



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106794307 B

(45) 授权公告日 2020.09.25

(21) 申请号 201580054519.0

(22) 申请日 2015.10.09

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106794307 A

(43) 申请公布日 2017.05.31

(30) 优先权数据

14306599.3 2014.10.09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.04.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/073443 2015.10.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/055635 EN 2016.04.14

(73) 专利权人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 Z·G·厄德利 P·R·德雷珀

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 史悦

(51) Int.CI.

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

审查员 舒胜英

权利要求书2页 说明书15页 附图7页

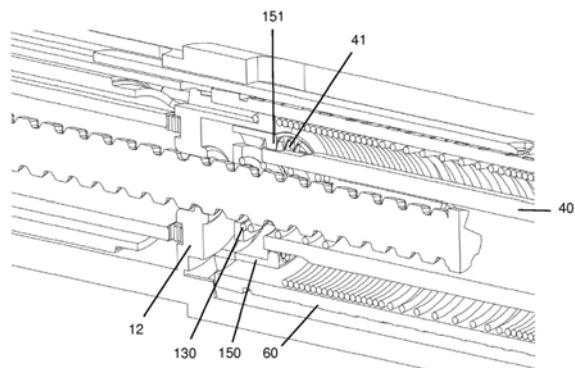
(54) 发明名称

具有在更换药筒时允许活塞杆缩回的复位
机构的药物注射装置

(57) 摘要

本发明大体涉及一种用于选择和分配多个用户可变剂量的药剂的药物输送装置。该装置包括壳体(10)、在剂量设定和剂量分配期间能相对于壳体(10)旋转的剂量设定元件(60)、通过离合器(120)联接到剂量设定元件(60)的驱动构件(40)和联接到壳体(10)并且联接到驱动构件(40)的活塞杆(30)。此外，该装置还包括：药筒保持器(20)，其可移除地附接到壳体(10)；复位元件(150)，其在轴向上约束于剂量设定元件(60)；至少一个弹簧(130)，其作用在复位元件(150)上，使得如果药筒保持器(20)被从壳体(10)拆下，则复位元件(150)相对于壳体(10)轴向移动到剂量设置元件(60)在转向上约束于壳体(10)而允许驱动构件(40)相对于壳体(10)旋转的位置。

B
CN 106794307



CN

1. 一种药物输送装置, 用于选择和分配多个用户可变剂量的药剂, 所述药物输送装置包括:

壳体(10)；

剂量设定元件(60), 其能够在剂量设定和剂量分配期间相对于所述壳体(10)旋转；

驱动构件(40), 其通过离合器联接到所述剂量设定元件(60), 所述驱动构件(40)在剂量设定期间在转向上被约束并且在驱动弹簧(90)的作用下旋转以分配设定的剂量；

活塞杆(30), 其联接到所述壳体(10)并且联接到所述驱动构件(40)，

其特征在于，

所述药物输送装置还包括:

药筒保持器(20), 其可移除地附接到所述壳体(10)；

复位元件(150), 其在轴向上约束于所述剂量设定元件(60)；

至少一个弹簧(130), 其作用在所述复位元件(150)上, 使得如果所述药筒保持器(20)被从所述壳体(10)拆下, 则所述复位元件(150)相对于所述壳体(10)轴向移动到所述剂量设定元件(60)在转向上约束于所述壳体(10)而允许所述驱动构件(40)相对于所述壳体(10)旋转的位置。

2. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 其中, 如果所述药筒保持器(20)被附接到所述壳体(10), 则所述药筒保持器(20)使所述复位元件(150)和所述剂量设定元件(60)克服所述至少一个弹簧(130)的致偏移动到所述剂量设定元件(60)能够相对于所述壳体(10)旋转的位置。

3. 根据权利要求1或2所述的药物输送装置, 其中, 所述复位元件(150)永久地在转向上约束于所述壳体(10)。

4. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 其中, 所述驱动构件(40)能够相对于所述壳体(10)在剂量设定位置和剂量分配位置之间轴向移动, 在所述剂量设定位置中, 所述驱动构件(40)经所述复位元件(150)在转向上约束于所述壳体(10), 在所述剂量分配位置中, 所述驱动构件(40)能够相对于所述复位元件(150)和所述壳体(10)旋转。

5. 根据权利要求4所述的药物输送装置, 其中, 所述至少一个弹簧(130)致使所述驱动构件(40)偏向于进入其剂量设定位置。

6. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 其中, 所述壳体(10)包括向内突出的壁或腹板(12), 所述向内突出的壁或腹板(12)具有中心开口和至少一个另一开口, 其中, 所述药筒保持器(20)和所述复位元件(150)中的一个包括延伸穿过所述另一开口的至少一个轴向延伸的指形件。

7. 根据权利要求6所述的药物输送装置, 其中, 所述向内突出的壁或腹板(12)包括内螺纹, 并且其中, 所述活塞杆(30)在转向上约束于所述驱动构件(40)并且包括接合所述内螺纹的外螺纹(31)。

8. 根据权利要求6或7所述的药物输送装置, 还包括至少一个药筒保持器弹簧(160), 所述至少一个药筒保持器弹簧(160)在轴向上介于所述药筒保持器(20)和所述向内突出的壁或腹板(12)之间。

9. 根据权利要求1所述的药物输送装置, 还包括介于所述壳体(10)和所述剂量设定元件(60)之间的驱动弹簧(90)。

10. 根据权利要求9所述的药物输送装置,其中所述驱动弹簧(90)是扭转弹簧(90)。
11. 根据权利要求1所述的药物输送装置,还包括在径向上介于所述壳体(10)和所述剂量设定元件(60)之间的计量元件(110),其中,所述计量元件(110)能够相对于所述壳体(10)轴向移动并且与所述剂量设定元件(60)螺纹接合。
12. 根据权利要求11所述的药物输送装置,其中,所述壳体(10)包括至少一个孔(11a, 11b),所述计量元件(110)包括至少一个孔(111),所述剂量设定元件(60)在其外表面上包括标记,并且其中,在剂量设定和剂量分配期间,所述标记中的至少一个能够通过所述计量元件(110)的孔(111)和所述壳体(10)的孔(11b)看见。
13. 根据权利要求11或12所述的药物输送装置,其中,所述计量元件(110)包括最小剂量旋转止挡和最大剂量旋转止挡,并且所述剂量设定元件包括最小剂量旋转配对止挡和最大剂量旋转配对止挡。
14. 根据权利要求1所述的药物输送装置,其中,所述剂量设定元件(60)和所述驱动构件(40)之间的离合器是滑动离合器(42,121),所述滑动离合器(42,121)具有在所述驱动构件(40)上的第一圈离合器齿(42)和在离合器片(120)上的第二圈离合器齿(121),所述滑动离合器(42,121)在剂量设定和剂量分配期间在转向上约束于所述剂量设定元件(60)。
15. 根据权利要求14所述的药物输送装置,其中,所述至少一个弹簧(130)致使所述驱动构件(40)偏向上与所述离合器片(120)形成抵靠,并且其中,如果所述药筒保持器(20)被从所述壳体(10)拆下,则所述至少一个弹簧(130)致使所述剂量设定元件(60)偏向上相对所述离合器片(120)进入所述离合器片(120)和所述剂量设定元件(60)在转向上断开的轴向位置。
16. 根据权利要求1所述的药物输送装置,还包括容纳药剂的药筒(100)。

具有在更换药筒时允许活塞杆缩回的复位机构的药物注射装置

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及用于选择和分配多个用户可变剂量的药剂的药物输送装置以及组装该药物输送装置的方法。

背景技术

[0002] 笔型药物输送装置可以应用于由没有经过正式医疗训练的人进行定期注射的场合。这在患有糖尿病的患者中可能越来越普遍，自我治疗使得这样的患者能够有效地控制其疾病。在实践中，这种药物输送装置允许用户个别地选择和分配多个用户可变剂量的药物。本发明不涉及所谓的固定剂量装置，这种固定剂量装置仅允许分配预定剂量，而没有增加或减少设定剂量的可能性。

[0003] 基本上有两种类型的药物输送装置：可复位装置（即，可重复使用）和不可复位装置（即，一次性的）。例如，一次性笔型输送装置作为独立装置提供。这种独立装置不具有可移除的预填充药筒。相反，预填充的药筒在不破坏装置本身的情况下不能从这些装置移除和更换。因此，这种一次性装置不需要具有可复位的剂量设定机构。本发明涉及可重复使用的装置，其允许装置的复位和药筒的更换。装置的复位通常涉及将活塞杆或导螺杆从伸出（远侧）位置（即，剂量分配之后的位置）移动到更加缩回的（近侧）位置。

