



(10)授权公告号 CN 105764545 B

(45)授权公告日 2019.12.10

(21)申请号 201480063702.2

(22)申请日 2014.11.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105764545 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(30)优先权数据
14165748.6 2014.04.24 EP
61/907,551 2013.11.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/074704 2014.11.17

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/074979 EN 2015.05.28

(73)专利权人 赛诺菲-安万特德国有限公司
地址 德国法兰克福

(72)发明人 S·布兰克 A·托伊舍
M·尤格尔 C·施奈德

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 史悦

(51)Int.Cl.
A61M 5/20(2006.01)
A61M 5/315(2006.01)

审查员 马颖颖

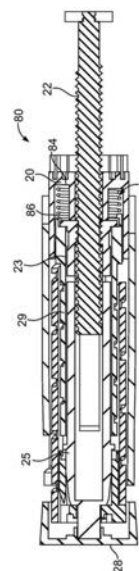
权利要求书3页 说明书20页 附图11页

(54)发明名称

弹簧辅助式药物输送装置

(57)摘要

本发明提供了一种弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100)，其包括壳体(4)和导螺杆(22)，导螺杆(22)具有纵向轴线、远端和近端，导螺杆在剂量设定和剂量输送期间相对于壳体在转向上固定但能在远侧方向上轴向移动。所述装置还包括驱动螺母(23)和数字套筒(24)，驱动螺母(23)与导螺杆螺纹轴螺纹相接合并且沿着导螺杆螺纹轴可旋转行进，数字套筒(24)与壳体(4)螺纹接合，相对于壳体(4)可旋转行进。拨选连杆(25)与驱动螺母(23)连接并且相对于驱动螺母(23)可轴向移动但在转向上固定，内套筒(29)与数字套筒(24)螺纹接合，内套筒(2)相对于壳体(4)可轴向移动但在转向上固定。中间体(20)在轴向上固定在壳体(4)的内部。本发明提供了一种在剂量给送步骤期间辅助装置用户的弹簧(82、92、102)。



1. 一种弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100), 包括
 - 壳体 (4),
 - 导螺杆 (22), 其在剂量设定期间和在剂量输送期间相对于壳体 (4) 在转向上固定, 相对于壳体 (4) 在输送方向上能轴向移动用于输送剂量,
 - 驱动机构, 其适于且布置成沿输送方向驱动导螺杆 (22) 用于输送剂量,
 - 弹簧 (82、92、102), 其中, 弹簧 (82、92、102) 布置在驱动机构的能相对于彼此移动的两个部件 (20、23、24、25、29) 之间, 并且其中, 弹簧 (82、92、102) 适于且布置成在剂量输送操作期间辅助装置 (80、90、100) 的用户, 使得用户为了执行输送操作而必须施加的力减小,其中, 所述装置 (80、90、100) 还包括药筒 (8), 药筒 (8) 包含活塞 (10), 其中, 为了输送剂量, 活塞 (10) 通过导螺杆 (22) 能相对于药筒 (8) 在输送方向上移动, 并且其中驱动机构的所述部件包括:
 - 内套筒 (29), 其能相对于壳体 (4) 轴向移动但在转向上固定,
 - 中间体 (20), 其在轴向上固定在壳体 (4) 的内部,
 - 驱动螺母 (23), 其中, 导螺杆 (22) 包括螺纹轴, 其中, 驱动螺母 (23) 与螺纹轴螺纹相接合, 并且其中, 为了输送剂量, 驱动螺母 (23) 适于使导螺杆 (22) 相对于壳体 (4) 前进以从药筒 (8) 分配流体,
 - 拨选连杆 (25), 其与驱动螺母 (23) 连接, 其中, 拨选连杆 (25) 能相对于驱动螺母 (23) 轴向移动但相对于驱动螺母 (23) 在转向上固定,
 - 数字套筒 (24), 其与壳体 (4) 螺纹接合,而且其中, 弹簧 (92) 可操作地联接在拨选连杆 (25) 和驱动螺母 (23) 之间, 并且其中, 为了设定剂量, 拨选连杆 (25) 适于相对于壳体 (4) 沿与输送方向相反的方向旋转行进达第一轴向距离, 并且驱动螺母 (23) 适于相对于壳体 (4) 沿该与输送方向相反的方向旋转行进达第二轴向距离, 第二轴向距离小于第一轴向距离, 使得在弹簧 (92) 中产生张力。
2. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100),
其中, 弹簧 (82、92、102) 适于且布置成在剂量设定期间张紧, 并且其中, 在剂量输送期间, 弹簧 (82、92、102) 的张力减小。
3. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100),
其中, 导螺杆 (22) 包括沿着螺纹轴布置的键槽 (32),
并且其中, 中间体 (20) 包括键 (31), 键 (31) 可滑动地装配在导螺杆 (22) 中的键槽 (32) 内以防止导螺杆 (22) 相对于壳体 (4) 旋转。
4. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100),
其中, 借助于中间体 (20) 的至少一个凸耳 (78) 可滑动地装配在内套筒 (29) 中形成的至少一个槽 (77) 内, 内套筒 (29) 能相对于中间体 (20) 轴向移动但在转向上固定。
5. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100),
其中, 为了设定剂量, 拨选连杆 (25) 相对于数字套筒 (24) 在转向上固定, 并且其中, 在剂量输送期间, 数字套筒 (24) 能相对于拨选连杆 (25) 旋转。
6. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置 (80、90、100),
其中, 数字套筒 (24) 包括用于与壳体 (4) 螺纹接合的螺纹, 数字套筒 (24) 连接到壳体 (4) 的螺纹具有第一导程, 并且其中, 数字套筒 (24) 包括用于与内套筒 (29) 螺纹接合的螺

纹,内套筒(29)连接到数字套筒(24)的螺纹具有第二导程,并且其中,导螺杆(22)具有螺纹,导螺杆(22)的螺纹具有第三导程,其中,第一导程、第二导程和第三导程相互不同。

7. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),

其中,在剂量设定期间,拨选连杆(25)和数字套筒(24)处于第一轴向布置中,由此拨选连杆(25)和数字套筒(24)相对于壳体(4)的旋转行进运动使拨选连杆(25)和数字套筒(24)相对于壳体(4)旋转行进远离原位置达第一轴向距离,拨选连杆(25)的该旋转行进运动被设置成使驱动螺母(23)沿着导螺杆(22)做螺纹运动达不同于第一轴向距离的第二轴向距离,并且其中,在剂量输送期间,拨选连杆(25)和数字套筒(24)处于第二轴向布置中,由此数字套筒(24)相对于壳体(4)朝原位置向后的旋转行进运动使内套筒(29)在输送方向上无旋转地前进,以使驱动螺母(23)在轴向上前进,并且因此使导螺杆(22)和可移动活塞(11)在轴向上前进以从药筒(8)分配流体。

8. 根据权利要求7所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),

其中,为了剂量设定数字套筒(24)相对于壳体(4)移动的第一轴向距离等于为了剂量设定拨选连杆(25)相对于壳体(4)移动的第一轴向距离。

9. 根据权利要求1所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),

其中,导螺杆(22)包括沿着螺纹轴布置的键槽(32),

其中,中间体(20)包括键(31),键(31)可滑动地装配在导螺杆(22)中的键槽(32)内以防止导螺杆(22)相对于壳体(4)旋转,

其中,借助于中间体(20)的至少一个凸耳(78)可滑动地装配在内套筒(29)中形成的至少一个槽(77)内,内套筒(29)能相对于中间体(20)轴向移动但在转向上固定,

其中,为了设定剂量,拨选连杆(25)相对于数字套筒(24)在转向上固定,并且其中,在剂量输送期间,数字套筒(24)能相对于拨选连杆(25)旋转,其中,数字套筒(24)包括用于与壳体(4)螺纹接合的螺纹,数字套筒(24)连接到壳体(4)的螺纹具有第一导程,其中,数字套筒(24)包括用于与内套筒(29)螺纹接合的螺纹,内套筒(29)连接到数字套筒(24)的螺纹具有第二导程,

其中,导螺杆(22)具有螺纹,导螺杆(22)的螺纹具有第三导程,

其中,第一导程、第二导程和第三导程相互不同,

其中,在剂量设定期间,拨选连杆(25)和数字套筒(24)处于第一轴向布置中,由此拨选连杆(25)和数字套筒(24)相对于壳体(4)的旋转行进运动使拨选连杆(25)和数字套筒(24)相对于壳体(4)旋转行进远离原位置达第一轴向距离,拨选连杆(25)的该旋转行进运动被设置成使驱动螺母(23)沿着导螺杆(22)做螺纹运动达不同于第一轴向距离的第二轴向距离,并且

其中,在剂量输送期间,拨选连杆(25)和数字套筒(24)处于第二轴向布置中,由此数字套筒(24)相对于壳体(4)朝原位置向后的旋转行进运动使内套筒(29)在输送方向上无旋转地前进,以使驱动螺母(23)在轴向上前进,并且因此使导螺杆(22)和可移动活塞(11)在轴向上前进以从药筒(8)分配流体。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),

其中,弹簧(82、92、102)包括预加载的弹簧。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),

其中,弹簧(82、92)包括拉伸弹簧。

12.根据权利要求1至8中任一项所述的弹簧辅助式药物输送装置(80、90、100),
其中,药物输送装置是笔型装置。

弹簧辅助式药物输送装置

技术领域

[0001] 本专利公开内容总体上涉及笔型注射装置并且具体地涉及用于这种药物输送装置的剂量设定机构。这种装置提供医药产品从多剂量药筒的自助给送并且允许用户设定输送剂量。本公开可以应用在一次性和可重复使用类型的药物输送装置两者中。然而，本发明的各方面可同等地应用在其它场合中。

背景技术

[0002] 笔型药物输送装置可应用在由未受过正规医疗培训的人员进行常规注射的情形。这在患有糖尿病的患者中变得越来越普遍，其中自我治疗使得这样的患者有效地控制他们的疾病。糖尿病已经表明会导致某些问题。例如，患有糖尿病的人们会得高血压、肾疾病、神经损伤、心脏病并且甚至在某些情况下失明。由这些问题引起的损伤可能在血糖已经失控多年的病人体内发生。借助于有效的胰岛素给送保持血糖受控，是能够有助于防止这类损伤产生的一种方法。

[0003] 此外，如果患有糖尿病的人们的血糖太高，则他们会进入“糖尿病性昏睡”状态。如果他们未获得足够的食物或他们运动太多，而未调节胰岛素或食物，则他们还会发展成血糖太低（即，低血糖症）。糖尿病性昏睡和低血糖症两者都会是非常严重的，如果不迅速治疗，甚至致命。密切观察血糖，了解血糖太高或太低的早期信号和症状，并且提早治疗这些状况，能够防止这些问题变得过于严重。

[0004] 已经设计并开发了笔型药物输送装置来帮助患有糖尿病和其它疾病状态的患者来防止这样的问题产生。上文指出的情况突出了药物输送装置的多项设计考虑和标准，尤其是可以用来治疗糖尿病的那些。仅作为一个示例，一个要求是药物输送装置在结构上必须是结实的。就药物输送装置操纵和对装置操作的理解两个方面而言，药物输送装置还必须易于使用。比如，糖尿病患者要反复用胰岛素溶液对自身进行注射，并且将被注射的胰岛素的量可能因每位患者甚至因每次注射不同而异。至少出于该原因，某些糖尿病患者可能需要药物输送装置允许病人精确地并且以最低的灵巧性挑战来注射相同或不同的设定体积的胰岛素溶液的连续测量剂量。这显示出另一设计挑战，因为在某些糖尿病患者中，用户可能具有受损的视力和/或可能身体虚弱而具有有限的灵巧性。

[0005] 一般而言，笔型注射装置包括药筒，药筒具有可滑动活塞并且含有多剂量液体药剂。从注射器笔的剂量设定机构延伸的导螺杆可向前（即，远侧或输送方向）移动，以使活塞在药筒内前进，以便在相对的药筒端处的出口分配所包含的药剂，这一般是通过针刺穿在那个相对端处的阻塞件或隔膜。在药筒永久地密封在笔壳体内的一次性或预填充笔中，在已经利用笔来排出药筒内的药剂供应量之后，整个笔就被丢弃了。在可重复使用笔中，在已经利用笔排出药筒内的药剂供应量之后，拆卸笔以允许用新药筒更换耗尽的药筒，然后重新装配笔，用于其后续使用。

[0006] 许多笔型注射装置可商购，但不幸的是，许多这样的装置有一种以上设计缺陷，可能导致不适当使用注射装置或导致输送剂量不准确的药剂。不准确的剂量设定会导致致命

