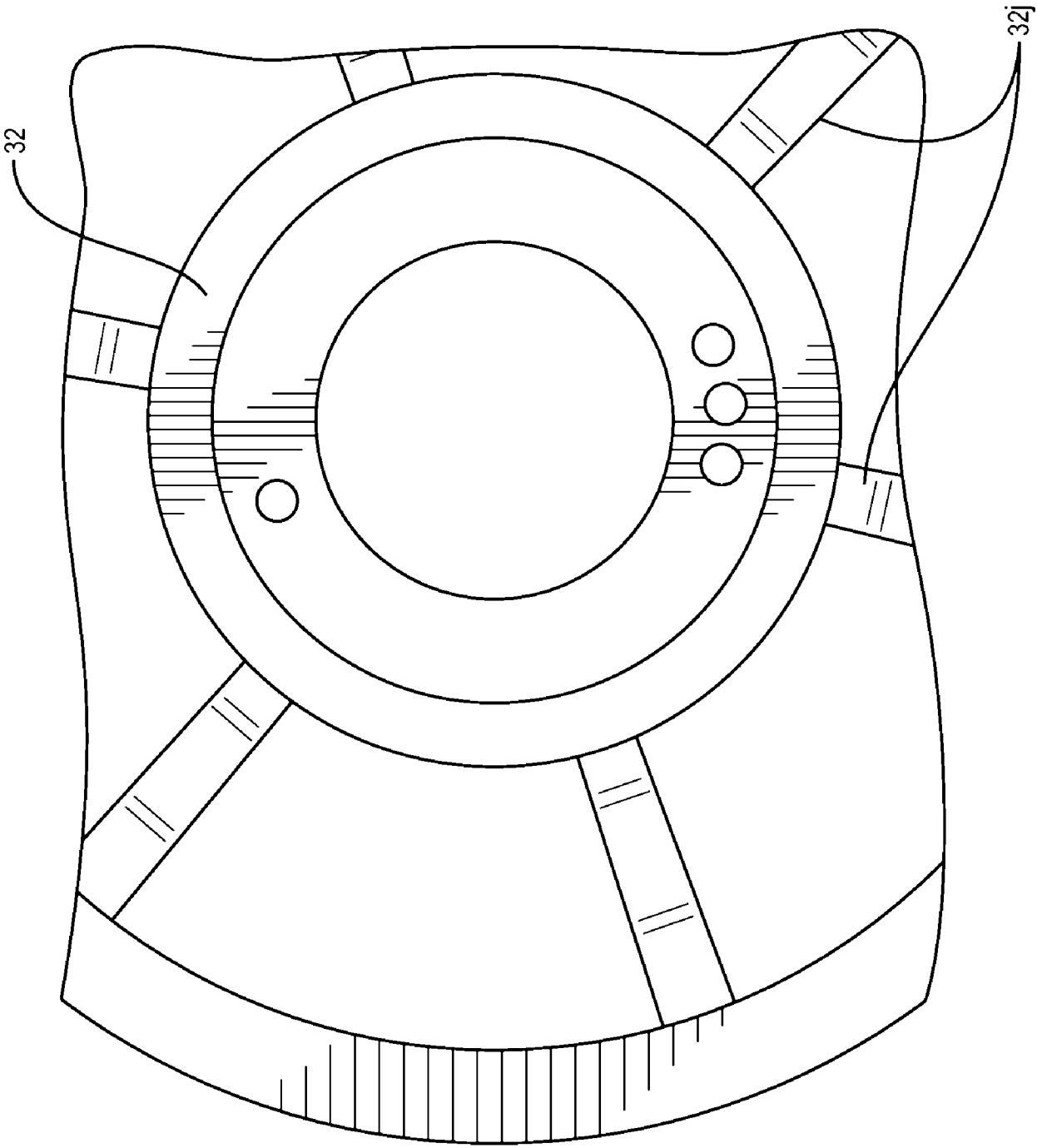


图 65

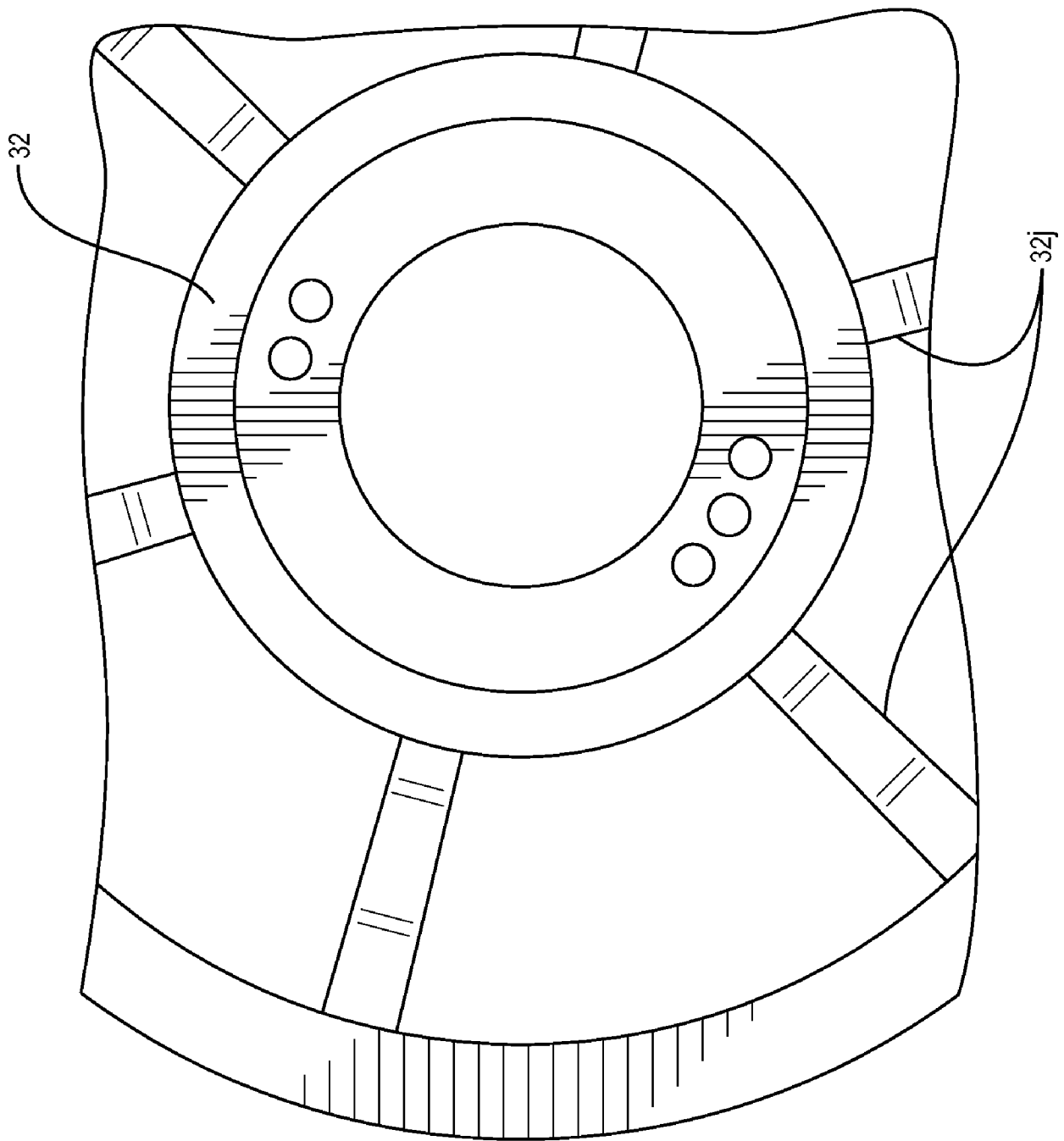