[0004] 这些类型的笔型输送装置（如此命名是因为它们通常类似于放大的自来水笔）通常包括三个主要元件：药筒区段，其包括通常被包含在壳体或保持器内的药筒；针组件，其连接到药筒区段的一端；计量区段，其连接到药筒区段的另一端。药筒（通常称为安瓿）一般包括：贮存器，其填充有药剂（例如，胰岛素）；可移动橡胶型塞子或阻塞件，其位于药筒贮存器的一端；顶部，其具有位于另一通常为颈缩端处的可刺穿橡胶密封件。一般使用卷边的环形金属带将橡胶密封件保持就位。虽然药筒壳体一般由塑料制成，但是药筒贮存器历史上由玻璃制成。

[0005] 针组件一般是可更换的双头针组件。在注射之前，将可更换的双头针组件附接到药筒组件的一端，设定剂量，然后给送设定的剂量。这种可移除的针组件可以螺纹连接到或推压（即，卡扣）到药筒组件的可刺穿密封端上。

[0006] 配量区段或剂量设定机构一般是笔装置中用于设定（选择）剂量的部分。在注射期间，容纳在剂量设定机构内的心轴或活塞杆压靠药筒的塞子或阻塞件。该力使容纳在药筒内的药剂通过附接的针组件注射。在注射之后，如大多数药物输送装置和/或针组件制造商和供应商通常推荐的，移除并且丢弃针组件。

[0007] 药物输送装置类型的进一步区分是指驱动机构。有的装置是手动驱动的，例如，通过用户向注射按钮施加力，有的装置由弹簧等驱动，有的装置组合了这两个概念，即仍然需要用户施加注射力的弹簧辅助装置。弹簧型装置包括预加载的弹簧和在剂量选择期间由用户加载的弹簧。一些储能装置使用弹簧预载和例如在剂量设定期间用户提供的附加能量的组合。

[0008] 例如从WO 2014/033195 A1和EP 2 274 030 B1已知手动驱动的可重复使用的药物输送装置。这些装置包括最后剂量机构，该最后剂量机构防止设定的剂量超过药筒中剩余的药剂量。更换药筒允许通过沿与分配方向相反的方向推动活塞杆来使该最后剂量机构复位。

[0009] 此外，EP 1 819 382 B1公开了一种弹簧驱动的药物输送装置，其具有壳体、在剂量设定和剂量分配期间可相对于壳体在最小剂量位置和最大剂量位置之间旋转的剂量设定构件、经棘轮机构联接到剂量设定构件的驱动构件、以及螺纹连接到壳体插入件并且可在转向上约束于驱动构件的活塞杆。在该文献中提到的装置复位与上述定义不同，是作为减小所设定剂量的过程。在EP 1 819 382 B1中没有公开更换药筒和复位例如活塞杆。

发明内容

[0010] 本发明的一个目的是提供一种改进的可复位的药物输送装置。

[0011] 该目的通过根据本发明的药物输送装置来解决。根据本发明的药物输送装置适于选择和分配多个用户可变剂量的药物。该装置通常包括壳体、剂量设定构件、经由离合器联接到剂量设定构件的驱动构件以及联接到壳体并且联接到驱动构件的活塞杆。优选的是，剂量设定构件能够在剂量设定(即，增加或减少剂量)和剂量分配期间相对于壳体在最小剂量位置和最大剂量位置之间旋转。驱动构件可以在剂量设定期间经由滑动离合器可旋转地联接到剂量设定构件，而在剂量分配期间在转向上约束于剂量设定构件。本发明基于的构思是，提供可拆卸地附接到壳体的药筒保持器和复位元件。复位元件优选的是在轴向上约束于剂量设定元件。此外，该装置可以包括至少一个弹簧，该至少一个弹簧作用在复位元件上，使得如果药筒保持器被从壳体拆下，则使复位元件相对于壳体轴向移动到允许驱动构件相对于壳体旋转的位置。优选的是，使复位元件相对于壳体轴向移动到剂量设定元件在转向上约束于壳体的位置。换句话说，从壳体拆下药筒保持器，允许复位元件并且优选的是允许剂量设定元件轴向移动到复位位置，在复位位置中，驱动构件可以相对于壳体并且相对于剂量设定构件旋转。当将活塞杆联接到壳体和驱动构件时，例如经由与壳体或壳体插件形成的螺纹接口以及与驱动构件形成的花键接口，活塞杆的复位需要驱动构件自由旋转。因此，可以简单地通过在移除药筒保持器之后推回活塞杆或导螺杆来执行药物输送装置的复位。

[0012] 如果药筒保持器被附接到壳体，则药筒保持器优选的是克服所述至少一个弹簧的致偏将复位元件和剂量设定元件移动到剂量设定元件能相对于壳体旋转的位置。因此，附接药筒保持器将装置锁定在允许剂量设定和剂量分配的剂量设定和剂量分配模式，该模式需要剂量设定元件相对于壳体旋转。

[0013] 在本发明的一个优选实施例中，复位元件永久地在转向上约束于壳体。这允许复位元件通过将复位元件与组成部件接合或脱离而在转向上锁定或解锁组成部件(约束或不约束组成部件)。复位元件在复位模式和剂量设定和剂量分配模式之间的轴向移动，可用于将组成部件联接到壳体或与壳体断开。

[0014] 根据一个实施例，驱动构件能够相对于壳体在剂量设定位置与剂量分配位置之间轴向移动，在剂量设定位置，驱动构件经由复位元件在转向上约束于壳体，在剂量分配位置中，驱动构件能够相对于复位元件和壳体旋转。换句话说，驱动构件的轴向位置确定了装置

是处于剂量设定模式还是处于剂量分配模式,在剂量设定模式下,允许用户在不分配药剂的情况下通过剂量设定构件的旋转来增加或减少剂量,在剂量分配模式下,允许用户通过剂量设定元件和驱动构件的旋转来分配设定的剂量。优选的是,所述至少一个弹簧致使驱动构件偏向于进入其剂量设定位置。

[0015] 在该实施例的进一步的发展中,剂量设定元件和驱动构件之间的离合器是滑动离合器,滑动离合器具有在驱动构件上的第一离合器齿和在离合器片上的第二离合器齿,该离合器片在剂量设定和剂量分配期间在转向上约束于剂量设定元件。例如,第一和/或第二离合器齿都可以分布一圈齿,优选的是面向轴向方向的一圈齿。离合器结构和相应的离合器结构可以都包括一系列齿,优选的是锯齿,这些齿如果相互之间压靠得不太牢固的话,则允许相互滑过。换句话说,离合器结构可以通过允许套筒和/或离合器元件克服离合器弹簧的力轴向平移,而克服离合器弹簧的轴向致偏而被超越。由于不断地脱离并之后重新接合到下一个止动位置,超越离合器结构可能导致套筒和/或离合器元件的振荡轴向运动。可以通过该重新接合产生可听到的喀哒声,并且可以通过所需扭矩输入的变化来给出触觉反馈。

[0016] 所述至少一个弹簧可以致使驱动构件偏向于与离合器片抵靠。如果药筒保持器被从壳体拆下,则所述至少一个弹簧可以致使剂量设定元件相对于离合器片偏向于进入离合器片和剂量设定元件在转向上断开的轴向位置。这允许驱动构件相对于剂量设定元件旋转,而无需克服滑动离合器。

[0017] 优选的是,驱动构件和剂量设定构件之间的离合器是滑动离合器,其允许驱动构件和剂量设定构件之间在剂量设定期间在两个方向上相对旋转,用于增加或减小设定的剂量。如果装置是弹簧驱动装置,则离合器齿可设计成根据相对旋转的方向提供用于克服离合器的不同阻力。例如,斜坡角可以平缓,导致剂量增加方向上的阻力小,斜坡角可以陡,导致剂量减小方向上的阻力高。

[0018] 壳体可以包括向内突出的壁或腹板,该向内突出的壁或腹板具有中心开口和至少另一个开口,其中药筒保持器和复位元件中的一个包括延伸穿过所述另一个开口的至少一个轴向延伸的指形件或类似的突起。这允许从药筒保持器向复位元件施加力或移动,反之亦可。优选的是,向内突出的壁或腹板包括内螺纹,其中活塞杆在转向上约束于驱动构件并且包括接合内螺纹的外螺纹。

[0019] 药物输送装置还可以包括至少一个药筒保持器弹簧,所述至少一个药筒保持器弹簧在轴向上介于药筒保持器和向内突出的壁或腹板之间。该另外的弹簧可以补偿药筒的长度公差并且进一步使药筒处于限定的远侧位置。

[0020] 根据一个优选实施例,药物输送装置是弹簧驱动装置。驱动弹簧,优选的是扭转弹簧,可以介于壳体和剂量设定元件之间。提供产生剂量分配所需的力或扭矩的弹性驱动构件,例如扭转弹簧,减小了用户施加的用于剂量分配的力。这对于具有受损灵活性的用户而言是尤其有用的。另外,由于分配行程导致的已知手动驱动装置的拨选延伸,可以通过提供弹性构件省略,因为仅需要很小的触发行程来释放弹性构件。驱动弹簧可以至少部分地预加载和/或可以在剂量设定期间由用户加载。