的结果。其它设计缺陷存在伪造者拆解一次性笔并插入伪造药剂药筒的可能性。然后,将这种笔重新装配并作为新的出售。这样的设计缺陷当笔首次被销售时可能注意不到,仅在注射装置已经由患者用于商业用途持续较长一段时间之后才变得显而易见。因此,存在评估现有笔设计以识别设计缺陷然后采取修正行动的需要,修正行动通常将包括重新设计注射装置内的某些初始机构。

[0007] 在W02005/018721A1中描述了适用于设计改进的一种这样的笔注射器。下文描述了多个这样的设计缺陷并且展示消除这些缺陷的修正方案。

发明内容

[0008] 在大多数(即便并非全部)笔注射类型装置中,如果导螺杆的远端在用户设定剂量之前不通过相关联的支承件与药筒活塞的近端或近面连续接合,则剂量准确性显著受到影响。换句话说,在一些配量机构设计中,存在允许导螺杆在注射剂量之后且在设定后续剂量之前向近侧移动或以其它方式平移离开活塞的一个以上缺陷。在这些情况下,支承件不再与活塞的近端相接触,因此,在支承件的远侧面与活塞的近侧面之间产生空隙或空的空间。当设定并输送下一个剂量时,导螺杆在接触活塞并且使活塞移动之前将必定越过该非预期的空隙。因为在该空隙闭合期间不存在活塞的移动,并且因此没有药剂从药筒排出,所以所输送的实际剂量将比设定的剂量小与空隙大小成正比的量。因此,至关重要的是,防止导螺杆在剂量输送和下一个剂量的设定之间的任何非预期的近侧移动。换句话说,配量机构必须包括防止导螺杆相对于药筒活塞的任何近侧移动的结构。

[0009] 在W02005/018721A1中大体描述的商业化笔注射装置的物理检查表明,如果用户向远侧方向推动剂量旋钮并且使剂量旋钮同时沿任一方向(顺时针或逆时针)旋转,则导螺杆沿近侧和远侧方向中的任一方向前进。

[0010] 该商业化注射装置的另一个感知的问题是,它完全是手动触发的笔装置。也就是,该商业化药剂输送笔可以称为手动笔,因为被容纳在笔内的药剂的注射通过纯粹由笔的用户提供的力输送。因此,药剂的注射不受到任何类型的机构(诸如弹簧元件)的辅助。这样的纯粹手动驱动笔的一个缺点是,用户将被要求施加力以使剂量设定构件缩回某一轴向固定距离并且在剂量设定构件上按压以执行注射。这可能是困难的手动程序,尤其是对于运动技巧下降或手指力量下降的人而言,诸如小孩、年老的人、残疾人、或那些患有糖尿病的人。为了解决该问题,本发明改进了配量机构的初始设计,以便在剂量给送或剂量输送步骤期间提供弹簧辅助式特征。

[0011] 要解决的问题

[0012] 本公开要解决的问题是提供用户可操作性提高了的药物输送装置。

[0013] 例如,在一个布置中,对笔型输送装置的中间体和内套筒做出修改以便接纳弹簧,特别是拉伸弹簧。在该布置中,当装置被提供给用户时,该弹簧可优选的是在预加载或预应力状态下提供。该预负载和弹簧力可以限定适用的弹簧辅助,并且因此,减小给送剂量所需的用户力。如本文更详细地描述的,在剂量设定程序期间,用户可以旋转剂量旋钮。随着用户旋转剂量旋钮,进而可以迫使套筒沿近侧方向在轴向上移动。近侧方向可以是与前面提及的远侧或输送方向相反的方向。当弹簧的一端可以固定在内套筒上,弹簧的另一端可以固定到非移动的中间体时,弹簧可以被拉长,由此可以增加其弹簧力。

[0014] 当用户按压剂量旋钮以注射笔内所包含的选定剂量的药剂时,拉伸弹簧可以被释放,并且弹簧中存储的力可以支持或辅助注射。因此,在该第一布置中,与无弹簧的装置相比,用户可需要更小的力来执行注射。因此,装置的可操作性增加。

[0015] 在一个替代弹簧辅助式布置中,对笔型输送装置的驱动螺母和拨选连杆两者做出修改。在该布置中,驱动螺母和拨选连杆可以修改为接纳弹簧(特别是,拉伸弹簧,该弹簧被构造成位于这两个部件之间。在该布置中,当装置被提供给用户时,该弹簧可优选的是在预加载或预应力状态下提供。该预负载和弹簧力可以限定适用的弹簧辅助,并且因此,减小给送剂量所需的用户力。如本文更详细地描述的,在剂量设定程序期间,用户将旋转剂量旋钮。随着用户旋转剂量旋钮,进而使内套筒沿近侧方向在轴向上移动。由于弹簧的一端可以固定在拨选连杆上,并且弹簧的另一端可以固定到非轴向移动的驱动螺母,所以弹簧被拉长,可以增加其弹簧力。

[0016] 当用户按压剂量旋钮以注射笔内所包含的选定剂量的药剂时,拉伸弹簧可以被释放,弹簧中存储的力支持或辅助注射。因此,在该替代布置中,与利用无弹簧的装置相比,用户需要较小的力来执行注射。因此,装置的可操作性增加。

[0017] 在又一个布置中,对笔型输送装置的内套筒和数字套筒两者做出修改以便在这些部件之间接纳弹簧,优选扭转弹簧。在该布置中,当装置被提供给用户时,该弹簧可优选的是在预加载或预应力状态下提供。该预负载和弹簧力可以限定适用的弹簧辅助,并且因此,减小给送剂量所需的用户力。如本文更详细地描述的,在剂量设定程序期间,用户将旋转剂量旋钮。剂量旋钮的旋转迫使数字套筒旋转并且向近侧平移出笔型输送装置的主壳体。由于扭转弹簧的一端可以固定在数字套筒上,并且弹簧的另一端可以固定到非旋转内套筒,所以弹簧可扭曲并且被拉长,这可以增加其弹簧力。

[0018] 当用户按压剂量旋钮以注射笔内所包含的选定剂量的药剂时,机构可以被释放,并且随着数字套筒沿相反的方向旋转,扭转弹簧中存储的力支持注射。因此,在该替代布置中,与没有弹簧相比,用户需要较小的力。因此,装置的可操作性增加。

[0019] 提供具有弹簧辅助的笔输送装置的一个另外的优点是,剂量旋钮的拨选动作范围能够减小。也就是,产生减小分配药物所需力的机械效益所需的拨选动作范围。这通过在系统中使用不同的螺纹构型来实现。这样的构型的一个感知的优点是,这将改进装置的可用性。在该拨选动作范围的目前情况下,由于弹簧也减小用户力,螺纹节距也能够减小,并且因此拨选动作范围也能够减小。

[0020] 包括上述设计改进的笔型药物输送装置可以包括壳体。装置可以进一步包括具有螺纹轴的导螺杆,导螺杆在剂量设定和注射期间在转向上固定,而在剂量给送期间相对于壳体仅沿远侧方向在轴向上移动,并且总是被防止向近侧移动。装置也可以具有限定填充有药剂的存储器的流体容器或药筒,可移动活塞在一端处,出口在另一端处,其中活塞由连接到导螺杆的远端的支承件接合。当在剂量给送期间使导螺杆向远侧移动时,活塞可以朝药筒的出口或远端前进。

[0021] 驱动螺母可以与导螺杆上的螺纹螺纹接合,并且在剂量设定期间相对于导螺杆和壳体能够旋转且向近侧移动。数字套筒可以与壳体螺纹接合并且在剂量设定期间相对于壳体沿近侧方向旋到外面。拨选连杆可以与驱动螺母可滑动且在转向上相接合并且相对于驱动螺母可以是可轴向移动而在转向上固定的。当拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中

时,拨选连杆可以,例如通过离合器,与数字套筒在转向上固定。特别是,为了设定剂量,拨选连杆相对于数字套筒可以是在转向上固定的,即,被防止相对于数字套筒旋转。当拨选连杆和数字套筒处于第二轴向布置中时,离合器并且因此数字套筒可以从拨选连杆脱离,因此,拨选连杆和数字套筒可以变为相对于彼此可旋转。特别是,为输送设定剂量,数字套筒相对于拨选连杆可以是可旋转的。

[0022] 内套筒与数字套筒可以螺纹接合,内套筒相对于壳体可以是可轴向移动但在转向上固定的。术语“在转向上固定”在该背景下将意指内套筒相对于壳体的任何旋转运动都被防止。在剂量设定期间,拨选连杆和数字套筒可以处于第一轴向布置中,由此连接到拨选连杆的剂量旋钮和数字套筒的剂量旋钮相对于壳体的旋转行进运动可以使拨转连杆和数字套筒旋转行进远离原位置达第一轴向距离,造成数字套筒从装置的壳体或主体沿近侧方向向外延伸。拨选连杆的旋转行进运动使驱动螺母沿着导螺杆螺纹轴旋转行进达不同于第一轴向距离的第二轴向距离。

[0023] 在剂量分配期间,拨选连杆和数字套筒元件可以处于第二轴向布置中,由此数字套筒相对于壳体朝原位置向后或向内的旋转行进运动可以使内套筒向远侧方向无旋转地前进,以使驱动螺母在轴向上前进并且因此使导螺杆和流体容器活塞在轴向上前进以从出口分配药物。本文公开的笔注射器能够被提供使得用户在药剂的分配期间更容易推动旋钮的机械效益,该机械效益会是非常高的并且在设备设计期间由制造商方便地选定。该机械效益允许数字套筒行进比导螺杆行进更大轴向距离,因此允许输送小剂量。

[0024] 根据一个方面,提供了一种药物输送装置。装置可以是弹簧辅助式的。这意味着为了执行剂量输送操作用户要在装置上施加的力与传统装置相比可以减小。该装置可以包括壳体。该装置可以进一步包括导螺杆。导螺杆可以被构造成操作通过装置的壳体,用于从装置输送一定剂量的药物或药剂。在剂量设定期间和在剂量输送期间,导螺杆相对于壳体可以在转向上固定。术语“在转向上固定”将意指在装置的整个操作中防止导螺杆相对于壳体进行任何旋转运动。为了输送剂量,导螺杆可以能相对于壳体在输送方向上轴向移动。可以防止导螺杆沿与输送方向相反的方向移动。

[0025] 装置还可以包括药筒。药筒可以适于且布置成包含多个剂量的药物或药剂。药筒可以包括远端和近端。药筒可以包括活塞。活塞可以可滑动地布置在药筒内部。在设定第一剂量并且从药筒分配第一剂量之前,活塞可以布置在药筒的近端段中。为了输送剂量,活塞可以相对于药筒通过导螺杆沿输送方向移动。

[0026] 装置还可以包括弹簧。弹簧可以是拉伸弹簧。作为替代方式,弹簧可以是扭转弹簧。装置还可以包括驱动机构。弹簧可以布置在装置的驱动机构的两个部件之间。驱动机构可以包括装置的剂量设定和/或剂量输送机构。驱动机构可以是能操作的用于设定和/或分配一定剂量的药物。驱动机构可以适于且布置成沿输送方向驱动导螺杆用于输送剂量。驱动机构可以包括为了设定剂量和/或输送剂量而相互可移动的部件。驱动机构可以包括可相互移动的两个、三个或更多个部件。驱动机构可以包括多个部件。

[0027] 弹簧可以布置在驱动机构的为了设定剂量和为了输送剂量而相互可移动的两个部件之间。弹簧可以连接(优选不可释放地连接)到这两个部件。弹簧可以包括远端和近端。弹簧的远端可以联接到驱动机构的部件中的一个。弹簧的近端可以连接到驱动机构的另一个部件。

[0028] 弹簧可以适于并且布置成在剂量输送操作期间辅助装置的用户。在设定剂量期间,由于驱动机构的两个部件之间的相对运动,能量可以存储在弹簧中。特别是,在剂量设定期间,弹簧可以张紧。在剂量输送期间,储存的能量可以释放。特别是,在剂量输送期间,弹簧的张力可以减小。释放的能量可以用来驱动驱动机构的部件,并因此驱动导螺杆。以这种方式,为了分配一定剂量的药物用户必须施加的力能够减小。因此,装置的可操作性增加。

[0029] 根据一个实施例,装置并且特别是驱动机构可以包括内套筒。内套筒可以布置在装置的壳体内。内套筒相对于壳体可以是可轴向移动的。为了设定剂量,内套筒可以是沿近侧方向可轴向移动的。为了分配设定剂量,内套筒可以沿远侧或输送方向轴向移动。在装置的整个操作中,内套筒相对于壳体可以在转向上固定。这意味着内套筒相对于壳体不能旋转。装置并且特别是驱动机构还可以包括中间体。中间体可以在轴向上固定在壳体内部。由于中间体与壳体的机械配合,中间体相对于壳体的任何移动可以被防止。