图 66

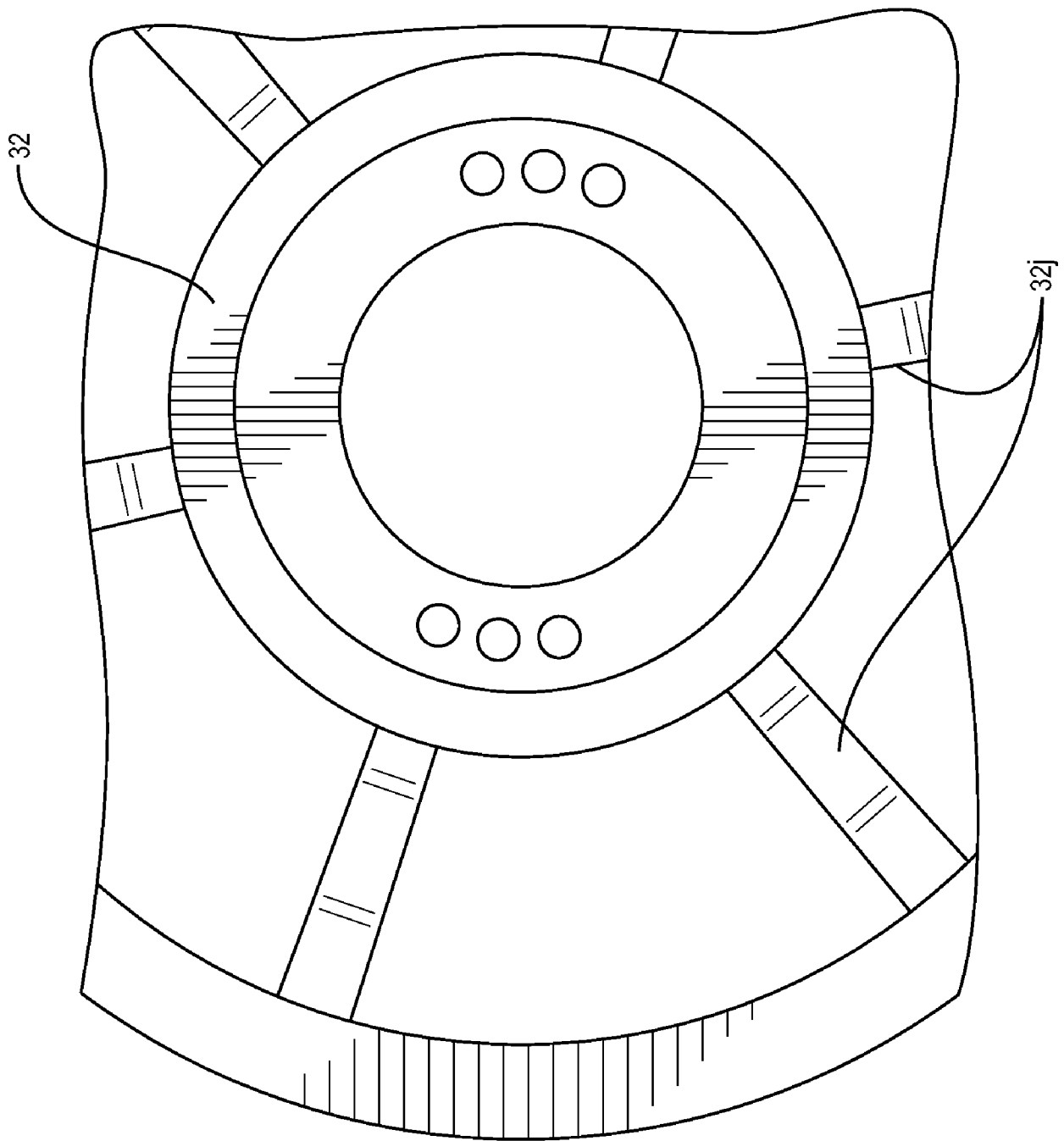


图 67