[0021] 在另一个优选实施例中,药物输送装置还包括在径向上介于壳体和剂量设定构件之间的计量元件。计量元件能够相对于壳体轴向移动并且与剂量设定元件螺纹接合。壳体

可以包括至少一个孔，并且计量元件可以包括至少一个孔。如果剂量设定构件是在其外表面上包括标记的数字套筒，则在剂量设定和剂量分配期间，至少一个标记能够通过计量元件的孔和壳体的孔看见。术语“孔”可以包括在壳体或计量元件中的简单开口或透明窗口或透镜。可以使用“双注射 (twin-shot)”成型技术将窗口结合在壳体中。例如，壳体在“第一次注射”期间用半透明材料模制，而壳体的外覆件用不透明材料在“第二次注射”期间模制。

[0022] 计量元件可以在壳体内沿轴向被引导，使得剂量设定元件的旋转引起计量元件的轴向位移。因此，计量元件的位置可以用于识别实际设定和/或分配的剂量。计量构件中不同颜色的区段可以便于识别设定和/或分配的剂量，而不需要读取显示器上的数字、符号等。当计量元件与剂量设定元件螺纹接合时，剂量设定元件的旋转引起计量元件相对于剂量设定元件以及相对于壳体的轴向位移。计量元件可以具有在装置的纵向方向上延伸的罩或带的形式。作为替代，计量元件可以是套筒。在本发明的一个实施例中，剂量设定元件标记有布置在螺旋路径上的数字或符号序列。在剂量设定构件位于计量元件的径向内侧的情况下，这允许剂量设定元件上的数字或符号中的至少一个通过孔或窗口是可见的。换句话说，计量元件可以用于遮蔽或覆盖剂量设定元件的一部分，只允许看到剂量设定构件的有限部分。该功能可以是对计量元件本身适合于识别或指示实际设定和/或分配的剂量的补充。

[0023] 总的来说，计量元件和剂量设定元件的概念适用于具有或不具有驱动弹簧的各种类型的装置。在一个优选实施例中，剂量设定构件在剂量设定期间适于在壳体内并且相对于壳体经历纯粹的旋转运动。换句话说，剂量设定元件在剂量设定期间不执行平移运动。这避免了剂量设定元件从壳体中旋出，或者壳体必须被加长以将剂量设定元件覆盖在壳体内。

[0024] 计量元件和剂量设定元件的相对运动还可用于限定最小剂量位置和最大剂量位置。一般地说，最小可设定剂量是零 (0IU胰岛素配方)，使得限制器在剂量分配结束时停止装置。可以限制例如60个、80个或120个IU的胰岛素制剂的最大可设定剂量，以降低过剂量的风险，并且避免分配非常高剂量所需的额外的弹簧扭矩，同时仍然适用于需要不同剂量大小的广泛的患者。优选的是，对最小剂量和最大剂量的限制由硬止挡结构提供。例如，计量元件包括最小剂量旋转止挡和最大剂量旋转止挡，并且剂量设定元件包括最小剂量旋转配对止挡和最大剂量旋转配对止挡。相应的止挡和配对止挡件的抵靠，阻止计量元件和剂量设定元件之间进一步的相对运动。由于剂量指示器在剂量设定期间以及在剂量分配期间相对于计量元件旋转，这两个部件适合于形成可靠且坚固的限制器机构。

[0025] 该装置还可以包括分配按钮或触发器。按钮优选的是位于驱动套筒和离合器元件近侧的用户可操作元件。当在药物输送装置中使用时，按钮可以从装置的近端伸出，并且优选的是，在剂量设定期间不改变其轴向位置。按钮优选的是联接到用户可操作的剂量选择器并且可释放地联接到数字套筒部件和/或不动的壳体部件。在一个替代实施例中，按钮可以是剂量设定装置的一部分，或者可以是剂量设定构件。按钮可以是除了上述结构还具有例如喀哒发声器结构等的多功能元件。

[0026] 不动的壳体部件是用于轴向可移动(驱动)套筒、离合器元件和按钮的相对运动的固定基础。它可以是多部件壳体的一部分或者可以是药物输送装置的唯一壳体部件。该壳体部件可以是除上述结构之外还具有例如喀哒发声器结构和/或与活塞杆形成的接口等的

多功能元件。

[0027] 药物输送装置还可以包括用于防止设定超过药筒中剩余液体量的剂量的最后剂量保护机构。包括该机构的优点是，在开始剂量输送之前用户知道将输送多少量。它还确保了剂量输送以受控的方式停止，使塞子不进入药筒的直径较小的颈部，塞子进入药筒的小直径颈部可能导致剂量不足。例如，最后剂量保护机构包括介于驱动构件和剂量设定元件（数字套筒）或在剂量设定和剂量分配期间旋转的任何其它部件之间的螺母构件。在一个优选实施例中，剂量设定元件在剂量设定期间和剂量分配期间旋转，而驱动构件仅在剂量分配期间与剂量设定构件一起旋转。因此，在该实施例中，螺母构件将仅在剂量设定期间轴向移动，而在剂量分配期间将相对于这些部件保持不动。优选的是，螺母构件螺纹连接到驱动构件，而花键连接到剂量设定构件。作为替代，螺母构件可以螺纹连接到剂量设定构件，而可以花键连接到驱动构件。螺母构件可以是全螺母，或者其一部分，例如对开螺母。

[0028] 注射装置可以包括用于产生触觉和/或听觉反馈的至少一个喀哒发声器机构。在剂量设定（增加和/或减少剂量）期间、在剂量分配期间和/或在剂量分配结束时可以产生反馈。

[0029] 药物输送装置可包含含有药剂的药筒。本文中使用的术语“药剂”（medicament）意指含有至少一种药学活性化合物的药物制剂，

[0030] 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，

[0031] 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，

[0032] 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，

[0033] 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（exendin-3）或毒蜥外泌肽-4（exendin-4）或毒蜥外泌肽-3或毒蜥外泌肽-4的类似物或衍生物。

[0034] 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。

[0035] 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-T-谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素；B29-N-(N-石胆酰-T-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。

[0036] 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: HHis-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-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。

[0037] 毒蜥外泌肽-4衍生物例如选自下述化合物列表:

- [0038] H-(Lys) 4-des Pro36, des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0039] H-(Lys) 5-des Pro36, des Pro37毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0040] des Pro36毒蜥外泌肽-4(1-39)
- [0041] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0042] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0043] des Pro36[Met (0) 14, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0044] des Pro36[Met (0) 14, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0045] des Pro36[Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0046] des Pro36[Trp (02) 25, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0047] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0048] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39); 或
- [0049] des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0050] des Pro36[IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0051] des Pro36[Met (0) 14, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0052] des Pro36[Met (0) 14, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0053] des Pro36[Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0054] des Pro36[Trp (02) 25, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0055] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0056] des Pro36[Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28]毒蜥外泌肽-4(1-39),
- [0057] 其中-Lys6-NH₂基团可以结合于毒蜥外泌肽-4衍生物的C端;
- [0058] 或下述序列的毒蜥外泌肽-4衍生物
- [0059] des Pro36毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂ (AVE0010)
- [0060] H-(Lys) 6-des Pro36[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0061] des Asp28Pro36, Pro37, Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0062] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0063] H-Asn-(Glu) 5des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0064] des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0065] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0066] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38[Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0067] H-(Lys) 6-des Pro36[Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0068] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38[Trp (02) 25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0069] H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38[Trp (02) 25, Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,

- [0070] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0071] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0072] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0073] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0074] H-(Lys) 6-des Pro36[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0075] des Met(0) 14Asp28Pro36,Pro37,Pro38毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0076] H-(Lys) 6-desPro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0077] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0078] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0079] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0080] H-Asn-(Glu) 5des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0081] H-Lys6-des Pro36[Met(0) 14,Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0082] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Trp(02) 25]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0083] H-(Lys) 6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0084] H-Asn-(Glu) 5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-NH₂,
- [0085] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0) 14,Trp(02) 25,Asp28]毒蜥外泌肽-4(1-39)-(Lys) 6-NH₂,
- [0086] 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,
- [0087] 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;
- [0088] 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。
- [0089] 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)。
- [0090] 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)。

[0091] 抗体是球状血浆蛋白质($\sim 150\text{kDa}$),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。

[0092] 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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 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 。

[0096] 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。

[0097] “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)。

[0098] 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。

[0099] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

附图说明

- [0100] 现在将结合附图描述本发明的非限制示例性实施例,在附图中:
- [0101] 图1所示为本发明药物输送装置的俯视图;
- [0102] 图2所示为图1装置诸部件的分解图;
- [0103] 图3所示为图1装置的截面图;
- [0104] 图4所示为图1装置的计量元件的侧视图;
- [0105] 图5所示为图1装置的数字套筒的细节;
- [0106] 图6所示为图1装置细节的截面图;
- [0107] 图7a、图7b所示为图1装置在剂量设定模式和剂量分配模式的截面图;
- [0108] 图8a、图8b所示为图7a、图7b的细节;
- [0109] 图9所示为图1装置的细节;
- [0110] 图10所示为图1装置的药筒保持器弹簧的侧视图;
- [0111] 图11所示为图1装置的细节;
- [0112] 图12a至图12c所示为图1装置复位顺序的截面图;
- [0113] 图13所示为本发明药物输送装置一个替代实施例的细节。