[0030] 装置并且特别是驱动机构还可以包括驱动螺母。导螺杆可以包括螺纹轴。驱动螺母可以优选与螺纹轴永久地螺纹接合。装置并且特别是驱动机构还可以包括拨选连杆。拨选连杆可以与驱动螺母连接。拨选连杆可以永久地连接到驱动螺母。拨选连杆相对于驱动螺母可以是可轴向移动的。拨选连杆相对于驱动螺母可以在转向上固定。术语“在转向上固定”在该背景下将意指拨选连杆与驱动螺母之间的相对旋转运动可以被防止。装置并且特别是驱动机构还可以包括数字套筒。数字套筒可以与壳体螺纹接合。为了这个目的,壳体可以包括布置在壳体的内表面上的螺纹。数字套筒可以包括布置在数字套筒的外表面上的螺纹。由于螺纹的机械配合,数字套筒和壳体可以螺纹接合。

[0031] 弹簧可以布置在驱动机构的两个部件之间。弹簧可以联接(优选不可释放地联接)到这两个部件。以这种方式,装置的可操作性可以增加。

[0032] 根据一个实施例,导螺杆包括花键。花键可以包括光滑的键槽。花键可以沿着螺纹轴布置。花键可以沿着导螺杆的全长延伸。中间体可以包括至少一个突起,例如,键(tab)。中间体可以包括多个突起或键。键可以可滑动地装配在导螺杆中的键槽内。键可以适于且布置成防止导螺杆相对于壳体的旋转。

[0033] 根据一个实施例,内套筒可以花键联接到中间体。内套筒相对于中间体可以是可轴向移动的。内套筒相对于中间体可以在转向上固定。内套筒相对于中间体可以借助于中间体的至少一个凸耳可轴向移动并且在转向上固定。凸耳可以可滑动地装配在内套筒中形成的至少一个槽内。

[0034] 根据一个实施例,为了设定剂量,拨选连杆相对于数字套筒在转向上固定。术语“在转向上固定”在该背景下将意指为了设定剂量拨选连杆与数字套筒之间的任何相对旋转运动可以被防止。在剂量输送期间,数字套筒相对于拨选连杆可以是可旋转的。

[0035] 根据一个实施例,数字套筒包括用于与壳体螺纹接合的螺纹。螺纹(threading或thread)可以是数字套筒的外螺纹。数字套筒连接到壳体的螺纹可以具有第一导程。数字套筒可以包括用于与内套筒螺纹接合的螺纹。所述螺纹(threading或thread)可以是数字套筒的内螺纹。数字套筒连接到内套筒的螺纹可以具有第二导程。导螺杆可以包括螺纹,特别是外螺纹。导螺杆的螺纹可以具有第三导程。第一导程、第二导程和第三导程可以相互不同。

[0036] 根据一个实施例,为了输送剂量,驱动螺母适于使导螺杆相对于壳体前进以从药筒分配流体。导螺杆前进时,导螺杆可以沿输送方向推动活塞,用以分配药物或流体。

[0037] 根据一个实施例,在剂量设定期间,拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中。拨选连杆和数字套筒相对于壳体的旋转行进运动可以适于使拨选连杆和数字套筒相对于壳体旋转行进远离原位置达第一轴向距离。数字套筒和拨选连杆相对于壳体可以沿与输送方向相反的方向(即,近侧方向)旋转行进。原位置可以是当装置从制造商被供给时数字套筒和拨选连杆相对于壳体所处的那个位置。拨选连杆的旋转行进运动可以被设置成使驱动螺母沿着导螺杆旋转行进达第二轴向距离。第二轴向距离可以不同于第一轴向距离。驱动螺母由于与拨选连杆的机械配合而可以向近侧方向移动。

[0038] 在剂量输送期间,拨选连杆和数字套筒可以处于第二轴向布置中。在第二轴向布置中,数字套筒相对于拨选连杆可以是沿输送方向可旋转的。在第二轴向布置中,拨选连杆可以被防止旋转但是可以沿输送方向轴向移动。数字套筒相对于壳体朝原位置向后的旋转行进运动可以适于使内套筒沿输送方向前进。数字套筒相对于壳体朝原位置向后的旋转行进运动可以适于使拨选连杆在输送方向上无旋转地前进,以使驱动螺母在轴向上前进。因此,由于驱动螺母与导螺杆的机械配合,导螺杆和可移动活塞可以沿输送方向前进以从药筒出口分配流体。

[0039] 根据一个实施例,为了设定剂量数字套筒相对于壳体移动的第一轴向距离等于为了设定剂量拨选连杆相对于壳体移动的第一轴向距离。

[0040] 根据一个实施例,弹簧可操作地联接在中间体与内套筒之间。弹簧可以连接到中间体并且可以连接到内套筒。优选的是,弹簧不可释放地联接到中间体和内套筒。弹簧的一端可以联接到中间体。弹簧的另一端可以联接到内套筒。为了设定剂量,内套筒可以适于相对于壳体并且相对于中间体在轴向上移动。内套筒与中间体之间相对运动时,能量可以被存储在弹簧中。内套筒与中间体之间对运动时,在弹簧中可产生张力。内套筒与中间体之间相对运动时,弹簧可以被拉长。为了输送剂量,存储在弹簧中的能量可以被释放以辅助注射。在剂量输送期间,弹簧可以被压缩。在剂量输送期间,由于存储在弹簧中的能量,内套筒沿输送方向的移动可以被促进,例如至少部分地被驱动。因此,用户可需要较小的力来执行剂量输送操作。

[0041] 根据一个实施例,弹簧可操作地联接在拨选连杆与驱动螺母之间。弹簧可以连接到拨选连杆并且连接到驱动螺母。弹簧的一端可以连接到拨选连杆。弹簧的另一端可以连接到驱动螺母。为了设定剂量,拨选连杆可以适于相对于壳体沿与输送方向相反的方向旋转行进达第一轴向距离。驱动螺母可以适于相对于壳体沿与输送方向相反的方向旋转行进达第二轴向距离。驱动螺母可由于与拨选连杆的机械配合而移动。第二轴向距离可以小于第一轴向距离。例如,第二轴向距离可以是第一轴向距离的一半或三分之一。

[0042] 因此,在剂量设定期间,在拨选连杆与驱动螺母之间可存在相对轴向移动。拨选连杆与驱动螺母相对运动时,能量可以被存储在弹簧中。拨选连杆与驱动螺母之间相对运动时,在弹簧中可产生张力。拨选连杆与驱动螺母之间相对运动时,弹簧可以被拉长。为了输送剂量,存储在弹簧中的能量可以被释放以辅助注射。在剂量输送期间,由于存储在弹簧中的能量,拨选连杆沿输送方向的移动可以被促进,例如至少部分地被驱动。因此,用户可需要较小的力来执行剂量输送操作。

[0043] 根据一个实施例,为了设定剂量和为了输送剂量,数字套筒相对于壳体是可旋转且可轴向移动的。为了设定剂量,数字套筒可以沿与输送方向相反的方向(即,近侧方向)旋转行进。为了输送剂量,数字套筒可以沿输送方向(即,远侧方向)旋转行进。

[0044] 弹簧可以可操作地联接在数字套筒与内套筒之间。弹簧可以连接到数字套筒并且连接到内套筒。弹簧的一端可以连接到数字套筒。弹簧的另一端可以连接到内套筒。弹簧可以是扭转弹簧。

[0045] 为了设定剂量,数字套筒可以适于相对于壳体并且相对于内套筒沿与输送方向相反的方向旋转行进达第一轴向距离。内套筒可以适于相对于壳体沿与输送方向相反的方向旋转行进达第二轴向距离。第二轴向距离可以小于第一轴向距离。第二轴向距离可以等于驱动螺母在剂量设定期间移动的轴向距离。内套筒可以被防止相对于壳体旋转。因此,在数字套筒与内套筒之间可存在相对轴向移动。此外,在数字套筒与内套筒之间可存在相对旋转运动。

[0046] 数字套筒与内套筒之间相对运动时,能量可以被存储在弹簧中。数字套筒与内套筒之间相对运动时,在弹簧中可产生张力。数字套筒与内套筒之间相对运动时,弹簧可被拉长。数字套筒与内套筒之间相对运动时,弹簧可扭曲。为了输送剂量,存储在弹簧中的能量可以被释放以辅助注射。为了输送剂量,数字套筒在输送方向的旋转行进运动可以借助于伸长的或有应力的弹簧得到辅助,例如至少部分地被驱动。特别是,用户可能需要较小的力来执行剂量输送操作。

[0047] 根据一个方面,提供了一种弹簧辅助式药物输送装置,其包括:壳体;导螺杆,导螺杆具有纵向轴线、远端和近端,导螺杆在剂量设定和剂量输送期间相对于壳体在转向上固定而在远侧方向上可轴向移动;药筒,其在一端处具有可移动活塞,在另一端处具有出口,当导螺杆向远侧移动时,活塞可被导螺杆支承件接合从而朝所述出口前进;驱动螺母,其与导螺杆螺纹轴螺纹相接合并且能沿着导螺杆螺纹轴旋转行进;数字套筒,其与壳体螺纹接合,能相对于壳体旋转行进;拨选连杆,其与驱动螺母连接并且相对于驱动螺母可轴向移动而在转向上固定;内套筒,其与数字套筒螺纹接合,内套筒相对于壳体可轴向移动但在转向上固定;中间体,其在轴向上固定在壳体内部,并且其中,提供了在剂量给送步骤期间辅助装置用户的弹簧。

[0048] 根据一个实施例,弹簧可操作地联接在中间体与内套筒之间,其中当内套筒相对于中间体可轴向移动时,在拉伸弹簧中产生张力。

[0049] 根据一个实施例,弹簧可操作地联接在拨选连杆与驱动螺母之间,其中在剂量设定期间,拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中,由此拨选连杆和数字套筒相对于壳体的旋转行进运动使拨转连杆和数字套筒旋转行进远离原位置达第一轴向距离,从而在拉伸弹簧中产生张力。

[0050] 根据一个实施例,弹簧可操作地联接在数字套筒与内套筒之间,其中在剂量设定期间,拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中,由此数字套筒相对于壳体的旋转行进运动使数字套筒旋转行进远离原位置达第一轴向距离,同时在扭转弹簧中产生张力。

[0051] 根据一个实施例,导螺杆包括螺纹轴和连接到远端的支承件脚,并且其中导螺杆具有平行于纵向轴线定位的光滑键槽。

[0052] 根据一个实施例,当拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中时,拨选连杆与数

字套筒在转向上固定,而当拨选连杆和数字套筒处于第二轴向布置中时,数字套筒相对于拨选连杆可旋转。

[0053] 根据一个实施例,中间体包括键,键可滑动地装配在导螺杆中的键槽内,防止导螺杆在壳体内旋转,中间体还包括至少一个金属棘齿臂,所述至少一个金属棘齿臂被构造成防止导螺杆向近侧方向移动。

[0054] 根据一个实施例,内套筒通过中间体的至少一个凸耳可滑动地装配在内套筒中形成的至少一个槽内,相对于中间体可轴向移动而在转向上固定。

[0055] 根据一个实施例,数字套筒连接到壳体的螺纹具有第一导程,内套筒连接到数字套筒的螺纹具有第二导程,并且导螺杆螺纹轴的螺纹具有第三导程,并且第一导程、第二导程和第三导程是不相等的。

[0056] 根据一个实施例,在剂量设定期间,拨选连杆和数字套筒处于第一轴向布置中,因而拨选连杆和数字套筒相对于壳体的旋转行进运动使拨转连杆和数字套筒从原位置旋转行进达第一轴向距离,拨选连杆的这种旋转行进运动使驱动螺母沿着导螺杆螺纹轴旋转行进达不同于第一轴向距离的第二轴向距离,并且其中,在剂量输送期间,拨选连杆和数字套筒处于第二轴向布置中,因而数字套筒相对于壳体朝原位置向后的旋转行进运动使内套筒向远侧方向无旋转地前进,以使在轴向上固定到内套筒的驱动螺母在轴向上前进并且因此使导螺杆和可移动活塞在轴向上前进以从药筒出口分配流体。

[0057] 本领域普通技术人员通过适当参照附图阅读下列详细描述,可以清楚改进药物输送装置的各方面的这些以及其它优点以及获得这些优点的方式。

[0058] 本发明的范围由权利要求的内容限定。本发明并不限于具体实施例而是包括不同实施例中的元件的任意组合。而且,本发明包括权利要求的任意组合和由权利要求公开的特征的任意组合。

附图说明

[0059] 本文参照附图描述示例性实施例,在附图中:

[0060] 图1是本发明一个实施例的图示,示出已装配的笔型药剂分配,其中已经移除盖以显露附着到剂量设定机构的药筒容器;

[0061] 图2是药筒容器和能附接到药筒容器用于注射药剂的笔针的近看视图;

[0062] 图3是图1实施例的分解图,示出当它们存在于完全装配的装置中时相对于彼此布置的单独部分中的每一个;

[0063] 图4是弹簧辅助式笔装置一个实施例处于准备拨选位置的截面侧视图;

[0064] 图5是图4实施例处于准备分配位置的截面侧视图;

[0065] 图6是弹簧辅助式笔装置另一实施例处于准备拨选位置的截面侧视图;

[0066] 图7是图6实施例处于准备拨选位置的近看透视图;

[0067] 图8是图6实施例处于准备分配位置的截面侧视图;

[0068] 图9是图6实施例处于准备分配位置的近看透视图;

[0069] 图10是弹簧辅助式笔装置另一实施例处于准备拨选位置的透视图;

[0070] 图11是图10所示实施例处于准备分配位置的近看透视图。

[0071] 在全部几个附图中对应的附图标记指示对应的部分。虽然附图代表本发明的实施

例,但是附图不一定按比例,为了更好地示出和解释本发明,在一些附图中可能夸大或省略了某些特征。

具体实施方式

[0072] 首先参照图1至图3,药物输送装置1被示出为注射器笔,该笔具有细长大致书写工具状形式,但是其它形式在本发明的范围内。换言之,药物输送装置1可以是笔型装置。药物输送装置1包括具有药筒保持器2的壳体和主要(外)主体或壳体4。

[0073] 药物输送装置1和壳体具有远端和近端。术语“远端”指定药物输送装置1或其部件的布置成或将被布置成离药物输送装置1的分配端最近的一端。术语“近端”指定装置1或其部件的布置成或将被布置成离装置1的分配端最远的一端。远端和近端在轴线的方向上彼此隔开。轴线可以是装置1的纵向轴线或旋转轴线。

[0074] 取决于笔注射器是被设计为可重复使用装置还是被设计为一次性装置,药筒保持器2的近端和主壳体4的远端通过适当的固位结构固定在一起。在被设计为一次性装置的情况下,使用下述连接手段的固位结构将是永久的。如果装置是可重复使用的,则固位手段可以是旋拧型连接、卢尔锁、卡扣配合、卡口等类型,或允许用户容易地拆卸装置以用刚来的新药筒更换空药筒的装配件的组合。在该图示实施例中,药筒保持器2被固定在主体4的近端内。

[0075] 在药筒保持器2中设置药筒8,多种剂量的医学产品可以从药筒8被分配。优选的是,药筒8包含必须经常(诸如一天一次或几次)给送的药剂类型。一种这样的药剂是胰岛素。图2所示的活塞10最初被固位在药筒8的近端中,并且在每次注射完成时,活塞逐渐向远侧移动至空药筒位置。可移除盖14可释放地固位连接到主体4,覆盖药筒保持器2。

[0076] 图1-3中所示的药物输送装置的剂量设定机构可以被利用用于一次性或可重复使用的药物输送装置。在药物输送装置1包括一次性药物输送装置的情况下,在不损坏装置1的情况下,不能从装置1移除药筒8。在一次性装置中,当制造商装配注射器笔时,能够将药筒保持器2的近端经粘合剂、超声焊接或以其他合适的方式固定地安装或固定至剂量设定机构壳体。作为替代方式,在药物输送装置1包括可重复使用药物输送装置的情况下,药筒8可移除并且在损坏装置1的情况下可以从装置1移除药筒8。在图1-3中所示的药物输送装置1中,装置1被示出为一次性药物输送装置。然而,本领域普通技术人员将认识到,同样也能够可在可重复使用的药物输送装置上使用该剂量设定机构,而在可重复使用笔的情况下,其中药筒保持器2可以是可重复使用的,因而近端能够例如经螺纹、卡口或卡扣配合连接可移动地安装或固定至具有可复位导螺杆的可重复使用的剂量设定机构。

[0077] 前面提及的可移除或可替换盖14被用来覆盖从主壳体4延伸的药筒保持器2。优选的是,可替换盖14的外尺寸类似于主壳体4的外尺寸或与主壳体4的外尺寸完全相同,以便当可替换盖14就位覆盖药筒保持器2时提供单一整体部分的印象。在使用中,移除可移除盖14,包括安装在针座中的双头针的笔针组件16可以被旋拧到或推到药筒保持器2的远端上,或作为替代方式,可以卡合到该远端上。

[0078] 药筒8具有传统设计,限定填充有药剂的存储器,存储器在其近端处通过活塞10封闭,活塞10可轴向滑动且与药筒内壁密封地相接触以将流体药剂保存在存储器内。药筒存储器的远侧出口端通过隔膜11密封,隔膜11由盖13保持,隔膜11固定至药筒8的台阶状减小

的直径颈部15。当将笔针组件16安装在药筒保持器2的远端上时,注射针的近侧针尖穿过药筒保持器2的远端中的中央开口、盖13中的开口,并且刺穿药筒隔膜11,提供流体流出口,在注射器笔1的操作期间,药筒存储器内的药物能够通过流体流出口从远侧针末端被分配。上文示出并描述的流体药剂药筒8是说明性的并且意图不是限制性的,因为在本发明的范围内可以采用其它结构。

[0079] 注射器笔1的主体4装有可轴向前进的导螺杆22、驱动螺母23、内套筒29、拨选连杆25、数字套筒24、离合器26和压缩弹簧27。剂量旋钮28连接到拨选连杆25并且被用来设定剂量然后用来注射设定剂量。壳体或主体4由重量轻的材料(诸如,注射模制塑料)形成。为了结实,壳体4可以被模塑为单个管状件。壳体4中的靠近其近端的窗口51能够填充有放大透镜,放大透镜卡扣配合到壳体4并且允许在使用期间容易地看见数字套筒24上的剂量指示标记(未示出)。

[0080] 靠近壳体4的远端内部安装有中间体20,中间体20形成有中央开口,中央开口具有朝内的抗旋转机构,抗旋转机构由一对在直径方向上相对的、具有做成方形的内端的元件或键31形成,该元件或键31每个都可滑动地装配在导螺杆22中的纵向键槽32内。在替代实施例中,键和键槽之外的结构,可以用来防止旋转,比如,具有若干平直部的导螺杆装配在套环中的互补形状孔内。键31防止导螺杆22在笔使用期间在壳体4内旋转,但是允许导螺杆22诸如朝药筒8沿远侧方向纵向地移位。中间体20卡扣配合或声波焊接连接到管状壳体4,能够用来防止中间体20相对于壳体4轴向和转向的相对运动。

[0081] 导螺杆22呈螺杆的形式,在配量和注射期间可轴向平移但在转向上固定。术语“在转向上固定”在该背景下将意指导螺杆22在配量和注射期间被防止旋转。导螺杆22包括轴,该轴沿着其长度具有螺旋形螺纹33,该螺纹33被纵向延伸的键槽或凹槽32中断。在螺纹33的近端处所示的螺纹止挡34被提供并且用于防止笔被用户设定为输送大于药筒8中剩余的药剂剂量。在本发明的范围内可以用阻止旋转行进运动的其它形式代替,例如,在近侧螺杆端处的螺纹可以终止在其无法卡入(cammed in)的近端附近,并且这种带有螺纹止挡的实体螺杆(solid screw)更好地确保在剂量设定期间螺母23将不会扭转离开螺杆。导螺杆22的远端包括扩大的盘形脚或支承件21,用以将载荷分布在药筒活塞10上,支承件21接触药筒活塞10并且因此在活塞10前进期间直接接合药筒活塞10。单独的支承脚21能够附接到导螺杆22,诸如利用可以允许相对旋转的卡扣配合部20。导螺杆22被示出为一件式塑料注射成型,但是替代结构材料和多件是可能的。

[0082] 驱动螺母23包括具有柔性指形部36和咔嗒发声器齿35的筒状管形体。驱动螺母23的远侧区域形成有内螺纹37,内螺纹37以摩擦锁定形式螺纹接合导螺杆22上的螺纹33。螺纹33和37被示出为双头螺纹,但是可以以不同方式形成而仍然提供合适的摩擦锁定能力,诸如单头螺纹或其他多头螺纹。驱动螺母23位于内套筒29内并且在轴向上而不是转向上固定至内套筒29。当在剂量设定期间驱动螺母23相对于内套筒29旋转时,咔嗒发声器齿35接合在内套筒29内侧上径向突出的棘齿形式柔性臂38中。随着驱动螺母23旋转,柔性臂38跨过齿35,产生可听咔嗒噪音。齿35被构造为使得每次咔哒声等于设定一个剂量体积。可以设置少至一个柔性咔嗒发声器臂38,但是使用4个同等角度隔开的臂38有助于将驱动螺母23定中于内套筒29内。驱动螺母23的位于螺纹37近侧的中空内部允许导螺杆22的近端自由通过。驱动螺母23的外表面被设计成与拨选连杆25相互配合地接合,使得拨选连杆25相对

于驱动螺母23在轴向上是自由的,在转向上是固定的。因此,在使用期间,拨选连杆25相对于螺纹驱动螺母23可轴向移动但在转向上锁定。该连接因为驱动螺母23上的近侧延伸指形部36与拨选连杆25的远侧延伸指形部43的配合是可能的。在剂量设定期间当通过转动固定于拨选连杆25的剂量旋钮28使拨选连杆25旋转时,这两组指形部36、43相对于彼此在轴向上移动但彼此在转向上接合。驱动螺母23被示出为一件式塑料注射成型,但是其它结构在本发明的范围内。

[0083] 在示出的实施例中,拨选连杆25被形成成为一件注射模制塑料并且其装配在主体4内。环绕拨选连杆主体的中央区域的凸缘40包括从凸缘40的远侧面延伸的花键或齿39和从凸缘40的近侧面延伸的齿41。拨选连杆25的近端的台阶状收缩部分形成轴向近侧延伸的杆42。拨选连杆主体的远端包括一对指形部43,这对指形部43与驱动螺母23的指形部36配合,允许驱动螺母23相对于拨选连杆25的轴向运动,但不允许相对于拨选连杆25的旋转运动,由此将这些零部件一起在转向上锁定在相同的环形空间内。指形部36和43在轴向上充分延伸,确保在设定用于注射的最大笔剂量期间它们不脱离。

[0084] 提供了带近侧面的注射模制塑料剂量旋钮28,并且其具有面向远侧的位于中心的支承环圈和对准柱。在制造组件期间,拨选连杆25的杆42接收剂量旋钮对准柱并且能够超声焊接在支承环圈内,从而将剂量旋钮28和拨选连杆25在轴向和转向上固定在一起。术语“在转向上固定”在该背景下将意指剂量旋钮28与拨选连杆25之间的任何相对旋转运动都被防止。在剂量设定期间,剂量旋钮裙部50从剂量旋钮远侧面的径向周边向远侧延伸,充分用户的手柄部分。

[0085] 环绕拨选连杆25同轴安装的是数字套筒24。数字套筒24具有筒状外表面30,筒状外表面30具有形成螺旋凹槽的螺纹52,螺旋凹槽接合在主体4的内表面上形成的对应的螺纹62,以将数字套筒24螺纹接合到笔壳体。螺纹52和62被示出为单头螺纹,但可以以不同形式形成。螺纹62在最大笔剂量处抵靠数字套筒24上的螺纹52的末端63,假定对于这样的最大剂量而言药筒8是充分满的。数字套筒24的外表面的远端上的止挡表面64以与在零剂量位置处突出的止挡成略隔开的关系定位,而另一个止挡表面由该止挡抵靠,如果用户试图将螺杆元件手动地旋至零剂量位置以下。数字套筒24的中空内部65由设置有螺旋形螺纹67的筒状内表面限定。

[0086] 数字套筒24的外径选定为使得它能够配合在剂量旋钮28的内部。数字套筒24的近端区域包括沿圆周交替地隔开的多个槽口70和对应的窗口71。数字套筒24环绕其外表面30包括治疗剂量大小的合适的标记,该标记可通过主体开口51看见。离合器26装配在数字套筒24的敞开近端内。在制造组件期间,离合器26上的耳部72装配在槽口70内并且组件指形部(在图中未明确地示出)卡扣锁定到窗口71中,以将数字套筒24和离合器26在轴向上和在转向上锁定在一起。在凸缘的内表面中形成的离合器26上的一圈轴向延伸齿54与拨选连杆25上的面向近侧的拨选连杆齿41相配合。

