(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105517602 B
(45)授权公告日 2019.08.23

(21)申请号 201480048474.1
(22)申请日 2014.09.01
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105517602 A
(43)申请公布日 2016.04.20
(30)优先权数据
13182793.3 2013.09.03 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/068492 2014.09.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/032715 EN 2015.03.12

(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 I•埃格特 M•卡斯珀斯
(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 5/24(2006.01)
(56)对比文件
EP 1640029 A1,2006.03.29,
CN 102770170 A,2012.11.07,
WO 2010/100213 A1,2010.09.10,
US 2009/0189082 A1,2009.07.30,
CN 102671258 A,2012.09.19,
审查员 张萌

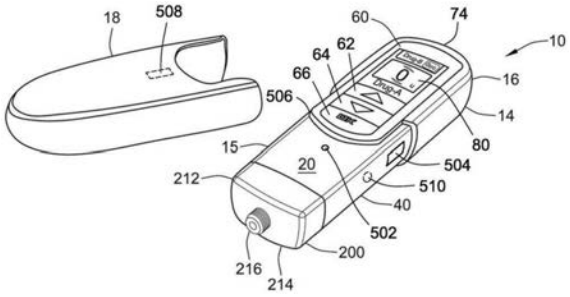
权利要求书2页 说明书16页 附图12页

(54)发明名称

包括帽传感器和辐射传感器的药物输送装置

(57)摘要

本发明涉及一种用于注射流体的装置，具有壳体，其包括构造成容纳含流体储存筒(90,100)的储存筒固位器(50,52)，并且还包括用于其上可拆卸地附接帽(18)的帽连接部；具有传感器(502)，其被构造成确定帽(18)是否被连接到连接部分；并且具有控制单元，其被构造以测量数量，作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量，其中，所述控制单元被进一步构造成一旦数量超过预定阈值就要执行控制步骤。本发明还涉及一种系统，包括前述装置以及构造成可拆卸地连接到所述装置的连接部的帽(18)，以及涉及一种用于控制前述装置或系统的方法，包括下列步骤：测量作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量的数量；并且一旦数量超过预定阈值，则执行控制步骤。



CN 105517602 B

1.一种用于注射流体的装置，

--具有壳体，所述壳体包括构造成保持容纳流体的储存筒(90,100)的储存筒固位器(50,52)，并且还包括用于其上可拆卸地附接帽(18)的帽连接部，其中所述壳体被构造成使得当所述帽(18)被附接到所述帽连接部时，在储存筒固位器(50,52)中的储存筒(90,100)由所述帽得到辐射防护，

--具有传感器(502)，所述传感器(502)被构造成确定帽(18)是否被连接到连接部分，

--具有控制单元，所述控制单元被构造为如果所述帽没有附接到所述帽连接部，则测量数量，该数量作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量，

--其中，所述控制单元被进一步构造成一旦数量超过预定阈值就要执行控制步骤。

2.根据权利要求1所述的装置，

--其中，所述控制单元被构造为测量辐射时间长度，所述辐射时间长度为在连续时间段内一组条件被满足的连续时间段的长度，所述一组条件至少包括以下条件：帽(18)没有附接到连接部分，并且

--其中，所述控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的阈值时间长度(T1,T2)，就要执行控制步骤。

3.根据权利要求1或2所述的装置，

--其中，所述装置包括辐射传感器(510)，所述辐射传感器被构造成测量辐射的强度，

--其中，所述控制单元被构造为使用辐射传感器测量辐射量，并且

--其中，所述控制单元被构造成使得一旦辐射的量超过辐射的预定阈值量，就要执行控制步骤。

4.根据权利要求3所述的装置，其中所述辐射为光。

5.根据权利要求3所述的装置，其中所述辐射为紫外光。

6.根据权利要求1或2的装置，

其中，所述装置还包括用于输出消息到用户的用户界面，并且其中所述控制步骤包括由用户界面输出告警消息。

7.根据权利要求1或2的装置，

其中，控制步骤包括设定装置进入如下状态：仅在更换在储存筒固位器(50,52)中的储存筒(90,100)后才允许流体注射。

8.根据权利要求2的装置，

其中，所述控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的第一阈值时间长度(T1)则执行第一控制步骤，并且其中所述控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的第二阈值时间长度(T2)则执行第二控制步骤，第二阈值时间长度比所述第一阈值时间长度更长，而且第一控制步骤与第二控制步骤不同。

9.根据权利要求8所述的装置，

其中该装置包括用于输出消息到用户的用户界面，其中，第一控制步骤包括由用户界面输出告警消息，并且其中所述第二控制步骤包括将装置设定进入只在更换储存筒固位器(50,52)内的储存筒(90,100)后才允许注射流体的状态。

10.根据权利要求2的装置，

其中，所述一组条件还包括所述装置的用户可致动按钮(62,64,66,74,504,506)没有

被操作的条件。

11.根据权利要求2的装置，

其中，所述一组条件还包括装置处于待机状态的条件。

12.根据权利要求1或2的装置，

其中，所述传感器(502)是簧片传感器或霍尔传感器。

13.根据权利要求1或2的装置，

其中，该装置是医疗装置。

14.根据权利要求13的装置，

其中，该装置是药物注射装置。

15.一种系统，包括根据权利要求1至14中的任一项的装置以及构造成可拆卸地连接到所述装置的连接部的帽(18)。

16.根据权利要求15所述的系统，

其中，帽(18)的材料、壁厚和/或颜色被选择为使得所述帽的透光率小于1％。

17.一种用于控制根据权利要求1至14中的任一项所述的装置或权利要求15或16所述的系统的方法，包括下列步骤：

--测量作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量的数量，

--一旦数量超过预定阈值，则执行控制步骤。

包括帽传感器和辐射传感器的药物输送装置

技术领域

[0001] 本专利申请尤其涉及一种用于注射流体的装置，所述装置具有包括构造成保持流体容纳储存筒的储存筒固位器并且还包括用于可拆卸地连接到帽的帽连接部的壳体。该装置可以特别是一种医疗装置。

[0002] 医疗装置可以是注射器，例如手持式注射器，特别是笔式注射器，就是那种通过从一个或更多的多剂量储存筒注射医药产品来提供给药的注射器。具体地说，本发明涉及这种用户可设定剂量的注射器。

背景技术

[0003] 药物制剂可容纳两个或更多的多储存器、容器或包装中每个储存器、容器或包装都容纳有独立的(单个药物化合物)或预混合的(联合配制的多种药物化合物)药物制剂。

[0004] 某些疾病状态需要使用一种或多种不同的药剂治疗。一些药物化合物需要按相互间特定关系进行输送，以便输送最佳的治疗剂量。本专利申请在期望组合治疗、但是由于诸如(但不限于)稳定性、折中治疗性能和毒性等原因而在单配方中是不可能的情况下，是特别有益的。

[0005] 例如，在一些情况下，用长效胰岛素(也可以被称为第一或主要药物)连同诸如GLP-1或GLP-1类似物的胰高血糖素样肽-1(也可以被称为第二药物或辅助药物)来治疗糖尿病患者可能是有益的。

[0006] 因此，存在提供这样一种装置的需要，这种装置在单次注射或输送步骤中输送两种或更多药物，对用户而言执行起来简单，无需对药物输送装置进行复杂的物理操纵。所建议的药物输送装置提供用于两种或更多活性药物制剂的独立的存储容器或储存筒固位器。然后，这些活性制剂在单次输送程序期间被组合和/或输送至患者。这些活性制剂可以以组合剂量一起被给送，或作为替换方式，这些活性制剂可以以连续的方式相继地组合。

[0007] 该药物输送装置还容许改变药剂数量。例如，可以通过改变注射装置的性质(例如，设定用户可变剂量或改变装置的“固定”剂量)来改变一种流体数量。可以通过制造各种容纳辅助药物的包装且每种包装容纳不同体积和/或浓度的第二活性药剂来改变第二药物数量。

[0008] 药物输送装置可以具有单个分配界面。该界面可以构造成与容纳至少一种药物制剂的药物的主要储存器以及与辅助储存器流体连通。药物分配界面可以是允许两种或更多药物离开系统并且被传输至患者的出口的类型。

[0009] 各独立储存器的化合物的组合能够经双头针组件被输送至身体。这提供了一种组合药物注射系统，就用户角度而言，该系统以密切匹配当前可用的使用标准针组件的注射装置的方式来实现药物输送。一个可能的输送程序可能涉及下列步骤：

[0010] 1.将分配界面附接到机电注射装置的远端。分配界面包括第一和第二近侧针。第一、第二针分别刺穿容纳主要化合物的第一储存器和容纳辅助化合物的第二储存器。

[0011] 2.将诸如双头针组件的剂量分配器附接至分配界面的远端。以这种方式，针组件

的近端与主要化合物和辅助化合物都流体连通。

[0012] 3.例如经图形用户界面(GUI),拨选/设定来自注射装置的主要化合物的期望剂量。

[0013] 4.在用户设定主要化合物的剂量之后,微处理器控制的控制单元可以确定或计算辅助化合物的剂量,并且优选地可以基于先前存储的治疗剂量图表来确定或计算该第二剂量。然后,用户将该计算的药物的组合注入。治疗剂量图表可以是用户可选的。作为替换方式,用户能够拨选或设定辅助化合物的期望剂量。

[0014] 5.可选地,在第二剂量已经被设定之后,可以将该装置放置在解除保险状态下。可选的解除保险状态可以通过按压和/或保持控制盘上的“OK(就绪)”或“Arm(解除保险)”按钮来实现。解除保险状态可以提供预先定义的一段时间,在该时间内,能够使用该装置来分配组合的剂量。

[0015] 6.然后,用户将剂量分配器(例如,双头针组件)的远端插入或施加到期望的注射部位中。主要化合物和辅助化合物(以及可能的第三药剂)的组合的剂量通过致动注射用户界面(例如,注射按钮)来给送。

[0016] 两种药剂都可以经一个注射针或剂量分配器并且在一个注射步骤中被输送。这与分开两次给送注射物相比,在减少用户步骤方面,为用户提供方便的益处。

[0017] 普遍希望改善医疗装置的处理和用户安全。特别是,希望改善药物输送装置的用户安全性,以防止给患者例如施用降解的药物,因为降解的药物可具有很少的医疗效果或者没有医疗效果,导致药剂用量不足,或它们甚至可能是有害于患者的。

[0018] 在下文中,术语“光”是指可见光谱(380nm至780nm)、以及近可见光谱,如紫外(UV)和红外线(IR)光。紫外线是波长在10纳米至380纳米范围内的光,而红外光是波长在780纳米到3000纳米的范围内的光。

[0019] 药物降解可能是由于药物老化、也有可能是由于过度光照射发生,因为一些药物当暴露于光(尤其是UV光)时变得不稳定或可衰减。药物通常存储在储存筒内,其提供了一定的UV光防护。然而,这些储存筒通常为透明的,以允许目视检查药物以及填充状态,因此仅提供不足的光防护。在不使用时,所述储存筒因此通常被存储在黑暗的包内、或冰箱内、或在其他暗的环境内。