具体实施方式

[0114] 图1以注射笔的形式示出药物输送装置。该装置具有远端(图1中的左端)和近端(图1中的右端)。在图2中示出药物输送装置的组成部件。药物输送装置包括主体或壳体10、药筒保持器20、导螺杆(活塞杆)30、驱动套筒40、螺母50、作为剂量指示器(数字套筒)60的剂量设定元件、按钮70、拨选把手或剂量选择器80、扭转弹簧90、药筒100、计量元件110、离合器片120、离合器弹簧130、支承件140、复位板150和药筒保持器弹簧160。具有针座和针盖的针组装件可以作为附加部件提供,针组装件可以像上文解释的那样进行更换。所有部件都围绕图3所示的机构公共主轴线I同心地定位。

[0115] 壳体10或主体是近端具有增大的直径的大体管状元件。壳体10为液体药剂药筒100和药筒保持器20提供位置,为观察剂量指示器60上的剂量数字和计量元件110提供窗口11a、11b,以及在其外表面上提供用以在轴向上固位剂量选择器80的结构,例如周向凹槽。在另一个实施例中,也可以具有一个大窗口。然后,窗口11a和11b之间的不透明桥接部被透明区域代替。凸缘状或圆柱形的内壁12包括接合活塞杆30的内螺纹。壳体10还具有用于轴向引导计量元件110的至少一个内部轴向取向的槽口等。在图中所示的实施例中,远端设置

有与药筒保持器20部分重叠的轴向延伸带13。图中将壳体10描绘为单个外壳部件。然而，壳体10可以包括两个以上壳体部件，所述两个以上壳体部件可以在装置的组装期间永久地附接到一起。

[0116] 药筒保持器20位于壳体10的远端处并且以可释放的方式附接到壳体10。药筒保持器可以是透明或半透明的部件，其是管状的用以接纳药筒100。药筒保持器20的远端可以设置有用于附接针组件的装置。可以提供可移除的盖(未示出)，用于套在药筒保持器20上，并且可以经由夹持结构固位在壳体10上。药筒保持器20包含可更换的药筒100，并且用于将复位板150的花键齿151与驱动套筒40的花键齿41轴向对准。当药筒保持器20被移除时，触发器弹簧130迫使复位板150(和剂量设定元件60)沿轴向移向远侧方向，使复位板150和驱动套筒40之间的花键齿41和151以及离合器片120和剂量设定元件60之间的花键齿脱离，允许该装置被复位。

[0117] 活塞杆30经花键接口在转向上约束于驱动套筒40。当旋转时，活塞杆30通过其与壳体10形成的螺纹接合相对于壳体10被迫轴向移动。

[0118] 驱动套筒40从与剂量设定元件60形成的接口42、121(经由离合器片120)一直延伸到与复位板150形成的花键齿接口41、151(图6)。这在剂量设定期间向驱动套筒40提供转向约束。当按钮70被按压时，这些花键齿41、151脱离，允许驱动套筒40在驱动弹簧90的作用下旋转，分配设定的剂量。按压按钮70还使得驱动套筒40和剂量设定元件60之间另外的花键离合器43、61接合(图7a)。

[0119] 最后剂量螺母50位于剂量设定元件60和驱动套筒40之间。最后剂量螺母50通过花键接口在转向上约束于剂量设定元件60。当在剂量设定元件60和驱动套筒40之间发生相对旋转(仅在拨选和复位期间)时，最后剂量螺母50通过螺纹接口44相对于驱动套筒40沿螺旋路径移动。

[0120] 剂量设定元件60通过其远端处的夹子被约束于复位板150，在拨选和分配状态下允许旋转，但不允许轴向平移。在进入复位状态时，复位板150和剂量设定元件60向远侧方向轴向移动，使剂量设定元件60和壳体10之间的花键接口62、14接合，防止复位期间旋转(图12a至12c)。如图5所示，剂量设定元件60标记有数字序列，该序列可以通过计量元件110中的开口111(图4)和壳体10中的槽口状窗口11b看见，表示所拨选的药剂剂量。

[0121] 在剂量拨选状态下时，按钮70花键连接于剂量设定元件60。当按钮70被按压以触发分配时，该花键接口断开。

[0122] 剂量选择器80在径向上约束于壳体10，在转向上约束于按钮70。按钮70被按下时通过花键接合在转向上约束于壳体10。

[0123] 驱动弹簧90的一端附接到壳体10，另一端附接到剂量设定元件60。驱动弹簧90在组装时被预先卷绕，使得当机构处于拨选了零数量时，驱动弹簧90施加扭矩到剂量设定元件60。旋转剂量选择器80以设定剂量的动作使剂量设定元件60相对于壳体10旋转，并且对驱动弹簧90进行加载。

[0124] 计量元件110被约束以防止旋转，但是允许经由花键接口相对于壳体10平移。计量元件110在其内表面上具有螺旋形结构112，螺旋形结构112与形成在剂量设定元件60中的螺旋螺纹63接合，使得剂量设定元件60的旋转导致计量元件110的轴向平移。计量元件110上的这些螺旋结构还产生靠着剂量设定元件60中的螺旋切口(螺纹)端部的止挡抵靠部，用

以限制可设置的最小和最大剂量。

[0125] 离合器片120在处于拨选和分配状态时花键连接到剂量设定元件60。在进入复位状态时,剂量设定元件60向远侧方向轴向移动,使该花键接口与离合器片120断开。离合器片120还经由棘轮机构接口42、121联接到驱动套筒40(图7a),该联接发生在轴向抵靠时。棘轮机构在剂量设定元件60和驱动套筒40之间提供与每个剂量增量对应的止动位置,并且在顺时针和逆时针相对旋转期间接合不同的倾斜齿角。

[0126] 驱动套筒40、离合器片120和按钮70的相对轴向位置受到触发器弹簧130的作用的影响,触发器弹簧130向近侧方向对驱动套筒40施加致偏力。在备用位置,这确保按钮70的花键71与剂量设定元件60的花键64接合,并且确保驱动套筒40的齿41与复位板150的齿151接合(图8a、图8b)。

[0127] 支承件140在轴向上约束于活塞杆30并且作用在液体药剂药筒100内的塞子上。

[0128] 复位板150在转向上花键连接到壳体10,并且被触发器弹簧130向远侧方向偏靠于药筒保持器20。复位板150包含:花键齿151,其在装置的拨选期间防止驱动套筒40旋转;夹子,其用以防止剂量设定元件60在拨选和分配状态下进行轴向运动。复位板150夹紧到壳体10中以限制其向近侧方向的运动范围。

[0129] 药筒保持器弹簧160作用在壳体10和药筒100之间,致使药筒100向远侧方向偏。

[0130] 现在将更详细地描述该装置的主要功能。在装置处于如图3所示的备用状态下,剂量设定元件60靠着其与计量元件110形成的零剂量抵靠部定位,并且未按下按钮70。剂量设定元件60上的剂量标记“0”可通过壳体10的窗口11b和计量元件110看到。在装置组装期间预先卷绕多圈的驱动弹簧90将扭矩施加到剂量设定元件60,并由零剂量抵靠部防止旋转。也可以由于与零剂量止挡之间的偏离以及驱动套筒花键齿41的角度偏离而使机构稍微“倒转”。这样做的效果是,当剂量被拨选并且零剂量抵靠部脱离时防止可能的渗漏。

[0131] 用户通过顺时针旋转剂量选择器80来选择可变剂量的液体药剂,这在剂量设定元件60中产生相同的旋转。剂量设定元件60的旋转导致驱动弹簧90的加载,增加了储存在其中的能量。当剂量设定元件60旋转时,计量元件110由于其螺纹接合部63、112而轴向平移,从而显示所拨选的剂量的值。计量元件110在窗口区域111的两侧具有不透明表面(凸缘),所述不透明表面覆盖印制在剂量设定元件60上的、与所拨选的剂量相邻的数字,以确保只有设定的剂量数字对用户可见。

[0132] 除了通常在这种类型的装置上的离散剂量数字显示器之外,该机构的一个特定元素还包括视觉反馈特征。计量元件110的远端产生通过壳体10的小窗口11a的滑尺(如果需要的话,滑尺可以使用在不同螺旋轨道上与剂量设定元件60接合的单独的部件来形成)。当用户设定剂量时,计量元件110轴向平移,所移动的距离与设定的剂量的大小成比例。该特征向用户提供关于所设定剂量大致大小的清楚反馈。自动注射器机构的分配速度可能高于手动注射器装置的分配速度,因此可能无法在分配期间读取数字剂量显示。计量元件110的这个特征在分配期间向用户提供关于分配进度的反馈,而不需要读取剂量数字本身。