[0087] 布置在离合器26与剂量旋钮28的内部部分之间的是弹簧27,弹簧27推动离合器26接合拨选连杆25上的齿41。在注射期间,当用户手动地施加挤压力到剂量旋钮28的近侧面上时,弹簧27弹性地被压缩,因此使离合器26和数字套筒24从拨选连杆25脱离。当弹簧27已经使离合器26偏向一侧并且将数字套筒24附接到剂量旋钮28和拨选连杆25时,拨选连杆25上的凸缘齿41和离合器齿54啮合。当在注射期间弹簧27已经被充分压缩时,剂量旋钮28和

拨选连杆25不与离合器26和数字套筒24啮合。虽然示出的是成螺旋形盘绕的金属线弹簧，但是可以用其它形式的众所周知的致偏元件代替。

[0088] 内套筒29由塑料注射模制的，包括装配到数字套筒24的中空部65中的管状体。内套筒29在其外表面上具有螺旋形螺纹75，螺旋形螺纹75接合数字套筒24的内表面上的内螺纹67。螺纹67和75被示出为单头螺纹，但可以以不同形式形成。内套筒24的对应于螺纹、部分地成螺旋形的端部，其最近侧部分被开槽以形成轴向突出齿76的局部环，轴向突出齿76与拨选连杆的面向远侧的齿39啮合时，用于将拨选连杆25和内套筒29在转向上锁定在一起。内套筒29通过中间的中间体20键合到笔主体4，中间体20在轴向上和在转向上固定到主体4。内套筒29的远端在内套筒29的周边上具有一对由脊部限定的槽77，槽77轴向可滑动地接收从中间体20径向向内突出的凸耳78。

[0089] 模制到内套筒29中的开口限定具有径向内突出的齿的四个弹性指形部38，四个弹性指形部38在轴向上定向并且成形为伸进驱动螺母23的远端中的凹部中，驱动螺母具有径向突出的齿或脊部35，使得在剂量设定期间，向内突出的齿在任一旋转方向上咔嗒咔嗒地越过齿35。具有齿的指形部38与驱动螺母23上的凹部相配合以在制造期间在螺母23被装配到内套筒29之后阻碍螺母23脱离内套筒29。

[0090] 为了促成剂量输送期间的向后驱动，数字套筒24和主体4的螺纹连接以及数字套筒24和内套筒29的螺纹连接是非约束的，由突出60°面角螺纹在相应地设计的凹槽内滑动提供。利用这些螺纹，优选的是，机械效益为3.4或更大，并且驱动构件或驱动螺母23的螺杆导程为0.108英寸。

[0091] 现在将解释上述实施例的操作。笔1连同所附接的针16应首先被灌注起动(prime)以移除药筒8中任何围困空气并确保支承件21与药筒阻塞件或活塞10的近端相接触。特别是，通常在用一只手抓持笔主体4的同时，用户用手抓握剂量按钮裙部50，然后开始相对于主体4转动旋钮28。在零剂量布置中，只要旋钮28也未被不适当地按下，则由于数字套筒24不进一步向远侧移动，旋钮28仅能够沿剂量增加方向旋转。在数字套筒24行进很短的行程后，用户停止旋转。数字套筒24的这个短行程与诸如一或二个单位等小输送体积相关联，该体积可以由通过窗口51可见的标记指示。然后，在移除盖14和存在的任何其它针盖之后，在使针末端朝上的同时，用户在剂量旋钮28上施加挤压力以向远侧驱动剂量旋钮28，直至数字套筒24返回到零剂量位置为止，在该位置处，数字套筒螺纹52已经到达主体螺纹62的远端，在该挤压动作期间，活塞10在药筒8内向前移位。如果用户看到活塞移动已经导致液体到达针远侧末端，则灌注起动过程完成。如果在针末端处未见到液体，则根据需要重复灌注起动步骤。在灌注起动之后，笔1准备好用于实际注射。

[0092] 首先，用户通过转动旋钮28设定期望的剂量，该剂量在窗口51中可看见，准备好笔。如果用户增量拨选太大的剂量，且未排出任何药剂，则用户能够通过沿相反的方向转动旋钮28来将拨盘减量旋转，若需要一直返回至零。为了设定剂量，沿顺时针方向转动旋钮28。因为剂量旋钮28和拨选连杆25在转向上固定，所以拨选连杆25旋转，促使面向远侧的指形部43接合驱动螺母23的面向近侧的指形部36，从而沿相同的方向转动驱动螺母23。驱动螺母23的旋转促使螺母23相对于不动的导螺杆22旋转，因而螺母23向近侧方向沿导螺杆22移动或爬动。驱动螺母23相对于内套筒29旋转，内套筒29通过花键连接到中间体20而保持相对于主体4在转向上固定。因为驱动螺母23和内套筒29在轴向上固定，所以驱动螺母23的

近侧轴向移动促使内套筒29相对于中间体20向近侧滑动。因为离合器26与拨选连杆25在转向上固定,所以离合器26旋转,促使数字套筒24旋转并且从主体4向近侧旋转到外面。因为数字套筒24上的螺纹的节距大于内套筒29上的螺纹的节距,所以与内套筒29和驱动螺母23相比,数字套筒24和拨选连杆25将平移更大的轴向距离。

[0093] 为了注射剂量,在操纵笔1使得注射针远侧末端适当地刺穿例如用户的皮肤后,轴向远侧挤压力被施加到旋钮面53,迫使拨选连杆25朝主体4沿远侧方向在轴向上运动,例如用抓持壳体4的手的拇指或食指。在注射期间最初,拨选连杆25在轴向上移位,这种移位运动压缩致偏弹簧27以闭合旋钮表面与数字套筒24的近端之间的空隙。致偏弹簧27被设计成在数字套筒24相对于主体4移动之前压缩。当拨选连杆25相对于数字套筒24移位至驱动螺母23的轴向布置时,离合器齿54和拨选连杆齿42脱离以允许数字套筒24相对于拨选连杆25的向后驱动旋转。在拨选连杆25的轴向移动期间,驱动螺母23不在轴向上或转向上移动。当数字套筒24和离合器26从拨选连杆25在转向上断开时,随着用户通过挤压旋钮28使拨选连杆25继续在轴向上被挤压且不旋转,因为数字套筒24相对于旋钮28旋转,所以数字套筒24旋转行进进入到主体4中,并且数字套筒24上的指示将被注射的剩余量的剂量标记通过窗口51是可见的。

[0094] 随着数字套筒24往回旋转行进,数字套筒24促使内套筒29基本上沿着数字套筒螺纹的内螺纹内侧旋转行进,因为内套筒29向远侧前进比数字套筒24更小的距离。由于内套筒29与驱动螺母23的远端抵靠或直接接合,内套筒29的前进使驱动螺母23不旋转地前进,由于驱动螺母23与导螺杆22螺纹连接,驱动螺母使导螺杆22轴向不旋转地前进,这种导螺杆前进使药筒活塞10移位以从药筒存储器排出药剂。当数字套筒螺纹52已经到达主体4的远端时,注射完成,此时,笔1再一次布置成处于准备状态或零剂量位置。

[0095] 笔1能够继续用来输送任何期望的剂量,直至药筒8中剩余的药剂不足以用于适当的配量为止。这种不足通过因为驱动螺母螺纹37抵靠导螺杆22的螺纹止挡34而无法完全设定期望的剂量,向用户指示,此时,驱动螺母23和拨选连杆25不能再向近侧旋转。当剩下的药剂不足时,笔1将被处置掉并且用类似的但完全新的笔更换。

[0096] 如上文所讨论的,商业化注射装置的一个感知的问题是它是完全手动触发的。也就是,该商业化药剂输送笔可以称为手动笔,因为被容纳在笔内的药剂的注射通过纯粹由笔用户提供的力输送。因此,药剂的注射不受到任何类型的弹簧元件的辅助。这样的纯粹手动驱动笔的一个缺点是,用户将被要求施加力以使剂量设定构件缩回某一轴向固定距离并且在剂量设定构件上挤压以执行注射。这可能是困难的手动程序,尤其是对于运动技巧下降或手指力量下降的人而言,诸如小孩、年老的人、残疾人;或那些患有糖尿病人。为了解决该问题,本发明修改配量机构的初始设计以便在剂量给送步骤期间提供弹簧辅助式特征。

[0097] 例如,图4是弹簧辅助式笔装置80的一个实施例处于准备拨选位置的截面图。如图所示,该弹簧辅助式笔装置80包括位于中间体20和内套筒29之间的拉伸弹簧82。具体地说,拉伸弹簧82的远端84固定地附接到中间体20,拉伸弹簧82的近端86固定地附接到内套筒29。

[0098] 为了利用该第一弹簧辅助式实施例来设定剂量,沿顺时针方旋转剂量旋钮28。因为剂量旋钮28和拨选连杆25在转向上固定,所以拨选连杆25旋转,促使面向远侧的指形部43接合驱动螺母23的面向近侧的指形部36,从而沿相同的方向转动驱动螺母23。驱动螺母

23的旋转促使螺母23相对于不动的导螺杆22旋转,因而螺母23沿导螺杆向近侧方向移动或爬动。驱动螺母23相对于内套筒29旋转,内套筒29通过花键连接到主体20而保持相对于主体4在转向上固定。因为驱动螺母23和内套筒29在轴向上固定,所以驱动螺母23的近侧轴向移动促使内套筒29相对于中间体20向近侧滑动。内套筒29的这种滑动促使弹簧82拉长,由此增加其弹簧力。这一点在图5中示出,图5示出图4的弹簧辅助式笔类型输送装置80实施例处于准备分配位置,其中弹簧82示出处于伸长位置中。

[0099] 为了注射剂量,类似于较早相对于图1-3所讨论的装置,轴向远侧挤压力被施加到旋钮面53,迫使拨选连杆25朝主体4沿远侧方向在轴向上运动,诸如使用抓持壳体4的手的拇指或食指。在注射期间最初,拨选连杆25在轴向上移位,这种移位运动压缩致偏弹簧27以闭合旋钮表面53与数字套筒24的近端之间的空隙。致偏弹簧27被设计成在数字套筒24相对于主体4移动之前压缩。当拨选连杆25相对于数字套筒24移位至驱动螺母23的轴向布置时,离合器齿54和拨选连杆齿42脱离以允许数字套筒24相对于拨选连杆25的向后驱动旋转。在拨选连杆25的轴向移动期间,驱动螺母23不在轴向上或转向上移动。当数字套筒24和离合器26从拨选连杆25在转向上断开时,随着用户通过挤压旋钮28使拨选连杆25继续在轴向上被挤压且不旋转,数字套筒24旋转行进进入到主体4中,因为数字套筒24相对于旋钮28旋转,并且内套筒29在拉伸弹簧82的辅助力下沿远侧方向移动。

[0100] 图6是包括拉伸弹簧92的弹簧辅助式笔装置90另一个实施例处于准备拨选位置的截面侧视图。图7是图6所示拉伸弹簧92位于拨选连杆25和驱动螺母23上的近看视图。如图所示,该弹簧辅助式装置90包括沿着驱动螺母23和拨选连杆25的外表面定位的拉伸弹簧92。具体来说,拉伸弹簧92的远端94固定地附接到驱动螺母23,拉伸弹簧92的近端96固定地附接到拨选连杆25。

[0101] 为了利用该替代弹簧辅助式实施例90来设定剂量,沿顺时针方向转动旋钮28。因为剂量旋钮28和拨选连杆25在转向上固定,所以拨选连杆25旋转,促使面向远侧的指形部43接合驱动螺母23的面向近侧的指形部36,从而沿相同的方向转动驱动螺母23。驱动螺母23的旋转促使螺母23相对于不动的导螺杆22旋转,因而螺母23沿着导螺杆22向近侧方向移动或爬动。驱动螺母23相对于内套筒29旋转,内套筒29通过花键连接到主体20而保持相对于主体4在转向上固定。因为驱动螺母23和内套筒29在轴向上固定,所以驱动螺母23的近侧轴向移动促使内套筒29相对于中间体20向近侧滑动。拨选连杆25和驱动螺母23之间的相对近侧移动使拉伸弹簧92伸长。这一点在图8和图9中示出,图8和图9示出图6和图7的弹簧辅助式笔型输送装置90实施例处于准备分配位置,其中弹簧92处于伸长或张紧位置中。

[0102] 为了注射剂量,类似于参照图1-3所讨论的装置,轴向远侧挤压力被施加到旋钮面53以迫使拨选连杆25朝主体4沿远侧方向在轴向上运动,例如使用抓持壳体4的手的拇指或食指。在注射期间最初,拨选连杆25在轴向上移位,这种移位运动压缩致偏弹簧27以闭合旋钮表面与数字套筒24的近端之间的空隙。致偏弹簧27被设计成在数字套筒24相对于主体4移动之前压缩。当拨选连杆25相对于数字套筒24移位至驱动螺母23的轴向布置时,离合器齿54和拨选连杆齿42脱离以允许数字套筒24相对于拨选连杆25的向后驱动旋转。在拨选连杆25的轴向移动期间,驱动螺母23不在轴向上或转向上移动。当数字套筒24和离合器26从拨选连杆25在转向上断开时,拨选连杆25通过用户挤压旋钮28以及拉伸弹簧92的辅助而在轴向上被挤压且无旋转。因此,因为数字套筒24相对于旋钮28旋转,所以数字套筒24做旋转