[0020] 当容纳药物的储存筒被插入注射装置中,附加的光防护也由该装置的储存筒固位器提供。由于储存筒固位器通常为透明的,以允许从外部对储存筒进行目视检查,所以注射装置还包括在当前未使用装置时可以连接到装置的光防护帽。

[0021] 为了用这样的注射装置进行注射,使用者就不得不除去防护帽,使得药物可被暴露于光。假若用户正在执行注射,而药物只短时间暴露于光,这通常不会引起问题。然而,有时用户忘记使用装置后将帽盖回去,从而使药物未受到光防护,且药物可能随着时间的推移而降解。

[0022] 根据上述内容,本发明尤其面临着这样的技术问题,即提供一种装置,尤其是药物输送装置,其提供用于流体(特别是药物)的更好的光防护。

[0023] 这个目的至少部分通过如下装置实现:一种用于注射流体的装置,具有壳体,所述壳体包括构造成容纳含流体储存筒的储存筒固位器,并且还包括用于其上可拆卸地附接帽的帽连接部;具有传感器,所述传感器被构造成确定是否帽被连接到连接部分;和具有控制

单元，所述控制单元被构造以测量数量，作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量，其中，所述控制单元被进一步构造成一旦数量超过预定阈值就要执行控制步骤。

[0024] 该装置可以是一种输送装置，特别是构造成注射药物制剂(例如药剂的剂量)的药物输送装置，例如输注装置或注射装置，例如胰岛素注射笔。注射装置可以由医务人员或由患者自身使用。作为例子，1型和2型糖尿病可以由患者自身通过注射胰岛素剂量(例如每天一次或若干次)进行治疗。

[0025] 特别是，该装置可以是构造成从位于两个单独的固位器内的分开的储存筒中输送(例如，注射)至少两种药物制剂的医疗装置。

[0026] 或者，该装置可以例如被构造成从单独的储存筒输送(例如注射)包括双组分粘合剂的第一组分(例如粘合剂)和双组分粘合剂的第二组分(例如硬化剂)的双组分粘合剂。

[0027] 壳体包括用于可移除地连接帽的帽连接部。例如，帽可以覆盖壳体的小端部，但也可以覆盖壳体的相当大的部分。特别地，帽可被设计为盖。连接部分相应地设计成接收相应的盖。当附接到帽连接部分，该帽覆盖容纳有药物的药物容器。因此，该药物完全与光(包括UV光)隔离。

[0028] 所述控制单元被构造成一旦数量超过预定阈值就要执行控制步骤。控制步骤被理解为是指一个步骤，其中，所述装置被控制为执行特定动作。例如，控制步骤可以包括设定该装置进入特定状态或致动装置的某些部件(如用户界面)以显示消息，从而产生告警音或类似的动作。

[0029] 所述控制单元被构造成测量数量，作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量。作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量，应理解为是指作用在储存筒固位器的储存筒上的辐射负载可以原则上作为此数量的函数而被确定或估计。例如，该数量可以是在固位器中的储存筒实际上被暴露的辐射的量的函数。为此，该数量可以是来自该装置内设置的辐射传感器的辐射信号的函数。或者，该数量也可以是时间的长度的函数，在此时间期间，该储存筒可能暴露于辐射，特别是因为帽没有正确地安装到帽连接部。从这样的数量，作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载原则上可以通过假定典型的平均辐射来估计。

[0030] 应该注意的是，控制单元不一定需要实际确定或估计作为数量的函数的在储存筒固位器的储存筒上的辐射负载。然而，数量的值可例如被选择为预定阈值，如果作为该值的函数确定或者估计的辐射负载超过一定辐射负载阈值。

[0031] 上述装置允许控制在储存筒中的流体是否已经暴露于辐射，例如光辐射，尤其是紫外线辐射中，过大的量或过长的时间长度，使得存在显著风险，流体中的物质，例如药物活性成分，可能降解。

[0032] 上述目的进一步至少部分地通过包括如上所述的装置的系统和构造成可拆卸地连接到装置的连接部的帽来解决。

[0033] 上述目的进一步至少部分通过如下方法实现，一种用于控制这样的装置或这样的系统的方法，包括下列步骤：测量作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量的数量；并且一旦数量超过预定阈值，则执行控制步骤。

[0034] 装置、系统和方法的若干实施例，将在下面进行说明。尽管这些实施例特定地参考

装置得以描述，它们并不限于装置，但也适用于包括这样的装置的系统，以及用于相应地控制这样的装置或系统的方法。

[0035] 根据装置的一实施例，控制单元被构造为测量辐射时间长度，所述辐射时间长度为在连续时间段长度内一组条件被满足的连续时间段的长度，所述一组条件至少包括以下条件：帽没有附接到连接部分，和其中，所述控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的阈值时间长度就要执行控制步骤。根据该实施例，辐射时间长度是一数量，作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量。辐射时间长度表示这样的时间长度，在该时间长度期间，在储存筒固位器的储存筒可能被暴露于辐射，特别是光，尤其是UV光。因此，辐射时间长度是用于控制单元控制该装置用于执行控制步骤的可靠和易于确定的数量。

[0036] 所述控制单元被构造为测量辐射时间长度，所述辐射时间长度是连续时间段，在该连续时间段期间，一组条件被满足。该组条件至少包括帽未连接到所述连接部分的条件。这可能是一组条件的唯一条件。可选择地，进一步的条件可以包括在该组条件中，例如，储存筒位于储存筒固位器内的条件。

[0037] 根据该方法的一个对应实施例，该方法包括下列步骤：测量辐射时间长度，所述辐射时间长度为在连续时间段内一组条件被满足的连续时间段的长度；所述一组条件至少包括以下条件：帽没有附接到连接部分，和一旦辐射时间长度超过预定的阈值时间长度，就要执行控制步骤。

[0038] 根据装置的另一实施例，装置包括辐射传感器，优选地位于储存筒固位器内，所述辐射传感器被构造成测量辐射的强度，所述辐射优选为光，特别是紫外线，其中所述控制单元可以被构造成采用辐射传感器来测量辐射量，并且一旦辐射量超过辐射的预定阈值量，则引起控制步骤被执行。根据该实施例，辐射量是一数量，作为对作用在储存筒固位器中的储存筒上的辐射负载的度量。辐射量可以由控制单元通过积分由辐射传感器随时间(特别是在一段时间内)测得的辐射来确定，从而使辐射量代表随时间累积的辐射暴露。当辐射的量超过辐射的预定阈值量，则控制步骤就要被执行。该传感器可以位于储存筒固位器内部或者外部。它也可在储存筒的储存筒标签上或内实现的，所以一旦储存筒被插入储存筒固位器内，该装置就包括传感器。由辐射传感器来确定，辐射量是控制单元用于控制该装置以执行控制步骤的非常精确的数量。

[0039] 所述控制单元也可以被构造为测量多个数量，作为作用在储存筒固位器的储存筒上的辐射负载的度量，并且一旦所述多个数量之一超过相应的预定阈值就要执行控制步骤。例如，辐射时间长度和辐射量可以由控制单元同时测量，以提高冗余。

[0040] 根据该装置的一个实施例，该装置包括被构造为确定储存筒是否位于装置内的传感器。控制单元可以进一步被构造为一旦储存筒插入装置中，则重设(例如，设定为0)作为作用在储存筒固位器的储存筒上的辐射负载的量度的数量，特别是辐射时间长度或辐射量，所以，对于每个新的储存筒的辐射时间长度或辐射量的测量被再次开始。

[0041] 根据该装置的另一个实施例，该装置可包括用于确定储存筒固位器内的储存筒的颜色变化部分(例如，储存筒标签的一部分)的颜色的颜色传感器。控制单元可以进一步被构造为一旦颜色传感器检测到预定的颜色或颜色改变就要执行控制步骤。根据本实施例，颜色传感器测量的颜色或颜色变化是作为作用在储存筒固位器的储存筒上的辐射负载的度量的数量。例如，装置中使用的储存筒可包括标签，其中标签的一部分作为曝光的函数改

变其颜色。然后，标签的颜色变化表示标签(和因此的储存筒内的药剂)随时间的累积曝光。

[0042] 根据该装置的一实施例，壳体被构造成使得当所述帽被附接到帽连接部时，在储存筒固位器内的储存筒得到辐射防护。这确保，如果帽被附接到该装置，则储存筒或其中的流体得到了辐射防护。例如，壳体可提供局部辐射防护，特别是光辐射的防护，用于固位器内的储存筒，而储存筒的一部分仅由帽防护，即当帽被安装到帽连接部时。

[0043] 根据另一实施例，装置还包括用于输出消息给用户的用户界面。用户界面可以例如包括一个或多个以下部分：图形用户界面，如液晶/TFT显示器、一组发光二极管，用于发射的声音的扬声器，振动告警器，可发光(如闪烁)按钮，或类似物。这样的用户界面允许输出信息给用户，例如提醒他更换帽。在一个具体的实施例中，控制步骤包括由用户界面输出告警消息。这允许向用户发送告警消息，如果辐射时间长度超过阈值的时间长度，即，如果有这样的风险：如果帽未及时连接到帽连接部，在储存筒中的流体已经或将要降解。例如，控制单元可以产生告警输出，如告警音，振动告警，闪烁显示或闪烁剂量按钮，以指示该帽需要被更换。具体地，控制单元可被构造为告警仅在所述帽被更换到该装置的情况下停止。控制单元还可以被构造为如果在用户已设置了装置的语言之前进行控制步骤的话，则在显示器上输出图形信息，如符号，优选地不带有任何文字。

[0044] 另外，该装置可以包括构造成确定储存筒是否位于储存筒固位器内的传感器，并且控制单元内可以进一步被构造为如果储存筒位于储存筒固位器内，则仅发出报警。

[0045] 根据该装置的另一实施例，控制步骤包括设定装置进入仅在更换在储存筒固位器中的储存筒后才允许流体注射的状态。为此，该装置，特别是储存筒固位器或壳体，例如可以包括用于检测储存筒是否存在于固位器内或没有的传感器。然后，控制单元可通过评估来自该传感器的储存筒是否已被替换的信号来确定。

[0046] 控制单元可以设定该装置进入这样的状态，其中禁止流体的注射直到储存筒更换已经执行和/或被检测到为止。设定该装置进入特定状态可以例如包括将存储在控制单元的存储器中的状态变量设定为预定值，其中，所述控制单元被构造为装置的可能的进一步的控制步骤中的至少一个是功能状态的变量。例如，状态变量中的值“0”可指示正常操作，“1”可以指示待机状态，“2”可以指示流体的注射被禁止的状态。可替代地，设定该装置进入特定状态可以例如包括跳跃到在由控制单元运行的计算机程序的程序流程中的特定位置，例如特定的子程序或特定命令序列。

[0047] 通过将该装置设定成不允许流体注射的状态，该装置防止可能从装置中注射降解流体。流体注射仅在流体储存筒已被更换(即，如果有新的和可用的注射非降解流体)的情况下再次被允许。在药物输送装置的情况下，这样防止了这种药物已被过度暴露于光辐射而可能施用降解药物的风险。