[0133] 计量元件110显示可以由不透明的滑动元件显露下面的对比彩色元件形成。作为替代,隐藏部件可以印有粗体(临时)剂量数字或其它标识以提供更精确的分辨率。另外,计量元件110显示模拟剂量设定和分配期间的注射器动作。

[0134] 在设定剂量时,驱动套筒40由于其花键齿41与复位板150接合而被防止旋转,而离

合器片120由于其花键齿122与剂量设定元件60的齿65接合而旋转(图8a、8b)。因此,相对旋转必然通过棘轮机构接口121、42发生在离合器片120和驱动器套筒40之间。

[0135] 使剂量选择器80旋转所需的用户扭矩是卷紧驱动弹簧90所需的扭矩以及超越棘轮结构所需的扭矩的总和。触发器弹簧130设计成向棘轮结构提供轴向力,并致使离合器片120偏向于位于驱动套筒40上。该轴向负载用于维持离合器片120和驱动套筒40的棘轮齿接合。在剂量设定方向上超越棘轮机构所需的扭矩是触发器弹簧130施加的轴向负载、棘轮机构的顺时针斜坡角、配合表面之间的摩擦系数和棘轮结构的平均半径的函数。

[0136] 当用户使剂量选择器80旋转足以使机构增加1个增量时,离合器片120相对于驱动套筒40旋转过1个棘轮齿121、42。此时,棘轮齿重新接合到下一个制动位置。可听见的喀达声通过棘轮机构重新接合产生,可触知的反馈通过所需扭矩输入的变化提供。

[0137] 剂量设定元件60和驱动套筒40的相对旋转导致最后剂量螺母50沿其螺纹路径朝着驱动套筒40上其最后剂量抵靠部行进。

[0138] 在没有对剂量选择器80施加用户扭矩的情况下,现在仅通过离合器片120和驱动套筒40之间的棘轮机构接合部121和42,防止剂量设定元件60在驱动弹簧90的作用下回转。沿逆时针方向超越棘轮机构121、42所需的扭矩是触发器弹簧130施加的轴向负载、棘轮机构的逆时针斜坡角、配合表面之间的摩擦系数和棘轮结构的平均半径的函数。超越棘轮所需的扭矩必须大于驱动弹簧90施加到剂量设定元件60(并且因此施加到离合器片120)的扭矩。因此,棘轮机构斜坡角度在逆时针方向上增加,以确保这种情况,同时确保拨选扭矩可接受地低。

[0139] 用户现在可以选择通过继续沿顺时针方向旋转剂量选择器80来增加所选择的剂量。对于每个剂量增量,重复超越剂量设定元件60和驱动套筒40之间的棘轮机构接口121、42的过程。对于每个剂量增量,额外的能量存储在驱动弹簧90内,并且通过棘轮齿的重新接合为所拨选的每个增量提供听觉和触觉反馈。旋转剂量选择器80所需的扭矩随着卷紧驱动弹簧90所需的扭矩的增加而增加。因此,沿逆时针方向超越棘轮所需的扭矩必须大于达到最大剂量时由驱动弹簧90施加到剂量设定元件60的扭矩。

[0140] 如果用户继续增加所选择的剂量直到达到最大剂量限度,则剂量设定元件60与其在计量元件110上的最大剂量抵靠部(图4和图5)相接合。这防止剂量设定元件60、离合器片120和剂量选择器80进一步旋转。

[0141] 取决于机构(药筒)已经输送了多少增量(计数),在选择剂量期间,最后剂量螺母50可以接触其与驱动套筒40形成的最后剂量抵靠部。该抵靠部防止剂量设定元件60和驱动套筒40之间进一步相对旋转,因此限制了可以选择的剂量。最后剂量螺母50的位置由每次用户设定了剂量时在剂量设定元件60和驱动套筒40之间累积起来的相对旋转总数决定。

[0142] 在所述机构处于已经选择了剂量的状态下,用户能够从该剂量中取消选择任何数量的增量(剂量校正)。用户通过沿逆时针方向旋转剂量选择器80来取消或减小剂量。用户施加到剂量选择器80的扭矩,与由驱动弹簧90施加的扭矩相结合,足以沿逆时针方向超越离合器片120和驱动套筒40之间的棘轮机构121、42。当棘轮机构被超越时,在剂量设定元件60中发生逆时针旋转(经由离合器片120),使剂量设定元件60朝零剂量位置返回,并且使驱动弹簧90松展。剂量设定元件60和驱动套筒40之间的相对旋转导致最后剂量螺母50沿着其螺旋路径返回,远离最后剂量抵靠部。

[0143] 在所述机构处于剂量已经被选择的状态下,用户能够启动机构以开始输送剂量。剂量的输送通过用户轴向按压按钮70来启动。

[0144] 当按下按钮70时,按钮70和剂量设定元件60之间的花键64、71脱离,使按钮70和剂量选择器80与输送机构在转向上断开。按钮70上的花键71还与壳体10上的花键15接合(使得剂量选择器80和按钮70在分配期间不旋转,参见图8a和图8b)。按钮70的力经离合器片120作用在驱动套筒40上,驱动套筒40轴向行进,断开与复位板150的花键接合,允许驱动套筒40旋转。作用在离合器片120到驱动套筒40的棘轮机构的力,通过触发器弹簧130的压缩而增加,使得这些部件经由剂量设定元件60在驱动弹簧90的驱动下一起旋转,而不是超越棘轮机构121、42。驱动套筒40的旋转引起活塞杆30由于二者花键接合而旋转,活塞杆30于是由于其螺纹接合于壳体10而前进。剂量设定元件60的旋转还引起计量元件110轴向跨移回其零位置,由此零剂量抵靠部停止该机构。在分配期间,如果按钮70的力在分配过程中中途移除,则驱动套筒40和剂量设定元件60之间另外的花键接口43、61接合,以阻止剂量设定元件60自由旋转,这时离合器片120到驱动套筒40的棘轮机构可以在驱动套筒40重新建立其与复位板150花键之间的旋转接合之前暂时卸载。

[0145] 剂量分配期间的触觉反馈是通过集成于按钮70中的柔性悬臂喀哒发声器臂72提供的(图9)。柔性悬臂喀哒发声器臂72在径向上与剂量设定元件60上的棘轮结构66结合。在分配期间,当剂量设定元件60旋转并且按钮70在转向上联接到壳体10时,结构66与喀达发声器臂72相互作用以随着每个剂量增量(剂量计数)的输送产生可听见的喀哒声。

[0146] 当用户继续按下按钮70时,通过上述的机械相互作用继续输送剂量。如果用户释放按钮70,则触发器弹簧130经由驱动套筒40和离合器片120使按钮70返回到其备用位置,驱动套筒40经由离合器齿41、151在转向上约束于复位板,并且剂量的输送停止。

[0147] 在输送剂量期间,驱动套筒40和剂量设定元件60一起旋转,使得在最后剂量螺母50中不发生相对运动。因此,最后剂量螺母50仅在拨选(和复位)期间沿着驱动套筒40轴向行进。

[0148] 一旦通过剂量设定元件60返回到零剂量抵靠部停止剂量的输送,用户就可以释放按钮70,释放按钮70将使驱动套筒40的花键齿41、151与复位板150重新接合。机构现在返回至备用状态。

[0149] 该机构还包括药筒保持器弹簧160,该药筒保持器弹簧160作用在药筒100的后表面(边缘)上,致使其向远侧方向偏。这有助于剂量准确度,因为这样做确保了药筒100总是被向远侧偏,消除了药筒100长度的公差影响以及当将针装配到装置上时药筒100向近侧移动的可能性。在所示的实施例中,药筒保持器弹簧160由波形弹簧部件组成,但它也可以是任何弹簧装置。

[0150] 可以将驱动套筒40或复位板150任一者上的花键齿41、151倾斜,使得当释放按钮70时,花键齿的重新接合使驱动套筒40稍微倒转,从而消除了剂量设定元件60到计量元件110零剂量止挡抵靠部的接合。这补偿了机构中间隙(例如由于公差造成的)的影响,否则当拨选装置获取随后剂量时,可能会导致活塞杆30轻微前进并分配药物(由于剂量设定元件60零剂量止挡不再控制机构,而是控制返回到驱动套筒40和壳体10之间的花键)。

[0151] 为了使机构复位,用户首先拧开药筒保持器20,允许触发器弹簧130将复位板150(以及因此剂量设定元件60)向远侧方向轴向移动(图12a)。该轴向移动足以断开复位板150