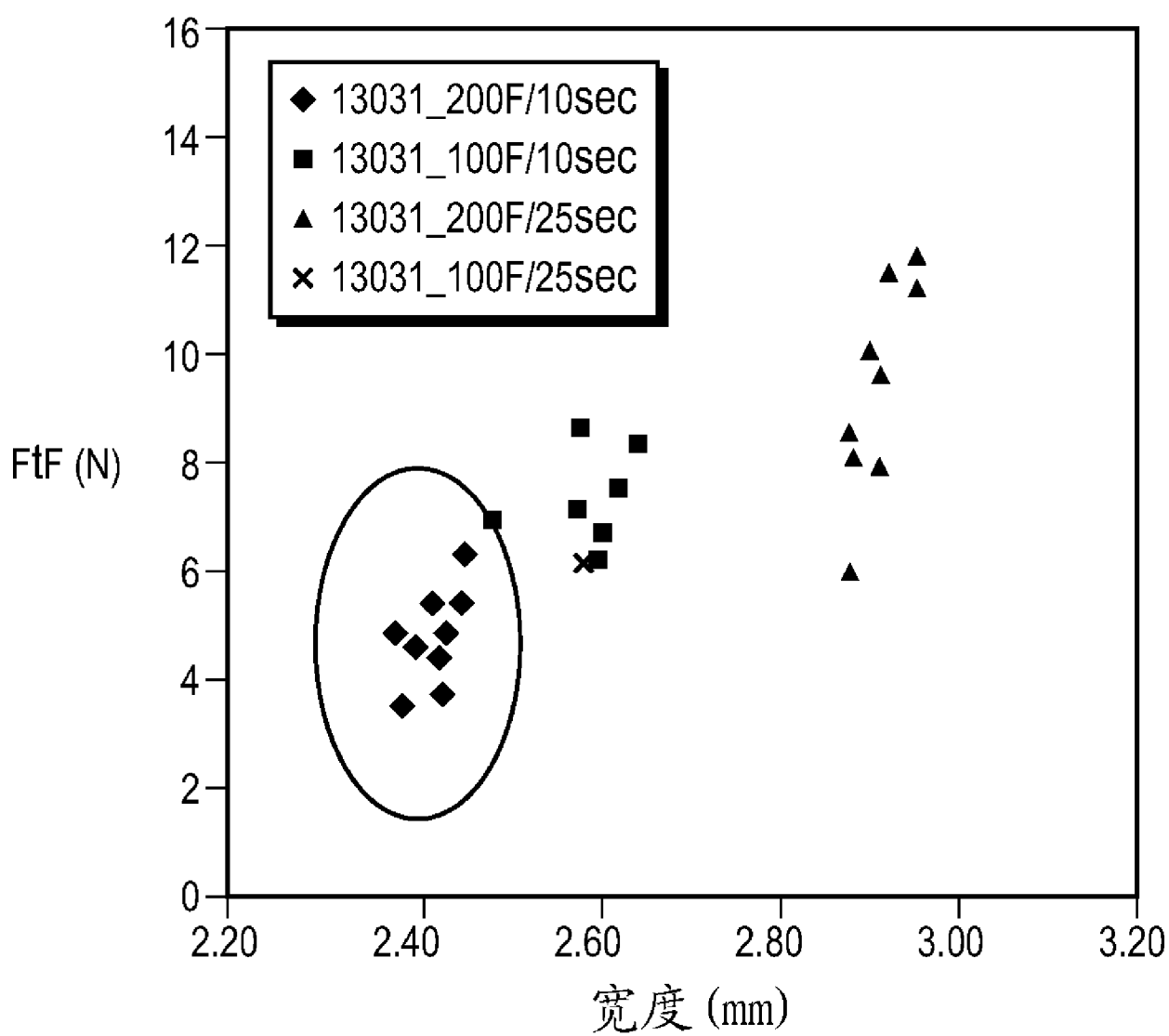


图 68

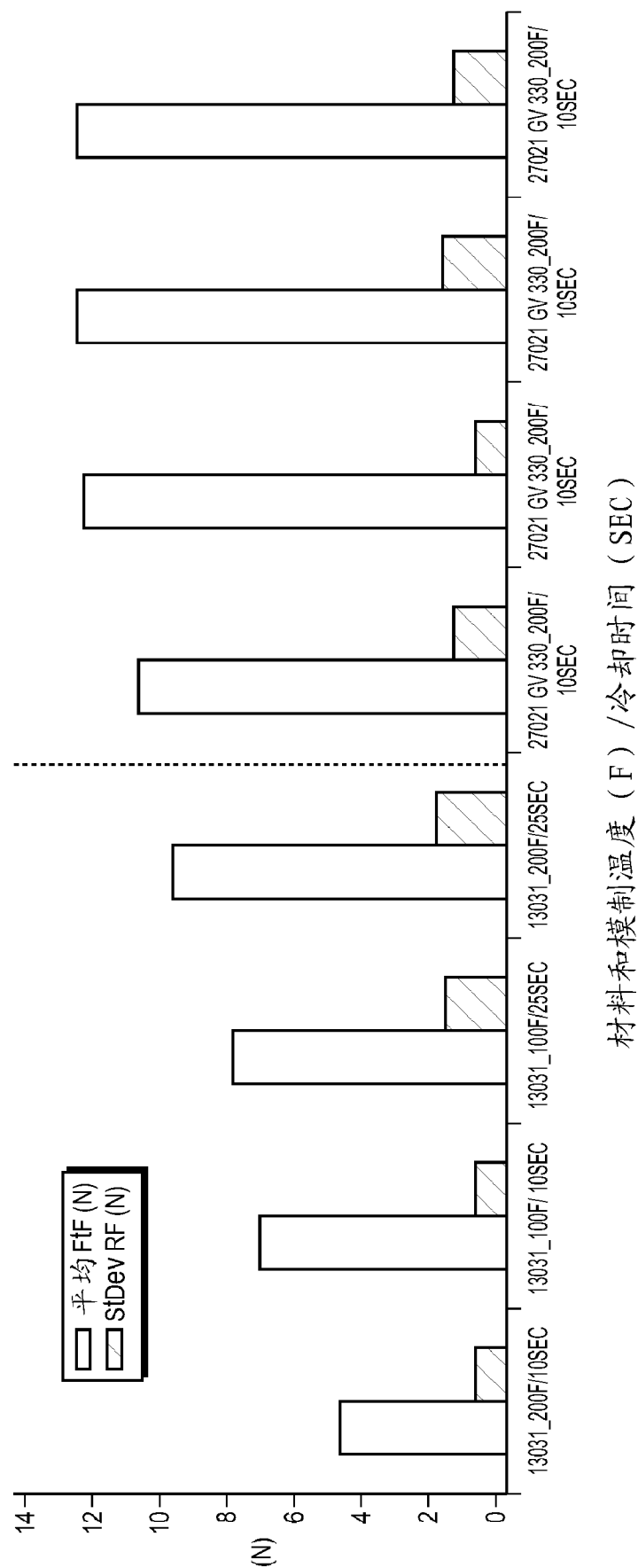


图 69