[0048] 术语“流体注射”应被理解为是指从储存筒注射流体的动作，该动作通常是由控制单元控制。在药物输送装置的情况下，流体注射应被理解为意指在从药剂储存筒特定输送药剂到例如患者。

[0049] 根据装置的另一实施例，控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的第一阈值时间长度，则执行第一控制步骤，并且其中所述控制单元被构造成一旦辐射时间长度超过预定的第二阈值时间长度，则执行第二控制步骤，第二阈值时间长度比所述第一阈值时间长度更长。具体地，第一控制步骤可以与第二控制步骤不同。这个实施例允许作为辐射时

间的函数而更加细化的控制装置和相应降解风险。

[0050] 根据另一实施例，该装置包括用于输出消息到用户的用户界面，按照第一控制步骤包括由用户界面的输出告警消息并且其中所述第二控制步骤包括将装置设置成只在更换储存筒固位器内的储存筒后才允许注射流体的状态。这个实施例提供了根据辐射时间长度的两个级别的升级。如果帽未更换到壳体，经过第一辐射时间长度之后，用户可以例如得到药物可能降解的报警，并且经过第二辐射时间长度之后，当药物更可能降解时，控制单元可以防止从装置进一步注射药物。例如，第一控制步骤可以包括在显示器上输出符号或文字，由扬声器输出声音，和/或通过例如使可发光按钮(如剂量按钮)闪烁来输出光信号。

[0051] 根据该装置的又一个实施例，一组条件包括没有用户可致动按钮被操作的条件。装置通常包括可以由用户操作以控制该装置的一个或多个按钮。例如，药物输送装置可以包括用户可致动弹出按钮来启动药剂注射。用户可致动按钮可以例如是物理按钮，如推或旋转按钮，或触摸屏的终端上显示的虚拟按钮。按钮的操作指示出用户正在使用该装置。由于用户通常知道帽没有被附接到当前正在使用的装置，通常不希望的是，在用户仍使用该装置时，进行由于超过辐射时间长度引起的控制步骤。此处描述的实施例确保了如果用户较长时间没有操作按钮的话，才执行控制步骤，即，可能用户目前不使用装置，而且忘记更换帽的时候。这增加了装置的用户友好性。

[0052] 根据该装置的又一个实施例，一组条件包括该装置处于待机状态的条件。例如，如果在预定的时间长度之内，没有用户致动按钮被操作，则控制单元可以设定装置进入待机状态。待机状态可以特别是装置的节能状态，其中例如装置的显示器被关闭。待机状态通常表明装置已不再被用户使用。因此，在待机状态下的装置是很好的指示，指示帽应连接到壳体，以防止储存筒或其中的流体被辐射。本实施例的另一优点在于，在控制步骤中，用户可能不仅被提醒更换帽，而且也完全关闭装置，从而可节约能源。

[0053] 根据该装置的又一个实施例，传感器是簧片传感器或霍尔传感器。簧片传感器是包括形成一对触头的一对铁磁簧片的电气开关。当磁场存在或反之亦然，触点可以是常开和关闭。霍尔传感器是利用霍尔效应的传感器，并且通常具有取决于当前磁场强度的输出电压。例如，该装置可包括簧片或霍尔传感器，并且帽可以包括在相应的位置的磁体。当帽被附接到连接部分时，簧片或霍尔传感器检测磁体的磁场的存在，因而指示出该帽被附接。簧片传感器和霍尔传感器是可靠的，长寿命和低或无维护的传感器，因此，特别适用于该装置。此外，帽只需要配备磁体来与传感器进行配合。

[0054] 根据另一实施例，该装置是医疗装置，特别是药剂注射装置。如果暴露于光线，有些药物会不稳定。此外，施用因光而降解的药物可能是危险的，因为它们可能对病人较少有益或甚至有害的影响。因此上述装置尤其是有利于医疗装置。

[0055] 根据又一实施例，装置是手持式。一种手持式装置通常是由外行者(如患者，而不是医学培训的人员)操作的装置。因此，上述装置由于安全性和可用性提高而特别有利于手持式装置。

[0056] 根据系统的一个实施例，帽的材料、壁厚和/或颜色被选择为使得帽的光透射率，尤其是UV光的透射率(即通过帽的入射光的比例)小于1％，优选小于0.1％，特别是小于0.01％。因此，储存筒可以在帽连接到帽连接部时得到光辐射防护。例如，帽可以由具有颜色或含有UV吸收添加剂的材料制成。帽也可以具有防紫外线的涂层。

附图说明

[0057] 通过阅读下面的详细描述，并适当地结合附图，本发明各个方面的这些以及其他优点对于本领域技术人员来说会变得很清楚。在附图中：

[0058] 图1示出输送装置的在端帽移除状态下的透视图；

[0059] 图2示出输送装置远端的透视图，显示出了储存筒；

[0060] 图3示出图1或2中所示输送装置的透视图，其中，一个储存筒固位器处于打开位置；

[0061] 图4示出可移除地安装在图1所示的输送装置远端上的分配界面和剂量分配器；

[0062] 图5示出安装在图1所示的输送装置的远端上的图4所示的分配界面和剂量分配器；

[0063] 图6示出可以安装在输送装置远端上的针组件的一种布局；

[0064] 图7示出图4所示的分配界面的透视图；

[0065] 图8示出图4所示的分配界面的透视图；

[0066] 图9示出图4所示的分配界面的剖视图；

[0067] 图10示出图4所示的分配界面的分解视图；

[0068] 图11示出安装在诸如图1所示装置的药物输送装置上的分配界面和针组件的剖视图；

[0069] 图12示出输送装置的透视图，包括用于检测帽是否被连接到装置的传感器；和

[0070] 图13示出的流程图表示当帽未连接到所述壳体时，用于控制该装置的控制序列。

具体实施方式

[0071] 图1所示的药物输送装置包括从近端16延伸到远端15的主体14。在远端15处，设置了可移除的端帽或盖18。这个端帽18和主体14的远端15共同工作，提供了一种卡扣配合或形状匹配连接，使得一旦盖18滑到主体14的远端15上面，该帽和主体外表面20之间的这种摩擦配合防止盖从主体意外掉落。

[0072] 主体14容纳微处理器控制单元、机电驱动机构和至少两个药剂储存器。当端帽或盖18从装置10(图1所示)移除时，分配界面200被安装到主体14的远端15，并且剂量分配器(例如针组件)被附接到该界面。药物输送装置10可以用来经过单个的针组件(诸如双头针组件)给送计算好剂量的第二药剂(辅助药物化合物)和可变剂量的第一药剂(主要药物化合物)。

[0073] 驱动机构可分别在各储存筒的塞子上施加压力，以便注射各剂量的第一、第二药剂。例如，活塞杆可以将储存筒的塞子向前推与药剂的单剂量对应的预定距离。当该储存筒空了时，活塞杆完全缩回到主体14的内部，这样，可以移除该空储存筒，并可以插进一个新储存筒。

[0074] 控制面板区60设置在主体14的近端附近。优选地，这个控制面板区60包括带有多个人机界面构件的数字显示器80，这些人机界面构件可以由用户操作以设定并注射组合剂量。在这个布局中，控制面板区包括第一剂量设定按钮62、第二剂量设定按钮64和标有符号“OK”的第三按钮66。另外，沿着主体的最近侧的端部，还设有注射按钮74(在图1的透视图中看不见)。药物输送装置的用户界面可以包括另外的按钮，诸如“menu”(菜单)按钮、“back”

(后退)按钮,或者接通显示器照明的“light”(发光)按钮。

[0075] 储存筒固位器40能够可移除地附接到主体14,并可容纳至少两个储存筒固位器50、52。每个固位器都被构造为容纳一个药剂储存器(诸如玻璃储存筒)。优选地,每个储存筒都容纳不同的药剂。

[0076] 另外,在储存筒固位器40的远端,图1所示的药物输送装置包括分配界面200。如将要结合图4描述的,在一个实施方式中,这个分配界面200包括可移除地附接到储存筒壳体40的远端42的主外部主体212。从图1可见,分配界面200的远端214优选地包括针座216。该针座216可构造成允许诸如传统的笔式注射针组件的剂量分配器可移除地安装到药物输送装置10。

[0077] 一旦装置被接通,图1中显示的数字显示器80发光并给用户提供某些装置信息,优选是与储存筒固位器40内所容纳的药剂有关的信息。例如,用户被提供与主要药剂(药物A)和辅助药剂(药物B)都有关的某些信息。

[0078] 如图3所示,第一、第二储存筒固位器50、52可以是铰接的储存筒固位器。这些铰接的储存筒固位器允许用户取用储存筒。图3示出图1所示储存筒固位器40的透视图,其中,铰接的第一储存筒固位器50处于打开位置。图3示出了用户可以如何通过打开第一固位器50来接近第一储存筒90,并由此可以取用第一储存筒90。

[0079] 如上面讨论图1时提及的,分配界面200可联结到储存筒固位器40的远端。图4示出分配界面200没有连接到储存筒固位器40的远端的平面视图。还示出了可以与该界面200一起使用的剂量分配器或针组件400,剂量分配器或针组件400设置在保护性外部帽420中。

[0080] 在图5中,图4中所示的分配界面200被显示出联结到储存筒固位器40。分配界面200和储存筒固位器40之间的轴向附接装置48可以是本领域技术人员已知的任何轴向附接装置,包括卡锁、卡扣、卡环、键槽,以及这些连接装置的组合。分配界面和储存筒固位器之间的连接或附接也可以包含其他的结构特征(没有显示),诸如连接件、止挡、花键、肋、沟槽、凸块(pip)、夹子以及类似的设计结构特征,这些其他的结构特征确保特定的针座只能附接到匹配的药物输送装置。这些其他的结构特征会防止不合适的辅助储存筒插入不匹配的注射装置中。

[0081] 图5还示出了可以螺纹联结到界面200的针座上的联结到分配界面200的远端的针组件400和保护盖420。图6示出安装到图5所示的分配界面200上的双头针组件400的剖视图。

[0082] 图6所示的针组件400包括双头针406和针座401。双头针或针管406牢固地安装在针座401中。该针座401包括圆盘形构件,该圆盘形构件沿其周边具有环绕悬垂的套筒403。沿着该针座构件401的内壁设有螺纹404。该螺纹404允许针座401螺纹联结到分配界面200上面,分配界面200在一个优选实施方式中沿其远侧针座设有对应的外螺纹。在针座构件401的中央部分,设有突起402。该突起402沿着与套筒构件相反的方向从针座突出。双头针406穿过突起402和针座401居中安装。该双头针406被安装成使其第一端部或远侧穿刺端部405形成用于刺穿注射部位(例如用户皮肤)的注射部。

[0083] 类似地,针组件400的第二端部或近侧穿刺端部408从圆盘的相对侧凸出,使其由套筒403同心地包围。在一个针组件布局中,第二端部或近侧穿刺端部408可以比套筒403短,使该套筒在一定程度上保护后套筒的尖端。图4和5中所示的针盖帽420提供了围绕针座