和驱动套筒40之间的花键41、151以及离合器片120和剂量设定元件60之间的花键122、65。还消除来了自触发器弹簧130的一些压缩。同时，在剂量设定元件60和壳体10上的花键齿14、62之间进行接合，以便在转向上锁定剂量设定元件60。这确保了如果已经拨选了剂量，则驱动弹簧90在复位操作期间不能将剂量设定元件60返回到其零位置。剂量设定元件60和按钮70之间的花键接口64、71保持接合，从而防止按钮70在复位状态下旋转。

[0152] 然后，用户可以将新药筒100装配到药筒保持器20中，并将支承件140和活塞杆30推回到该机构中。当活塞杆30返回机构中时，由于壳体10的螺纹接口而在活塞杆30中产生旋转。该活塞杆30的旋转使得驱动套筒40由于二者花键接口而旋转，其作用是使最后剂量螺母50朝其起始位置反转。

[0153] 在复位即将结束时，药筒保持器20接触壳体10，此时，支承件140、活塞杆30和最后剂量螺母50已达到完全复位位置。然后，药筒保持器20纯旋转到锁定位置，用于使复位板150(以及因此使剂量设定元件60)向近侧方向移动，与驱动套筒40和离合器片120重新花键接合。

[0154] 在如上所述的当前实施例中，在装置的复位状态下按下按钮70将导致驱动套筒40和复位板150之间的花键41、151重新接合，从而防止任何进一步动作来使装置复位，直到按钮70被释放为止。

[0155] 这可以通过控制花键接口的相对旋转位置来防止，使得在复位状态下，当剂量设定元件60在转向上锁定到壳体10时，剂量设定元件60使按钮70旋转，使得花键71在轴向上抵靠壳体花键15，因此按钮70不能轴向移动(图13)。

[0156] 附图标记：

[0157]	10壳体	11a、11b开口(窗口,孔)
[0158]	12凸缘状内壁	13带
[0159]	14花键	15花键
[0160]	20药筒保持器	30活塞杆(导螺杆)
[0161]	31外螺纹	40驱动套筒
[0162]	41齿	42棘轮齿
[0163]	43花键	44螺纹
[0164]	50螺母(最后剂量螺母)	60剂量设定元件(数字套筒、剂量指示器)
[0165]	61花键	62花键
[0166]	63螺纹	64花键
[0167]	65齿	66棘轮机构
[0168]	70按钮	71花键
[0169]	72喀哒发声器臂	80剂量选择器
[0170]	90扭转弹簧	100药筒
[0171]	110计量元件	111开口(窗口,孔)
[0172]	112螺旋结构	120离合器片(离合器元件)
[0173]	121棘轮齿	122齿
[0174]	130离合器弹簧(触发器弹簧)	140支承件
[0175]	150复位板(复位元件)	151花键