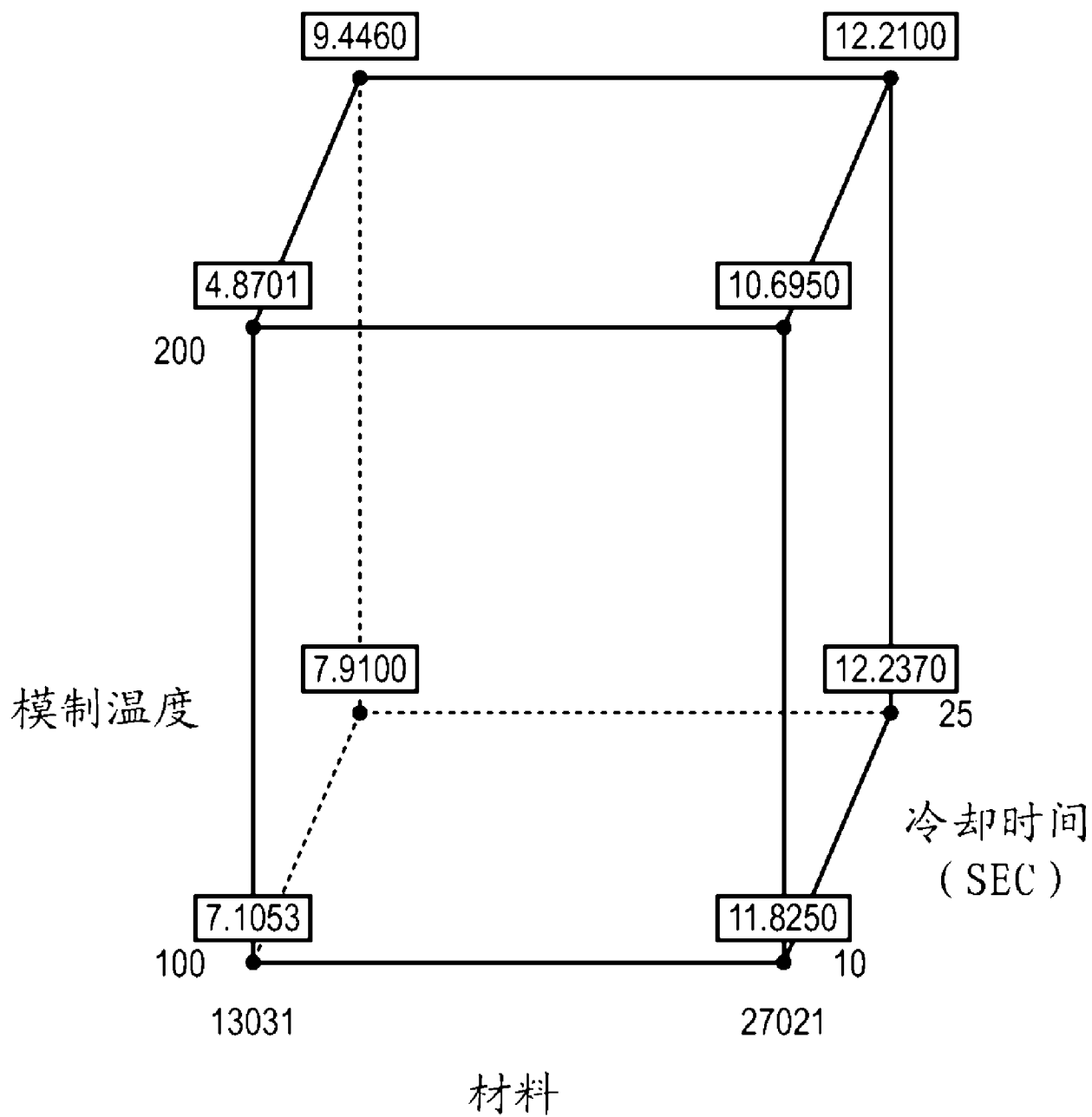


图 70

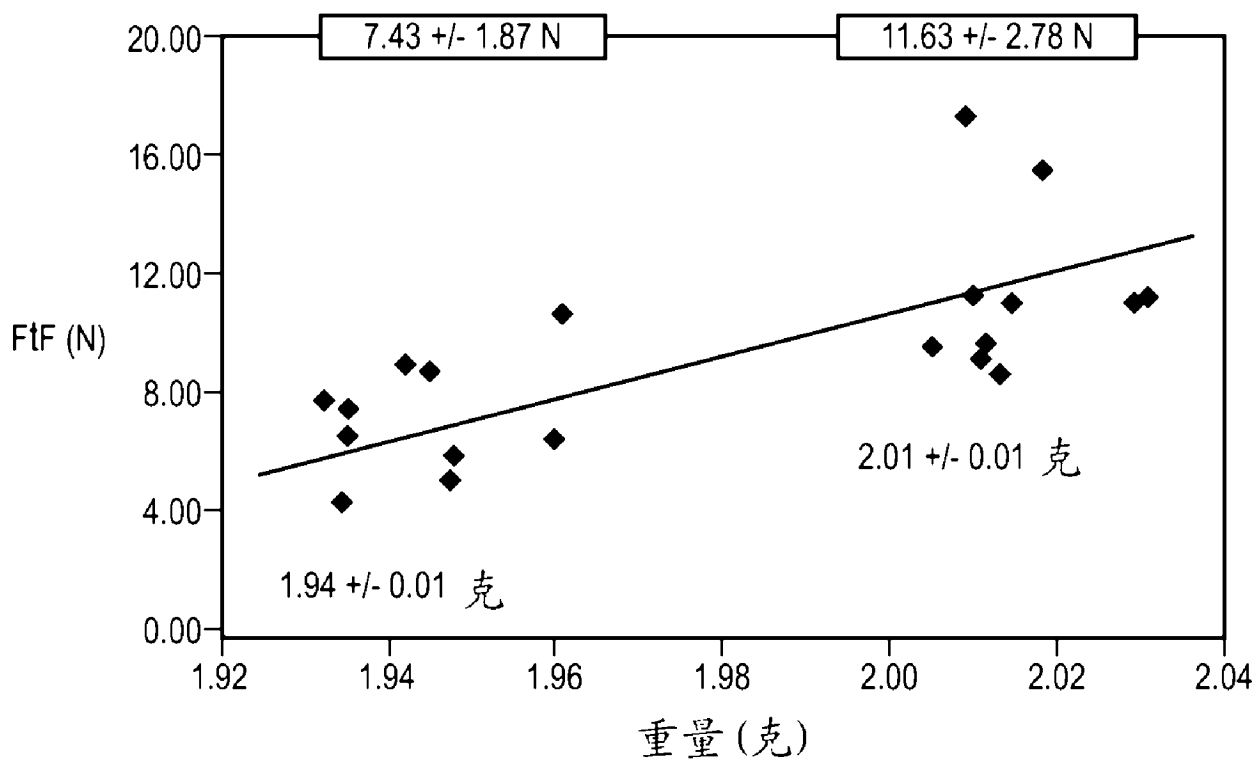