运动进入到主体4中,而数字套筒24上指示尚剩下有待注射的量的剂量标记通过窗口51是可见的。

[0103] 图10是弹簧辅助式笔装置100的另一个实施例处于准备拨选位置的透视图。如图所示,该装置100包括扭转弹簧102,扭转弹簧102可操作地联接在装置100的内套筒29和数字套筒24之间。具体地说,扭转弹簧100的远端104固定地附接到内套筒29,扭转弹簧102的近端106固定地附接到数字套筒24。

[0104] 为了利用该替代弹簧辅助式实施例100来设定剂量,沿顺时针方向转动旋钮28。因为剂量旋钮28和拨选连杆25在转向上固定,所以拨选连杆25旋转,促使面向远侧的指形部43接合驱动螺母23的面向近侧的指形部36,从而沿相同的方向转动驱动螺母23。驱动螺母23的旋转促使螺母23相对于固定的导螺杆22旋转,因而螺母23沿着导螺杆22向近侧方向移动或爬动。驱动螺母23相对于内套筒29旋转,内套筒29通过花键连接到主体20而保持相对于主体4在转向上固定。因为驱动螺母23和内套筒29在轴向上固定,所以驱动螺母23的近侧轴向移动促使内套筒29相对于中间体20向近侧滑动(但是不旋转)。

[0105] 因为离合器26与拨选连杆25在转向上固定,所以离合器26旋转,促使数字套筒24旋转并且从主体4向近侧旋转行进到外面。数字套筒24和内套筒29之间的相对旋转促使扭转弹簧102扭曲,由此在扭转弹簧102上产生增加的负载。这一点在图11中示出,图11示出图10的弹簧辅助式笔型输送装置实施例100处于准备分配位置,其中扭转弹簧102处于伸长或张紧位置中。因为数字套筒24上的螺纹的节距大于非旋转内套筒29上的螺纹的节距,所以与内套筒29和驱动螺母23相比,数字套筒24和拨选连杆25将平移更大的轴向距离。

[0106] 为了注射剂量,类似于较早相对于图1-3所讨论的装置,轴向远侧挤压力被施加到旋钮面53,迫使拨选连杆25朝主体4沿远侧方向在轴向上运动,例如利用抓持壳体的手的拇指或食指。在注射期间最初,拨选连杆25在轴向上移位,这种移位运动压缩致偏弹簧27以闭合旋钮表面与数字套筒24的近端之间的空隙。致偏弹簧27被设计成在数字套筒24相对于主体4移动之前压缩。当拨选连杆25相对于数字套筒24移位至驱动螺母23的轴向布置时,离合器齿54和拨选连杆齿42脱离以允许数字套筒24相对于拨选连杆25的向后驱动旋转。在拨选连杆25的轴向移动期间,驱动螺母23不在轴向上或转向上移动。当数字套筒24和离合器26从拨选连杆25在转向上断开时,随着用户通过挤压旋钮28使拨选连杆25继续在轴向上被挤压且不旋转,数字套筒24旋转行进进入到主体4中,因为数字套筒24相对于旋钮28旋转,并且数字套筒24由此受到伸长的或张紧的扭转弹簧102的辅助。

[0107] 本文中使用的术语“药剂”(medicament)或“医药产品”(medicinal product)优选意指含有至少一种药学活性化合物的药物配制剂,

[0108] 其中在一个实施方案中,所述药学活性化合物具有多至1500Da的分子量并且/或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸,或是上述药学活性化合物的混合物,

[0109] 其中在又一个实施方案中,所述药学活性化合物对于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症,诸如糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)、血栓栓塞病症(thromboembolism disorders)诸如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性(macular degeneration)、炎症、枯草热、动脉粥样硬化和/或类风湿关节炎是有用的,

[0110] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物包括至少一种用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症(诸如糖尿病性视网膜病)的肽,

[0111] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide, GLP-1) 或其类似物或衍生物、或毒蜥外泌肽-3 (exedin-3) 或毒蜥外泌肽-4 (exedin-4) 或毒蜥外泌肽-3 或毒蜥外泌肽-4 的类似物或衍生物。

[0112] 胰岛素类似物例如 Gly (A21)、Arg (B31)、Arg (B32) 人胰岛素; Lys (B3)、Glu (B29) 人胰岛素; Lys (B28)、Pro (B29) 人胰岛素; Asp (B28) 人胰岛素; 人胰岛素, 其中 B28 位的脯氨酸被替换为 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 且其中 B29 位的赖氨酸可以替换为 Pro; Ala (B26) 人胰岛素; Des (B28-B30) 人胰岛素; Des (B27) 人胰岛素; 和 Des (B30) 人胰岛素。

[0113] 胰岛素衍生物例如 B29-N-肉豆蔻酰-des (B30) 人胰岛素; B29-N-棕榈酰-des (B30) 人胰岛素; B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素; B29-N-棕榈酰人胰岛素; B28-N-肉豆蔻酰 LysB28ProB29 人胰岛素; B28-N-棕榈酰-LysB28ProB29 人胰岛素; B30-N-肉豆蔻酰-ThrB29LysB30 人胰岛素; B30-N-棕榈酰-ThrB29LysB30 人胰岛素; B29-N- (N-棕榈酰- γ -谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素; B29-N- (N-石胆酰- γ -谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素; B29-N- (ω -羧基十七酰)-des (B30) 人胰岛素和 B29-N- (ω -羧基十七酰) 人胰岛素。

[0114] 毒蜥外泌肽-4 意指例如毒蜥外泌肽-4 (1-39), 其是具有下述序列的肽: H His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

[0115] 毒蜥外泌肽-4 衍生物例如选自下述化合物列表:

[0116] H-(Lys) 4-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0117] H-(Lys) 5-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽-4 (1-39)-NH₂,

[0118] des Pro36[Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0119] des Pro36[IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0120] des Pro36[Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0121] des Pro36[Met (0) 14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0122] des Pro36[Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0123] des Pro36[Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0124] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0125] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39); 或

[0126] des Pro36[Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0127] des Pro36[IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0128] des Pro36[Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0129] des Pro36[Met (0) 14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0130] des Pro36[Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0131] des Pro36[Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0132] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

[0133] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39),

- [0134] 其中-Lys6-NH₂基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端；
- [0135] 或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物
- [0136] H-(Lys) 6-des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0137] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0138] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0139] H-Asn-(Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0140] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0141] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0142] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0143] H-(Lys) 6-des Pro36[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0144] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0145] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0146] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0147] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0148] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0149] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0150] H-(Lys) 6-des Pro36[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0151] des Met (0) 14Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0152] H-(Lys) 6-desPro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0153] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0154] des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0155] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0156] H-Asn-(Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂,
- [0157] H-Lys6-des Pro36[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -Lys6-NH₂,
- [0158] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0159] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0160] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -NH₂,
- [0161] des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4 (1-39) -

(Lys) 6-NH₂,

[0162] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (S1-39) - (Lys) 6-NH₂,

[0163] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met (0) 14,Trp (02) 25,Asp28] 毒蜥外泌肽-4 (1-39) - (Lys) 6-NH₂;

[0164] 或前述任一种毒蜥外泌肽-4衍生物的药学可接受盐或溶剂合物。

[0165] 激素例如在Rote Liste,ed.2008,第50章中列出的垂体激素(hypophysis hormones)或下丘脑激素(hypothalamus hormones)或调节性活性肽(regulatory active peptides)和它们的拮抗剂,诸如促性腺激素(促滤泡素(Follitropin)、促黄体激素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、绝经促性素(Menotropin))、Somatropine(生长激素(Somatropin))、去氨加压素(Desmopressin)、特利加压素(Terlipressin)、戈那瑞林(Gonadorelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、布舍瑞林(Buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、戈舍瑞林(Goserelin)。

[0166] 多糖例如葡糖胺聚糖(glucosaminoglycane)、透明质酸(hyaluronic acid)、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或其衍生物,或前述多糖的硫酸化,例如多硫酸化的形式,和/或其药学可接受的盐。多硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的一个实例是依诺肝素钠(enoxaparin sodium)。

[0167] 抗体是球状血浆蛋白质(~150kDa),也称为免疫球蛋白,其共有一种基础结构。因为它们具有添加至氨基酸残基的糖链,所以它们是糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白(Ig)单体(仅含有一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元的二聚体如IgA、具有四个Ig单元的四聚体如硬骨鱼(teleost fish)的IgM、或具有五个Ig单元的五聚体如哺乳动物的IgM。

[0168] Ig单体是“Y”形分子,其由四条多肽链组成;两条相同的重链和两条相同的轻链,它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每条重链长约440个氨基酸;每条轻链长约220个氨基酸。每条重链和轻链均含有链内二硫键,链内二硫键稳定它们的折叠。每条链都由称为Ig域的结构域构成。这些域含有约70-110个氨基酸,并根据它们的大小和功能分类被归入不同的范畴(例如,可变或V、恒定或C)。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠,其中两个β片层创建一种“三明治”形状,该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0169] 哺乳动物Ig重链有五种类型,表示为α、δ、ε、γ、和μ。存在的重链的类型决定抗体的同种型;这些链分别可以在IgA、IgD、IgE、IgG、和IgM抗体中找到。

[0170] 不同的重链的大小和组成是不同的;α和γ含有大约450个氨基酸,δ含有大约500个氨基酸,而μ和ε具有大约550个氨基酸。每条重链具有两个区,即恒定区(CH)和可变区(VH)。在一个物种中,恒定区在同一同种型的所有抗体中是基本上相同的,但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链γ、α和δ具有包含三个串联Ig域的恒定区,和用于增加柔性的铰链区;重链μ和ε具有包含四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞生成的抗体中是不同的,但其对于由单个B细胞或单个B细胞克隆生成的所有抗体而言是相同的。每条重链的可变区为大约110氨基酸长并包含单个Ig域。

[0171] 在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,表示为λ和κ。轻链具有两个连续的

域：一个恒定域 (CL) 和一个可变域 (VL)。轻链长大约211到217个氨基酸。每个抗体含有两条轻链，它们总是相同的；在哺乳动物中每个抗体仅存在一种类型的轻链，或是 κ 或是 λ 。

[0172] 如上文详述的，虽然所有抗体的大体结构非常相似，但是给定抗体的独特性质是由可变 (V) 区决定的。更具体地说，可变环——其在轻链 (VL) 上和重链 (VH) 上各有三个——负责结合抗原，即抗原特异性。这些环被称为互补决定区 (Complementarity Determining Regions, CDRs)。因为来自 VH 和 VL 域的 CDR 都对抗原结合位点有贡献，所以是重链和轻链的组合，而不是其中单独一个，决定最终的抗原特异性。

[0173] “抗体片段”含有如上定义的至少一个抗原结合片段，并呈现与衍生抗体片段的完整抗体基本上相同的功能和特异性。以木瓜蛋白酶 (papain) 限制性的蛋白水解消化将 Ig 原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段 (Fab)，每个片段含有一个完整 L 链和大约一半 H 链。第三个片段是可结晶片段 (Fc)，其大小相似但包含的是两条重链的羧基末端的那一半，并具备链间二硫键。Fc 含有糖、补体结合位点、和 FcR 结合位点。限制性的胃蛋白酶 (pepsin) 消化产生含有两条 Fab 和铰链区的单一 F(ab')₂ 片段，其包括 H-H 链间二硫键。F(ab')₂ 对于抗原结合而言是二价的。F(ab')₂ 的二硫键可以裂解以获得 Fab'。此外，可将重链和轻链的可变区融合到一起以形成单链可变片段 (scFv)。

[0174] 药学可接受盐例如酸加成盐和碱性盐。酸加成盐例如 HCl 或 HBr 盐。碱性盐例如具有选自碱或碱土的阳离子，例如 Na⁺、或 K⁺、或 Ca²⁺，或铵离子 N⁺ (R1) (R2) (R3) (R4) 的盐，其中 R1 至 R4 彼此独立地为：氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C6-C10 芳基、或任选取代的 C6-C10 杂芳基。药学可接受盐的更多实例在“Remington's Pharmaceutical Sciences”17.ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.) , Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985 中及 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 中描述。