401的外表面的形状配合。

[0084] 现在参见图4到图11，将讨论该界面200的一个优选布局。在这一个优选布局中，该界面200包括：

[0085] a.外部主体210，

[0086] b.第一内部主体220，

[0087] c.第二内部主体230，

[0088] d.第一穿刺针240，

[0089] e.第二穿刺针250，

[0090] f.阀密封件260，以及

[0091] g.隔片270。

[0092] 外部主体210包括主体近端212和主体远端214。在外部主体210的近端212处，连接构件被构造为允许分配界面200附接到储存筒固位器40的远端。优选地，该连接构件被构造为允许分配界面200可移除地连接储存筒固位器40。在一个优选界面布局中，界面200的近端构造成具有至少一个凹部的向上延伸的壁218。例如，从图8可以看到，该向上延伸的壁218至少包括第一凹部217和第二凹部219。

[0093] 优选地，第一、第二凹部217、219定位在该外部主体壁的内部，从而与设置在药物输送装置10的储存筒壳体40的远端附近的向外凸出构件配合。例如，该储存筒壳体的向外凸出构件48可以在图4和5中看到。类似的第二凸出构件设置在储存筒壳体的相对侧。于是，当界面200沿轴向在储存筒壳体40的远端上滑动时，这些向外凸出构件将与第一、第二凹部217、219配合以形成过盈配合、形状配合或卡锁。作为替换方式，并且如本领域技术人员将会认识到的，允许分配界面和储存筒壳体40轴向联结的任何其他类似连接机构也是可以使用的。

[0094] 外部主体210和储存筒固位器40的远端作用，以形成可被沿轴向滑动到储存筒壳体远端上的轴向接合的卡锁或卡扣布局。在一个替换布局中，分配界面200可以设有编码结构特征，从而防止分配界面意外地交叉使用。亦即针座的内部主体可以在几何形状上进行构造，从而防止一个或更多分配界面的意外交叉使用。

[0095] 安装座设置在分配界面200的外部主体210的远端。这样的安装座可被构造为可释放地连接到针组件。仅仅作为一个例子，该连接装置216可包括外螺纹，该外螺纹接合沿着针组件(诸如图6所示的针组件400)的针座的内壁表面设置的内螺纹。也可以设置可替换的可释放连接器，诸如卡锁、经螺纹释放的卡锁、卡口锁、形状配合或者其他类似的连接布局。

[0096] 分配界面200还包括第一内部主体220。该内部主体的某些细节示出在图8～图11中。优选地，该第一内部主体220联结到外部主体210的延伸壁218的内表面215。更优选地，该第一内部主体220通过肋和沟槽式形状配合布局联结到外部主体210的内表面。例如，从图9可见，外部主体210的延伸壁218设有第一肋213a和第二肋213b。该第一肋213a也示出在图10中。这些肋213a、213b沿着外部主体210的壁218的内表面215定位，并与第一内部主体220的配合沟槽224a和224b形成了形状配合或卡锁接合。在一个优选布局中，这些配合沟槽224a和224b沿着第一内部主体220的外表面222设置。

[0097] 另外，如图8～图10中可见的，第一内部主体220近端附近的近侧表面226可以构造成至少具有第一近侧定位穿刺针240，该第一近侧定位穿刺针240包括近侧穿刺端部分244。

类似地，第一内部主体220构造成具有第二近侧定位穿刺针250，该第二近侧定位穿刺针250包括近侧穿刺端部分254。第一和第二针240、250被刚性地安装在第一内部主体220的近侧表面226上。

[0098] 优选地，分配界面200还包括阀组合体。这种阀组合体可以构设为防止分别容纳在第一、第二储存器中的第一、第二药剂交叉污染。优选的阀组合体也可以被构造为防止第一、第二药剂的回流和交叉污染。

[0099] 在一个优选系统中，分配界面200包括呈阀密封件260的形式的阀组合体。这种阀组合体可以设置在由第二内部主体230限定的腔231的内部，从而形成了保存室280。优选地，腔231沿着第二内部主体230的上表面布设。该阀密封件包括上表面，该上表面同时限定了第一流体沟槽264和第二流体沟槽266。例如，图9示出了阀密封件260的位置，其坐放于第一内部主体220和第二内部主体230之间。在注射步骤过程中，该密封阀260有助于防止第一路径中的主要药剂迁移到第二路径中的辅助药剂中，同时也防止第二路径中的辅助药剂迁移到第一路径中的主要药剂中。优选地，该密封阀260包括第一止回阀262和第二止回阀268。于是，第一止回阀262防止沿着第一流体路径264(例如密封阀260中的沟槽)输送的流体返回到该路径264中。类似地，第二止回阀268防止沿着第二流体路径266输送的流体返回到该路径266中。

[0100] 第一、第二沟槽264、266一起分别汇向止回阀262、268，之后提供输出通路或保存室280。该保存室280由一内部室限定，该内部室由第二内部主体的远端、第一和第二两个止回阀262和268、连同可刺穿的隔片270限定。如图所示，该可刺穿隔片270位于第二内部主体230的远端部分和由外部主体210的针座限定的内表面之间。

[0101] 保存室280终止于界面200的出口端口。该出口端口290优选地居中布置在界面200的针座中，帮助将可刺穿密封件270维持在静态位置。于是，当双头针组件(诸如图6所示双头针)附接到界面针座时，输出通路允许两种药剂与附接的针组件流体连通。

[0102] 针座界面200还包括第二内部主体230。从图9可见，该第二内部主体230具有限定出凹部的上表面，阀密封件260位于该凹部内。所以，当界面200如图9显示的那样组装时，第二内部主体230将定位在外部主体210的远端和第一内部主体220之间。第二内部主体230和外部主体一起将隔片270保持就位。内部主体230还可以形成可被构成为与阀密封件的第一沟槽264和第二沟槽266都流体连通的腔或保存室。

[0103] 通过沿轴向使外部主体210在药物输送装置的远端上滑动，分配界面200被附接到该多次使用装置。以这种方式，可以分别在第一针240和第二针250与第一储存筒的主要药剂和第二储存筒的辅助药剂之间形成流体连通。

[0104] 图11示出已经安装到图1所示的药物输送装置10的储存筒固位器40的远端42的分配界面200。双头针400也安装到该界面的远端。储存筒固位器40被示出为具有容纳第一药剂的第一储存筒和容纳第二药剂的第二储存筒。

[0105] 当界面200首先安装在储存筒固位器40的远端之上时，第一穿刺针240的近侧穿刺端部244刺穿第一储存筒90的隔片，并由此与第一储存筒90的主要药剂92流体连通。第一穿刺针240的远端也将与由阀密封件260限定的第一通路沟槽264流体连通。

[0106] 类似地，第二穿刺针250的近侧穿刺端部254刺穿第二储存筒100的隔片，并由此与第二储存筒100的辅助药剂102流体连通。该第二穿刺针250的远端也将与由阀密封件260限

定的第二通路沟槽266流体连通。

[0107] 图11示出联结到药物输送装置10的主体14的远端15的这种分配界面200的一个优选布局。优选地，这种分配界面200可移除地联结到药物输送装置10的储存筒固位器40。

[0108] 如图11所示，分配界面200联结到储存筒壳体40的远端。该储存筒固位器40被示出为容纳装有主要药剂92的第一储存筒90和装有辅助药剂102的第二储存筒100。一旦联结到储存筒壳体40，分配界面200就本质上提供了一种机构，用于提供从第一、第二储存筒90、100到公共保存室280的流体连通。该保存室280被示出为与计量分配器流体连通。这里，如图所示，该计量分配器包括该双头针组件400。如图所示，双头针组件400的近端与室280流体连通。

[0109] 在一个优选布局中，分配界面被构造为使其沿着仅仅一个取向附接到主体，亦即分配界面仅仅以单路方式装配。如图11所示，一旦分配界面200附接到储存筒固位器40，主针240可仅仅用于与第一储存筒90的主要药剂92流体连通，并且界面200会被阻止再次附接到固位器40而使主针240这时会与第二储存筒100的辅助药剂102流体连通。这种单路连接机构可有助于减少两种药剂92、102之间的潜在交叉污染。

[0110] 图12示出了图1所示的输送装置的替换例的透视图。图12与图1的输送装置不同之处在于，该装置还包括传感器502，以检测端帽18是否被附接到主体14的远端15。本体14在这里对应于壳体，而远端15作为帽连接部，以便可拆卸地连接帽18中。图12所示的输送装置还包括门打开按钮504、506，用于打开储存筒固位器50、52和返回按钮(未示出)。

[0111] 传感器502可以是簧片或霍尔传感器，而帽18可以包括相应的磁体504，其在帽18正确地附接到装置时，创建由传感器502检测到时的磁场。如在图12所示，磁体504可以例如被嵌入到帽材料内部。

[0112] 储存筒固位器40与储存筒固位器50、52可以是至少部分透明的，使得可以从外部识别处于储存筒固位器40中的储存筒90、100。当帽18被附接到该装置中，储存筒被完全防护，不受光辐射影响。然而，当帽18从装置脱离时，光辐射可以穿透储存筒固位器以及储存筒固位器的材料并撞击在储存筒90、100和其内部的药剂92、102上。

[0113] 为了防止药物过度曝光，在图12中所示的装置的控制单元被构造成当帽18从装置拆下太久时，将要执行控制步骤。为此，控制单元可以包括存储指令的存储器，所述指令由控制单元执行，引起例如像图13所示的控制序列被执行。

[0114] 图13示出由图12所示的装置的控制单元所执行的示例性控制序列的流程图，以减少过度的光辐射作用于储存筒90、100和其中的药物92、102，并且因此降低药物降解的风险。

[0115] 在第一步骤602中，控制单元检查一组条件是否被满足。该组的条件例如可以包括两个条件：a)帽18没有连接到主体14的远端15，以及b)没有任何用户可致动按钮，例如特别是按钮62、64、66、74、504、506或返回按钮(未示出)，被用户所操作。只要这一组条件中的至少一个条件没有被满足(步骤604)，则控制单元返回到步骤602。例如，步骤602可以在这个循环中连续地或周期性地以例如1s的时间间隔期间执行。

[0116] 一旦该组条件的所有条件都满足时，控制单元开始在步骤606中进行时间测量来测量辐射时间长度，然后评估辐射时间长度是否超过预定的第一阈值时间长度T1，T1可以是例如90秒。

[0117] 只要辐射时间长度比T1小，则控制单元连续地检查该组的条件是否仍然是全部条件均满足(步骤610)，并且如果不是这种条件就返回到步骤602(步骤612)。

[0118] 一旦辐射时间长度超过T1，则控制单元在步骤614中向用户输出告警消息，提醒该帽需要被附接到装置上，例如在数字显示器80上输出(即显示)消息、声、闪烁剂量按钮和/或类似信号，然后继续评估辐射时间长度是否超过预定的第二阈值时间长度T2(例如360秒)(步骤616)，以及是否该组的所有条件的条件仍然满足(步骤618，620)。如果不再是后一种情况，则控制单元返回到步骤602。

[0119] 一旦辐射时间长度超过T2时，控制部进行到步骤622，并强制储存筒(具体地，两个储存筒90、100)被替换。例如步骤622可以包括设定装置进入仅在更换储存筒90、100后才允许流体注射的状态。