图 71

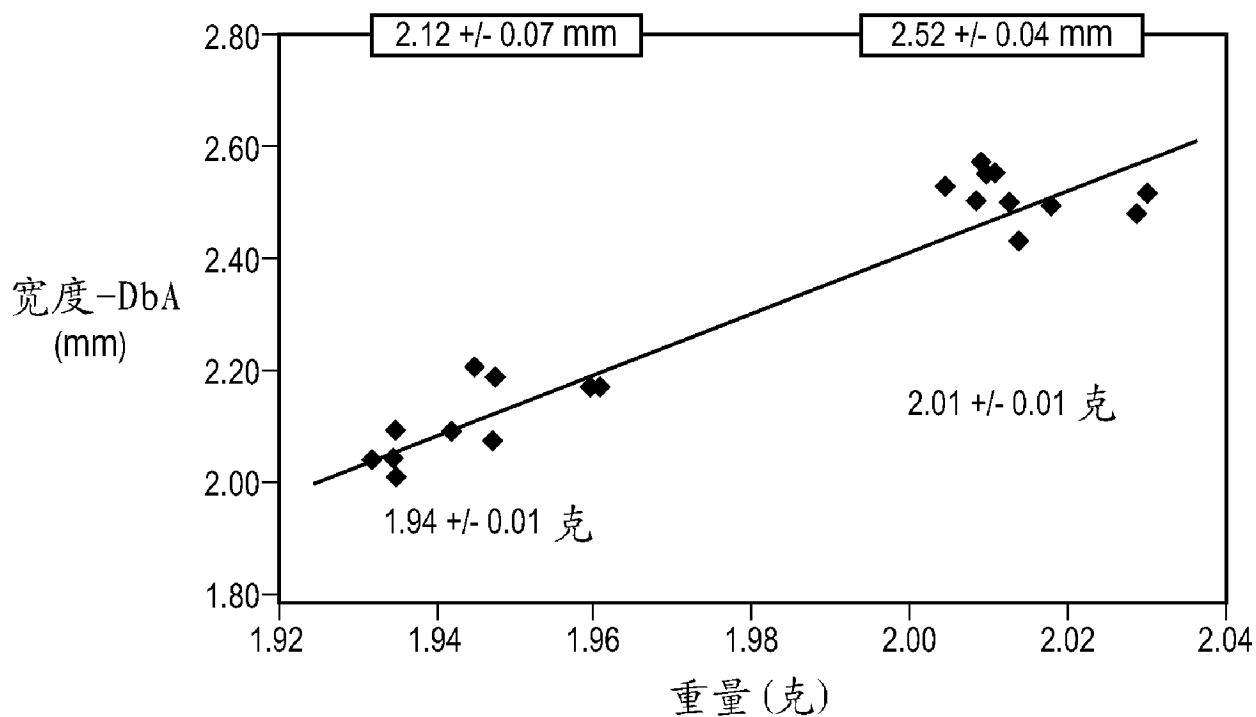


图 72