[0176] 160药筒保持器弹簧

I纵向轴线

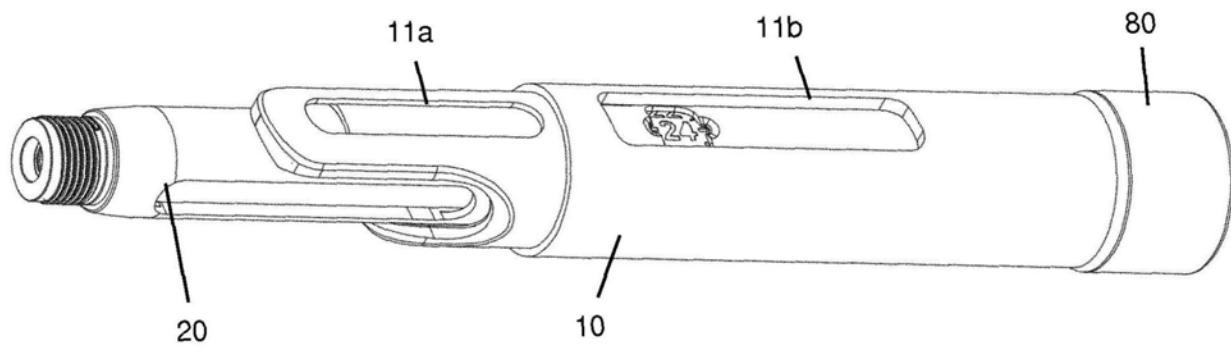


图1

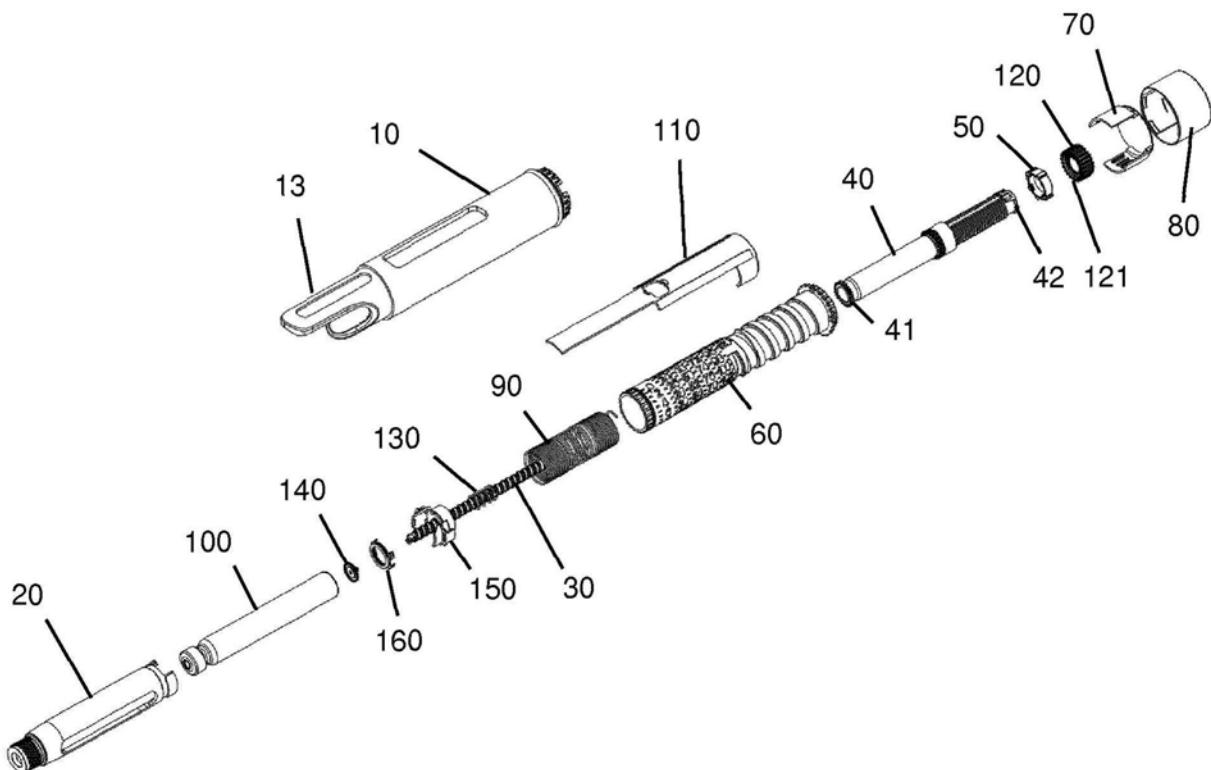


图2

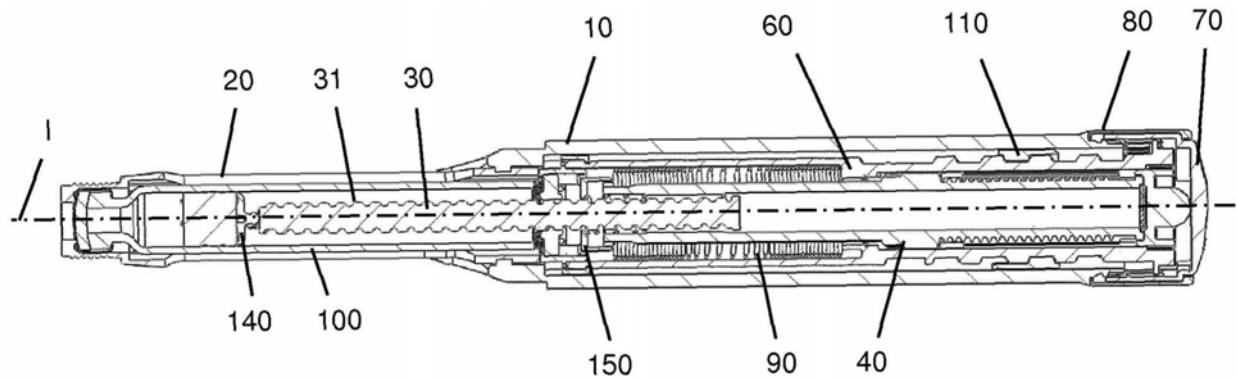


图3

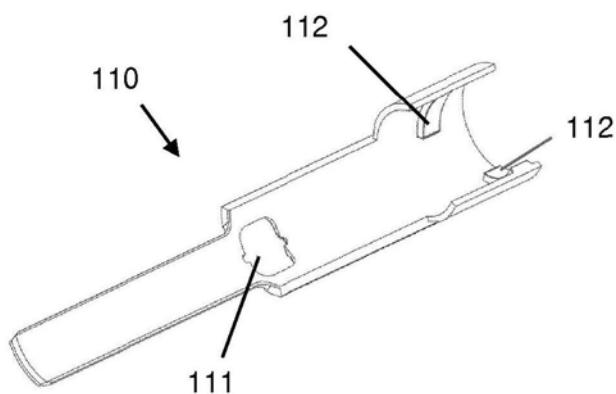


图4

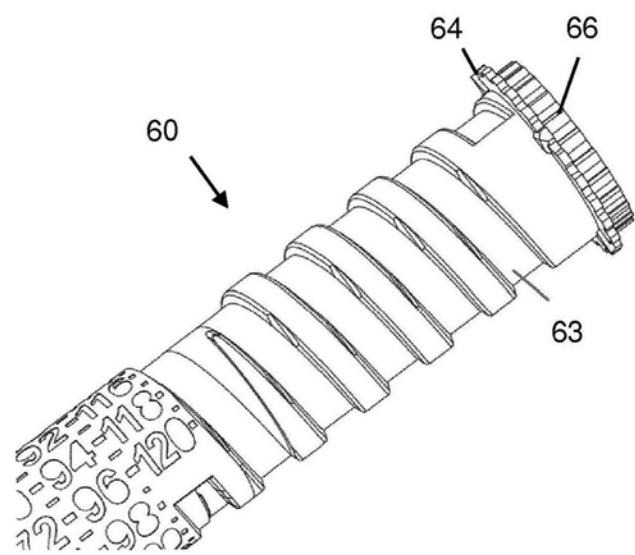


图5

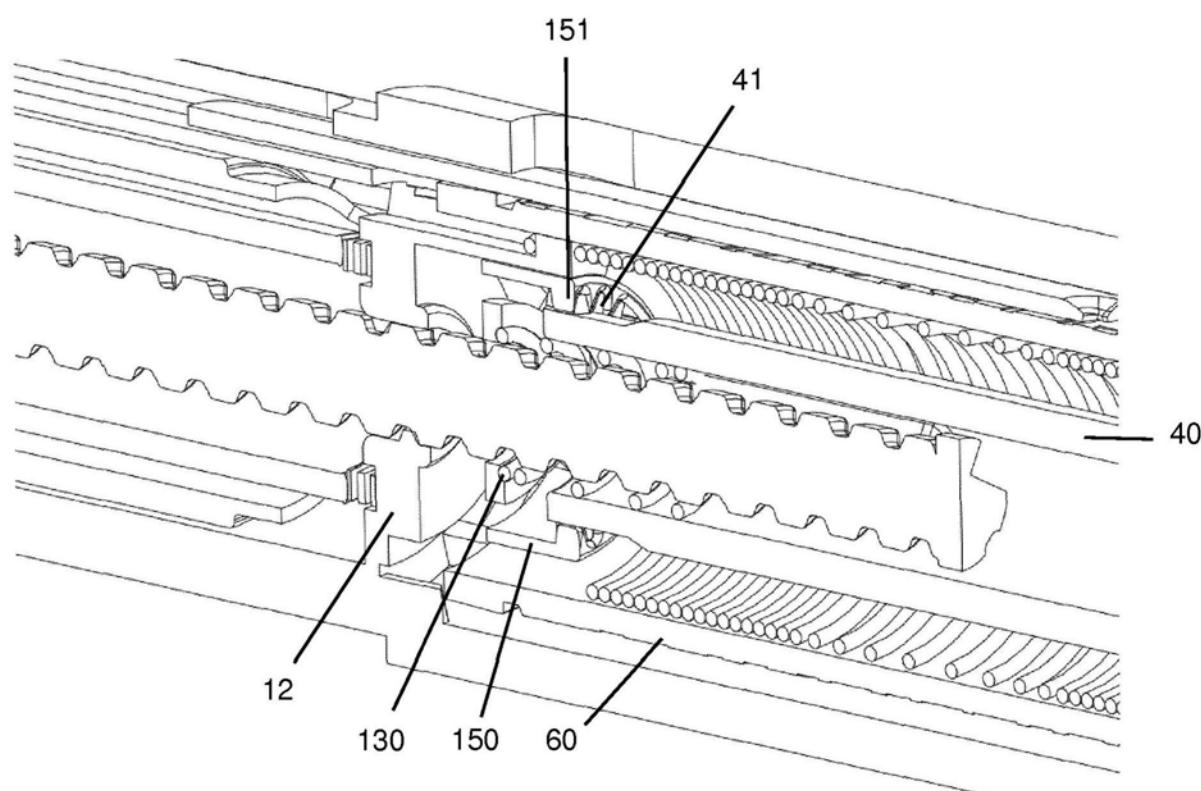


图6

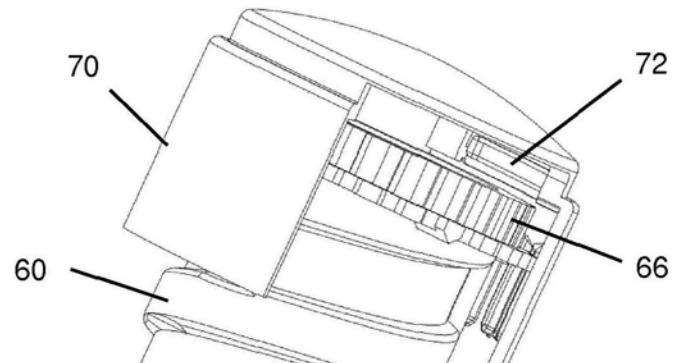


图9

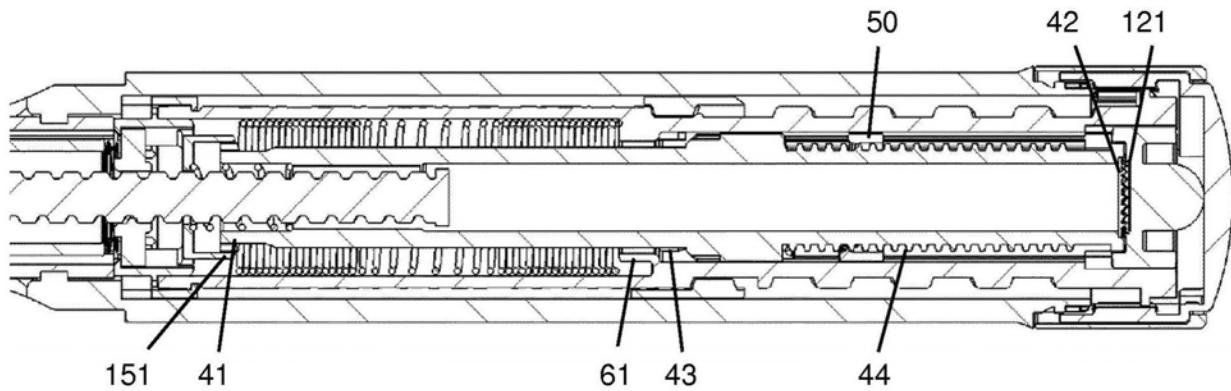


图7a