[0120] 以如上述的控制序列，控制单元执行对于使用后帽18没有附接到装置的情况下的两个级别的升级处理：在第一时间长度T1后，如果帽未被更换则向用户警告紧迫的药物降解，而在第二时间长度T2之后，则有相当大的风险，药物已经开始降解，禁止进一步的药剂注射。

[0121] 可替代地或者除了测量辐射时间长度之外，控制单元还可以被构造为确定储存筒固位器中的一个内的储存筒所暴露的实际辐射量。为此，在图12中所示的输送装置可包括辐射传感器510，如光传感器，特别是紫外线传感器，并且控制单元可以被构造成通过在一段时间内积分辐射传感器信号来确定辐射量，并且一旦辐射量超过辐射的预定阈值量，则引起控制步骤被执行(例如，步骤614或622)。

[0122] 本文中使用的术语“药物”(drug)或“药剂”(medicament)”意指含有至少一种药学活性化合物的药物配制剂，

[0123] 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，

[0124] 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，

[0125] 其中在又一个实施方案中，所述药学活性化合物包括至少一种用于治疗和/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)的肽，

[0126] 其中在又一个实施方案中，所述药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide，GLP-1)或其类似物或衍生物、或毒蜥外泌肽-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。

[0127] 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。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 毒蜥外泌肽-4衍生物例如选自下述化合物列表:

[0131] H-(Lys)4-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2,

[0132] H-(Lys)5-des Pro36,des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2,

[0133] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0134] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0135] des Pro36[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0136] des Pro36[Met(O)14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0137] des Pro36[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0138] des Pro36[Trp(O2)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0139] des Pro36[Met(O)14Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0140] des Pro36[Met(O)14Trp(O2)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39);或

[0141] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0142] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0143] des Pro36[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0144] des Pro36[Met(O)14,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0145] des Pro36[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0146] des Pro36[Trp(O2)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0147] des Pro36[Met(O)14Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0148] des Pro36[Met(O)14Trp(O2)25,IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),

[0149] 其中-Lys6-NH2基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端;

[0150] 或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物

[0151] H-(Lys)6-des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH2,

[0152] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2,

[0153] H-(Lys)6-des Pro36,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2,

[0154] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2,

[0155] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2,

[0156] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2,

[0157] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2,

[0158] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH2，

[0159] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0160] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0161] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0162] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0163] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0164] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0165] H-(Lys)6-des Pro36[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH2，

[0166] des Met(O)14Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0167] H-(Lys)6-desPro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0168] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

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

[0170] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0171] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0172] H-Lys6-des Pro36[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH2，

[0173] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0174] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0175] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH2，

[0176] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2，

[0177] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(S1-39)-(Lys)6-NH2，

[0178] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys)6-NH2；

[0179] 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。

[0180] 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)。

[0181] 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)。

[0182] 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。

[0183] 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。

[0184] 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。

[0185] 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,和用于增加柔性的绞链区;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。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] "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)。

[0189] 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金属的阳离子,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。