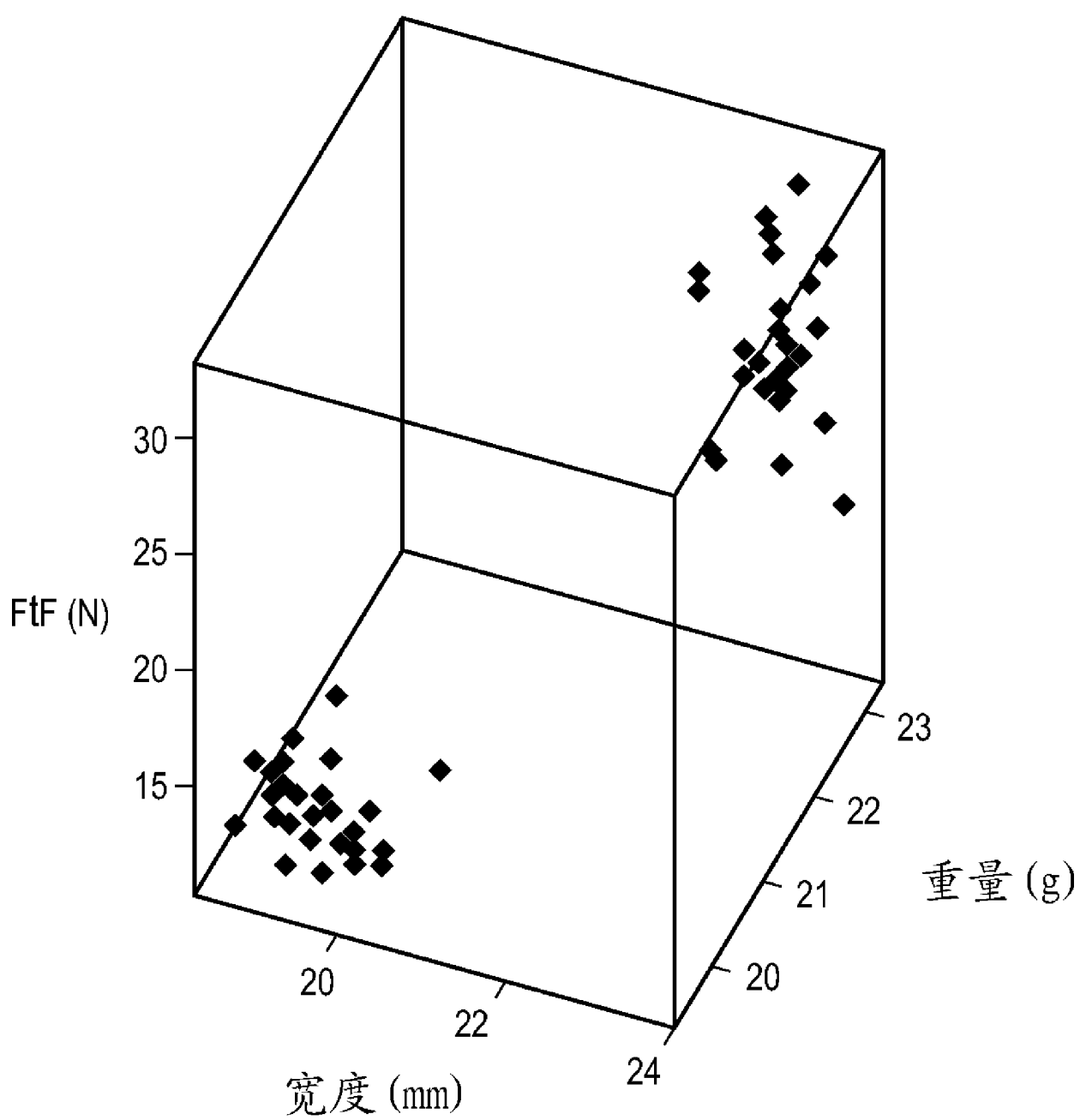


图 73

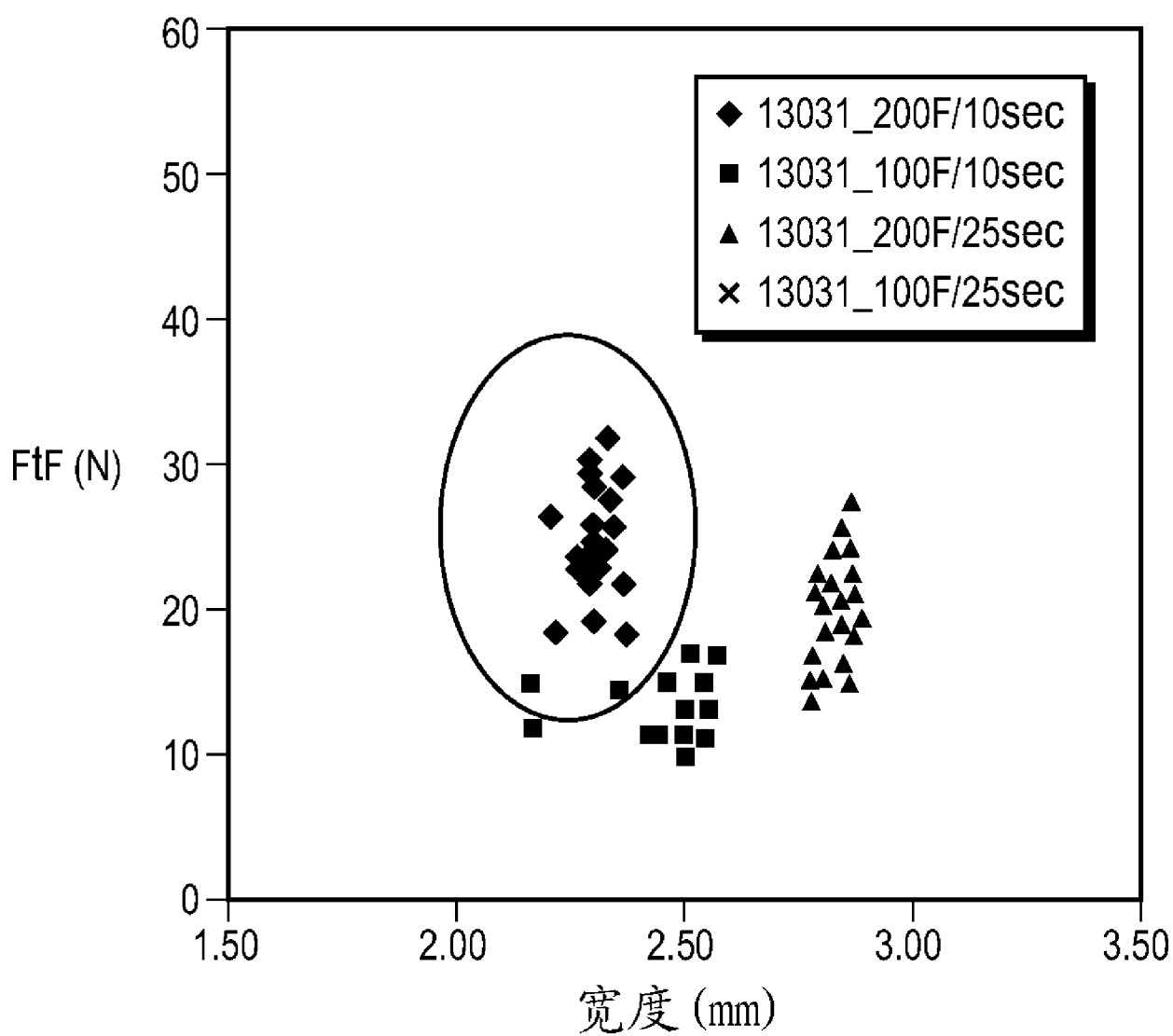


图 74