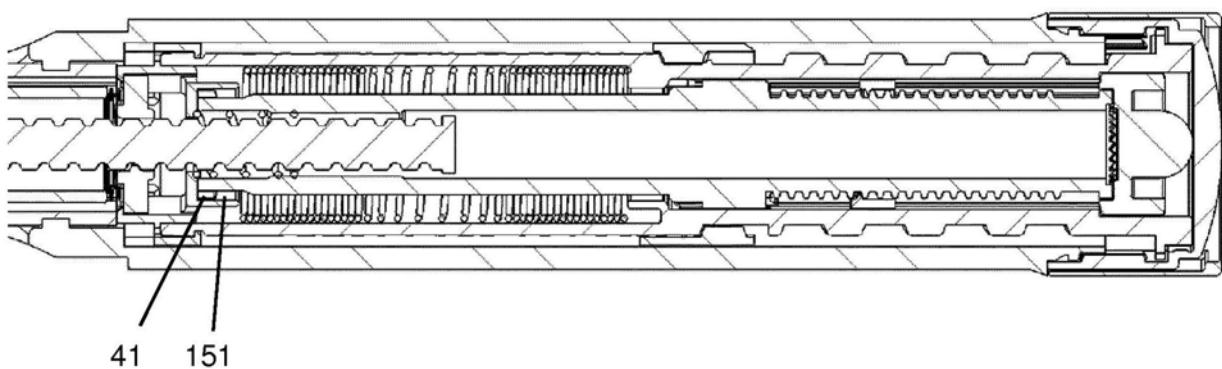


图7b

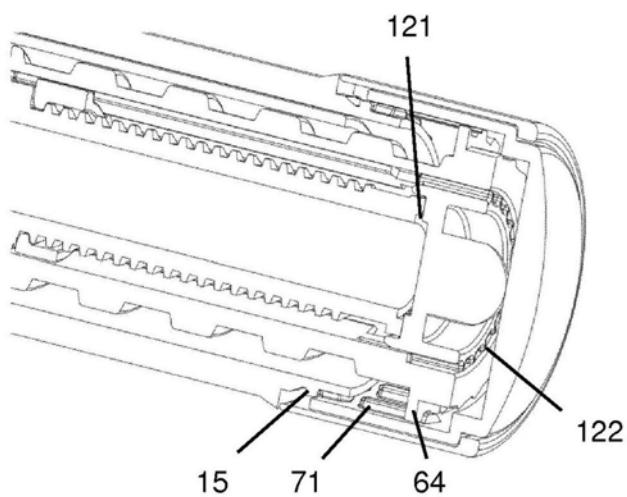


图8a

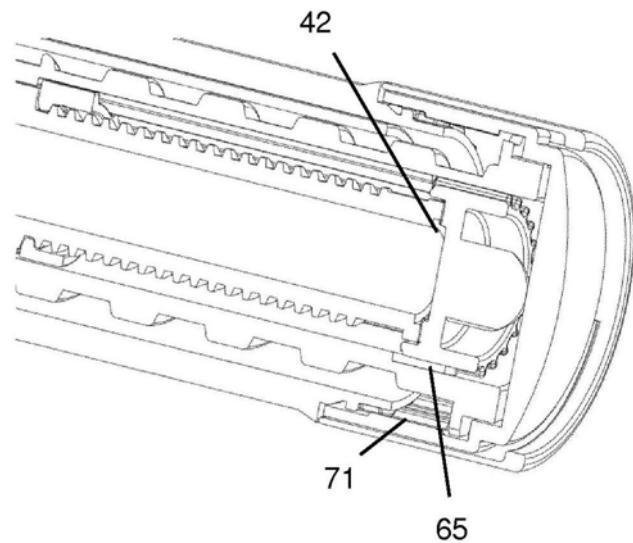


图8b

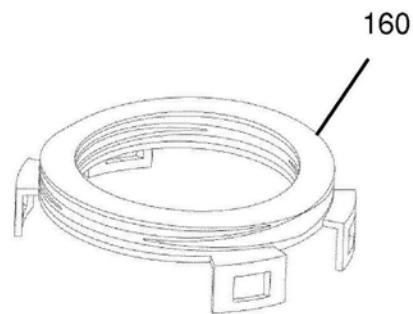


图10

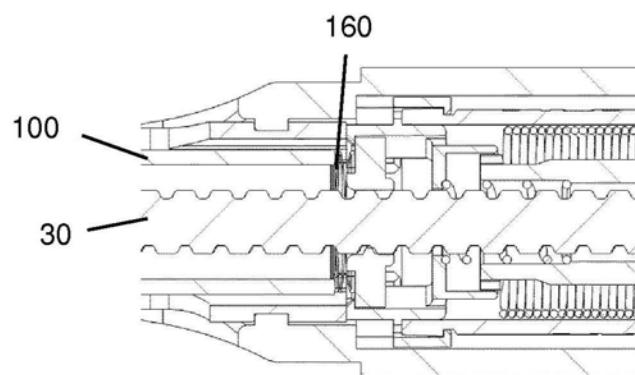


图11

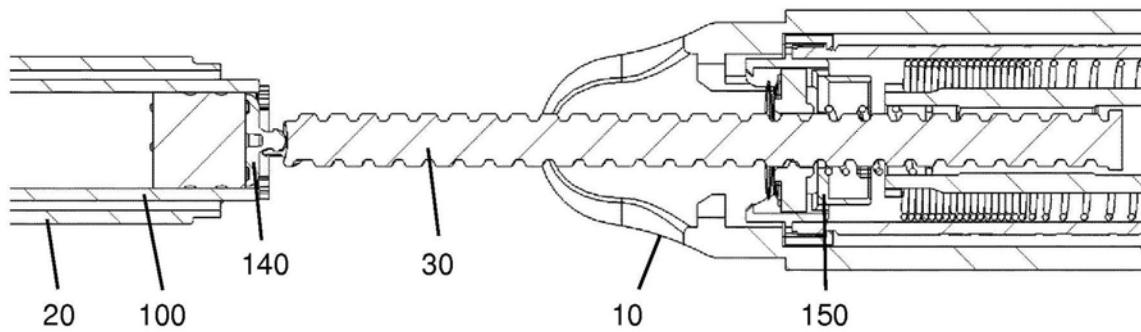


图12a

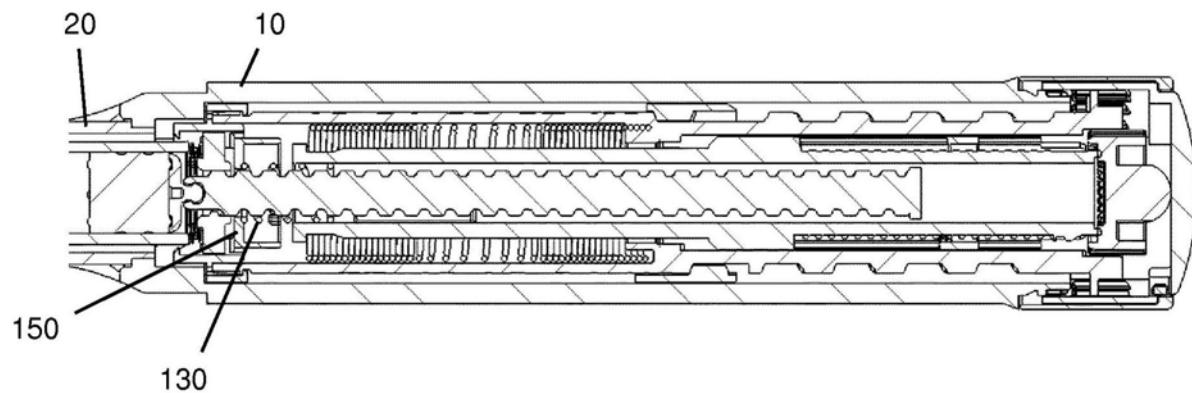


图12b

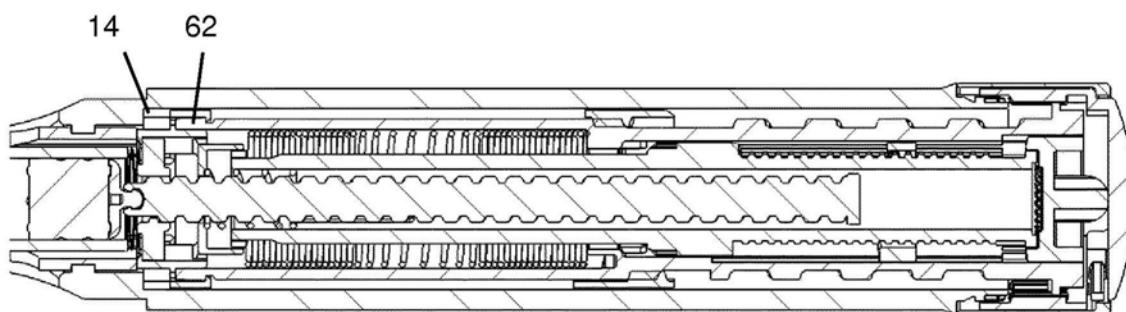


图12c

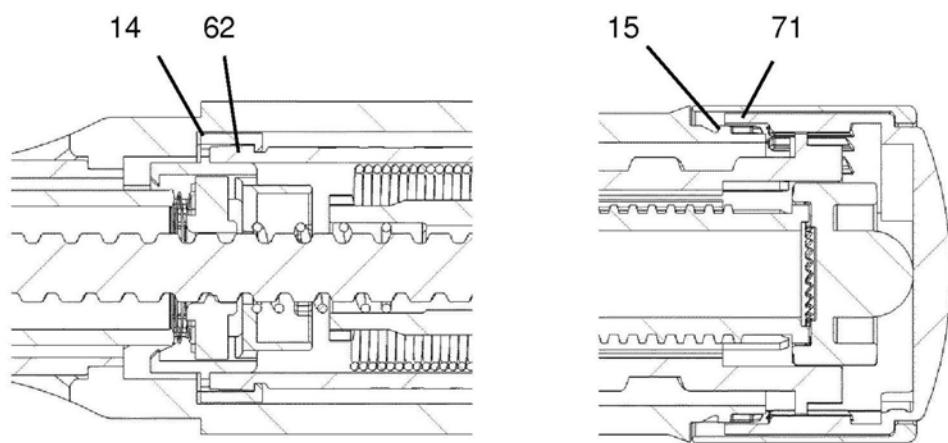


图13