[0190] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

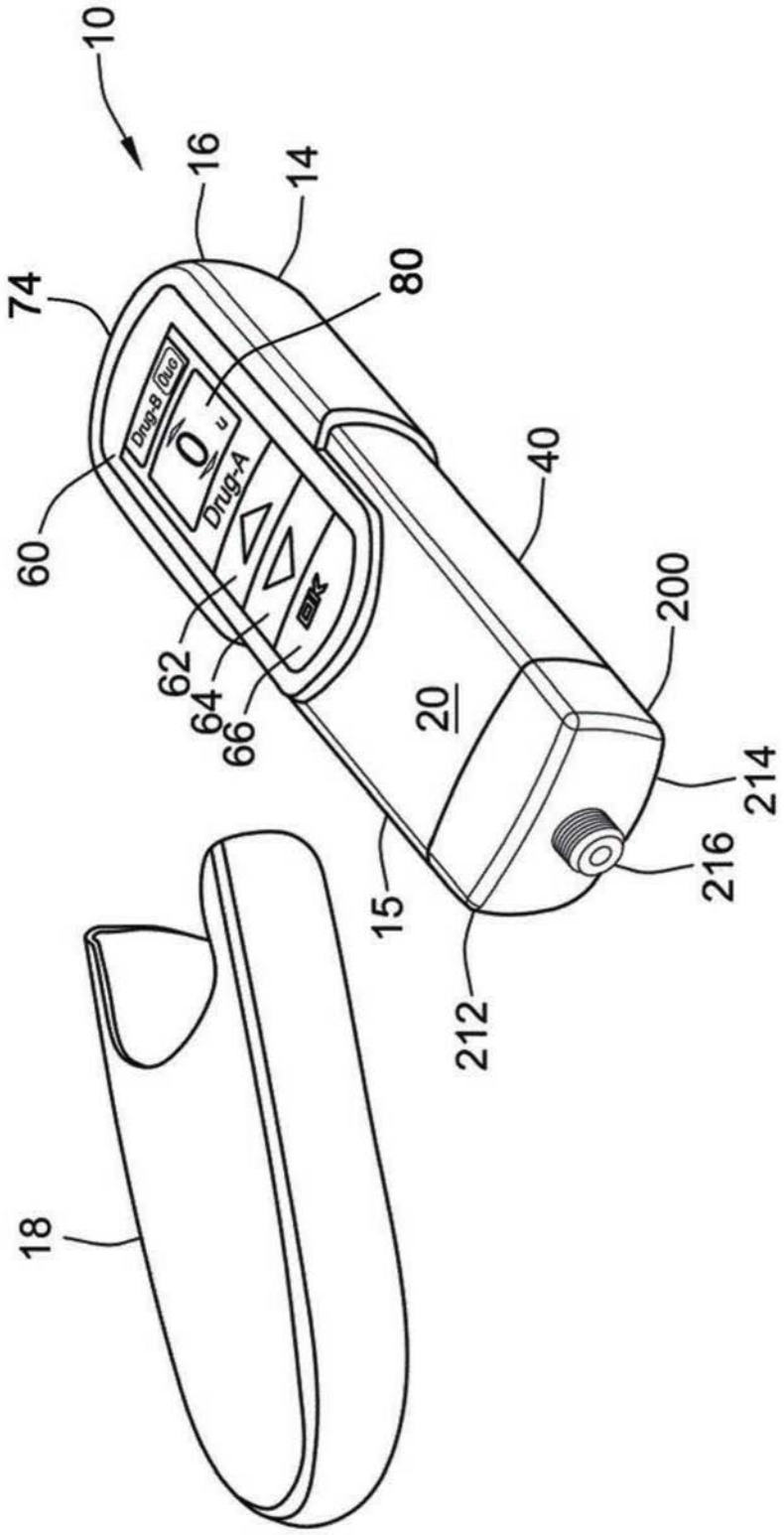

10
16
14
74
80
Drug-B (Duo)
Drug-A
60
40
62
64
66
20
200
214
216
15
212
18

图1

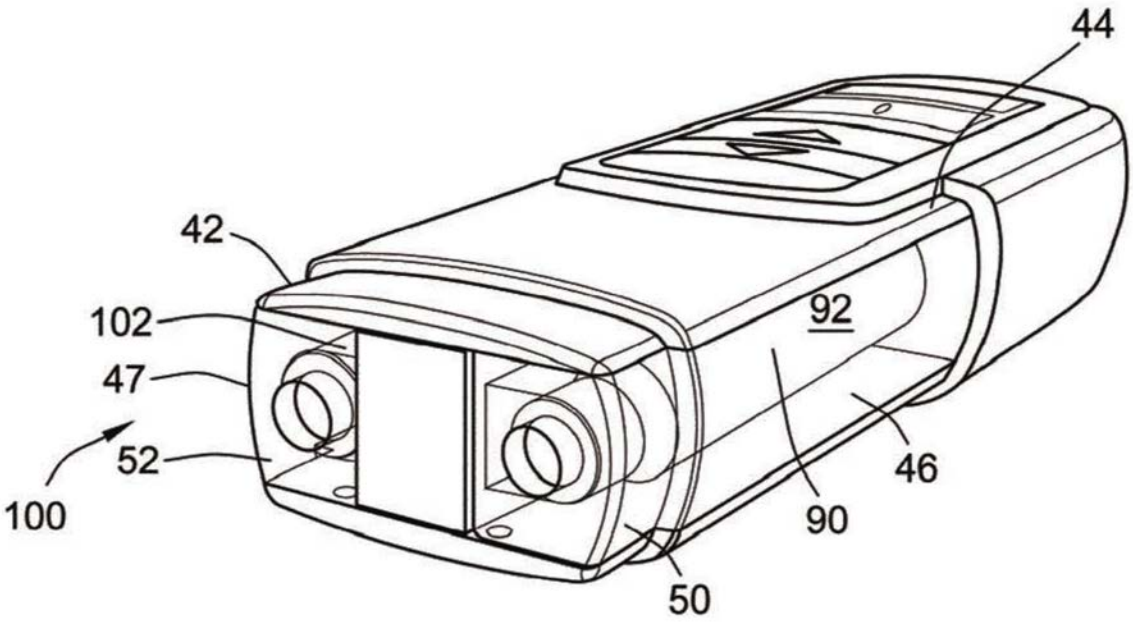


图2

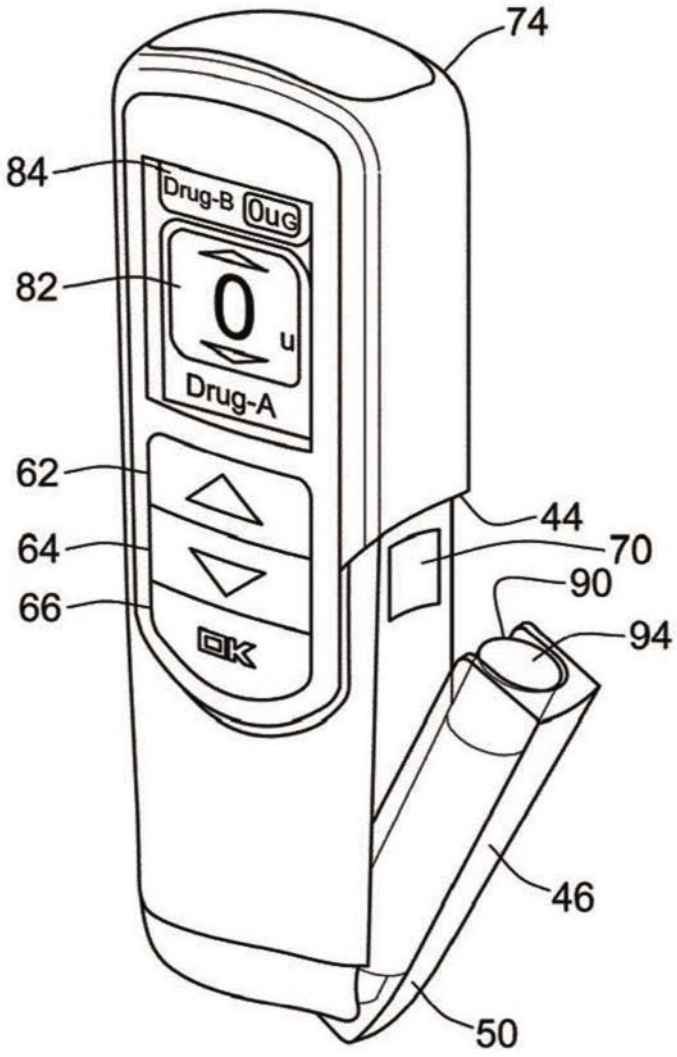


图3

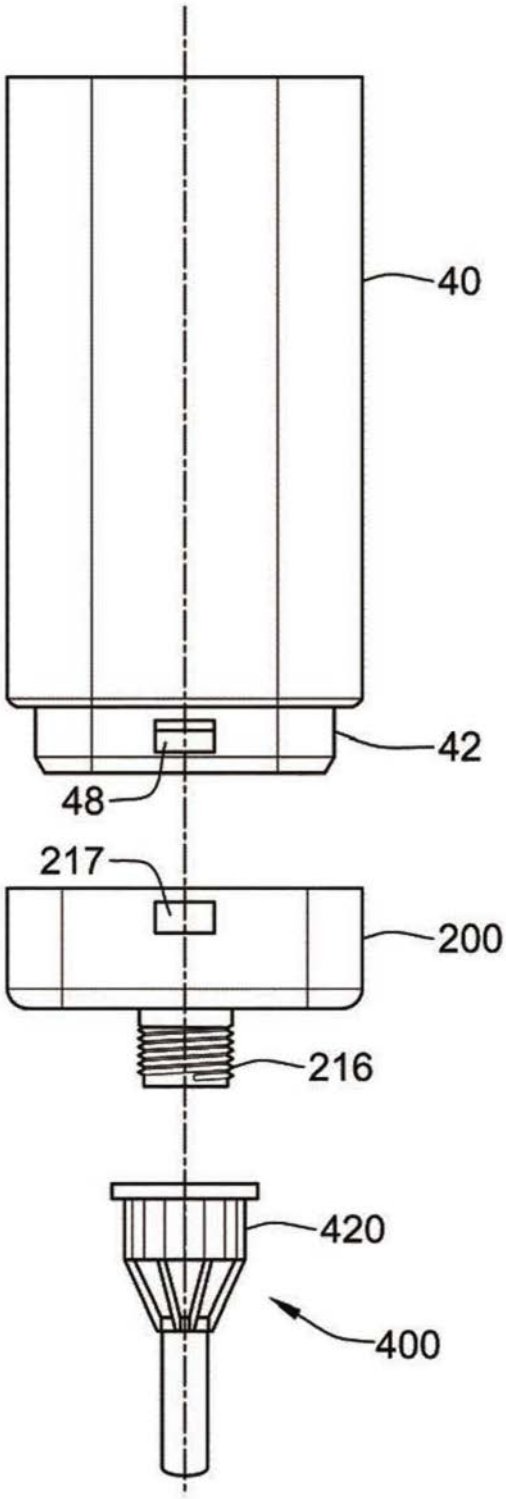


图4

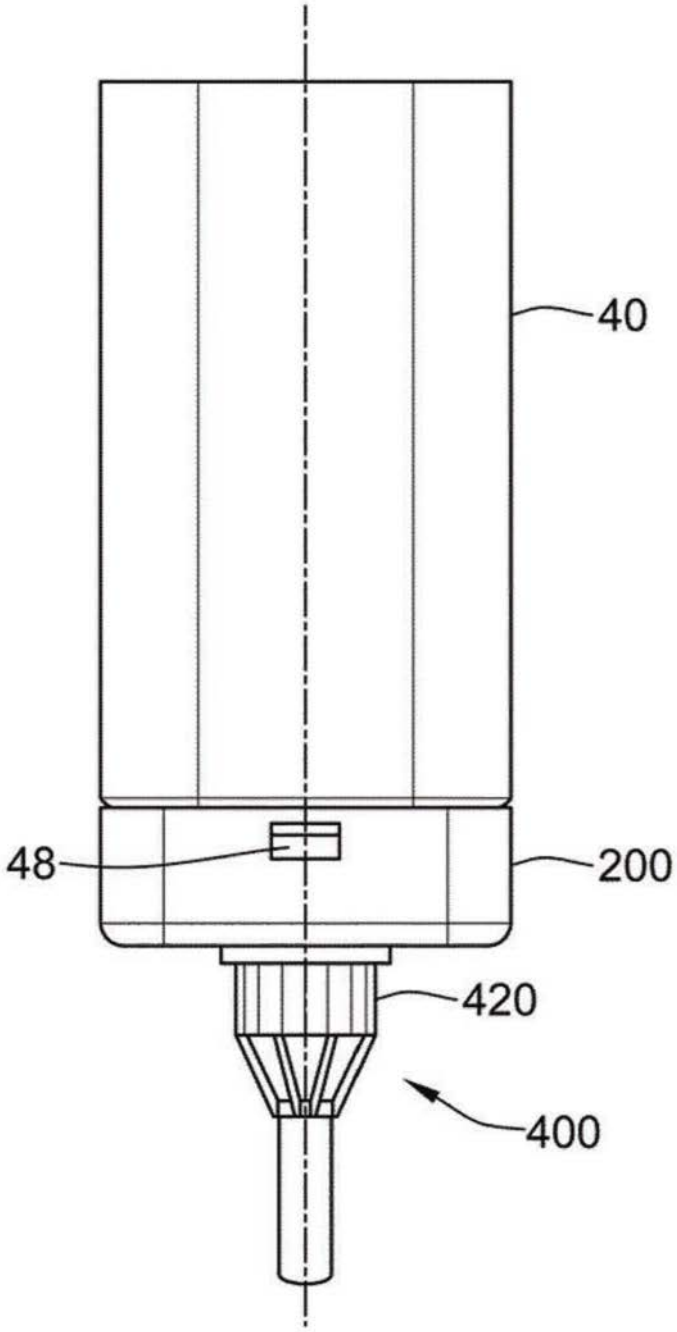


图5

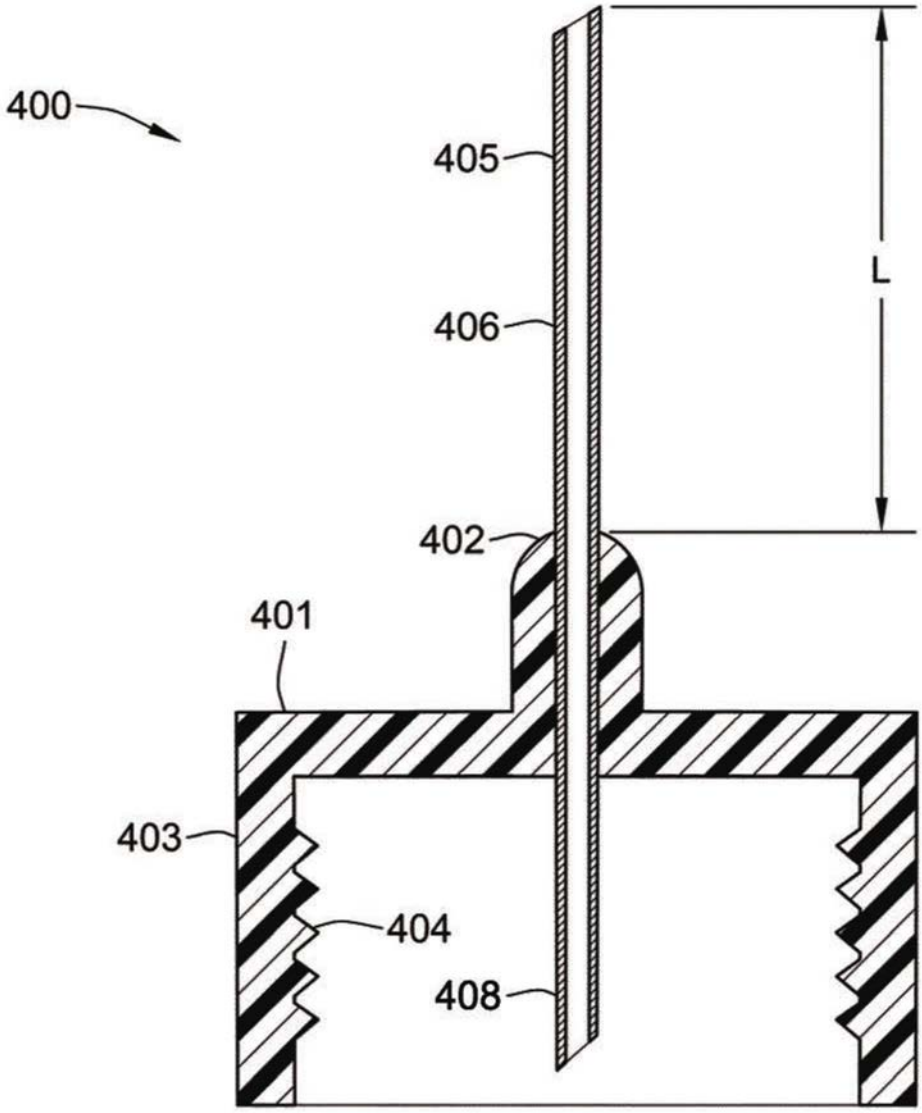


图6

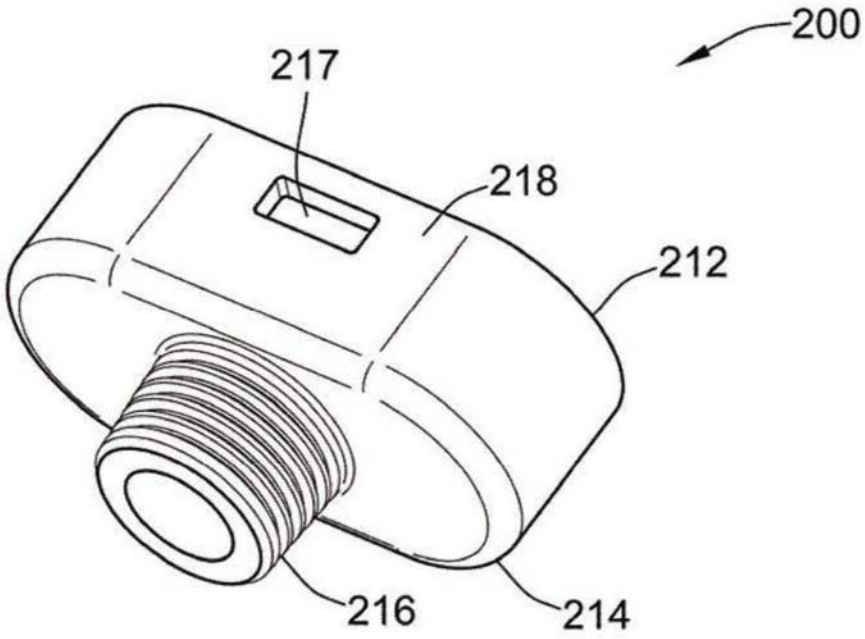