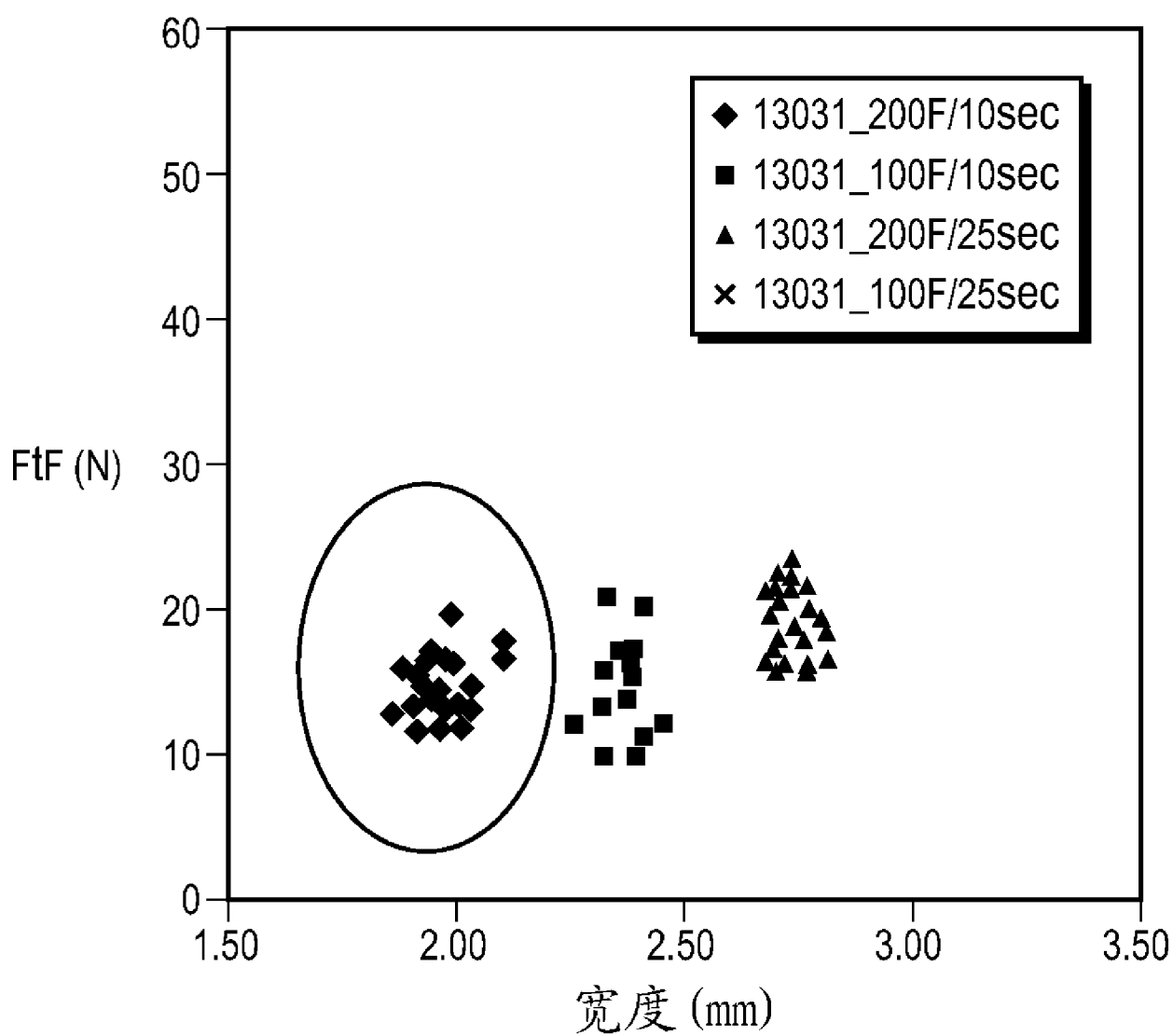
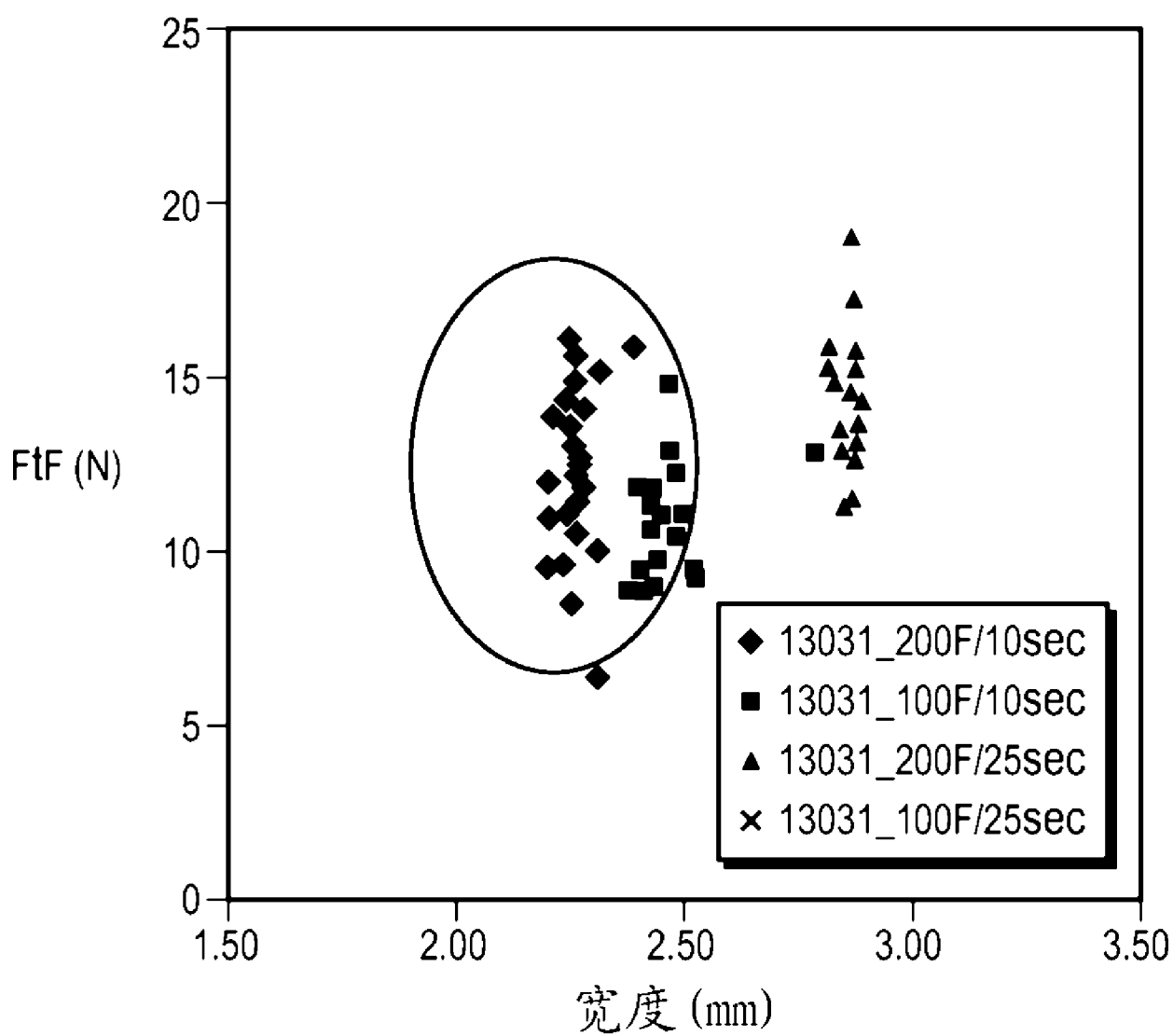