[0175] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

[0176] 虽然已经将本发明示出并且描述为具有各种设计，但是在本发明的精神和范围内可以对本发明做出修改。例如，为了输送固定剂量，笔 1 将优选被修改为使得拨盘能够旋转进行到外面以便使笔 1 准备注射的最大量将对应于固定剂量。这样的固定剂量笔能够消除数值剂量指示标记，代之以为用户提供呈例如指令和图形配量指示器形式的提示。因此，本公开是要覆盖本发明使用其一般原则的任何变型、用途或调整。此外，本公开意图覆盖本公开之外但落在本发明所属领域内公知的或惯常实践内的内容。

[0177] 附图标记清单

- | | | |
|--------|-------------------|----------|
| [0178] | 1. 已装配的笔型注射药物输送装置 | 2. 药筒保持器 |
| [0179] | 4. 壳体或主体 | 8. 药筒 |
| [0180] | 10. 活塞 | 11. 隔膜 |
| [0181] | 13. 药筒盖 | 14. 可移除盖 |
| [0182] | 15. 颈部 | 16. 注射针 |
| [0183] | 17. 药筒保持器的远端 | 20. 中间体 |
| [0184] | 21. 支承件 | 22. 导螺杆 |
| [0185] | 23. 驱动螺母 | 24. 数字套筒 |
| [0186] | 25. 拨选连杆 | 26. 离合器 |
| [0187] | 27. 压缩弹簧 | 28. 剂量旋钮 |

[0188]	29.内套筒	30.数字套筒的外表面
[0189]	31.键	32.键槽
[0190]	33.螺旋形螺纹	34.螺纹止挡
[0191]	35.咔嗒发声器齿	36.近侧延伸指形部
[0192]	37.驱动螺母上的螺纹	38.柔性臂
[0193]	39.向远侧延伸的拨选连杆齿	40.凸缘
[0194]	41.向近侧延伸的拨选连杆齿	42.拨选连杆杆
[0195]	43.拨选连杆指形部	50.剂量旋钮裙部
[0196]	51.窗口	52.数字套筒的外表面上的螺纹
[0197]	53.剂量旋钮面	54.离合器上的轴向延伸齿
[0198]	55.对准柱	62.主体内部上的螺纹
[0199]	63.数字套筒上的螺纹的端部	64.止挡表面
[0200]	65.数字套筒的内部的中空部	67.数字套筒内部上的螺旋形螺纹
[0201]	70.槽口	71.数字套筒上的窗口
[0202]	72.耳部	75.内套筒上的螺旋形螺纹
[0203]	76.内套筒上的轴向突出齿	77.由脊部限定的槽
[0204]	78.凸耳	80.弹簧辅助式装置
[0205]	82.拉伸弹簧	84.拉伸弹簧远端
[0206]	86.拉伸弹簧近端	90.弹簧辅助式装置
[0207]	92.拉伸弹簧	94.拉伸弹簧远端
[0208]	96.拉伸弹簧近端	100.弹簧辅助式装置
[0209]	102.扭转弹簧	104.拉伸弹簧远端
[0210]	106.拉伸弹簧近端	