200
217
218
212
216
214

图7

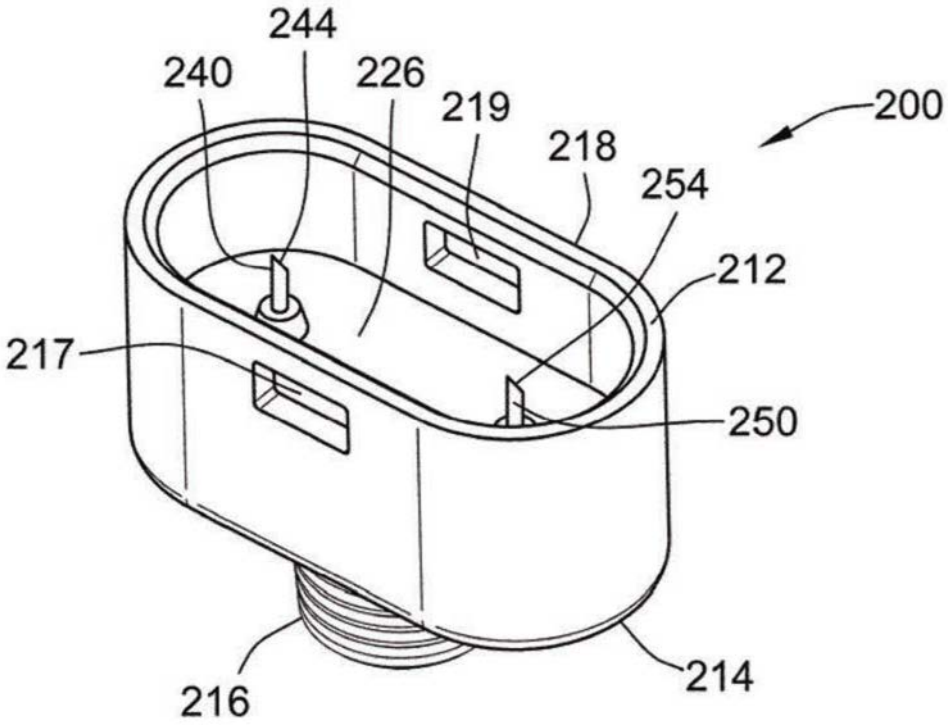

244
240
226
219
218
254
200
212
217
250
216
214

图8

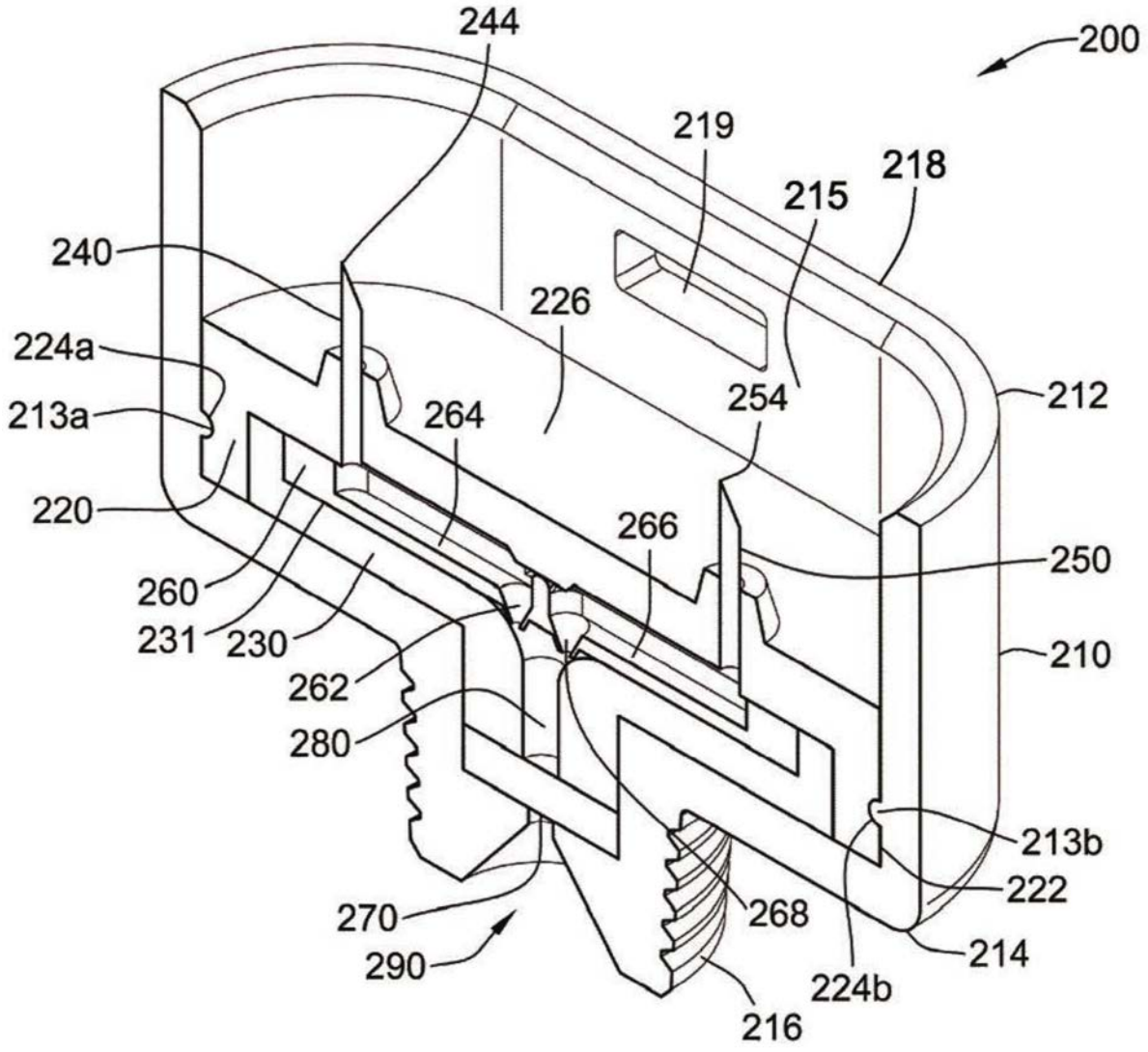

244
200
219
218
215
240
226
224a
254
212
213a
264
220
266
250
260
231
230
210
262
280
213b
222
270
268
290
214
224b
216

图9

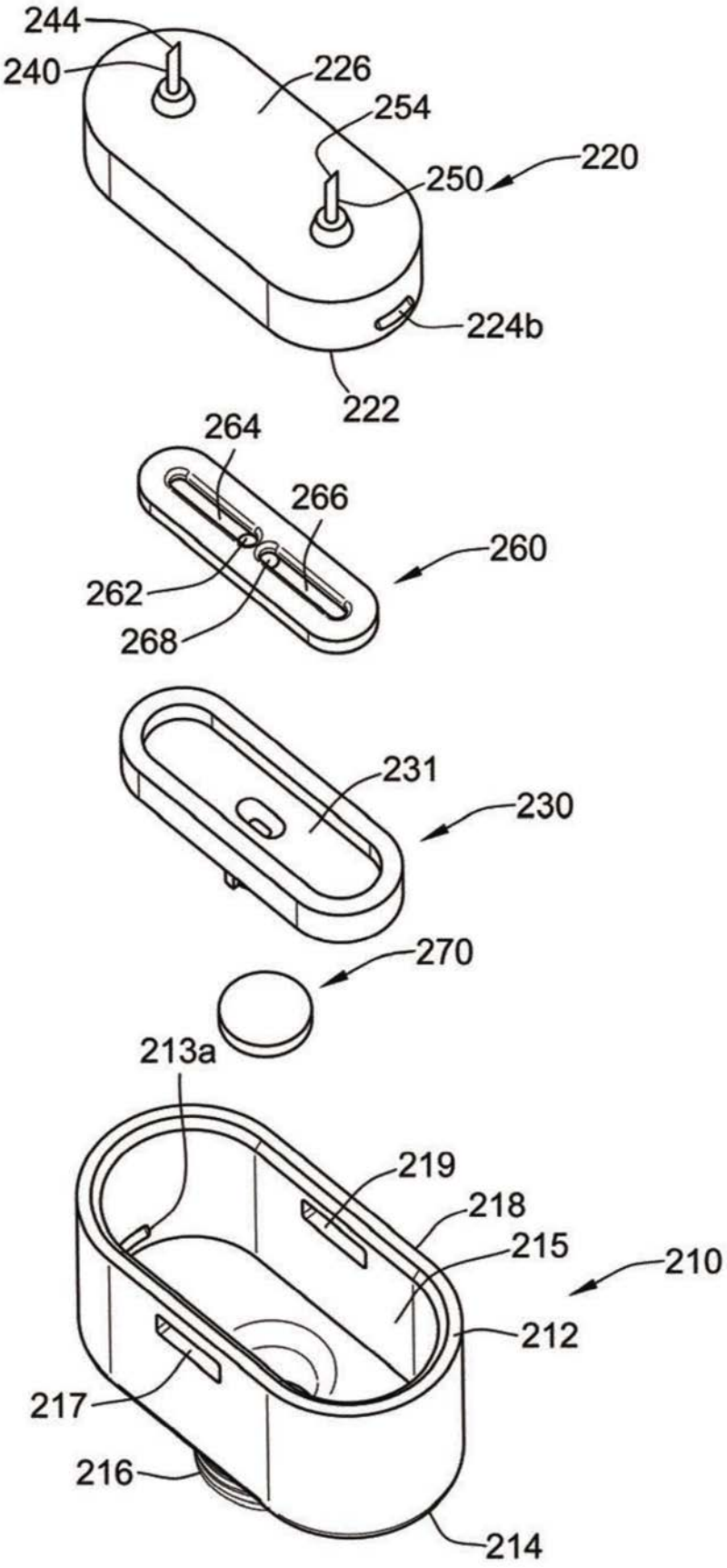

244
240
226
254
250
220
224b
222
264
266
260
262
268
231
230
270
213a
219
218
215
210
212
217
216
214