图 75



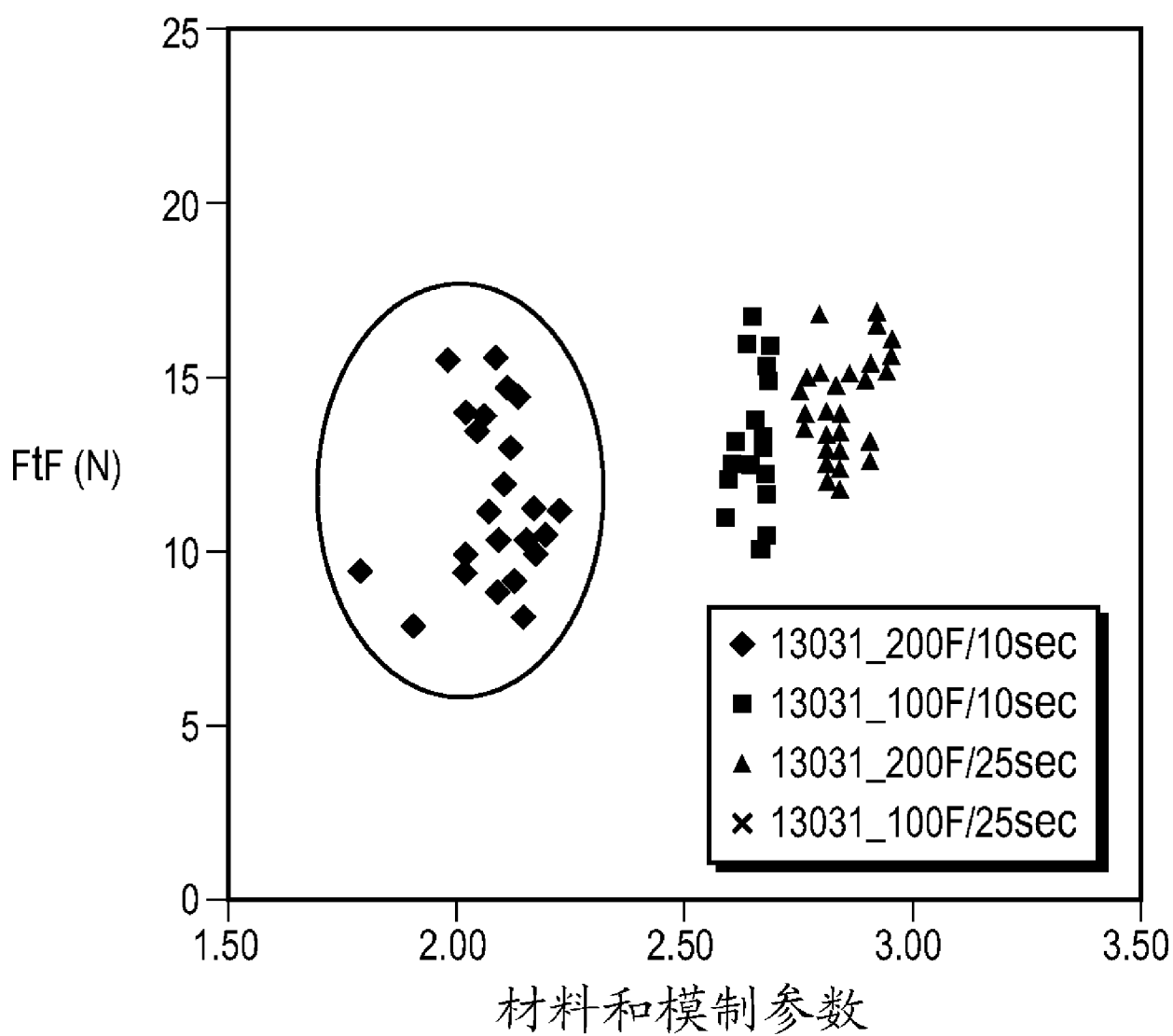


图 77