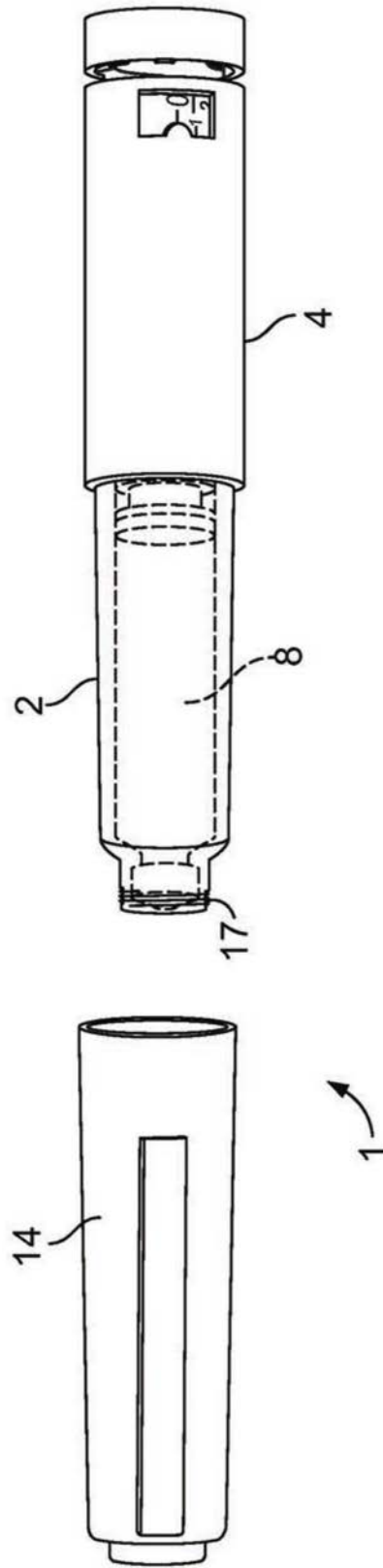


图1

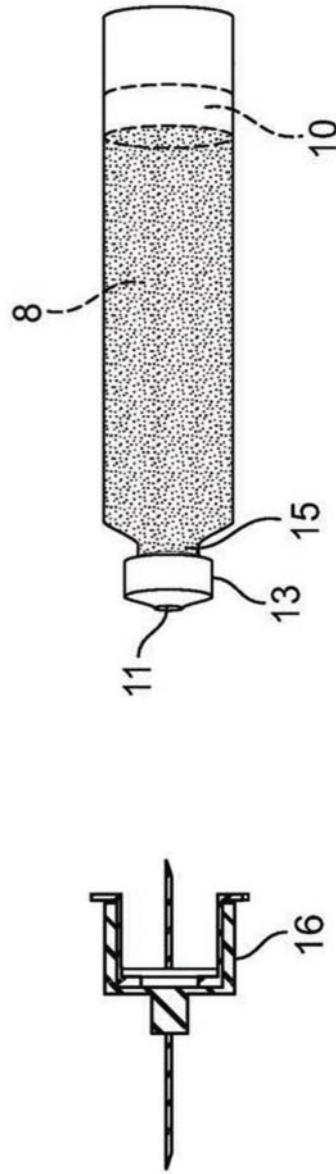


图2

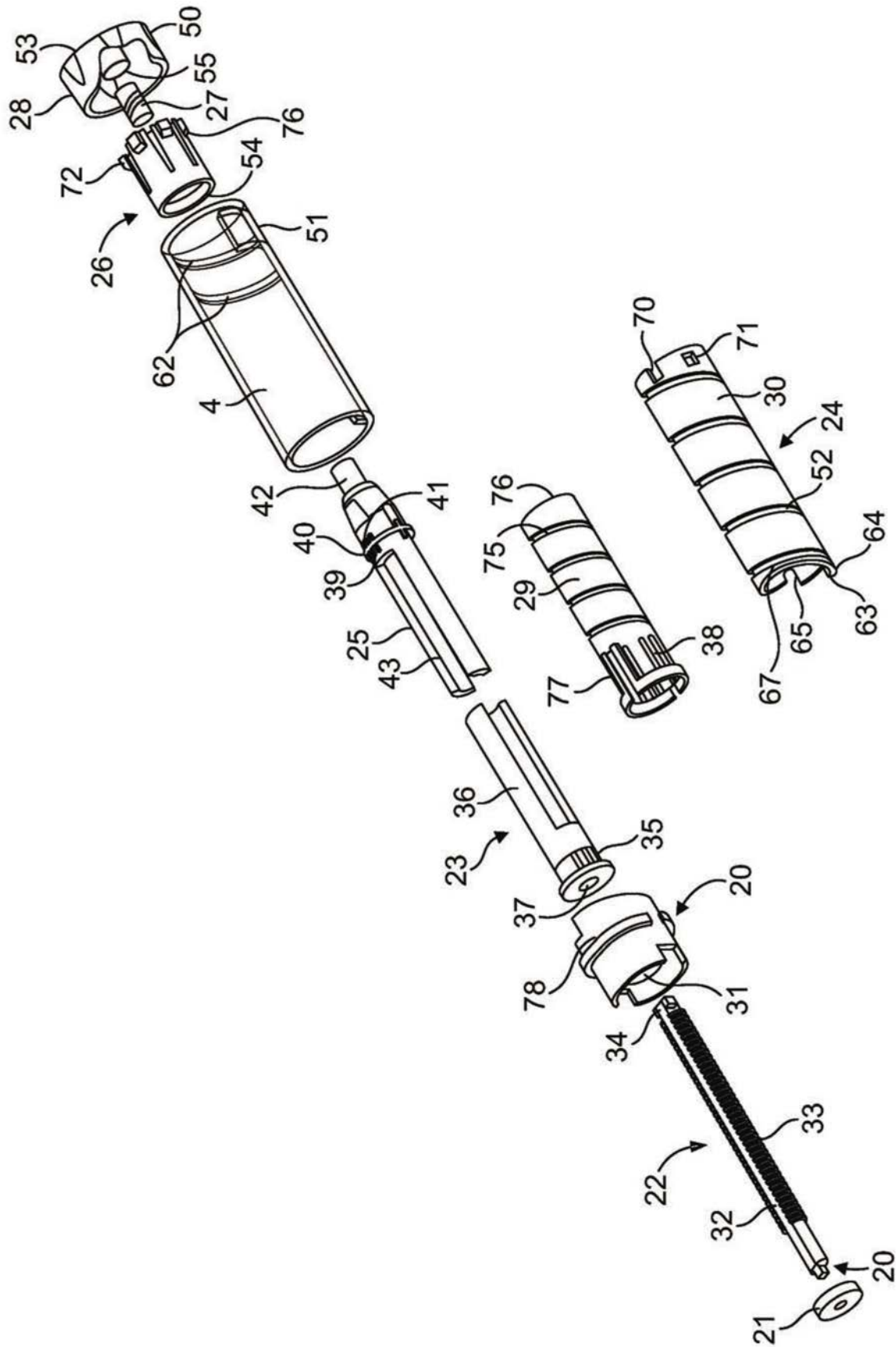


图3

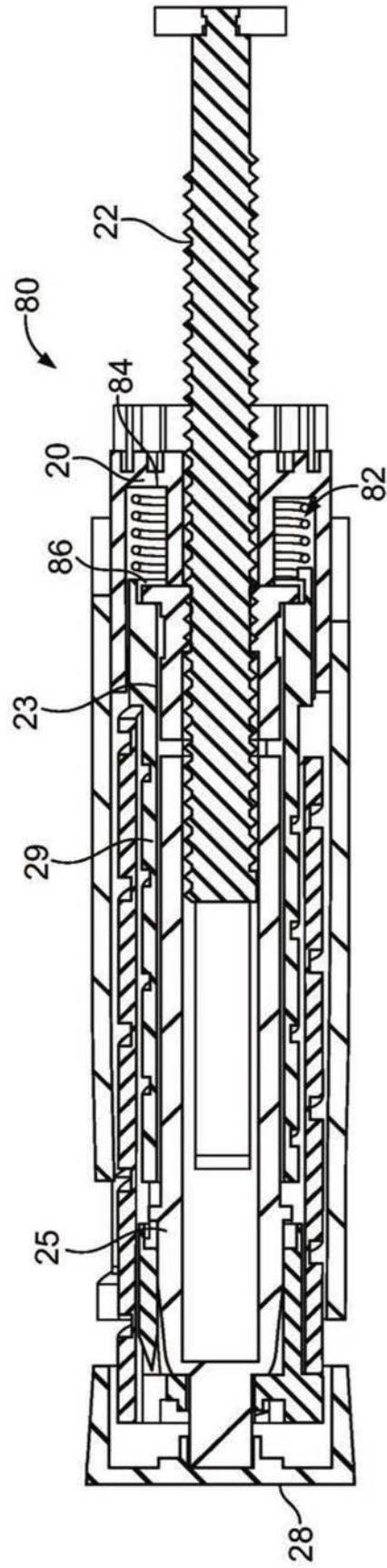


图4

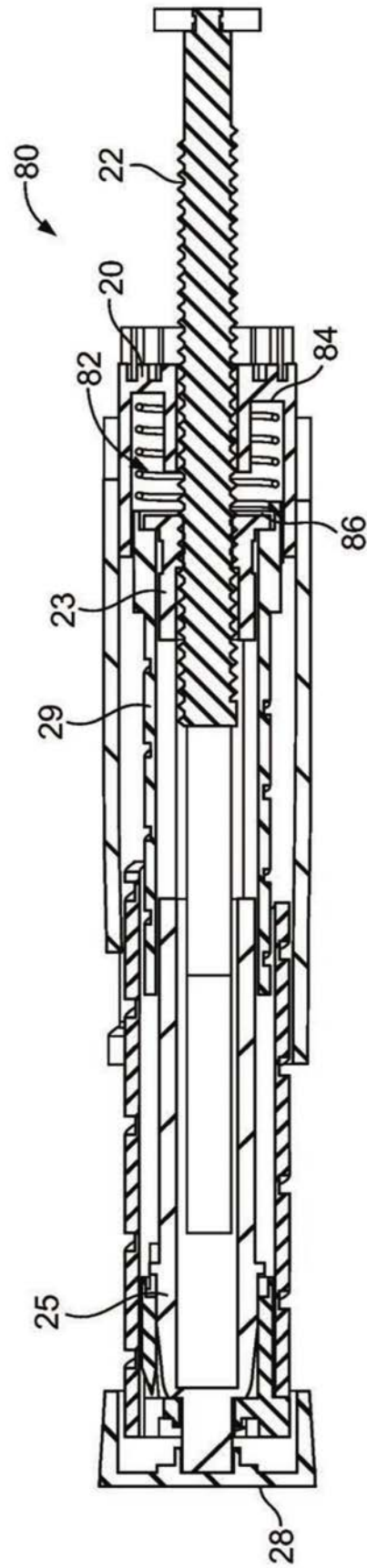


图5

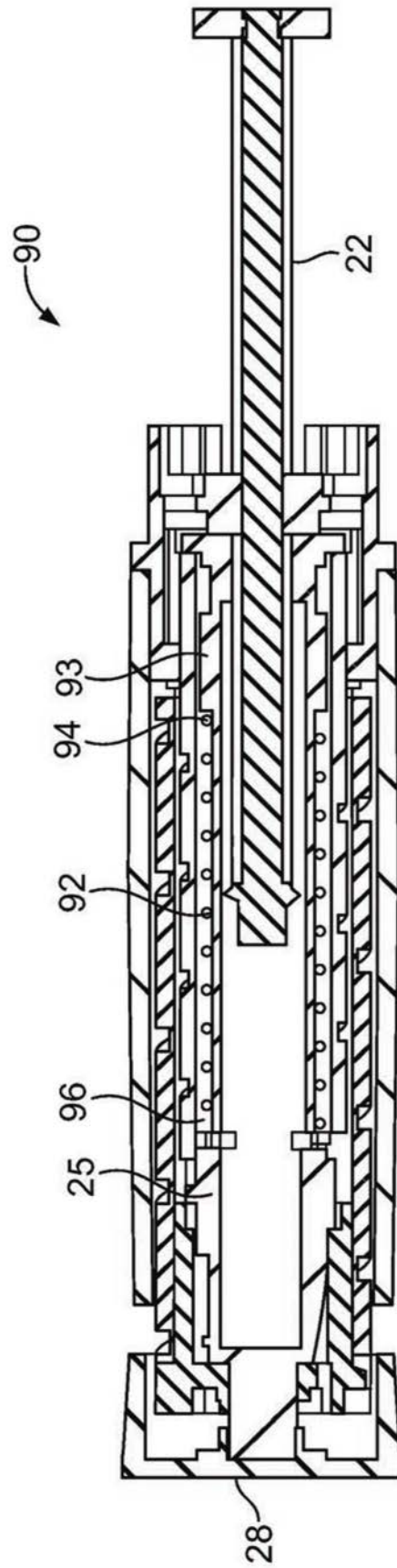


图6

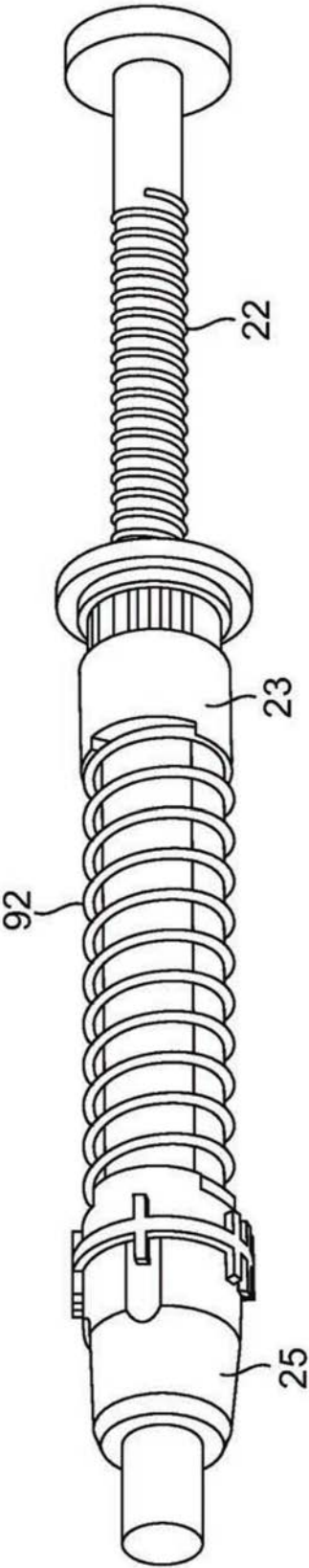


图7

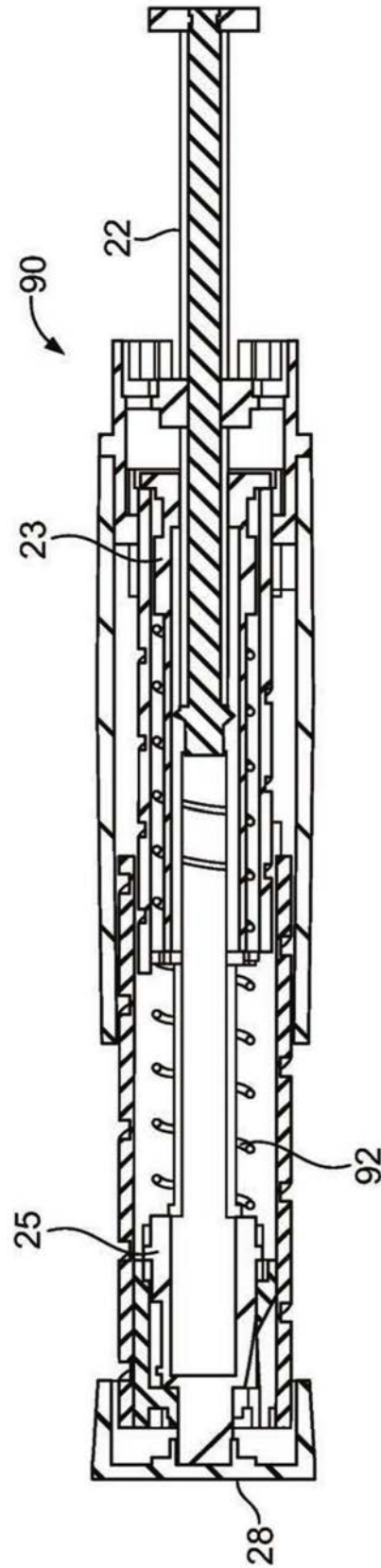


图8

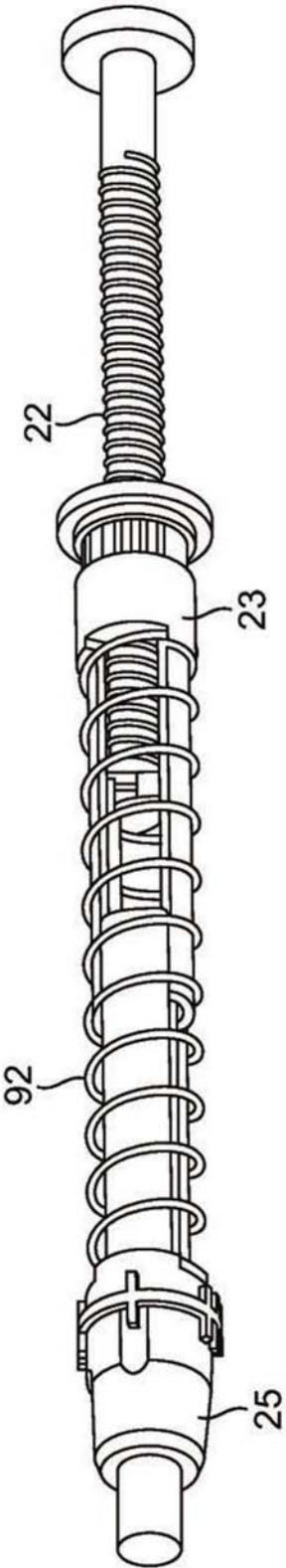


图9

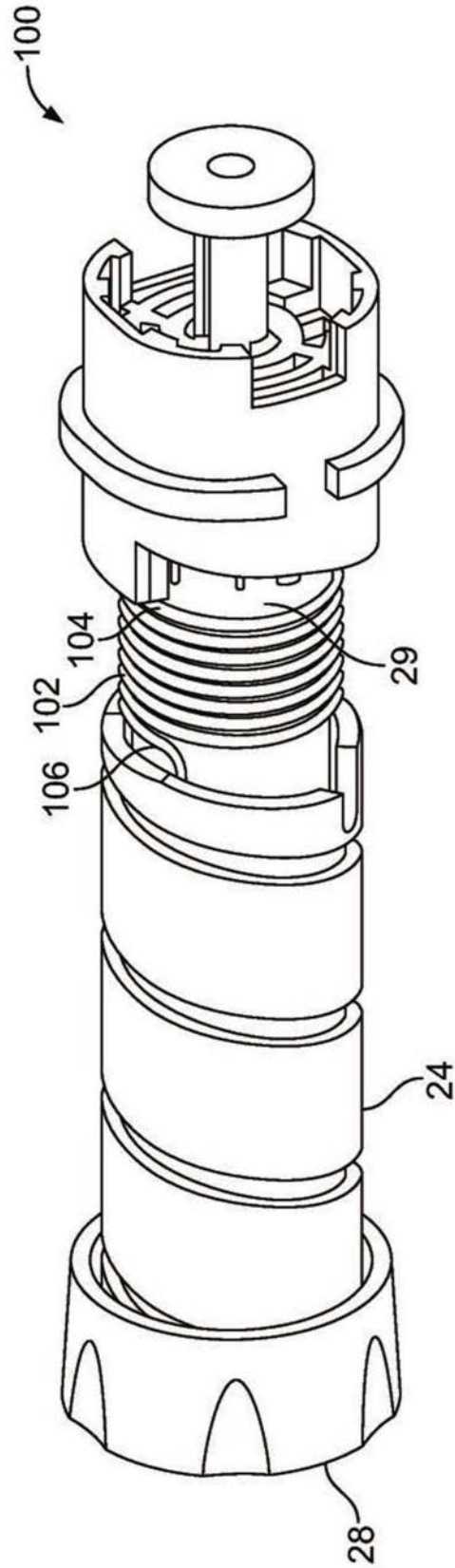


图10

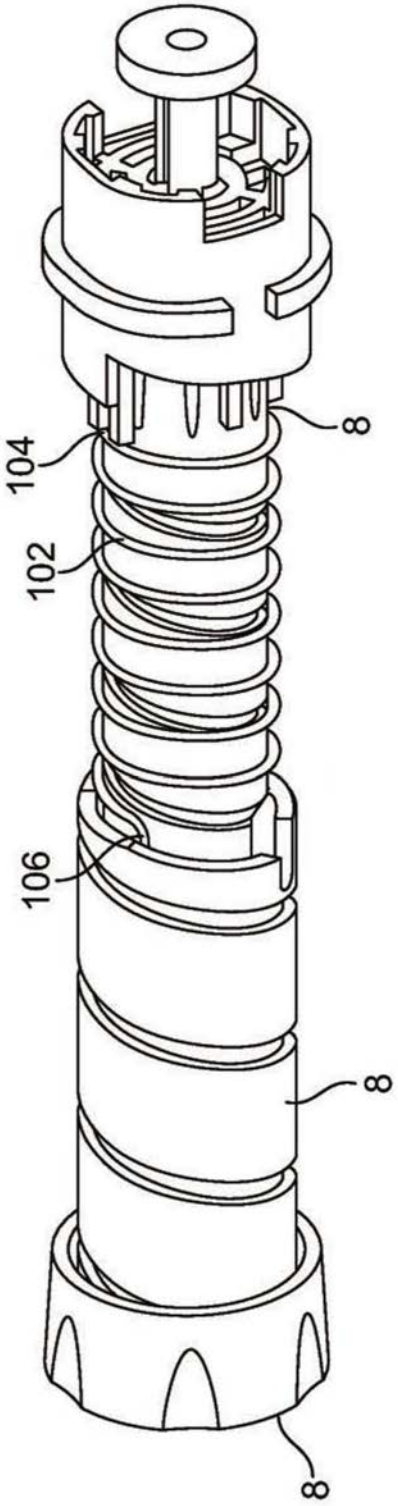


图11