图10

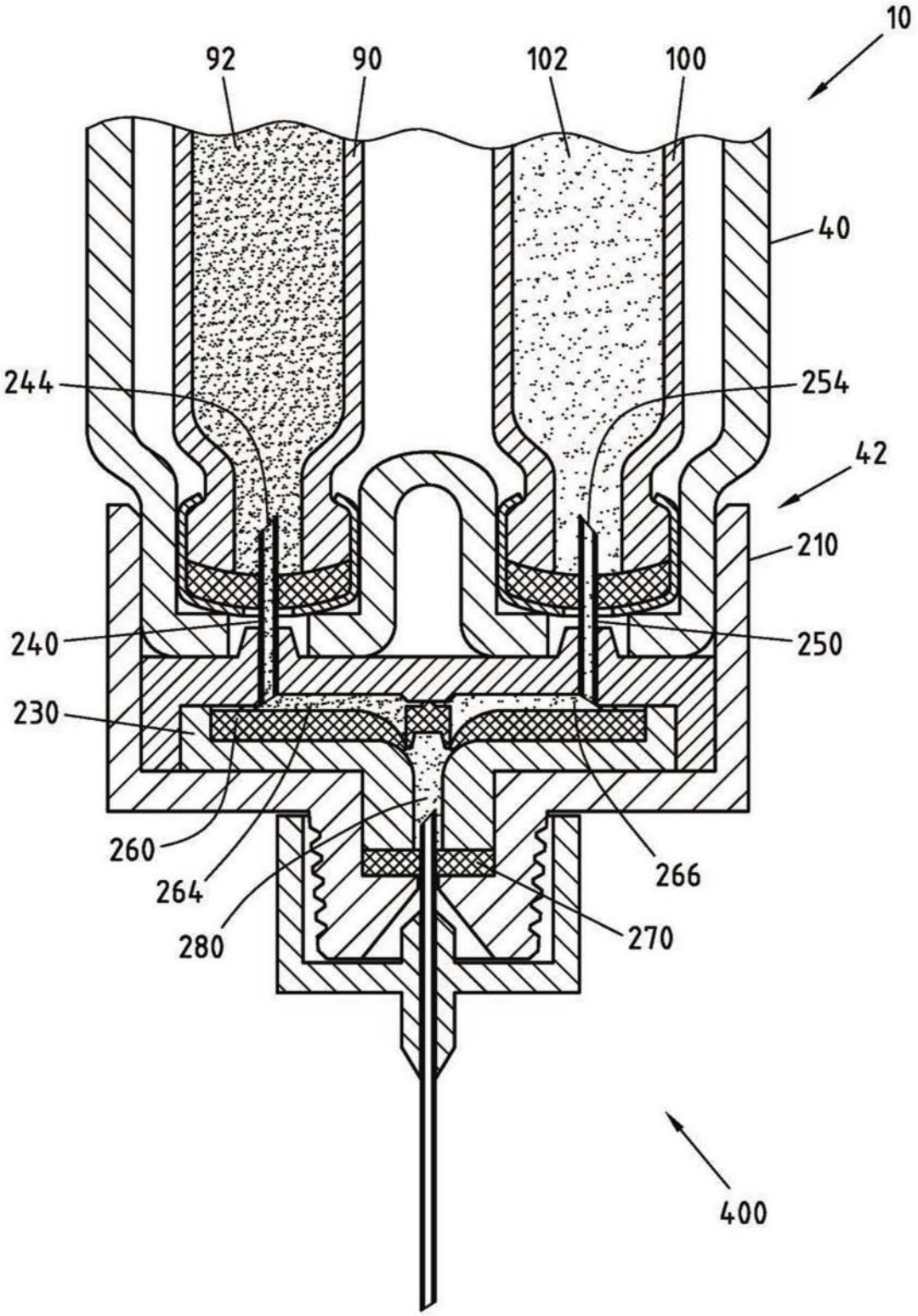

10
92
90
102
100
40
244
254
42
210
240
250
230
260
264
280
266
270
400

图11

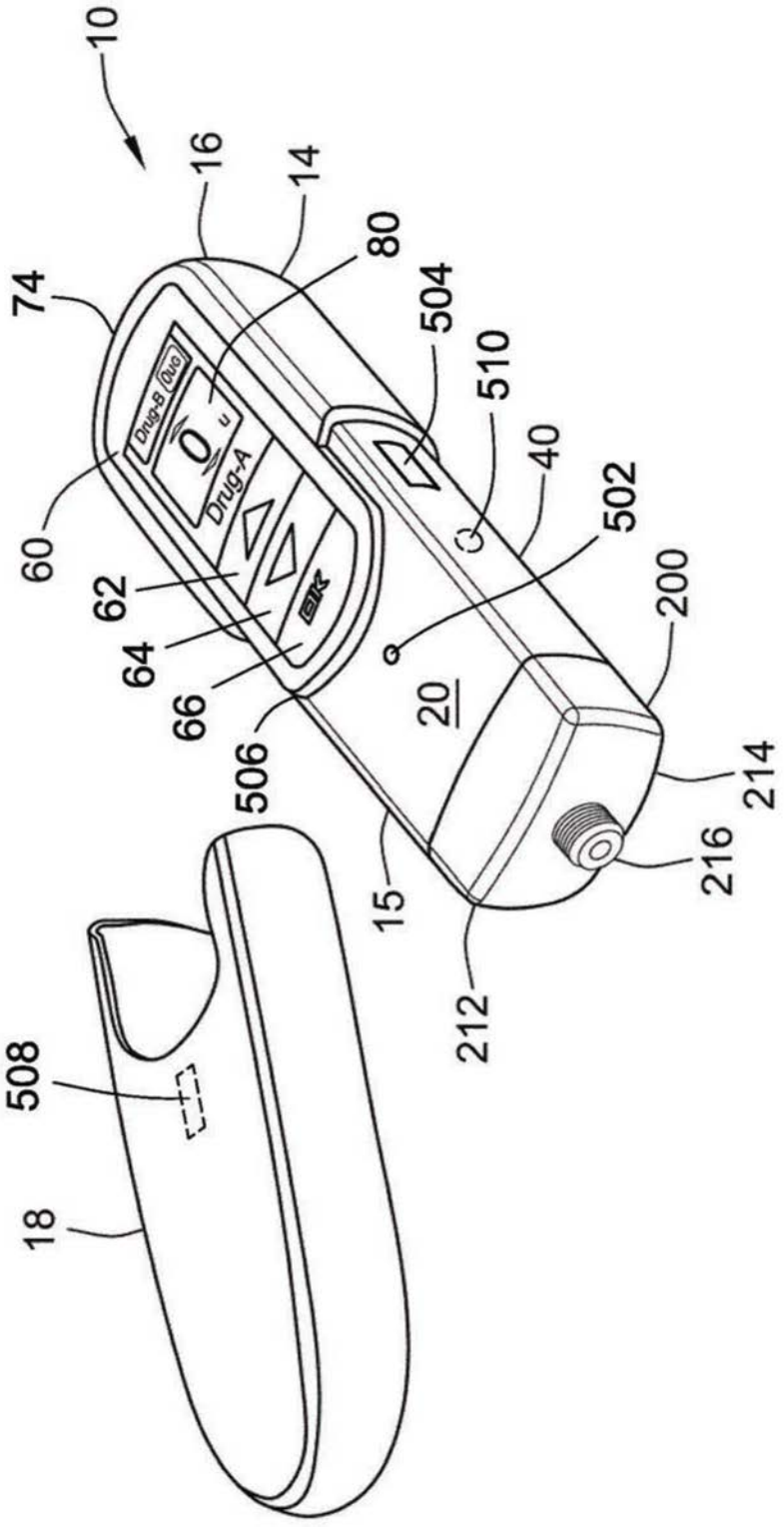

10
16
14
80
74
504
510
40
502
200
60
62
64
66
506
20
214
216
15
212
508
18
Drug-B
Drug-A

图12

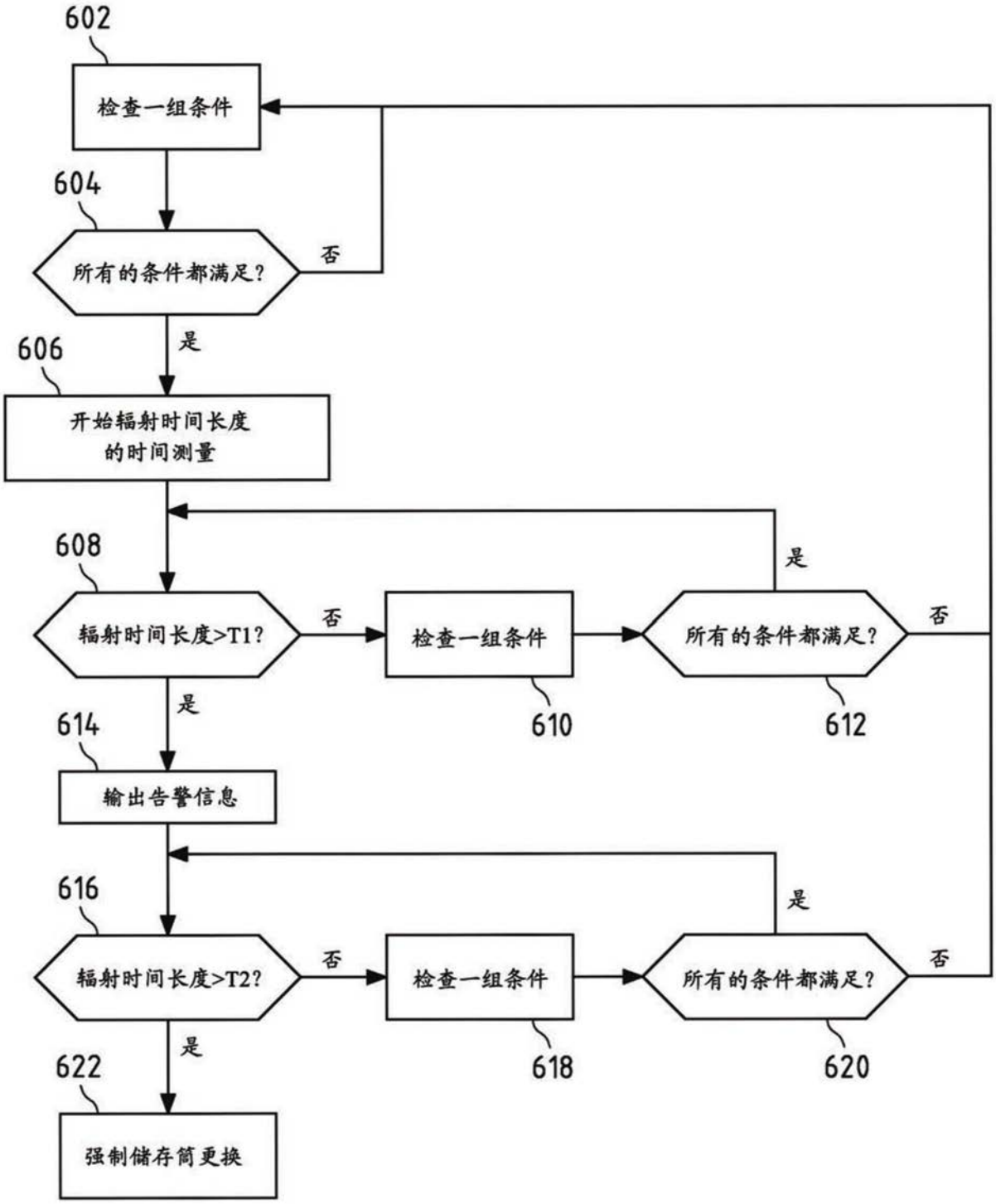

602
检查一组条件
604
所有的条件都满足?
否
是
606
开始辐射时间长度
的时间测量
608
辐射时间长度>T1?
否
检查一组条件
610
所有的条件都满足?
612
是
是
否
614
输出告警信息
616
辐射时间长度>T2?
否
检查一组条件
618
所有的条件都满足?
620
是
是
否
622
强制储存筒更换

图13